

Эффективность и безопасность применения сукцинат-содержащей композиции в качестве биологически активной добавки к пище у женщин в менопаузе

Ирина Всеволодовна Кузнецова, д.м.н., профессор¹, Юлия Борисовна Успенская, к.м.н.¹, Наталья Ивановна Борисова, к.м.н.², Эльвира Валентиновна Жукова, к.м.н.², Надежда Георгиевна Бердникова, к.м.н.³, Юрий Кириллович Гусак, к.м.н.⁴

ГБУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова: НИО женского здоровья НИЦ¹, университетская клиническая больница №2², кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней³;

ГБОУ Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, кафедра акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФДПО⁴

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения биологически активной добавки на основе сукцинат-содержащей композиции (БАД ССК) в купировании вазомоторных и психосоматических нарушений у женщин в перименопаузе и постменопаузе. **Методы и объект исследования.** Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание было проведено в течение 3-х месяцев среди женщин 42—60 лет с вазомоторными и психосоматическими менопаузальными симптомами. Применялось общеклиническое обследование, анкетирование с использованием теста Грина, теста Спилбергера-Ханина, определение в плазме крови содержания гонадотропинов, эстрадиола, лептина и апополипротеинов. **Результаты.** В исследование были включены 104 женщины, рандомизированные в две группы. На основании анализа теста Грина было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение состояния пациенток, получавших БАД ССК, по 13-ти из 21-го менопаузального симптома. В процессе приема и по его окончании у пациенток достоверно изменились уровни эстрадиола, гонадотропинов, лептина, снизились средние значения массы тела, окружности талии. Тест Спилбергера-Ханина показал, что прием БАД ССК позволяет стабилизировать психический статус пациенток при достоверном снижении тревожности, повышении устойчивости к стрессу и улучшении адаптивности. Сравнительный анализ измерений жизненно важных показателей, лабораторных исследований крови и мочи не выявил отрицательного влияния БАД ССК на пациенток. **Заключение:** применение БАД ССК в перименопаузе и постменопаузе можно считать методом выбора купирования патологических симптомов климакса для женщин, имеющих противопоказания или не желающих применять гормонотерапию.

Ключевые слова: менопауза, вазомоторные и психосоматические менопаузальные симптомы, митохондриальная дисфункция, терапия менопаузальных симптомов, сукцинат аммония

Effectiveness and safety of using a succinate-based dietary supplement for women in menopause

Irina Vsevolodovna Kuznetsova, MD, professor¹, Yuliya Borisovna Uspenskaya, PhD¹, Natalia Ivanovna Borisova, PhD², Elvira Valentinovna Zhukova, PhD², Nadezhda Georgievna Berdnikova, PhD³, Urii Kirrilovich Gusak, PhD⁴

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University: women's health research center¹, university hospital №2², department of clinical pharmacology and propedeutics of internal diseases³; I.P. Pavlov Ryzan State Medical University, department of obstetrics and gynecology⁴

Objective of this study was to evaluate the effectiveness and safety of using a succinate-based dietary supplement complex (SBDSC) to relieve vasomotor and psychosomatic symptoms in

perimenopausal and postmenopausal women. **Methods.** Randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted among women 42—60 years of age with vasomotor and psychosomatic menopausal symptoms. The study included medical evaluations, questionnaires using the Greene Climacteric Scale and the Spielberger-Hanin test, evaluation of plasma levels of gonadotropins, estradiol, leptin, and apolipoproteins. **Results.** The study included 104 women, randomized to two groups. Analysis of the Greene Climacteric Scale results showed a statistically significant ($p < 0.05$) improvement in 13 out of 21 menopausal symptoms in patients who took SBDSC. During the course of the SBDSC treatment and by the end of the study the patients showed significant changes in the levels of estradiol and gonadotropins, decrease in the average body weight and waist circumference. The Spielberger-Hanin test showed that SBDSC supplementation allows for stabilization of patients' psychological status with significant reduction in anxiety, increased resistance to stress, and improved adaptability. Comparative analysis of vital signs, blood and urine tests did not show any negative effects of SBDSC. **Conclusion:** using SBDSC during menopause and postmenopause can be considered a method to relieve vasomotor and psychosomatic menopausal symptoms for women who have counter indications for HRT or do not wish to undergo HRT.

Key Words: menopause, vasomotor and psychosomatic menopausal symptoms, mitochondrial dysfunction, treatment of menopausal symptoms, ammonium succinate.

Климактерий – физиологический период жизни женщины, на протяжении которого происходят изменения в репродуктивной системе, ведущие к утрате фертильности. Постепенное снижение секреции яичниковых гормонов в период менопаузального перехода сопровождается множественными ответными реакциями со стороны организма, что усугубляется общим старением и часто приводит к формированию патологических симптомов, объединяемых понятием «климактерический синдром» [1, 2, 3].

