

Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Гусакова Д.А.

# Квартет здоровья – новая концепция современной профилактической и эстетической медицины: половые гормоны у женщин, возможности внутреннего и наружного применения

В статье изложена концепция «Квартета здоровья» как патогенетического базиса современной anti-age медицины.

Особое внимание уделено коррекции дефицита половых гормонов у женщин. Описаны основы эндокринологии женского организма в рамках тесного взаимодействия эстрогенов, прогестерона и тестостерона, а также изложены современные представления об этапах гормонального старения женщины.

Показана ключевая роль менопаузальной гормональной терапии в профилактике важнейших возраст-ассоциированных заболеваний у женщин. Рассмотрены вопросы влияния половых гормонов на кожу в норме и при старении, а также проанализированы возможности применения трансдермальных препаратов эстрогенов у женщин.

**Ключевые слова:** «Квартет здоровья», менопауза, эстрогены, прогестерон, тестостерон, возраст-ассоциированные болезни, anti-age терапия.

Ворслов Леонид Олегович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФПК МР РУДН

Тюзиков Игорь Адамович, к.м.н., профессор РАЕ, заслуженный работник науки и образования, консультант Клиники профессора Калининко (Москва)

Калининко Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФПК МР РУДН, научный руководитель Клиники профессора Калининко (Москва)

Тишова Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФПК МР РУДН, заведующая отделением эндокринологии Клиники профессора Калининко (Москва)

Гусакова Дарья Александровна, научный сотрудник НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина — филиала НМИЦ Минздрава РФ, врач-эндокринолог Клиники профессора Калининко (Москва)

## ВВЕДЕНИЕ

Интерес к противовозрастной косметике и процедурам в настоящее время высок как никогда. Это связано со многими факторами — ростом благосостояния людей, научными открытиями, распространением Интернета, повышением средней продолжительности жизни и др. Наконец-то можно сказать, что желание людей выглядеть молодо совпало с возможностями ученых и клиницистов. Однако по мере углубления в проблему приходит понимание того, что секрет молодости идет «изнутри нас самих». Да, можно подтянуть овал лица, разгладить морщины, отбелить кожу... Но все это не решит основной проблемы — постепенного старения организма.

Сегодня стали популярны различные ЗОЖ-программы, правильное питание, отказ от вредных привычек, что является основой хорошего самочувствия и долголетия. Однако в современном постоянно меняющемся мире этого оказывается недостаточно.

## КОНЦЕПЦИЯ «КВАРТЕТА ЗДОРОВЬЯ»

Основываясь на анализе патогенетических механизмов клеточного старения и развития основных болезней цивилизации — ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа, мы сформулировали концепцию «Квартета здоровья» — комплексной метаболической терапии, направленной, в первую очередь, на поддержание или восстановление структурной целостности и физиологических функций клетки как наименьшей единицы живого организма,

ведь именно от здоровья клетки зависит нормальная работа ткани, органа и всего организма в целом.

Компонентами «Квартета здоровья» являются:

- 1) половые гормоны (поддержание их физиологического уровня, заместительная гормональная терапия при их дефиците);
- 2) витамин D (поддержание его физиологического уровня);
- 3) омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК);
- 4) тиоктовая, или α-липоевая, кислота (АЛК).

Каждый компонент «Квартета здоровья» обоснован и одинаково важен. В данной статье пойдет речь о роли половых гормонов у женщин.

### ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ: КАКИЕ, КОМУ, КОГДА И СКОЛЬКО?

К настоящему времени в медицине сложилось неверное традиционное представление о половых гормонах, согласно которому якобы существуют только «муж-

ские» (андрогены) или только «женские» (эстрогены, прогестерон) половые гормоны, применение которых нецелесообразно, недопустимо и даже опасно у представителей противоположного пола. Мы не согласны с такой постановкой вопроса в принципе!

Дело в том, что все половые гормоны (и витамин D) являются представителями одного семейства — стероидных гормонов. Во-первых, они синтезируются из одного биохимического предшественника (7-дигидрохолестерола), во-вторых, имеют общего гормонального «прародителя-прогормона» (прогестерон) и, в-третьих, синтезируются по практически одинаковой схеме как у мужчин, так и у женщин [1, 2]. Таким образом, любые нарушения в этой гармоничной системе взаимопревращений проводят к гормональным поломкам «по всем фронтам» [3] (рис. 1).

Вот почему классические деление половых гормонов на «женские» и «мужские» следует считать некорректным. Для качественной жизни представителей обоих полов необходимо присутствие всех трех половых гормонов и витамина D в соответствующих физиологическим потребностям организма концентрациях.

