

**Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян**

*Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького МЗ Украины, 83003 Донецк*

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕСВЕРАТРОЛА, ВИТАМИНОВ *D* И *E* ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ (обзор литературы)**

Рассмотрены современные представления о благоприятных плейотропных влияниях ресвератрола, витаминов *D* и *E* на различные органы и системы организма в постменопаузальный период. Ресвератрол — вещество растительного происхождения, обладающее выраженной фитоэстрогенной активностью, компенсирующей недостаток эстрогенов в период менопаузы. Витамины *D*<sub>3</sub> и *E*, обладая протективным действием в отношении развития и прогрессирования остеопороза, сердечно-сосудистой и онкологической патологии, эндокринных и иммунных нарушений и др., особенно актуальны для женщин постменопаузального возраста.

**Ключевые слова:** ресвератрол, витамин *D*, витамин *E*, постменопауза

Менопауза — это закономерный связанный с возрастом период у женщины после полного прекращения менструаций. Ключевым механизмом формирования изменений состояния здоровья женщины в менопаузу является снижение функции яичников и развитие вследствие этого дефицита эстрогеновых гормонов. Естественная менопауза обычно наступает в возрасте от 45 до 55 лет. Однако она может появиться раньше (в 40–45 лет, ранняя менопауза) или позже (старше 55 лет, поздняя менопауза).

У части женщин менопауза протекает бессимптомно, физиологически не отражаясь на работоспособности, эмоциональном состоянии, здоровье. В большинстве же случаев прекращение менструаций сопровождается появлением ряда изменений состояния здоровья женщины,

развитием патологических симптомов. Несомненно, менопауза не является, собственно, заболеванием, однако те физиологические изменения (в первую очередь эндокринные и иммунные), которые происходят в организме женщины, способствуют развитию широкого спектра патологических состояний или прогрессированию уже имеющихся заболеваний. Более того, отмечается неуклонный рост частоты опосредованной менопаузой заболеваемости.

Возрастные изменения, происходящие в менопаузу, сопровождаются изменением настроения, приливами жара, нарушением сна. Кожа теряет эластичность и упругость, становится тонкой и сухой. Появляются глубокие морщинки, поседение волос. Меняется фигура, значительно увеличивается вес и нарушается осанка. У женщин снижается тонус мышц, уменьшаются размеры и появляется дряблость молочных желёз. Снижение полового влечения в менопаузу, сухость слизистой половых путей могут сопровождаться опущением внутренних половых органов, учащением мочеиспускания, периодическим недержанием мочи. В период менопаузы у женщин существенно возрастает угроза возникновения остеопороза, ожирения, сахарного диабета, атеросклероза, заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, метаболического синдрома и т. д.

Необходимо отметить, что в связи с увеличением средней продолжительности жизни в большинстве развитых стран значительно повышается доля женщин в постменопаузе, поэтому актуальность медико-социальной реабилитации таких пациенток с каждым годом возрастает. В связи с этим ведущие гинекологи, эндокринологи, кардиологи, травматологи и другие специалисты уделяют пристальное внимание проблемам здоровья женщин менопаузального периода, разрабатывают методики, которые улучшат качество жизни пациенток в период постменопаузы.

### **Дефицит эстрогенов — ключевой фактор развития постменопаузальных нарушений у женщин**

Основной причиной развития физиологических и патологических изменений у женщин в менопаузу является дефицит эстрогенов. Эстрогены (*E*) — это общее собирательное название подкласса стероидных гормонов, производимых в основном фолликулярным аппаратом яичников у женщин [1]. Из различных биологических жидкостей организма человека выделено более 30 видов *E*, наиболее значимыми из которых являются эстрадиол (17- $\beta$ -эстрадиол, *E*<sub>2</sub>), эстрон (*E*<sub>1</sub>) и эстриол (*E*<sub>3</sub>). Интенсивность продукции *E* в женском организме изменяется в зависимости от фазы менструального цикла и существенно угасает в постменопаузальный период. Эстрогены, основным из которых является эстрадиол, представляют собой мультифункциональные гормоны, оказывающие многогранное и выраженное воздействие на различные органы и системы организма человека. Регуляция вышеуказанными гормонами различных клеток-мишеней осуществляется опосредованно через внутриклеточные эстрогеновые рецепторы двух типов — альфа

( $ER-\alpha$ ) и бета ( $ER-\beta$ ), открытие которых сыграло важную роль в нашем понимании того, как  $E$  проявляют различные физиологические эффекты.

