

Эффект экстракта красного клевера

НА СКОРОСТЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИИ

В.Е. БАЛАН, А.С. ЖУРАВЕЛЬ, Е.В. ТИХОМИРОВА, В.А. АНАНЬЕВ, И.Д. РИЖИНАШВИЛИ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»: 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22 А

Информация об авторах:

Балан Вера Ефимовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», президент Российской ассоциации «Менопауза»; тел.: +7 (905) 736-08-00; e-mail: balanmed@gmail.com

Журавель Анастасия Сергеевна – к.м.н., врач гинеколог-эндокринолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; тел.: +7 (495) 625-08-52

охранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; тел.: +7 (495) 625-08-52

Тихомирова Елена Владиславовна – к.м.н., врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; +7 (495) 625-08-52
Ананьев Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, старший научный сотрудник

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; +7 (495) 625-08-52

Рижинашвили Илья Давидович – к.м.н., врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; +7 (495) 625-08-52

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты изучения влияния экстракта красного клевера (Феминал®) на скорость распространения пульсовой волны у женщин с климактерическим синдромом в пери- и постменопаузе. Полученные результаты позволяют заключить, что терапия экстрактом красного клевера эффективна для лечения КС средней степени тяжести, оказывает достоверное влияние на скорость пульсовой волны.

Ключевые слова: климактерий, климактерический синдром, экстракт красного клевера, скорость распространения пульсовой волны

Для цитирования: Балан В.Е., Журавель А.С., Тихомирова Е.В., Ананьев В.А., Рижинашвили И.Д. Эффект экстракта красного клевера на скорость распространения пульсовой волны у женщин в климактерии. *Медицинский совет*. 2018; 21: 152-154. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-152-154>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of red clover extract

ON THE RATE OF PULSE WAVE PROPAGATION IN WOMEN IN MENOPAUSE

Vera E. BALAN, Anastasia S. ZHURAVEL, Elena V. TIKHOMIROVA, Vladimir A. ANANIEV, Ilya D. RIZHINASHVILI

State budgetary institution of health care of the Moscow region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology»: 101000, Moscow, Pokrovka Street, 22 A

Author credentials:

Balan Vera Efimovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the State Budgeted Institution of Healthcare of the Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology», Doctor of the highest qualification category in specialty, Obstetrics and Gynecology, President of the Russian Association «Menopause»; tel.: +7 (905) 736-08-00; e-mail: balanmed@gmail.com
Zhuravel Anastasia Sergeevna – Candidate of Medical Sciences, Gynecologist and

Endocrinologist of the State Budgeted Institution of Healthcare of the Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology»; tel.: +7 (495) 625-08-52
Tikhomirova Elena Vladislavovna – Candidate of Medical Sciences, doctor of the highest qualification category on specialty «obstetrics and gynecology», researcher of the State budgetary institution of public health of the Moscow region «Moscow regional research institute of obstetrics and gynecology»; +7 (495) 625-08-52
Ananyev Vladimir Alekseevich – Dr. of Sci.

(Med.), Professor, Senior Researcher of the State Budget Institution of Public Health of the Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology»; +7 (495) 625-08-52
Rizhinashvili Ilya Davidovich – Candidate of Medical Sciences, doctor of the highest qualification category on specialty «obstetrics and gynecology», senior researcher of the State budgetary institution of public health of the Moscow region «Moscow regional research institute of obstetrics and gynecology»; +7 (495) 625-08-52

ABSTRACT

The article presents the results of studying the effect of red clover extract (Feminal®) pulse wave velocity in women with menopausal syndrome peri- and postmenopause. The results obtained allow us to conclude that therapy with red clover extract is effective for treating moderately severe COP, and has a significant effect on the speed of the pulse wave.

Keywords: menopause, menopausal syndrome, red clover extract, pulse wave velocity

For citing: Balan V.E., Zhuravel A.S., Tikhomirova E.V., Ananiev V.A., Rizhinashvili I.D. Effect of red clover extract on the rate of pulse wave propagation in women in menopause. *Meditinsky Sovet*. 2018; 21: 152-154. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-152-154>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Основным маркером наступления менопаузы являются вазомоторные симптомы (ВМС), ведущие к снижению качества жизни, эмоциональной лабильности, ухудшению состояния здоровья и повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Вазомоторные симптомы сохраняются в среднем в течение 7,5 лет [2] и ассоциированы с рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных расстройств [2–4].

У женщин сердечно-сосудистая система находится под защитой эстрогенов благодаря биологическим механизмам регуляции активности эндотелиальных, гладкомышечных клеток стенок кровеносных сосудов, а также клеток миокарда. Эстрогены могут оказывать на сердечно-сосудистую систему как локальные, так и системные эффекты. Модуляция функций ряда клеток сосудистой стенки и миокарда осуществляется посредством геномных и негеномных эффектов через рецепторы эстрогена.