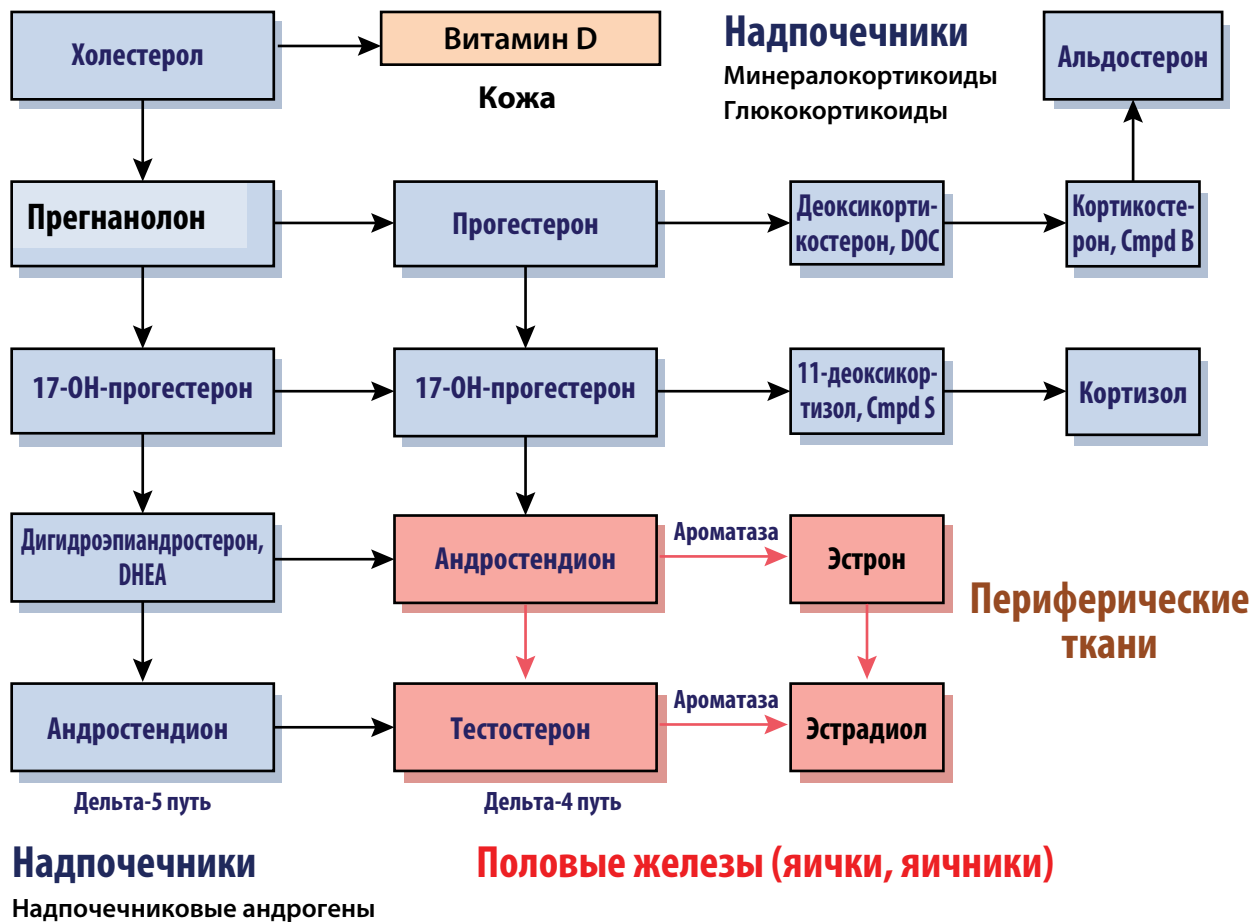


Рис. 1. Схема синтеза и биотрансформации стероидных гормонов [3]

Основной синтез половых гормонов (прогестерона, эстрогенов, тестостерона) у женщин происходит в ткани яичников. В надпочечниках образуются надпочечниковые андрогены (дигидроэпиандростерон (ДГЭА), дигидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) и андростендион), которые (прежде всего, ДГЭА) при необходимости могут трансформироваться в эстрогены или тестостерон в клетках периферических тканей по принципу «индивидуальной потребности» [4].

В организме женщин нет ни одной клетки, где не были бы представлены рецепторы к половым гормонам. Прогестерон, эстрогены и андрогены работают как своеобразный «гормональный оркестр», модулируя эффекты друг друга и осуществляя тонкую гормональную регуляцию всех клеток и тканей (табл. 1).

## ДЕФИЦИТ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН: КАК ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ?

В настоящее время на территории России развернуты целые сети лабораторий, готовых сделать любые анализы и в любое время суток. Однако они, к сожалению, не решают главную задачу — обеспечение своевременной и максимально ранней диагностики дефицита половых гормонов, когда их назначение в рамках «Квартета здоровья» является наиболее эффективным.