Классическим проявлением климактерического синдрома считаются вазомоторные симптомы (приливы жара и ночная потливость), на которые жалуются около 80% женщин в перименопаузе [4, 5]. Психосоматические симптомы также весьма распространены среди популяции женщин в возрасте старше 40 лет и в совокупности с приливами жара значительно ухудшают качество жизни [3]. Причина появления менопаузальных симптомов состоит не только в снижении выработки овариальных стероидов, но и в постепенном старении центральной нервной системы (ЦНС), в первую очередь, гипоталамуса [6, 7]. Нарушение нейрональных связей, изменение чувствительности к периферическим импульсам, расстройства метаболизма нейрогормонов – все это ведет к развитию вазомоторных и психосоматических симптомов климактерического синдрома, а также обуславливает когнитивные и психические нарушения [8, 9]. Нарастающие метаболические и гормональные изменения в период менопаузального перехода становятся причиной изменений внешности. Этот дополнительный психотравмирующий фактор еще больше снижает качество жизни и нарушает социальную адаптацию женщин.

Золотым стандартом лечения климактерических расстройств по праву считается менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [10, 11, 12], подразумевающая применение синтетических аналогов женских половых стероидов, главным образом, эстрогенов. Гормональная терапия может назначаться на длительный срок при условии регулярного наблюдения женщины у специалиста. Тем не менее, существуют определенные ограничения по применению гормональных лекарственных средств, связанные с вероятными рисками МГТ [11, 13, 14]. Существуют также противопоказания к назначению МГТ и настороженное отношение к ней как среди врачей, так и женщин. Перечисленные обстоятельства побуждают к поиску альтернативных способов коррекции менопаузальных расстройств, профилактики заболеваний, связанных со старением, и улучшения качества жизни женщин в перименопаузе и постменопаузе.

Рассматривая старение репродуктивной системы в контексте общего старения, нельзя забывать о тесной взаимосвязи гормональных и метаболических расстройств, которая становится основой формирования менопаузального метаболического синдрома [15]. В свою очередь, метаболический синдром, как сочетание взаимосвязанных факторов риска, способствует развитию атеросклероза, острых тромботических событий, сахарного диабета. Однако, метаболический синдром является обратимым состоянием, поэтому своевременная диагностика и лечение его компонентов служат первичной профилактикой упомянутых болезней. Гормональная терапия может положительно влиять на некоторые компоненты метаболического синдрома [16, 17, 18, 19, 20], но, в связи с разнонаправленными эффектами гормонов на обменные процессы, общий результат этих влияний не всегда предсказуем и позитивен. Следовательно, поиск средств, способных оптимизировать метаболический статус, остается актуальным.

Психотропные лекарственные средства, фитоэстрогены и другие фитопрепараты, мультивитаминные комплексы – разнообразные негормональные средства используются для улучшения качества жизни женщин в период менопаузального перехода [21, 22, 23, 24]. Среди них особый интерес представляет комплексный препарат – биологически активная добавка к пище на основе сукцинат-содержащей композиции (БАД ССК), которая содержит соли цинка, кальция, аммония и магния янтарной и фумаровой кислот, глютама, глицин и витамин Е.

Главным эффектом БАД ССК, принципиально отличающим его от всех существующих средств коррекции менопаузальных расстройств, признается регуляция функции митохондрий – ключевого звена клеточного метаболизма [25]. Митохондриальная недостаточность является основой широкого спектра клинических

признаков [26, 27, 28, 29], многие из которых созвучны симптомам патологического климакса. Потенциальная польза БАД ССК при климактерическом синдроме может достигаться благодаря восстановлению взаимоотношений между центральным и периферическими звеньями эндокринной системы в результате субстратного и регуляторного воздействия аниона сукцината, который определяет, с одной стороны, энергообеспечение, а с другой – «катехоламиновое» влияние на гипоталамус, что повышает чувствительность последнего к восприятию сигналов обратной связи, идущих от периферических эндокринных желез [25].

Положительное действие БАД ССК доказано в экспериментах на животных, но в условиях клиники до настоящего времени были выполнены только два исследования, подтвердившие положительное действие БАД ССК на менопаузальные симптомы [30, 31]. Целью данного рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования стала оценка эффективности и безопасности применения БАД ССК в купировании вазомоторных и психосоматических нарушений у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы.

Объект и методы исследования

Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», и Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика».