$ER-\alpha$  и  $ER-\beta$  относят к суперсемейству нуклеарных рецепторов, в группу которых включают также андрогеновые, прогестинные, глюко- и минералокортикоидные рецепторы и др. [26]. Согласно концепции ядерной локализации, стероидные гормоны, в том числе и эстрогеновые, преимущественно располагаются в клеточном ядре. Эффекты данных рецепторов осуществляются путем образования гормон-рецепторных комплексов, которые активируют гены-мишени и инициируют процессы транскрипции соответствующих факторов. Благодаря нуклеарным рецепторам происходит регуляция важных биологических процессов, в том числе нормального развития различных органов и обеспечение ими соответствующих функций.

Значительно меньшее количество эстрогеновых рецепторов локализовано вне клеточного ядра — в цитоплазме и плазматической мембране клеток. Их биологическая роль также существенна. Именно с ними связывают быструю передачу сигналов внутрь клетки и быстрое развитие эффектов гормонов [14].

Эстрогеновые рецепторы выявлены в клетках органов мочеполовой системы (яичники, матка, влагалище, молочные железы, яички и др.), благодаря чему  $E$ , оказывая влияние на женские половые органы, обеспечивают их репродуктивную функцию. Помимо главенствующей роли вышеуказанных гормонов в развитии половых признаков и поддержании детородной функции женщины  $E$  также напрямую или опосредованно участвуют и во многих других физиологических и патофизиологических процессах [18]. Эти эффекты обусловлены наличием рецепторов  $ER-\alpha$  и  $ER-\beta$  в костной, жировой тканях, печени, легких, коже, поджелудочной железе, почках, кишечнике, мочевом пузыре, гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках, коре головного мозга, мозжечке и т. д. [33].

В связи с этим от продукции  $E$  зависят углеводный, липидный и минеральный обмены, гормональный статус и тонус сердечно-сосудистой системы [8, 14, 20, 23, 25]. Эстрогены влияют на процессы кроветворения и свертывания крови, кровяное давление, обладают антисклеротическим действием [1]. Установленное участие  $E$  в регуляции врожденного [15] и адаптивного [2] иммунитета обеспечивается наличием вышеуказанных рецепторов в центральных органах иммунной системы (костном мозге и тимусе) и иммунокомпетентных клетках (макрофаги,  $T$ - и  $B$ -лимфоциты). Наряду с широкой представленностью  $ER-\alpha$  и  $ER-\beta$  в различных клетках (возможно, даже всех тканей организма человека), тем не менее, их экспрессия наиболее выражена в репродуктивных органах.

Исходя из вышеизложенного, становятся объяснимыми выявленные ассоциации между нарушением продукции  $E$  (в частности, снижением их уровней) и развитием патофизиологических процессов, формированием широкого спектра заболеваний. Основными из них явля-

ются остеопороз, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, эндокринные расстройства, ожирение, сахарный диабет, аутоиммунная патология, метаболический синдром.

В связи с вышеизложенным основным методом лечения климактерических расстройств у женщин является назначение заместительной гормональной терапии, предполагающей использование как средств природного происхождения, так и синтетических препаратов эстрогенного действия. Несомненно, данная терапия обладает высокой эффективностью. Однако необходимо отметить, что массовое применение вышеуказанных гормональных препаратов становится поводом для всл возрастающих дискуссий ввиду побочных действий и потенциальных рисков при их длительном применении [27].

Поэтому в качестве альтернативы специалисты все чаще рекомендуют использовать фитоэстрогены, растительные препараты, которые идентичны по своему действию гормональным [16]. Подобно гормонам, фитоэстрогены также способны связываться с рецепторами *ER-α* и *ER-β*, восполняя дефицит гормонов и вызывая соответствующие физиологические эффекты. Однако, в отличие от гормональных препаратов, растительные средства действуют на организм женщины более мягко и, что очень важно, лишены нежелательных побочных эффектов и осложнений.

#### **Биологические эффекты ресвератрола**

Ресвератрол (транс-ресвератрол, транс-3,4,5-тригидроксистилен) является фитоэстрогеном. Это фитоалексин, который синтезируется в некоторых растениях (сосна, виноград, арахис, корни горца гребенчатого и др.) для собственной защиты от неблагоприятных воздействий, в том числе плохого климата, насекомых, плесени, бактерий и т. д. [30]. Следует отметить, что научные исследования последних лет демонстрируют обширные положительные влияния ресвератрола и на организм человека, в том числе на его способность корректировать, нормализовать физиологические процессы у женщин в постменопаузу.