В эндотелиальных, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах присутствуют α - и β -эстрогеновые рецепторы [5]. Одним из важнейших показателей состояния сердечно-сосудистой системы является жесткость сосудистой стенки – интегральный показатель риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и биологического возраста, определяющийся по показателю скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Важность показателя связана с двумя важнейшими патофизиологическими процессами в сосудистой стенке – *атеросклерозом* и *артериосклерозом*. Нарастание жесткости крупных артериальных стволов рассматривается как один из маркеров сосудистого старения и биологического возраста.

Развитие ВМС является одним из основных показаний к проведению традиционной гормональной терапии с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов. Однако существуют противопоказания и ограничения к применению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) из-за риска развития у части больных патологии эндометрия, молочных желез, неблагоприятного влияния на тромбогенный потенциал крови. В связи с этим растет интерес к альтернативным методам коррекции климактерического синдрома, к которым относятся прежде всего фитопрепараты.

По данным Å. Luís и соавт., частота применения фитопрепаратов в Европе составляет более 60% [6]. При развитии ВМС и противопоказаниях к МГТ (или отказа пациенток от МГТ из-за ложных страхов) часто применяются растительные препараты, относящиеся к группе фитоэстрогенов.

Фитоэстрогены – растительные вещества, которые можно разделить на три основные категории: изофлавоны, лигнаны и куместаны. Фитоэстрогены встречаются во многих растениях (бобовые, соя, красный клевер) [1, 9, 10]. Изофлавоны экстракта красного клевера обладают слабой эстрогенной активностью, функционально близки к 17β -эстрадиолу, что позволяет им связываться с эстрогенными рецепторами, но в 100–1000 раз слабее. Подобные свойства фитоэстрогенов предполагают иную степень их воздействия на органы-мишени по сравнению с эстрогенами. Экстракт красного клевера содержит четыре вида изофлавонов: биоканин А, формонетин, гени-

стеин и дейдзеин. Эффективность всех четырех субстанций выше в отношении рецепторов эстрогена- β (РЭ- β), чем в отношении рецепторов эстрогена- α (РЭ- α). Это может лежать в основе тканеспецифичности экстрактов красного клевера [4]. Возможно, изофлавоны, помимо слабой эстрогенной активности, обладают иными свойствами, активно изучаемыми в настоящее время [4, 5].

В настоящее время изофлавоны экстракта красного клевера расцениваются как один из самых лучших источников фитоэстрогенов по сравнению с другими растениями. Более того, предполагается, что изофлавоны, содержащиеся в экстрактах красного клевера, обладают большим потенциалом эстрогенного действия за счет трансформации в более активные вещества при абсорбции в кишечнике. Исследование приема изофлавонов красного клевера в сравнении с плацебо показало, что изофлавоны снижают симптомы менопаузы у женщин и оказывают положительное влияние на их гормональный статус. Дефицит эстрогенов после наступления менопаузы сопровождается изменениями метаболизма липопротеидов и повышением уровня холестерина в плазме крови, что является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Таким образом, оценка влияния негормонального растительного экстракта красного клевера на важнейшие показатели функции сердечно-сосудистой системы является чрезвычайно важной и поможет изучить новые аспекты профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин в климактерии.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния препарата экстракта красного клевера на скорость распространения пульсовой волны у женщин в климактерии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 80 женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе (длительность менопаузы составила $3,02 \pm 1,4$ лет, а средний возраст – $51,3 \pm 5,8$ лет), страдающих симптомами климактерического синдрома средней степени тяжести. Женщины дали согласие на участие в исследовании и подписали информированное согласие. Все пациентки методом случайной выборки были поделены на две группы.

I группу составили 40 женщин с климактерическим синдромом средней степени тяжести, в возрасте от 45 до 65 лет, длительностью постменопаузы $3,79 \pm 1,68$ года, получающие экстракт красного клевера в дозе 40 мг 1 раз в сутки (Феминал®, по 1 капсуле 1 раз в сутки) в течение 12 месяцев.

Во II группу (группа контроля) вошли 40 женщин с климактерическим синдромом средней тяжести, в возрасте от 45 до 65 лет, средней продолжительностью постменопаузы $4,2 \pm 1,52$ года, отказавшиеся от приема любых препаратов.

Комплексное клиничко-лабораторное обследование пациенток включало, помимо оценки симптомов климактерического синдрома, биохимического и липидного профиля, определение скорости распространения пульсовой волны, центрального АД, индекса аугментации прибором SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) с использованием метода аппланационной тонометрии до и через 12 месяцев приема препарата.

Критерии включения в исследование

Женщины в возрасте 45–65 лет в пери- и постменопаузе с климактерическим синдромом средней степени тяжести, не получавшие до включения в исследование адекватной гормональной или альтернативной менопаузальной терапии в течение трех месяцев.

Методы оценки исследования

Оценка тяжести климактерического синдрома проводилась на основе модифицированного менопаузального индекса (ММИ), что позволило выделить группу женщин со средней степенью тяжести климактерического синдрома для включения в исследование.