Следует помнить, что нормальный уровень половых гормонов, который мы определяем в плазме крови, далеко не всегда свидетельствует об их достаточном уровне в клетках. Почему? Как известно, для реализации в клетке различных физиологических ре-

Таблица 1. Основные физиологические эффекты половых гормонов у женщин [5–9]

Эстрогены	Прогестерон	Тестостерон
Овуляция (созревание яйцеклетки)	Поддержание репродуктивной функции	Повышение чувствительности яйцеклетки к эстрогенам
Пролиферация эндометрия	Регуляция секреции эндометрия и молочной железы	Регуляция пролиферации эндометрия и молочной железы
Пролиферация молочных желез	Релаксирующий и анксиолитический эффекты	Регуляция объема жировой ткани (жиросжигающий эффект)
Регуляция объема жировой массы	Регуляция объема жировой и мышечной массы	Поддержание количества и качества мышечной массы (ключевой гормон вместе с витамином D и соматотропином)
Регуляция костного метаболизма (ключевой гормон)	Нейропротективный (миелин-восстанавливающий) эффект	Стабилизация и предупреждение деградации мышечных белков
Когнитивные функции (ключевой гормон)	Антидепрессивный и снотворный эффекты	Поддержание либидо (ключевой гормон)
Регуляция метаболизма кожи и ее производных (волосы, ногти)	Регуляция функции сальных желез, секреции кожного сала и роста волос	Регуляция настроения и памяти
Увлажнение слизистых оболочек и кожи	Повышение порога болевой рецепции и перцепции (антиболевой эффект)	Повышение порога болевой рецепции и перцепции (анальгетический эффект)
Регуляция синтеза синовиальной жидкости в суставах	Усиление эффектов тиреоидных гормонов	Нейропротективный эффект
Синтез феромонов («запах женщины»)	Поддержание и сохранение либидо	Регуляция метаболизма кожи, роста волос и ногтей
Снижение порога болевой рецепции и перцепции (проболовой и мигренозный эффекты)	Нормализация свертываемости крови	Регуляция функций сальных желез и синтеза кожного сала
Антидепрессивный эффект	Регуляция функции эндотелия сосудов	Антидепрессивный эффект (ключевой гормон)
Снижение эффектов тиреоидных гормонов	Защита эндометрия и молочных желез от избыточной пролиферации и рака (антагонист эстрогенов)	Снижение риска переломов
Повышение свертываемости крови	Регуляция уровня гликемии (через регуляцию функции инсулиновых рецепторов)	Повышение выносливости
Регуляция функции эндотелия сосудов (сосудорасширяющий эффект)	Регуляция водно-электролитного обмена и диуреза (через трансформацию в глюко- и минералокортикоиды)	Сосудорасширяющий эффект
Модулирование либидо		Регуляция уровня гликемии (через функцию инсулиновых рецепторов)
Регуляция уровня гликемии (через регуляцию функции инсулиновых рецепторов)		



Рис. 2. Этапы старения женщины [5, 6]

акций любой половой гормон должен пройти очень долгий путь: от места синтеза через системный кровоток до диффузии в свободном виде через мембрану клетки в ее цитоплазму, где он должен связаться со своим рецептором (белком-переносчиком), поступить в таком виде в клеточное ядро и активировать соответствующие гены в ДНК, запустив синтез в клетке клеточных факторов роста — основных посредников клеточных эффектов всех гормонов, в т.ч. и половых. При этом и у мужчин, и у женщин в крови также имеется специфический белок-ловушка для половых гормонов — ГСПС (глобулин, связывающий половые гормоны). Он способен связывать большинство молекул половых гормонов, которые в таком виде не могут проникнуть внутрь клетки и реализовать там свои эффекты. Поэтому при повышении концентрации ГСПС в крови даже при нормальном плазменном уровне любого полового гормона его концентрация в клетке может оказаться меньше физиологически необходимой. Клинически это проявляется симптомами дефицита соответствующих половых гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов), что составляет патофизиологическую сущность климактерического синдрома у женщин (постменопаузы).

Кто-то может возразить, что для женщин есть общепризнанный маркер наступления менопаузы —высокий уровень в крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), секретирующегося в гипофизе. Действительно, взаимодействие гипофиза с периферическими железами внутренней секреции осуществляется посредством механизма отрицательной обратной связи. Этот

механизм заключается в том, что при снижении уровня определенного гормона на периферии усиливается секреция соответствующего тропного гормона в гипофизе. Для яичников это ФСГ (регулирует синтез эстрогенов и созревание яйцеклетки) и лютеинизирующий гормон (регулирует синтез желтого тела, прогестерона и тестостерона).

Считается, что повышение уровня ФСГ в крови выше 12(15) мЕд/л является показателем того, что у женщины синтез эстрогенов в яичниках уже закончился, последняя менструация произошла (менопауза) и наступила постменопауза (период времени после менопаузы и до конца жизни женщины). Большинство женщин вступают в постменопаузу в 50–52 года [5, 6] (рис. 2).

Однако уровень ФСГ крови не всегда адекватно отражает достаточность концентрации и эффектов половых гормонов в периферических клетках и тканях. Дело в том, что с возрастом механизм отрицательной обратной связи тоже «стареет», поэтому нельзя быть уверенным в том, что если уровень ФСГ крови нормален, то у женщины нет дефицита эстрогенов. Поэтому в клинической практике для диагностики дефицита половых гормонов у женщин (как и у мужчин) ориентироваться только на лабораторные показатели не следует.