Несомненно, обладая свойствами фитоэстрогена, ресвератрол значительно повышает качество жизни женщин в период менопаузы, приводя к устранению или снижению интенсивности жалоб, характерных для этого климактерического периода. Назначение ресвератрола обуславливает статистически значимое уменьшение у женщин таких климактерических проявлений, как приливы жара, проблемы со сном, нарушение настроения (депрессия, раздражительность и т. д.), дискомфорт в области сердца и др.

Проведя анализ научной литературы, *У. О. Хие* и соавт. [35] отмечают такие биологические свойства ресвератрола:

- противовоспалительная активность,
- противотромбозная активность,
- антиоксидантная активность,
- эстрогеновая активность,
- антибактериальная и фунгальная активность,

- модуляция углеводного и липидного метаболизма,
- кардио-васкулярная защита,
- противораковая активность.

**Модуляция углеводного и липидного обменов.** Полученные к настоящему времени данные демонстрируют профилактические свойства ресвератрола по отношению к развитию ожирения и сахарного диабета II типа в постменопаузальный период. Многочисленные исследования в экспериментах на животных и в клинической практике свидетельствуют о благоприятном влиянии фитопрепарата на углеводный и липидный обмен, а также о его способности снижать риск развития неалкогольного стеатогепатита, основными причинами которого являются сахарный диабет и ожирение [17].

*A. S. Majumdar* и соавт. [22] провели двустороннюю овариоэктомию у крыс и изучили потенциальные свойства ресвератрола как в отдельности, так и в комбинации с мелатонином для предупреждения ожирения и метаболических нарушений. Результаты эксперимента показали, что овариоэктомия вызывала увеличение массы тела, повышение уровней в сыворотке крови глюкозы, холестерина, триглицеридов и свободных жирных кислот. Нарушения вышеуказанных показателей еще больше усугублялись назначением подопытным крысам фруктозной диеты. Прием крысами ресвератрола сопровождался снижением изучаемых биохимических параметров, уменьшением гипертрофии адипоцитов в жировой ткани и инфильтрации макрофагов в печени.

Ключевым механизмом противодиабетических эффектов ресвератрола, вероятно, является его способность стимулировать активность аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы, что способствует уменьшению накопления жира, повышению чувствительности к инсулину, увеличению количественных и качественных значений показателей митохондрий, возрастанию физической выносливости [10].

Кроме того, известно, что мезенхимальные стволовые клетки являются предшественниками как для адипоцитов, так и для остеобластов; поэтому между этими двумя видами клеток в костном мозге существует определенная обратная зависимость [7]. Установлено, что прием ресвератрола способствует уменьшению числа и размеров адипоцитов, увеличению количества и функциональной активности остеобластов [29]. Вследствие этого замедляются процессы ожирения и стимулируется остеогенез, что имеет очень важное значение для здоровья женщин постменопаузального периода.

**Кардио-васкулярные, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты ресвератрола.** К настоящему времени многочисленные данные литературы свидетельствуют о защитных эффектах ресвератрола в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Ресвератрол стимулирует эндотелийзависимую релаксацию, вызывает вазодилатацию, снижает артериальное давление и, как следствие, предотвращает гипертрофию сердца за счет снижения гемодинамической нагрузки. Есть доказательства того, что ресвератрол может действовать непосредственно на

кардиомиоциты, подавляя их гипертрофический рост, а также вызывать антиатеросклерогенный и противотромбозный эффекты.

По всей видимости, ресвератрол обладает плейотропными механизмами действия на сердечно-сосудистую систему. Наиболее изученным механизмом является способность ресвератрола регулировать эту систему благодаря активирующему воздействию на аденозинмонофосфатактивируемую протеинкиназу. Кроме того, ресвератрол является мощным антиоксидантом, он обуславливает снижение оксидативного стресса, увеличивает продукцию и биодоступность оксида азота, подавляет агрегацию тромбоцитов.

Немаловажным в патогенезе сердечно-сосудистых расстройств является воспалительный компонент, угнетение развития которого также характерно ресвератролу. Так, *J. C. Nwachukwu* и соавт. [28] установили, что ресвератрол снижает синтез основных провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6), участвующих в патогенезе как сердечно-сосудистых заболеваний, так и других характерных для постменопаузы патологических процессов, в том числе остеопороза и сахарного диабета.