В исследование включались пациентки в возрасте 42—60 лет, с вазомоторными и психосоматическими жалобами в поздней фазе менопаузального перехода (стадия -1 согласно классификации STRAW+10) [32], т.е. имеющих задержки менструаций длительностью не менее 60 дней при уровне фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) выше 25 мМЕ/мл; и постменопаузе, т.е. при наличии аменореи в течение 12 месяцев и более. Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациентки, имеющие на момент скрининга: онкологические заболевания женской репродуктивной системы; онкологические заболевания экстрагенитальной локализации при полной ремиссии менее 5 лет; заболевания, требующие госпитализации в ближайшие 6 месяцев; заболевания эндокринных органов (щитовидной железы, надпочечников, гипофиза, гипоталамуса) с нарушением секреции гормонов; хирургические вмешательства, выполненные на половых органах или молочной железе, на протяжении года или менее до момента скрининга;

любые хирургические вмешательства, выполненные менее чем за три месяца до момента скрининга; применение гормональной терапии; психические заболевания; сахарный диабет; прием других БАД или лекарственных средств, способных повлиять на течение климактерического синдрома, не менее 1 месяца до включения в исследование.

В соответствии с перечисленными критериями в исследование были включены 104 пациентки. Рандомизация проводилась со стратификацией в две равные группы, чтобы добиться сбалансированного распределения групп в пределах каждого центра. Рандомизированное распределение было смоделировано с помощью выборки из случайной последовательности чисел, равномерно распределенных в интервале 0÷999. Начальное число для рандомизации было сгенерировано генератором тактовых импульсов компьютера и хранится для сохранения возможности восстановления результатов.

У всех пациенток собирались демографические данные, данные о состоянии здоровья, история общих и гинекологических заболеваний, менструальной функции и течения климактерического периода. Заключение о наличии соматических заболеваний делали на основании медицинской документации, предоставляемой пациентами. Определялись антропометрические показатели (рост, масса тела, окружность талии, подчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле – масса тела (кг) / рост (м), возведенный в квадрат), измерялись основные показатели жизнедеятельности, проводилось общеклиническое и гинекологическое обследование. Стандартное лабораторное обследование включало клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Применялись инструментальные методы исследования: маммография, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. У женщин в пременопаузе УЗИ проводилось на 5-й день менструального кровотечения.

Для оценки исходного статуса и влияния БАД ССК на вазомоторные и психосоматические симптомы климакса в процессе исследования проводилось тестирование с использованием климактерической шкалы Грина [33, 34] и теста на тревожность Спилбергера-Ханина. Тест Спилбергера-Ханина является единственной методикой, которая позволяет дифференцировано измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние, связанное с текущей ситуацией. Реактивная (ситуативная) тревожность (СТ) возникает как реакция на стрессоры, чаще всего социально-психологического плана (ожидание агрессивной реакции, угроза самоуважению и т.д.). Личностная тревожность (ЛТ) дает представление о подверженности личности воздействию тех или иных стрессоров по причине своих индивидуальных особенностей.

Актуальная тревожность (АТ) является интегральным показателем уровня тревожности и суммирует СТ и ЛТ.

Также исходно и в процессе исследования в плазме крови определялись уровни эстрадиола, ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), лептина и аполипопротеинов А₁ и В. Гормоны определялись методом RIA с использованием следующих наборов: эстрадиол, ФСГ, ЛГ – набор RIA производства IMMUNOTECH A.S., Чехия; лептин – набор RIA 1624 производства DRG instruments GmbH, Германия. Уровни аполипопротеинов определялись с использованием наборов производства DiaSis Diagnostic Systems GmbH, Германия.

После проведения предварительного обследования и рандомизации пациентки получали курс лечения в режиме приема по 2 капсулы (одна белая капсула массой 200 мг и одна оранжевая капсула массой 200 мг) один раз в день (утром) с едой, в течение 3-х месяцев. Пациентки контрольной группы получали плацебо – капсулы с кукурузным крахмалом высокой очистки. Для приготовления плацебо использовались капсулы, изъятые из партии, закупленной для производства БАД ССК), они не имели запаха и вкуса, у каждой в средней её части была выполненная машиной надпись с названием БАД ССК. Пациентки получали БАД ССК/Плацебо на месячный курс на каждом визите в процессе исследования. Пациенток просили возвращать любое неиспользованное количество исследуемого препарата в исследовательский центр на каждом визите (возвратов не зафиксировано).

Оценка изменений перечисленных показателей от исходного уровня проводилась ежемесячно. На протяжении всего исследования пациентки вели дневник, где описывали особенности питания и фиксировали появление каких-либо жалоб, прием лекарственных средств и других событий, которые считали важными. Один раз в две недели врач-исследователь связывался с пациентками по телефону и опрашивал их об общем самочувствии, жалобах, приеме лекарственных препаратов.

Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета прикладных программ для персональных компьютеров MSOffice 2010 и статистической программы STATISTICA 12. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определялись среднее значение (M), стандартная ошибка (m) и отклонение (σ), интервал вариации (минимум и максимум). Для качественных параметров частоту выявления определяли показателем, выраженным в процентах (%). Результаты первоначально обрабатывались с помощью одномерного дисперсионного анализа. Все измеряемые в исследовании параметры оценивались на соответствие нормальному распределению по критериям Шапиро-Уилка, Лиллифорса, Колмогорова-Смирнова. При описании

количественных параметров, имеющих непараметрический характер, применяли следующие величины: объем выборки, медиана и среднее значение выборки, максимальное значение, минимальное значение, 95% доверительный интервал. Сравнительный анализ показателей эффективности (количественные переменные) проводился путем сравнения средних величин в основной и контрольной группах. Сравнение средних значений каждого параметра в двух группах проводилось с применением U-критерия Манна-Уитни (непараметрическая статистика) или t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении). В динамической оценке также применялся критерий Фридмана. Расчет данных теста Грина между группами исследования и контроля осуществлялся методом Хи-квадрат, рекомендованным для оценки дискретных выборок. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Результаты исследования

С учетом предполагаемого отсева на скрининге были обследованы 191 пациентки, из которых 104 были рандомизированы, а закончили исследование 102 (52 в группе БАД ССК и 50 в группе Плацебо). Одна пациентка группы контроля не завершила исследование по причине гипертонического криза, потребовавшего пересмотра антигипертензивной терапии, что могло повлиять на исследуемые параметры; вторая пациентка выбыла из исследования в связи с операцией.

Средний возраст пациенток в группах исследования и контроля составил $51,54 \pm 4,21$ и $51,16 \pm 4,21$ лет, соответственно, и достоверно не различался. Из 102 пациенток, завершивших исследование, 44 (43,1%) находились в пременопаузе, 58 (56,9%) – в постменопаузе. У женщин с пременопаузе длительность аменореи на момент включения в исследование составляла от 3 до 11 месяцев, а уровень ФСГ составлял от 37 до 72 мМЕ/мл.

Все пациенты, включенные в исследование, жаловались на приливы жара и/или ночную потливость: только приливы жара – 23 (22,55%), только приступы ночной потливости – 18 (17,65%), приливы жара и ночная потливость – 61 (59,8%). Помимо вазомоторных симптомов, пациенты предъявляли жалобы физического и психического характера, снижающие качество жизни.

Анализ медицинской документации и клиническое обследование выявили отклонения у 38 (73,1%) пациенток группы исследования и 40 (80%) группы контроля. В группе исследования у 35 (67,3%) пациенток были зафиксированы 63 заболевания: болезни сердечно-сосудистой системы (30,2%), гинекологические заболевания (25,4%),

болезни желудочно-кишечного тракта (19%), костного аппарата (6,4%). В группе контроля были зафиксированы 53 заболевания у 38 (76%) пациенток: болезни сердечно-сосудистой системы (37,7%), гинекологические заболевания (26,3%), болезни желудочно-кишечного тракта (5,7%), костного аппарата (5,7%).

Состояние молочных желез характеризовалось фиброзно-жировой инволюцией (17 и 11,5% в группах исследования и контроля, соответственно) и наличием фиброзно-кистозной мастопатии (6,9 и 3,8% в группах исследования и контроля, соответственно).

Основными патологическими отклонениями от нормы в ЭКГ были: синдром CLC (5,8 и 2% в группах исследования и контроля, соответственно), тип RSR (5,8 и 2% в группах исследования и контроля, соответственно); атриовентрикулярная блокада I степени (по 1 пациентке в каждой из групп) и синусовая брадикардия (3,9 и 12% пациенток в группах исследования и контроля, соответственно).

При проведении УЗИ органов малого таза у 11 (21,2%) пациенток группы исследования и 11 (22%) группы контроля была обнаружена миома матки, а у 5 (9,6%) пациенток группы исследования и 6 (12%) пациенток группы контроля – признаки аденомиоза.

Антропометрические параметры, показатели клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, уровни аполипопротеинов А₁ и В, лептина в группах существенно не различались. Концентрации эстрадиола, ФСГ, ЛГ также существенно не различались в группах и соответствовали статусу перименопаузы и постменопаузы.

Результаты исходных тестов Грина (табл. 1) и Спилберга-Ханина (табл. 2) в группах БАД ССК и Плацебо были сопоставимы. Степень исходных различий по тесту Грина, несмотря на меньшее суммарное число жалоб в группе контроля, не достигала уровня достоверности, за исключением симптома «чувство грусти, депрессия», который достоверно чаще встречался в группе исследования ($p=0,0383$).