Мы придерживаемся точки зрения, что ранняя диагностика дефицита всех трех половых гормонов должна базироваться у женщин (как и у мужчин), прежде всего, на выявлении клинических симптомов соответствующего гормонального дефицита. Наиболее характерные клинические симптомы дефицита половых гормонов у женщин представлены ниже (рис. 3, табл. 2).

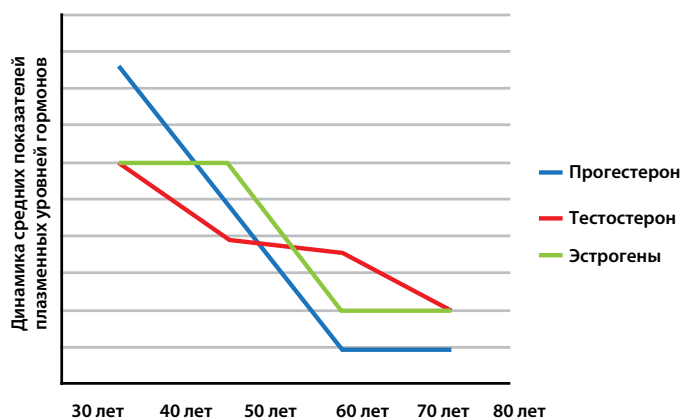


Рис. 3. Последовательность развития дефицита различных половых гормонов при старении женщины [10]

Таблица 2. Наиболее характерные клинические симптомы дефицита половых гормонов у женщин [5–10]

Дефицит прогестерона (в среднем в 30–35 лет)	Дефицит тестостерона (40 лет и старше)	Дефицит эстрогенов (45–50 лет), ранние симптомы	Дефицит эстрогенов (50 лет и старше), поздние симптомы
Недостаточность второй фазы менструального цикла (бесплодие, невынашивание)	Бесплодие	Приливы и повышенная потливость	Ожирение
Нарушения менструального цикла (дисменорея, тяжелый предменструальный синдром)	Ожирение	Вазомоторные нарушения	Инсулинорезистентность
Патология эндометрия (эндометриоз)	Дефицит количества (объема) и качества (силы) мышечной массы (саркопения)	Повышенная возбудимость	Сахарный диабет 2-го типа
Патология молочной железы (фиброзно-кистозная мастопатия, мастодиния (масталгия))	Повышение рисков переломов	Нарушения сна и настроения	Остеопения и остеопороз
Ожирение	Снижение и отсутствие либидо	Недостаточность первой фазы менструального цикла (бесплодие)	Ускоренная потеря мышечной массы
Дефицит количества и качества мышечной массы (саркопения)	Нарушения настроения и памяти	Начальные урогенитальные расстройства (сухость и атрофия кожи и слизистых)	Повышение риска переломов
Бессонница	Хроническая боль	Диспареуния	Дальнейшее ухудшение когнитивных функций вплоть до болезни Альцгеймера
Нарушения настроения и памяти	Акне (угревая болезнь)	Снижение тургора кожи	Эндотелиальная дисфункция
Депрессия	Нарушения роста волос (алопеция, гирсутизм)	Выпадение волос	Дислипидемия
Акне (угревая болезнь)	Деградация мышц лица, шеи и др.	Нарушение роста волос и ногтей	Сердечно-сосудистые заболевания
Выпадение волос	Депрессия	Хруст и треск в суставах (остеоартрозы — самые ранние проявления остеопороза)	Поздние урогенитальные расстройства (вульво-вагинальное старение и атрофия)
Хроническая боль	Снижение выносливости	Потеря характерного запаха («запах женщины»)	Диспареуния
Снижение либидо	Инсулинорезистентность	Хроническая боль (мигрень)	Нарушения мочеиспускания
Нарушения свертывания крови	Нарушения мочеиспускания (ноктурия, стрессовое недержание мочи)	Начальное снижение когнитивных функций (нарушение памяти, затруднение обучаемости)	Повышенные онкологические риски (молочная железа, эндометрий)
Инсулинорезистентность	—	Депрессия	Старческая дряхлость (астения)
Отеки	—	Прибавка веса (ожирение) Инсулинорезистентность	—
Артериальная гипертензия	—	Нарушения мочеиспускания	—
Повышенные онкологические риски (молочная железа, эндометрий)	—	Остеопения	—

## КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВОЗРАСТ- АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

В настоящее время достигнут Международный консенсус (2016), согласно которому назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) должно быть частью общей стратегии поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе. МГТ включает также рекомендации по образу жизни, диете, физическим упражнениям, отказу от курения, когнитивной тренировке и безопасным уровням потребления алкоголя [11, 12].