**Противоопухолевое действие ресвератрола.** Показано, что ресвератрол обладает антиканцерогенным действием, снижая риск развития рака и его прогрессии [35]. На моделях *in vitro* и в экспериментах у мышей показано, что ресвератрол оказывает тормозящее действие на рост различных опухолей. При этом даже ежедневный прием высоких доз ресвератрола не вызывает какого бы то ни было значительного токсичного действия. Кроме того, обнаружено, что ресвератрол обладает свойством индуцировать апоптоз опухолевых клеток. Молекулярные механизмы противоопухолевого действия ресвератрола обусловлены его способностью на молекулярном и генетическом уровне модулировать экспрессию и/или активность ряда транскрипционных факторов (*AhR*, *Nrf2*, *p53*, *FoxO*, *NF-κB*, *ATF3*), которые участвуют в процессах канцерогенеза [34]. Вследствие этого ресвератрол обеспечивает подавление опухолей и канцерогенеза в пробирке и в естественных условиях, сенсбилизацию раковых клеток к торможению роста медикаментозными средствами, а также минимизацию негативных последствий, связанных с обычными методами лечения.

**Остеогенные эффекты ресвератрола.** В последние годы существенно возрос интерес к изучению потенциала фитоэстрогенов (в том числе ресвератрола) для предупреждения и лечения связанной с постменопаузой потери костной массы. Установлено, что ресвератрол обладает остеогенными и остеоиндуктивными свойствами, способен положительно влиять на метаболизм костных клеток, стимулировать ремоделирование костной ткани [27]. Исходя из полученных к настоящему времени результатов исследований, вышеуказанные свойства ресвератрола в основном обусловлены его непосредственным связыванием с эстрогеновыми рецепторами *ER-α* и *ER-β*, активация которых в остеобластах и остеокластах благоприятно отражается на метаболизме костной ткани.

Еще в 2001 г. *S. Bord* и соавт. [6] с помощью иммуногистохимического анализа выявили присутствие эстрогеновых рецепторов *ER-α* и

*ER-β* как в остеобластах, так и остеокластах, а В. В. Поворознюк и соавт. [4] представили сведения о прямых транскрипционных мишенях *ER-α* и *ER-β* в костных клетках. Показано, что связывание эстрогеновых рецепторов приводит к активации в остеобластах десятков генов, которые детерминируют факторы, участвующие в регуляции пролиферации и дифференцировки как вышеуказанных клеток, так и остеокластов. В результате этого повышается синтез остеобластами молекул *FasL*, щелочной фосфатазы, *Bcl-2*, *OPG*, *Rbbp1*, *BMP-2*, *IGFBP4*, *ER-α*, *TGF-β3*, которые обладают антирезорбтивными эффектами. Так, показано, что экспрессируемый *Fas*-лиганд (*FasL*) в конечном итоге индуцирует апоптоз остеокластов. Щелочная фосфатаза является маркером ранней дифференцировки остеобластов и играет важную роль в минерализации кости. Кроме того, активация остеобластов зависит от уровня ретинобластомсвязывающего белка 1 (*Rbbp1*). Выявленные стимулирующие свойства костного морфогенного белка (*BMP*) в отношении остеобластов уже позволяют использовать назначение его рекомбинантной формы для усиления костеобразования и предотвращения остеопороза. *IGFBP4* (белок 4 типа, связывающий инсулиноподобные факторы роста) является важным функциональным промотором остеобластов человека.

Индукция антиапоптозных белков *Bcl-xL* и *Bcl-2* предотвращает запрограммированную гибель остеобластов и остеоцитов. Остеопротегерин (*OPG*), являясь ловушкой для молекул *RANK*, снижает интенсивность взаимодействий *RANK-RANKL* и за счет этого предупреждает активацию остеокластов [3]. Трансформирующий ростовой фактор бета 3 (*TGF-β3*), также предотвращает костную резорбцию путем ингибирования дифференцировки остеокластов. Кроме того, активация рецептора *ER-α* повышает продукцию остеобластами как щелочной фосфатазы, так и инсулиноподобного фактора роста-I (*IGF-I*), коллагена I типа, остеокальцина, которые непосредственно отражают активность костеобразования.