Тест Грина был использован для оценки изменения 21-го климактерического симптома во время проведения исследования. Результаты тестирования в начале и по окончании исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Результаты оценки теста Грина

| | Группы | N | Число (%) пациенток с симптомом | | |
|---|---------|----|---------------------------------|---------------|--------|
| | | | До лечения | После лечения | P |
| 1. Учащенное или усиленное сердцебиение | БАД ССК | 52 | 42 (80.8%) | 30 (57.7%) | 0.0265 |
| | Плацебо | 50 | 31 (62.0%) | 33 (66.0%) | > 0.05 |

| | | | | | |
|--|---------|----|------------|------------|----------|
| | Р | | > 0.05 | > 0.05 | |
| 2. Ощущение напряженности или нервозности | БАД ССК | 52 | 39 (75.0%) | 25 (48.1%) | > 0.05 |
| | Плацебо | 50 | 41 (82.0%) | 42 (84.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | 0.0098 | |
| 3. Нарушение сна | БАД ССК | 52 | 46 (88.5%) | 26 (50.0%) | < 0.0001 |
| | Плацебо | 50 | 38 (76.0%) | 44 (88.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | < 0.0001 | |
| 4. Повышенная возбудимость | БАД ССК | 52 | 40 (76.9%) | 29 (55.8%) | 0.0086 |
| | Плацебо | 50 | 38 (76.0%) | 37 (74.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | < 0.0001 | |
| 5. Приступы паники | БАД ССК | 52 | 21 (40.4%) | 16 (30.8%) | > 0.05 |
| | Плацебо | 50 | 21 (42.0%) | 14 (28.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | > 0.05 | |
| 6. Трудность сосредоточиться | БАД ССК | 52 | 32 (61.5%) | 19 (35.5%) | 0.0055 |
| | Плацебо | 50 | 35 (70.0%) | 32 (64.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | 0.0013 | |
| 7. Чувство усталости или отсутствия энергии | БАД ССК | 52 | 46 (88.5%) | 24 (46.2%) | < 0.0001 |
| | Плацебо | 50 | 42 (84.0%) | 44 (88.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | < 0.0001 | |
| 8. Потеря интереса к большинству вещей | БАД ССК | 52 | 27 (51.9%) | 19 (36.6%) | > 0.05 |
| | Плацебо | 50 | 26 (52.0%) | 24 (48.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | > 0.05 | |
| 9. Чувство грусти или депрессия | БАД ССК | 52 | 48 (92.3%) | 23 (44.3%) | < 0.0001 |
| | Плацебо | 50 | 35 (70.0%) | 37 (72.0%) | > 0.05 |
| | Р | | 0.0383 | 0.0003 | |
| 10. Приступы слезливости | БАД ССК | 52 | 30 (57.7%) | 20 (38.5%) | > 0.05 |
| | Плацебо | 50 | 32 (64.0%) | 27 (48.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | > 0.05 | |
| 11. Раздражительность | БАД ССК | 52 | 45 (86.5%) | 25 (48.1%) | < 0.0001 |
| | Плацебо | 50 | 36 (72.0%) | 37 (74.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | < 0.0001 | |
| 12. Головокружение или обморочное состояние | БАД ССК | 52 | 26 (50.0%) | 19 (36.5%) | > 0.05 |
| | Плацебо | 50 | 20 (40.0%) | 13 (26.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | > 0.05 | |
| 13. Ощущение давления или стеснения в голове или теле | БАД ССК | 52 | 35 (67.3%) | 21 (40.4%) | > 0.05 |
| | Плацебо | 50 | 29 (58.0%) | 28 (56.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | > 0.05 | |
| 14. Онемение или покалывание отдельных частей тела | БАД ССК | 52 | 30 (57.7%) | 26 (50.0%) | > 0.05 |
| | Плацебо | 50 | 31 (62.0%) | 28 (56.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | > 0.05 | |
| 15. Головные боли | БАД ССК | 52 | 47 (90.4%) | 28 (53.9%) | < 0.0001 |
| | Плацебо | 50 | 42 (84.0%) | 40 (80.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | < 0.0001 | |
| 16. Мышечные и суставные боли | БАД ССК | 52 | 44 (84.6%) | 24 (46.2%) | < 0.0001 |
| | Плацебо | 50 | 41 (82.0%) | 32 (46.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | 0.029 | |
| 17. Онемение кистей и стоп рук и ног | БАД ССК | 52 | 19 (36.5%) | 19 (36.5%) | > 0.05 |
| | Плацебо | 50 | 15 (30.0%) | 11 (22.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | > 0.05 | |
| 18. Затрудненное дыхание | БАД ССК | 52 | 19 (36.5%) | 14 (26.9%) | > 0.05 |
| | Плацебо | 50 | 16 (32.0%) | 14 (26.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | > 0.05 | |
| 19. Приливы жара | БАД ССК | 52 | 48 (92.3%) | 26 (50.0%) | < 0.0001 |
| | Плацебо | 50 | 38 (76.0%) | 39 (78.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | 0.0003 | |
| 20. Ночная потливость | БАД ССК | 52 | 43 (82.7%) | 24 (46.2%) | < 0.0001 |
| | Плацебо | 50 | 36 (72.0%) | 37 (74.0%) | > 0.05 |
| | Р | | > 0.05 | 0.024 | |

| | | | | | |
|------------------------------------|---------|----|------------|------------|----------|
| 21. Потеря интереса к сексу | БАД ССК | 52 | 41 (78.9%) | 13 (25.0%) | < 0.0001 |
| | Плацебо | 50 | 36 (72.0%) | 38 (76.0%) | > 0.05 |
| | P | | > 0.05 | < 0.0001 | |