Цель МГТ — восполнить дефицит половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние женщин, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождаться нежелательными реакциями [11, 12]. Поскольку дефицит подразумевает, как правило, недостаток всех трех половых гормонов — эстрогенов, прогестерона и тестостерона, МГТ сегодня включает в себя широкий спектр гормональных препаратов и путей введения. Поэтому данная терапия должна подбираться индивидуально. Она может быть местной или системной.

*Препараты эстрогенов.* В настоящее время наиболее часто применяемыми препаратами эстрогенов для системной МГТ являются микронизированный 17-β-эстрадиол, эстрадиола валерат и трансдермальный 17-β-эстрадиол. Для лечения локальных вагинальных проявлений дефицита эстрогенов используется эстриол [11, 12].

*Препараты прогестерона (гестагены).* Традиционный подход к назначению гестагенов в рамках МГТ состоит в их одновременном назначении всем женщинам с интактной маткой, получающим терапию эстрогенами, для защиты эндометрия от гиперплазии. Для этих целей препаратами выбора являются натуральный микронизированный прогестерон и синтетический стереоизомер натурального прогестерона — дидрогестерон [11, 12]. Мы же полагаем, что в силу наличия у прогестерона собственных физиологических эффектов, коррекция его дефицита является важной задачей независимо от дефицита эстрогенов и тестостерона.

*Препараты тестостерона.* Несмотря на существующую неопределенность самого понятия «андрогенный дефицит у женщин», в ряде рекомендаций европейских и мировых научных обществ ранее приводился перечень состояний, которые у женщин могут ассоциироваться с андрогенной недостаточностью. В данном случае необходимо четко ставить показания к назначению препаратов тестостерона (главное из них — снижение полового влечения с нарушением возбуждения и оргазма) и правильно оценить потенциальные позитивные моменты и риски терапии, которая, согласно имеющимся данным, в целом является безопасной [12, 13].

В России имеется только один препарат тестостерона, который можно законно применять у женщин с дефицитом тестостерона — Омнадрен-250. Вместе с тем в некоторых странах существует трансдермальная фор-

ма тестостерона, аналогом которой в России является 1% водно-спиртовой гель тестостерона (Андрогель), но он для применения у женщин в нашей стране официально не зарегистрирован.

Раннее начало индивидуально подобранной МГТ (а в нашем понимании она заключается в ликвидации всех «гормональных дефицитов» — прогестерона, эстрогенов, тестостерона) еще в период менопаузального перехода имеет ключевое значение не только для снижения частоты и выраженности менопаузальных симптомов и улучшения качества жизни, но и для обеспечения долговременных профилактических эффектов. Так, МГТ может снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у женщин, при этом эффективно осуществляя профилактику атеросклероза, остеопороза и болезни Альцгеймера [12].

Максимальная польза МГТ наиболее выражена при назначении женщинам в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после наступления менопаузы. В настоящее время не существует причин ограничивать длительность МГТ какими-то временными рамками; иными словами, МГТ должна назначаться женщине пожизненно с последующей периодической коррекцией [12].

## ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ЗДОРОВЬЕ КОЖИ ЖЕНЩИНЫ

Состояние кожи и ее производных (волос и ногтей) находится под влиянием целого ряда нейрогуморальных факторов, среди которых важную роль играют гормоны. Гормоны определяют толщину и рельеф эпидермиса, тип оволосения и свойства волос, секреторную активность сальных и потовых желез, состояние ногтей, кровоснабжение кожи и др. [14].

Основными половыми гормонами, обеспечивающими красоту и здоровье кожи, являются эстрогены, которые в физиологических концентрациях придают коже упругость, способствуют синтезу волокон зрелого коллагена, участвуют в регенерации, укрепляют дермо-эпидермальное соединение и регулируют функции сальных желез. Поэтому дефицит эстрогенов способен быстро приводить к увяданию и истончению кожи, повышению ее сухости и травматизации, что внешне будет проявляться в виде сетки мелких морщин и шелушения. Даже самые дорогие косметологические процедуры помогут только на очень короткое время, если не будет установлена истинная причина сухости кожи.

О снижении тургора вследствие дефицита эстрогенов можно в определенной степени судить по результатам визуального осмотра кожи. Но лучше воспользоваться пальпацией с захватыванием кожно-жировой складки на тыле кисти, животе, щеках и других местах (щипковый метод) [15]. При хорошем тургоре складка кожи легко захватывается, она умеренно плотная, упругая, после отпускания быстро, легко и полностью расправляется, не оставляя следов от пальцев. При сниженном тургоре складка остается в течение 5–10 с и более, и чем выраженнее дефицит эстрогенов, тем более низким будет тургор.