Активация эстрогеновых рецепторов остеокластов приводит к снижению синтеза тартратустойчивой кислой фосфатазы (*TRAP*), рецептора к интерлейкину-1 (*IL-1RI*), катепсинов *K*, *B*, *L*. Все эти молекулы играют важную роль в обеспечении резорбции костной ткани, усилении дифференцировки и увеличении активности остеокластов. Так, из описанных к настоящему времени типов катепсина (*B*, *C*, *F*, *H*, *K*, *L*, *O*, *S*, *V*, *X*, *W*) в семействе цистеиновых протеаз катепсин *K* является основным протеолитическим ферментом остеокластов, участвующим в процессе деградации коллагенового матрикса кости. Фактически, этот белок, синтезируемый в наибольшем количестве активными остеокластами, играет ключевую роль в процессе резорбции костной ткани. Рецептор *IL-1* типа I (*IL-1RI*), который является мишенью провоспалительного цитокина *IL-1*, играет важную роль в процессах костеобразования в норме и при патологии, индуцируя остеокластогенез и резорбцию костной ткани [3].

Таким образом, очевидно, что активация эстрогеновых рецепторов как гормонами, так и фитоэстрогенами (в том числе ресвератролом)

приводит, с одной стороны, к повышению функциональной активности остеобластов и остеоцитов, а с другой — к ингибированию остеокластогенеза и увеличению апоптоза остеокластов. Эти свойства лигандов эстрогеновых рецепторов в конечном итоге и определяют их протективную роль в отношении костной резорбции.

### Биологические эффекты витамина D

Результаты многочисленных исследований, проведенных с момента открытия витамина D, подчеркивают его ключевую роль в регуляции обмена кальция и фосфора, обеспечении здорового метаболизма костной ткани. К настоящему времени не остается сомнений в том, что дефицит данного витамина является важнейшим фактором патогенеза остеопороза, актуальность которого особенно высока для женщин постменопаузального периода, что показано в ряде исследований [3–5, 7]. В связи с этим витамин D, в частности его гормональная форма  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , справедливо именуется кальцитропным гормоном, а назначение его препаратов широко используется в медицинской практике для профилактики и лечения соответствующей костной патологии.

Наряду с вышеизложенным, необходимо подчеркнуть, что биологическая роль витамина D не ограничивается только лишь регуляцией костного метаболизма. Научные исследования последних двух десятилетий существенно расширили наши представления о роли этого витамина в организме человека [32]. Основные внескелетные эффекты витамина D, доказанные многочисленными научными исследованиями, представлены на рисунке.



Основные внескелетные эффекты витамина D.



Для витамина *D* была обнаружена способность влиять на геном и молекулярном уровне на синтез ряда факторов (циклинзависимая киназа, инсулиноподобный фактор роста 1, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , ядерный фактор *kB*, антиапоптотический белок *Bcl-2*, проапоптотический белок *Bax* и др.), нарушение регуляции которых при дефиците витамина увеличивает вероятность злокачественного роста. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о важном влиянии витамина *D* и на функционирование сердечно-сосудистой системы. Следует отметить, что связь между дефицитом витамина *D*, остеопорозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (в частности, атеросклерозом) установлена и для женщин в постменопаузальный период [36].

Многочисленные исследования подтверждают также роль витамина *D* в патогенезе сахарного диабета. Через присутствующие рецепторы к витамину в бета-клетках поджелудочной железы этот витамин стимулирует секрецию инсулина, а также увеличивает чувствительность к инсулину, в том числе повышая экспрессию инсулиновых рецепторов. Зависимость между чувствительностью тканей к глюкозе, уровнем сахара в крови и концентрацией витамина *D*<sub>3</sub> у женщин в период постменопаузы описана в работе *I. D. Skorin* и соавт. [31]. Необходимо отметить, что исследования последних лет демонстрируют обратную корреляцию уровня 25(ОН)*D* и развития не только сердечно-сосудистых расстройств и диабета, но и метаболического синдрома, включающего гипертонию, ожирение, инсулиновую резистентность и толерантность к глюкозе. Подтверждением значимости витамина *D* в иммунной регуляции являются результаты многочисленных экспериментальных исследований, клинических и эпидемиологических наблюдений, которые демонстрируют связь между низким уровнем витамина *D* и повышенной восприимчивостью к различным инфекциям, а также с аутоиммунной и аллергической патологией.

Таким образом, полученные к настоящему времени результаты многочисленных научных исследований свидетельствуют о многогранном системном действии витамина *D* на различные органы и системы организма человека. Вследствие этого состояние дефицита или недостаточности вышеуказанного витамина приобретает значимость предиктора развития широкого спектра патологических состояний (остеопороз, сердечно-сосудистые нарушения, сахарный диабет, онкопатология, иммунные расстройства и др.) и требует более пристального внимания к вопросам коррекции витаминного статуса у женщин постменопаузального возраста.