Анализ результатов тестирования показал, что в группе исследования 3-хмесячный курс лечения сокращал число жалоб при одновременном уменьшении их выраженности. Частота жалоб на учащенное или усиленное сердцебиение достоверно сократилась при полном исчезновении тяжелых и умеренно тяжелых проявлений, в то время как в группе контроля улучшения не наблюдалось. Частота жалоб на нарушения сна снизилась, и до единичных наблюдений сократилось число тяжелых форм симптома. Аналогичные результаты характеризовали симптомы «повышенная возбудимость» и «трудность сосредоточиться». Значительное улучшение было достигнуто в группе исследования по частоте и выраженности психических нарушений: жалобы на чувство усталости или отсутствия энергии, раздражительность – при полном исчезновении тяжелой степени нарушений. В группе контроля наблюдалась противоположная тенденция к увеличению частоты и тяжести нарушений сна и жалоб со стороны психической сферы.

Среди соматических симптомов наибольший эффект терапии БАД ССК наблюдался в отношении жалоб на головные боли и мышечные/суставные боли, с исчезновением жалоб на тяжелую боль и значительным сокращением жалоб на боль умеренной тяжести. В группе контроля со временем нарастала тяжесть головной боли, жалобы на мышечную и суставную боль недостоверно уменьшались. Частота вазомоторных симптомов значительно снизилась у женщин, получавших БАД ССК, к концу исследования, причем, тяжелые проявления симптомов полностью купировались, а проявления средней степени тяжести встречались намного реже. В группе контроля наблюдалась негативная динамика вазомоторных симптомов. Наконец, улучшение было достигнуто в отношении сексуальной сферы при отсутствии динамики в группе контроля.

При сравнительном анализе достоверные различия между группой исследования и группой контроля были получены по симптомам «ощущение напряженности и нервозности», «нарушения сна», «повышенная возбудимость», «трудность сосредоточиться», «чувство усталости или отсутствия энергии», «раздражительность», «головные боли», «отсутствие интереса к сексу». Особо следует отметить депрессивное нарушение, которое исходно достоверно чаще наблюдалась в группе исследования, но уже через 2 месяца терапии ситуация кардинально поменялась, и депрессия стала чаще встречаться в группе контроля. К концу курса терапии различия между группами увеличились. Достоверные отличия между группами исследования и контроля по

симптомам «боли в мышцах и суставах» и «ночная потливость» были зафиксированы через 3 месяца терапии. Самый быстрый ответ на терапию демонстрировали приливы жара: уже через месяц терапии различия между группами исследования и контроля достигли уровня достоверности, эта картина сохранилась до конца исследования.

Обобщенные результаты теста Спилбергера-Ханина представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Обобщенные результаты теста Спилбергера-Ханина (средние*, медианы)

| Тревожность | Время оценки | БАД ССК n=52 | Плацебо n=50 | p ¹ |
|------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| СТ (ситуативная тревожность) | Исходно | -2.31±8.29* | -2.08±10.63* | > 0.05 |
| | 30 дней | -4.96±7.22* | -2.04±8.27* | > 0.05 |
| | 60 дней | -6.31±6.24* | -1.5±8.2 | = 0.0010 |
| | 90 дней | -8.25±5.84* | -4±8.16 | = 0.0004 |
| | p ² | < 0.0001 | > 0.05 | |
| ЛТ (личностная тревожность) | Исходно | 13.29±7.53* | 13.16±9.34* | > 0.05 |
| | 30 дней | 10.87±6.91* | 12.6±8.82* | > 0.05 |
| | 60 дней | 8.75±6.52* | 11.5±12.7 | = 0.0054 |
| | 90 дней | 6.31±5.65* | 11±10.6 | < 0.0001 |
| | p ² | < 0.0001 | > 0.05 | |
| АТ (актуальная тревожность) | Исходно | 45.98±14.27* | 45.6±18.8* | > 0.05 |
| | 30 дней | 40.87±12.75* | 45.66±15.95* | > 0.05 |
| | 60 дней | 37.44±11.34* | 46.29±15.98* | = 0.017 |
| | 90 дней | 33.04±18.8* | 45.5±8.17 | < 0.0001 |
| | p ² | < 0.0001 | > 0.05 | |