Также на первом и последнем визитах проводилось измерение СРПВ у пациенток, получавших терапию экстрактом красного клевера в течение 12 месяцев и в группе контроля. Измерение жесткости артериальной стенки проведено с помощью прибора SphygmoCor. Пульсовые волны регистрировались последовательно высокочастотным апплантационным тонометром, который накладывался на проксимальную (сонную) и с коротким промежутком на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ. СРПВ вычислялась с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ и возникновением пульсации.

Результаты

В результате исследования выявлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение частоты и выраженности всех симптомов климактерического синдрома у пациенток, принимавших экстракт красного клевера в дозе 40 мг в сутки, в сравнении с группой контроля.

Динамика ММИ при приеме активного препарата показала достоверное снижение значений ММИ через 12 месяцев приема экстракта красного клевера. В группе контроля наблюдалось повышение значений ММИ через 12 месяцев терапии, расцененное как отрицательная динамика симптомов климактерического синдрома, требующая назначения активного препарата.

Скорость пульсовой волны была измерена у 80 женщин, включенных в исследование. Средняя скорость пульсовой волны в общей группе составила $11,86 \pm 2,07$ м/с.

Достоверное снижение средних значений СРПВ ($p < 0,05$) было отмечено в группе пациенток, получавших экстракт красного клевера (Феминал®) на 2 м/с (9,8%). В группе сравнения отмечалась тенденция к увеличению показателя на 0,7 м/с (7,4%) от исходного значения, что, вероятнее всего, обусловлено влиянием иных факторов, таких как возраст, нарушение углеводного обмена, нескорректированная артериальная гипертензия. В целом уменьшение СРПВ под влиянием терапии выявлено у 76,3% больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование препарата на основе экстракта красного клевера (Феминал®, Хорватия) для лечения климактерического синдрома средней степени тяжести является эффективным.

Нами установлено достоверное снижение уровня сосудистой жесткости ($p < 0,05$) на 9,8% за период применения экстракта красного клевера в течение 12 месяцев. В группе сравнения отмечена тенденция к повышению СРПВ через 12 месяцев наблюдения ($p = 0,57$), что, вероятнее всего, обусловлено влиянием иных факторов: возраст, нарушение углеводного обмена, гликемия натощак, некорректируемая артериальная гипертензия. Таким образом, снижение СРПВ произошло у всех больных, получающих терапию экстрактом красного клевера.

Полученные результаты исследования позволяют заключить, что терапия экстрактом красного клевера эффективна для лечения КС средней степени тяжести. Положительное влияние препарата экстракта красного клевера на СРПВ может рассматриваться как важный компонент профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерии.

В литературе появились и другие данные о положительном влиянии экстракта красного клевера на состояние сердечно-сосудистой системы. Метаанализ 12 РКИ показал, что прием препаратов красного клевера женщинами в пери- и постменопаузе приводит к значительному снижению уровней общего холестерина, ЛПНП и ТГ вместе со значительным увеличением ЛПВП.

Таким образом, помимо уменьшения интенсивности и частоты, экстракт красного клевера обладает положительным влиянием на ряд показателей состояния сердечно-сосудистой системы, липидов крови.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nelson H.D. Menopause. *Lancet*. 2008;371:760-770.
- Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A., Hess R., Powell L.H., Matthews K.A. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011;18:352-358.
- Crandall C.J., Aragaki A., Cauley J.A., et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:524-534.
- Maki P.M. Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015;82: 288-290.
- Thurston R.C., Kuller L.H., Edmundowicz D., Matthews K.A. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause*. 2010;17:256-261.
- Luisa A., Domingues F. and Pereira L. Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric*. 2018; 21(5): 446-453.
- Прилепская В.Н., Ледина А.В. Биоактивные компоненты растений и лечение климактерического синдрома. *Акушерство и гинекология*. 2011;7-1:101-108. [Prilepskaya V.N., Ledina A.V. Bioactive components of plants and treatment of climacteric syndrome. *[Akusherstvo i ginekologiya] Obstetrics and gynecology*. 2011;7-1:101-108.] (In Russ).
- Ligiins J., Bluck L.J.C., Runswick S., Atkinson C., Coward W.A., Bingham S.A. Daidzein and genistein content of fruits and nuts. *J. Nutr. Biochem*. 2000;11: 326-331.
- Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. *Climacteric*. 2011;14:535-536.
- Сметник В.П. Медицина климактерия. 2006: 50-67. [Smetnik V.P. Medicine of menopause. 2006: 50-67.] (In Russ).
- Thurston R.C., Kuller L.H., Edmundowicz D., Matthews K.A. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause*. 2010;17:256-261.
- Ghanzafarpour M., Sadeghi R., Latifnejad Roudsari R. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomedicine*. 2015;5:498-511.
- Gartoulla P., Han M.M. Red clover extract for alleviating hot flushes in postmenopausal women: a meta-analysis. *Maturitas*. 2014;79:58-64.
- Журавель А.С. Влияние менопаузальной гормональной и альтернативной терапии на жесткость сосудистой стенки. Дис. на соискание ученой степени кандидата мед. наук. 2017. [Juravel A.S. Influence of menopausal hormonal and alternative therapy on vascular rigidity. Candidate of Medical Sciences degree. 2017.] (In Russ).