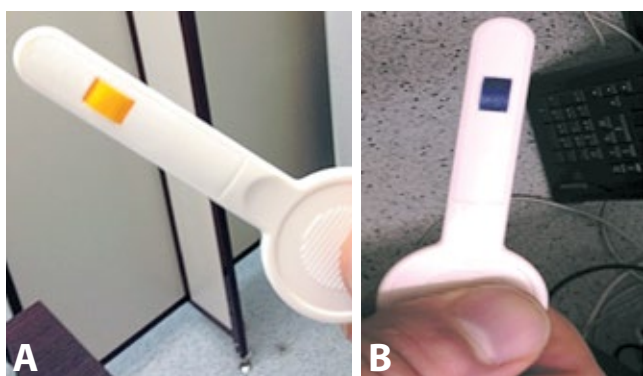


Рис. 4. Оценка результатов рН-метрии влагалища

- А. Индикаторная полоска желтого цвета в норме (рН влагалища кислая, уровень эстрогенов в норме).
- В. Индикаторная полоска синего цвета при патологии (рН влагалища щелочная, уровень эстрогенов снижен).

Кожные проявления дефицита эстрогенов нередко сочетаются с поражением слизистых оболочек различной локализации. Сухость во рту (снижение выработки слюны на фоне нейропатии и нарушения кровообращения слюнных желез), нарушение функции суставов (снижение синтеза синовиальной жидкости) и сухость влагалища (вульво-вагинальная атрофия) — вот наиболее характерные симптомы дефицита эстрогенов у женщин.

Оценка уровня кислотности влагалища с помощью индикаторных полосок (рН-метрия влагалища) является наиболее распространенным и информативным экспресс-методом диагностики не только заболеваний влагалища, но и дефицита эстрогенов, особенно при еще нормальном ФСГ у женщин в любом возрасте. Результаты клинических исследований продемонстрировали обратную корреляцию между уровнем эстрогенов и значением рН влагалищного отделяемого, при рН = 4,5 определялся пременопаузальный уровень эстрогенов в плазме, а при рН 5,0–6,5 отмечалась выраженная гипоэстрогения [16]. В норме рН полоска, помещенная на 20 с во влагалище, должна оставаться всегда желтой (кислая среда). Любое изменение цвета в сторону сине-зеленого спектра свидетельствует о нарушении кислотности влагалища (ощелачивании) и дефиците эстрогенов независимо от уровня ФСГ (рис. 4).

Однако для здоровья кожи и ее производных женщине необходимы не только эстрогены, но и прогестерон с тестостероном.

Прогестерон тормозит синтез тропоколлагена в фибробластах соединительной ткани и оказывает незначительное стимулирующее действие на сальные железы, способствуя секреции кожного сала [17]. Сегодня есть данные об эффективности применения прогестерона при лечении угревой болезни у женщин, поскольку он тормозит биотрансформацию тестостерона в 5- $\alpha$ -дигидротестостерон (5- $\alpha$ -ДГТ) и конкурирует с 5- $\alpha$ -ДГТ за андрогеновые рецепторы в волосяных фолликулах и сальных железах, снижая их активность [18].

Тестостерон регулирует интенсивность клеточного деления, процессы дифференциации, секреции и ороговения. Этот гормон придает коже мягкость, эластичность, упругость и влияет на бактерицидные функции кожи, которые зависят от уровня ее кровоснабжения и функционального состояния потовых и сальных желез. Под влиянием тестостерона кожа сохраняет необходимую увлажненность за счет формирования полноценного липидного барьера вследствие повышения активности сальных желез. Тестостерон также оказывает противовоспалительные эффекты, поскольку он подавляет действие протеолитических ферментов, связанных с деградацией коллагена [19].

Тестостерон отвечает за синтез коллагена, миозина, актина и других мышечных белков, поэтому его роль в поддержании мышечного тонуса кожи является одной из ключевых [14]. Возрастной дефицит тестостерона и витамина D, а также снижение секреции соматотропина (гормона роста) приводят к ускоренной деградации и дефициту белков мышечной ткани туловища, конечностей и лица (саркопении). Проявлениями этого являются характерные провисания мышц спины («ламбрекены») и трицепсов при поднятой руке, ослабление мимических мышц лица и др. [20–22] (рис. 5).

Следует иметь в виду, что возрастной дефицит тестостерона, гормона роста и витамина D приводит к уменьшению количества и качества не только скелетной мышечной массы лица и тела, но и к аналогичным изменениям гладких мышц внутренних органов. Они могут проявляться нарушениями мочеиспускания, связанными с расслаблением сфинктеров и детрузора мочевого



Рис. 5. «Ламбрекены» (опущение мышц спины) у женщины в менопаузе с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и выявленным дефицитом тестостерона и витамина D

пузыря, симптомами со стороны органов тазового дна (пролапс гениталий, стрессовое недержание мочи, ноктурия, зияние половой щели и др.) [8, 23].

Более того, при дефиците половых гормонов нарушается функция инсулиновых рецепторов, обеспечивающих поступление глюкозы во все клетки организма, что сопровождается усилением окислительного стресса и появлением кожных маркеров инсулинорезистентности. Для них характерно появление гиперпигментации крупных кожных складок (черный акантоз) и диффузный папилломатоз кожи [24–26].