* – среднее для нормального распределения

p¹ – БАД ССК против Плацебо

p² – Исходно против 90 дней

Полученные данные показывают, что показатели СТ и ЛТ в группе БАД ССК начали снижаться уже через месяц терапии, и эта динамика сохранялась на протяжении всего курса лечения при достоверных отличиях показателей от исходного уровня. В группе контроля показатель СТ и ЛТ снизились только к концу исследования, но эта редукция не достигла значимого уровня в сравнении с исходным показателем. Межгрупповые отличия уровней СТ и ЛТ были достоверными через 2 и 3 месяца терапии. Интегративный показатель АТ в группе Плацебо, оставался неизменным в течение всего периода исследования. У женщин группы БАД ССК тревожность достоверно уменьшалась по сравнению с исходным уровнем со 2-го месяца терапии. Межгрупповые различия приобретали значимый уровень через 2 месяца и сохранялись до окончания лечения.

В процессе исследования была проведена оценка ряда биохимических показателей, в том числе, содержания гонадотропинов и эстрадиола в плазме крови (табл. 3).

Таблица 3.

Значения уровней гормонов плазмы крови (средние для нормального, медианы для ненормального распределения, ±SD)

| Гормоны | Время оценки | БАД ССК n=52 | Плацебо n=50 | p ¹ |
|------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Эстрадиол, пг/мл | Исходно | 36.94±164.7 | 40.91±117.09 | > 0.05 |
| | 30 дней | 45.57±404.8 | 39.74±149.4 | > 0.05 |
| | 60 дней | 50.41±377.31 | 37.56±101.5 | < 0.0001 |
| | 90 дней | 54.07±386.74 | 39.10±113.88 | < 0.0001 |
| | p ² | < 0.05 | > 0.05 | |
| ФСГ, мМЕ/мл | Исходно | 62.33±25.01* | 62.86±35.87 | > 0.05 |
| | 30 дней | 57.62±28.83* | 59.92±34.84* | > 0.05 |
| | 60 дней | 53.49±25.35* | 62.64±33.75* | > 0.05 |
| | 90 дней | 52.45±23.5* | 62.47±33.36* | > 0.05 |
| | p ² | < 0.05 | > 0.05 | |
| ЛГ, мМЕ/мл | Исходно | 31.53±14.01* | 28.98±17.19 | > 0.05 |
| | 30 дней | 29.24±14.6* | 28.31±13.12 | > 0.05 |
| | 60 дней | 27.1±12.6* | 27.6±13.7 | > 0.05 |
| | 90 дней | 26.27±10.76* | 26.9±19.37 | > 0.05 |
| | p ² | < 0.05 | > 0.05 | |

* - медиана для ненормального распределения

p¹ – БАД ССК против Плацебо

p² – Исходно против 90 дней

В процессе применения БАД ССК содержание эстрадиола в крови у пациенток группы исследования достоверно повысилось к 3 месяцу терапии, тогда как в группе контроля оно осталось на прежнем уровне. Через 2 месяца терапии межгрупповые отличия уровней эстрадиола стали достоверными. Уровни ФСГ и ЛГ в группе БАД ССК достоверно снижались к концу исследования (p<0,05), но существенной разницы между значениями содержания гонадотропинов в крови у женщин, получавших БАД ССК или плацебо, установлено не было.

Содержание лептина в группе БАД ССК характеризовалось достоверной редукцией содержания в крови и приближением к нормативным значениям (табл. 4), в то время как в группе контроля наблюдалась тенденция к росту уровня гормона.

Таблица 4.

Содержание лептина в крови пациенток (Me±SD)

| Гормон | Время оценки | БАД ССК n=52 | Плацебо n=50 | p ¹ |
|-----------------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Лептин, нг/мл (0.5-13.8) | Исходно | 15.25±8.99 | 14.20±7.23 | > 0.05 |
| | 90 дней | 14.15±7.23 | 14.35±0.36 | > 0.05 |
| | p ² | 0.0072 | > 0.05 | |

p¹ – БАД ССК против Плацебо

p² – Исходно против 90 дней

Содержание в крови аполипопротеинов отражает атерогенный потенциал крови и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Уровни аполипопротеина А₁ (частица

липопротеидов высокой плотности, ЛПВП) и аполипопротеина В (частица всех липопротеидов, за исключением ЛПВП и хиломикрон) достоверно снижались в группе БАД ССК (табл. 5), но соотношение аполипопротеин В / аполипопротеин А₁, которое является маркером сердечно-сосудистого риска, не повышалось в индивидуальных наблюдениях. В группе Плацебо уровни аполипопротеинов оставались неизменными. Межгрупповых различий в динамике уровней аполипопротеинов обнаружено не было.