### **Биологические эффекты витамина *E***

Окислительный стресс является неотъемлемой частью процесса старения человека и особенно актуален у женщин в постменопаузальный период [12]. Угасание функции яичников и снижение продукции эстрогенов у женщин сопровождается чрезмерным производством свободных радикалов, с избытком которых перестают справляться антиоксидантные защитные механизмы организма. Как правило,

антиоксиданты нейтрализуют свободные радикалы и тем самым предотвращают неблагоприятные эффекты окислительного стресса. Однако по мере старения женского организма уровень антиоксидантов снижается. В результате этого нарастает продукция свободных радикалов, которые потенцируют процесс старения и играют важную роль в развитии патологии многих жизненно важных органов и систем организма человека, приводя к структурным изменениям в белках, липидах, ДНК [11].

Положительное влияние средств, содержащих витамин *E*, при климактерическом синдроме доказано в исследовании марокканских ученых [13]. Компонент окислительного стресса вовлечен в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. С увеличением свободных радикалов повышается риск развития гипертонии, атеросклероза, гипертрофии миокарда, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и инсульта. Окислительный стресс участвует в и механизмах нарушения метаболизма и развития возрастной дисфункции скелетных мышц. Свободные радикалы являются патогенетическими факторами саркопении, которая характеризуется потерей массы и функции скелетных мышц.

Кроме того, нарушение антиоксидантного потенциала способствует развитию нейродегенеративных заболеваний, прогрессирующему снижению функциональной производительности нервной системы (нейросенсорная тугоухость, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.). С каждым годом появляется все больше фактов о вовлечении окислительного стресса в патогенез сахарного диабета II типа. Доказана роль избытка свободных радикалов в инициации онкологических заболеваний.

Таким образом, имеются веские доказательства того, что снижение функции антиоксидантной системы сопровождается существенными нарушениями состояния здоровья человека, в том числе женского организма в постменопаузальный период. Это свидетельствует о необходимости коррекции антиоксидантных возможностей организма, назначения соответствующих лечебно-профилактических средств [11].

В настоящее время считается, что витамин *E* является одним из наиболее мощных антиоксидантов. Его назначение существенно повышает антиоксидантный потенциал. Вследствие этого реализуется протективный эффект витамина *E* в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, онкопатологии, эндокринных расстройств и т. д. В последние годы обсуждаются и остеогенные свойства данного витамина. Полученные результаты свидетельствуют об антиостеопоротическом его потенциале [9], вследствие чего витамин *E* может быть средством для предупреждения прогрессирования остеопороза. На сегодняшний день доказана связь между развитием остеопороза при менопаузе и концентрацией витамина *E* в крови [24]. При этом в одном из клинических исследований установлен более выраженный лечебный эффект в случае совместного использования витаминов *E* и *D*<sub>3</sub> при постменопаузальном остеопорозе по сравнению с монотерапией витамином *D*<sub>3</sub> [21]. Кроме того, он стимулирует питание и увлажнение клеток кожи, предупреждает

появление морщин, улучшает состояние и рост волос, предотвращает их чрезмерное выпадение, снижает ломкость ногтей. Несомненно, все эти эффекты очень актуальны для женщин постменопаузального периода, в связи с чем витамин *E* по праву именуют "женским".

Таким образом, в многочисленных исследованиях показаны благоприятные влияния ресвератрола, витаминов *D* и *E* на различные органы и системы организма. Следует отметить важность сочетанного использования данных веществ с целью улучшения качества жизни женщин в постменопаузальный период. Уникальное сочетание фитоэстрогена ресвератрола, витаминов *E* и *D*<sub>3</sub> способствует смягчению таких климактерических симптомов как ощущение жара и "приливов", учащенное сердцебиение, потливость, головная боль, раздражительность, бессонница.