Таким образом, старение кожи является отражением всех гормональных нарушений, которые развиваются в связи с системным старением. Нераспознанный и нескорректированный дефицит половых гормонов в значительной степени снижает эффективность практически всех косметологических процедур.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСТРОГЕНОВ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИИ

В настоящее время в арсенале препаратов для МГТ у женщин имеются трансдермальные формы эстрогенов — 17-β-эстрадиол. Уровень биодоступности трансдермального эстрадиола составляет в среднем 10–25% в зависимости от состояния кожи. После поступления через кожу в системный кровоток он разносится по всему

организму, оказывая свои специфические эстроген-зависимые эффекты, а затем поступает в печень, где происходит его конечный метаболизм и инактивация. Этим фармакокинетика трансдермального эстрадиола коренным образом отличается от пероральных форм эстрогенов, которые после всасывания в кишечнике сразу поступают в печеночный круг метаболизма, не успев оказать большинство своих эффектов. Поэтому трансдермальный эстрадиол обладает наибольшей безопасностью с точки зрения неблагоприятных сосудистых и онкологических эффектов, не повышая их риски, поскольку способен уменьшать инсулинорезистентность – ключевой патогенетический фактор эндотелиальной дисфункции [27, 28].

Однако следует помнить, что для хорошего всасывания нужен локальный хороший кровоток, а с возрастом он ухудшается. Поэтому хронические воспалительные заболевания кожи делают невозможным трансдермальную эстрогенотерапию, а также есть возможность развития местных аллергических реакций (очень редко, но все же они бывают). Трансдермальный эстрадиол не только обеспечивает весь организм необходимой дозой эстрогенов, но и оказывает локальные косметические эффекты в местах нанесения. Он способствует синтезу коллагена I типа, что улучшает эластичность кожи и ее устойчивость к внешним воздействиям [29].

Поскольку женская кожа очень эстрогенозависима, назначение эстрогенов может рассматриваться как противовозрастная терапия [30, 31]. Местное применение

### КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА

**Галина Ивановна Дубовик**

*Гинеколог-эндокринолог высшей категории  
УЗ «Городской эндокринологический диспансер» (Минск)*

МГТ — это прекрасное, мощное средство для сохранения здоровья и продления молодости женщины. Но назначаться МГТ может только врачом-эндокринологом (гинекологом) после тщательного сбора анамнеза, в т.ч. семейного (онконастороженность, семейная триглицеридемия, склонность к тромбозам, осложнениям и др.). Также следует провести довольно обширное клинико-лабораторное обследование с тщательной оценкой пользы и возможных рисков для здоровья женщины.

Эти риски, безусловно, выше у тех, кто страдает некоторыми гинекологическими заболеваниями: миомой матки, эндометриозом и др. Поэтому осмотр гинеколога с обязательным взятием цитологических мазков, ультразвуковое обследование органов малого таза, обследование молочных желез (УЗИ или маммография) являются неотъемлемой частью подготовки к назначению МГТ. Из лабораторных исследований проводится биохимия (липидограмма), оценка свертываемости крови, функции щитовидной железы и гонадотропных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ).

МГТ с осторожностью назначается женщинам с патологиями сердечно-сосудистой системы, заболеваниями почек и печени, а также варикозной болезнью ног.

Сегодня на рынке представлен большой выбор препаратов для МГТ, которые отличаются составом и формами введения: трансдермальные (кремы, пластыри), имплантаты, таблетки, инъекции и др. Наиболее удобную и приемлемую форму подбирает врач.

Основной принцип индивидуального подбора МГТ заключается в следующем: назначение минимально возможной дозировки препарата, которая позволит полностью скорректировать все проявления климактерического синдрома и его осложнений (остеопороза и др.). Что касается внешней красоты, то она здесь является скорее «побочным эффектом», ориентироваться на который не стоит.





трансдермальных эстрогенов уменьшает выраженность локального кожного воспаления, улучшает кровоснабжение стареющей кожи, ликвидирует кожную гипоксию, улучшает реэпителизацию и репарацию тканей, активизирует локальный метаболизм [32].

Однако, несмотря на эти позитивные эффекты, добавление синтетических эстрогенов в косметические средства запрещено законодательно ввиду невозможности строго дозировать их количество и избежать возможных побочных эффектов потенциальной передозировки.

Поэтому в современные косметические линии часто вводят фитоэстрогены, полученные из растений вещества, которые по химической структуре напоминают эстрогены человека и способны локально имитировать их действие на кожу. Фитоэстрогены стимулируют пролиферативные процессы в эпидермисе, запускают образование коллагена и фибронектина, снижают концентрацию провоспалительных цитокинов, активность фосфолипазы (фитоэстрогены стероидной структуры), а также служат источником флавоноидов (фенольные фитоэстрогены).

Фитоэстрогены не являются истинными гормонами и не обладают системным лечебно-профилактическим действием (в отличие от МГТ), но при этом безопасны при наружном применении [33, 34].