### Список использованной литературы

1. *Захурдаева Л. Д.* Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты // Мед. аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 8. — С. 41–45.
2. *Иловайская И. А., Михайлова Д. С., Репина Е. А.* и др. Влияние эстрогенов на функциональное состояние иммунной системы женщины // Иммунология. — 2011. — № 2. — С. 109–112.
3. *Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А.* Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2013. — № 3. — С. 21–26.
4. *Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А.* Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани // Репродуктивная эндокринология. — 2014. — № 1. — С. 14–18.
5. *Asadi M., Jouyandeh Z., Nayebyzadeh F., Qorbani M.* Does aging increase vitamin D serum level in healthy postmenopausal women? // Acta Med. Iran.- 2013. — **51**, № 10. — P. 701–704.
6. *Bord S., Horner A., Beavan S.* et al. Estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  are differentially expressed in developing human bone // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — **86**, № 5. — P. 2309–2314.
7. *Cao J. J.* Effects of obesity on bone metabolism // J. Orthop. Surg. Res. — 2011. — **6**. — P. 30–39.
8. *Chen J. Q., Cammarata P. R., Baines C. P.* et al. Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications // Biochim. Biophys. Acta. — 2009. — **1793**, № 10. — P. 1540–1570.
9. *Chin K. Y., Ima-Nirwana S.* Vitamin E as an antiosteoporotic agent via receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand signaling disruption: Current evidence and other potential research areas // Evid. Based Complement. Alternat. Med. — 2012. — doi: 10.1155/2012/747020.
10. *Chung J. H., Manganiello V., Dyck J. R.* Resveratrol as a calorie restriction mimetic: therapeutic implications // Trends. Cell. Biol. — 2012. — **22**, № 10. — P. 546–554.
11. *Dai D. F., Chiao Y. A., Marcinek D. J.* et al. Mitochondrial oxidative stress in aging and healthspan // Longev. Healthspan. — 2014. — **3**. — doi: 10.1186/2046-2395-3-6.

12. *Doshi S. B., Agarwal A.* The role of oxidative stress in menopause // *J. Midlife Health.* — 2013. — 4, № 3. — P. 140-146.
13. *El Monfalouti H., Charrouf Z., El Hamdouchi A.* et al. Argan oil and postmenopausal Moroccan women: impact on the vitamin E profile // *Nat. Prod. Commun.* — 2013. — 8, № 1. — P. 55–57.
14. *Faulds M. H., Zhao C., Dahlman-Wright K.* et al. The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling // *J. Endocrinol.* — 2012. — 212, № 1. — P. 3–12.
15. *Giannoni E., Guignard L., Knaup R. M.* et al. Estradiol and progesterone strongly inhibit the innate immune response of mononuclear cells in newborns // *Infect. Immun.* — 2011. — 79, № 7. — P. 2690–2698.
16. *Hajirahimkhan A., Dietz B. M., Bolton J. L.* Botanical modulation of menopausal symptoms: mechanisms of action? // *Planta. Med.* — 2013. — 79, № 7. — P. 538–553.
17. *Heebull S., Thomsen K. L., Pedersen S. B.* et al. Effects of resveratrol in experimental and clinical non-alcoholic fatty liver disease // *World. J. Hepatol.* — 2014. — 6, № 4. — P. 188–198.
18. *Heldring N., Pike A., Andersson S.* et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets // *Physiol. Rev.* — 2007. — 87, № 3. — P. 905–931.
19. *Levin E. R.* Rapid signaling by steroid receptors // *Am. J. Physiol. — Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* — 2008. — 295, № 5. — P. R1425–1430.
20. *Lizcano F., Guzmán G.* Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — doi: 10.1155/2014/757461.
21. *Mainini G. I., Rotondi M., Di Nola K.* et al. Oral supplementation with antioxidant agents containing alpha lipoic acid: effects on postmenopausal bone mass // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2012. — 39, № 4. — P. 489–493.
22. *Majumdar A. S., Giri P. R., Pai S. A.* Resveratrol- and melatonin-abated ovariectomy and fructose diet-induced obesity and metabolic alterations in female rats // *Menopause.* — 2014. — Jan 27. [Epub ahead of print].
23. *Maric-Bilkan C., Gilbert E. L., Ryan M. J.* Impact of ovarian function on cardiovascular health in women: focus on hypertension // *Int. J. Womens Health.* — 2014. — 24, № 6. — P. 131–139.
24. *Mata-Granados J. M. I., Cuenca-Acebedo R., Luque de Castro M. D., Quesada Gymez J. M.* Lower vitamin E serum levels are associated with osteoporosis in early postmenopausal women: a cross-sectional study // *J. Bone Miner. Metab.* — 2013. — 31, № 4. — P. 455–460.
25. *Mauvais-Jarvis F., Clegg D. J., Hevener A. L.* The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis // *Endocr. Rev.* — 2013. — 34, № 3. — P. 309–338.
26. *McEwan I. J.* Nuclear receptors: one big family // *Methods Mol. Biol.* — 2009. — 505. — P. 3–18.
27. *Mobasheri A., Shakibaei M.* Osteogenic effects of resveratrol *in vitro*: potential for the prevention and treatment of osteoporosis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2013. — 1290. — P. 59–66.
28. *Nwachukwu J. C., Srinivasan S., Bruno N. E.* et al. Resveratrol modulates the inflammatory response via an estrogen receptor-signal integration network // *Elife.* — 2014. — 3. — doi: 10.7554/eLife.02057.
29. *Rayalam S., Della-Fera M. A., Baile C. A.* Synergism between resveratrol and other phytochemicals: implications for obesity and osteoporosis // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2011. — 55, № 8. — P. 1177–1185.

30. *Ruan B. F., Lu X. Q., Song J.* et al. Derivatives of resveratrol: potential agents in prevention and treatment of cardiovascular disease // *Curr. Med. Chem.* — 2012. — **19**, № 24. — P. 4175–4183.
31. *Sorkin J. D., Vasaitis T. S., Streeten E.* et al. Evidence for threshold effects of 25-hydroxyvitamin D on glucose tolerance and insulin resistance in black and white obese postmenopausal women // *J. Nutr.* — 2014. — **144**, № 5. — P. 7347–42.
32. *Wacker M., Holick M. F.* Vitamin D — effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation // *Nutrients.* — 2013. — **5**, № 1. — P. 111–148.
33. *Wend K., Wend P., Krum S. A.* Tissue-specific effects of loss of estrogen during menopause and aging // *Front. Endocrinol (Lausanne).* — 2012. — **3**. — doi: 10.3389/fendo.2012.00019.
34. *Whitlock N. C., Baek S. J.* The anticancer effects of resveratrol: modulation of transcription factors // *Nutr. Cancer.* — 2012. — **64**, № 4. — P. 493–502.
35. *Xue Y. Q., Di J. M., Luo Y.* et al. Resveratrol oligomers for the prevention and treatment of cancers // *Oxid. Med. Cell. Longev.* — 2014. — doi: 10.1155/2014/765832.
36. *Yamauchi M. I., Yamaguchi T., Nawata K.* et al. Increased low-density lipoprotein cholesterol level is associated with non-vertebral fractures in postmenopausal women // *Endocrine.* — 2014, may 23 [Epub. Ahead of print].

Поступила 16.04.2014

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ  
РЕСВЕРАТРОЛУ, ВІТАМІНІВ D І E ДЛЯ КОРЕКЦІЇ  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ  
(огляд літератури)**

**Н. А. Резніченко, Е. А. Майлян**

Донецький національний медичний університет  
ім. М. Горького МОЗ України, 83003 Донецьк

Розглянуто сучасні уявлення про сприятливі плейотропні ефекти ресвератролу, вітамінів D і E на різні органи і системи організму у постменопаузальний період. Ресвератрол — сполука рослинного походження з вираженою фітоестрогенною активністю, що компенсує нестачу естрогенів у період менопаузи. Вітаміни D<sub>3</sub> і E які мають протективну дію відносно розвитку і прогресування широкого спектра захворювань (остеопороз, серцево-судинна та онкологічна патологія, ендокринні та імунні порушення та ін.), особливо актуальні для жінок постменопаузального віку.

**PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF USING  
RESVERATROL, VITAMINS D AND E TO CORRECT  
POSTMENOPAUSAL DISORDERS  
(review of literature)**

**N. A. Reznichenko, E. A. Maylian**

M. Gorky Donetsk National Medical University Ministry of  
Health Ukraine, 83003 Donetsk

Reviewed are modern ideas about favorable pleiotropic effects of Resveratrol, vitamins D<sub>3</sub> and E on various organs and systems of the organism during menopausal period. Resveratrol is a galenical with marked phytoestrogenic activity capable of compensating estrogen deficiency during menopausal period. Vitamins D<sub>3</sub> and E are especially needed for postmenopausal women in view of their protecting properties with special reference to development and progress of osteoporosis, cardiovascular and oncological pathology, endocrine and immune disorders, etc.

**Сведения об авторах**

Н. А. Резниченко — профессор кафедры акушерства и гинекологии, д.м.н.  
(professorReznichenko@mail.ru)

Э. А. Майлян — доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и  
эндокринологии, к.м.н.