## РЕЗЮМИРУЯ СКАЗАННОЕ

Таким образом, к настоящему времени накоплен огромный доказательный базис для утверждения, что клинический дефицит половых гормонов (эстрогенов, прогестерона и тестостерона) у женщин является абсолютным показанием для назначения им менопаузальной гормональной терапии соответствующими гормонами. Делать это следует как можно раньше (в период менопаузального перехода) и персонифицированно — с учетом индивидуальных особенностей пациенток. Такой подход позволяет укрепить женское здоровье и красоту изнутри, что одновременно способствует улучшению здоровья кожи, существенно повышая эффективность традиционных косметологических процедур.

## ЛИТЕРАТУРА

- Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014.
- Северин Е.С. Биохим 2003.
- Hacker N., Moore J.G., Gambone J. Essentials of obstetrics and gynecology. Saunders 2004.
- Labrie F. Intracrinology. Mol Cell Endocrinol 1991; 78(3): 113–118.
- Уонг-Ченг Р., Ньюмер Д.М., Барнаби В.М. Менопауза. М.: Практическая медицина, 2008.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2015.
- Калинченко С.Ю., Апетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? Лечащий врач 2010; 8: 78–83.
- Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Апетов С.С. Дефицит андрогенов у женщин к урогинекологической практике: патофизиологические механизмы, клинические «маски» и фармакотерапия трансдермальными формами тестостерона. Рос вестн акушер-гинеколога 2014; 1: 33–43.
- Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions. Maturitas 2013; 74(3): 230–234.
- Shifren J.L., Hanfling S. Sexuality in midlife and beyond: Special health report. Harvard Health Public 2010.
- DeVilliers T.J., deGass M.L.S., Haines C.J., Hall J.E., Lobo R.A., Pierroz D.D., Rees M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. Climacteric 2013; 16: 203–204.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. The Ims Writing Group. IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016; 19(2): 109–150.
- Wierman M.E., Basson R., Davis S.R., Khosla S., Miller K.K., Rosner W., Santoro N. Androgen therapy in women: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(10): 3697–3716.
- Zouboulis C.C. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. Hormones 2004; 3(1): 9–26.
- Электронный ресурс MedUniver www.meduniver.com/Medical/pulmonologia/440.html.
- Caillouette J.C., Sharp C.F., Zimmerman G.J., Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. Am J Obstet Gynecol 1997; 176(6): 1270–1275.
- Valdés-Rodríguez R., Torres-Álvarez B., González-Muro J., Almeda-Valdés P. The skin and the endocrine system. Gac Med Mex 2012; 148(2): 162–168.
- Tilakaratne A., Soory M. The effects of oestradiol-17'BETA' and progesterone on the metabolism of two androgen substrates in human gingival fibroblasts. J Endocrinol 1997; 155(2): 70.
- Ishikawa T., Harada T., Kubota T., Aso T. Testosterone inhibits matrix metalloproteinase-1 production in human endometrial stroma cells in vitro. Reproduction 2007; 133: 1233–1239.
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Обследование мужчины. М.: Практическая медицина, 2016.
- Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Dermatoendocrinology. Skin aging. Hautarzt 2010; 61(6): 505–510.
- Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Androgens and ageing of the skin. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009; 16(3): 240–245.
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Саркопения: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Эффективная фармакотерапия. Урол нефрол 2015; 27: 56–65.
- Napolitano M., Megna M., Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. Scientific World J 2015; 2015: 479354.
- Phiske M.M. An approach to acanthosis nigricans. Indian Dermatol Online J 2014; 5(3): 239–244.
- Djiogue S. Insulin resistance and cancer: The role of insulin and IGFs. Endocr Relat Cancer 2013; 20: 1–17.
- Opatrny L., Dell'Aniello S., Assouline S., Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. BJOG 2008; 115(2): 169–175.
- Corrao G. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: An Italian record linkage investigation. Ann Oncol 2008; 19(1): 150–155.
- Pingel J., Langberg H., Skovgård D., Koskinen S., Flyvbjerg A., Frystyk J., Kjær M., Hansen M. Effects of transdermal estrogen on collagen turnover at rest and in response to exercise in postmenopausal women. J Appl Physiol 2012; 113(7): 1040–1047.
- Archer D.F. Postmenopausal skin and estrogen. Gynecol Endocrinol 2012; 28(2): 2–6.
- Farage M.A., Miller K.W., Elsner P., Maibach H.I. Characteristics of the aging skin. Adv Wound Care 2013; 2(1): 5–10.
- Shu Y.Y., Maibach H.I. Estrogen and skin: Therapeutic options. Am J Clin Dermatol 2011; 12(5): 297–311.
- Деменко В.И., Пучкова Т.В. Космецевтика, современная косметика интенсивного действия. Школа косметических химиков 2010.
- Martin R., Gerstrung J. The estrogen alternative. Vermont 2000.