Таблица 5.

Содержание аполипопротеина А₁ и аполипопротеина В в крови пациенток (Me±SD)

| Аполипопротеины | Время оценки | БАД ССК n=52 | Плацебо n=50 | p ¹ |
|-------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| А ₁ , г/л (1.05-2.05) | Исходно | 1.66±0.6 | 1.65±0.4 | > 0.05 |
| | 90 дней | 1.63±0.39 | 1.51±0.36 | > 0.05 |
| | p ² | 0.0035 | > 0.05 | |
| В, г/л (0.5-1.3) | Исходно | 0.94±0.3 | 0.91±0.23 | > 0.05 |
| | 90 дней | 0.89±0.23 | 0.91±0.2 | > 0.05 |
| | p ² | 0.0375 | > 0.05 | |

p¹ – БАД ССК против Плацебо

p² – Исходно против 90 дней

В группе исследования наблюдалось небольшое, но достоверное (p<0,05) снижение величин массы тела, ИМТ, окружности талии (табл. 6). В группе контроля наблюдалась небольшая, но значимая динамика роста указанных параметров. Достоверных отличий по показателям абсолютных величин между группами не выявлено.

Таблица 6.

Показатели (средние*, медианы, ±SD) веса, ИМТ и окружности талии в процессе исследования

| Параметр | Время оценки | БАД ССК n=52 | Плацебо n=50 | p ¹ |
|------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Вес, кг | Исходно | 78.02±12.12* | 78±14.18 | > 0.05 |
| | 30 дней | 77.42±11.91* | 78±14.05 | > 0.05 |
| | 60 дней | 75.81±11.02* | 78±14.20 | > 0.05 |
| | 90 дней | 74.92±10.97* | 78.5±13.92 | > 0.05 |
| | p ² | < 0.05 | < 0.05 | |
| ИМТ, кг/м ² | Исходно measurement | 28.73±4.66* | 28.3±5.91 | > 0.05 |
| | 30 дней | 28.48±4.62* | 28.15±5.84 | > 0.05 |
| | 60 дней | 27.93±4.21* | 28.3±5.88 | > 0.05 |
| | 90 дней | 27.58±4.09* | 28.55±5.78 | > 0.05 |
| | p ² | < 0.05 | < 0.05 | |
| Окружность талии, см | Исходно measurement | 90.81±11.98* | 88.85±13.7* | > 0.05 |
| | 30 дней | 89.67±11.09* | 88.86±13.4* | > 0.05 |
| | 60 дней | 88.42±10.45* | 88.85±13.45* | > 0.05 |
| | 90 дней | 87.2±9.82* | 89.73±13.57* | > 0.05 |
| | p ² | < 0.05 | < 0.05 | |

* - average for normal distribution.

p¹ – БАД ССК против Плацебоp² – Исходнопротив 90 дней

При оценке средних изменений веса, ИМТ и окружности талии за 1, 2, и 3-месячные периоды времени различия между группами стали очевидными (табл. 7), и различия динамических показателей достигают уровня достоверности.

Таблица 7.

Показатели изменений веса, ИМТ и окружности талии за временные отрезки в процессе исследования (Me±SD)

| Параметр | Период оценки | БАД ССК n=52 | Плацебо n=50 | p* |
|------------------------|---------------|-----------------|-----------------|----------|
| Вес, кг | 0 — 30 дней | - 0.56±1.97 | 0±0.91 | 0.0007 |
| | 0 — 60 дней | - 2.21±2.3 | 0.51±1.21 | < 0.0001 |
| | 0 — 90 дней | - 3.1±3.27 | 0.7±1.6 | < 0.0001 |
| ИМТ, кг/м ² | 0 — 30 дней | - 0.26±0.65 | 0.1±0.33 | 0.0003 |
| | 0 — 60 дней | - 0.81±0.83 | 0.21±0.46 | < 0.0001 |
| | 0 — 90 дней | - 1.16±1.23 | 0.25±0.61 | < 0.0001 |
| Окружность талии, см | 0 — 30 дней | - 1.13±4.17 | 0.02±1.87 | 0.0110 |
| | 0 — 60 дней | - 2.38±4.77 | 0±1.96 | < 0.0001 |
| | 0 — 90 дней | - 3.61±4.99 | 0.88±3.87 | < 0.0001 |

* p – БАД ССК против Плацебо

Данные о влиянии БАД ССК на антропометрические параметры и уровни аполипротеинов демонстрирует не только его положительный эффект, но и потенциальную безопасность.

Во время проведения исследования оценивались клинические и лабораторные параметры безопасности. Систолическое и диастолическое АД, частота сердечных сокращений, температура тела и частота дыхания у пациенток находились в диапазоне нормы и достоверно не различались в группах БАД ССК и Плацебо. В клиническом анализе крови у пациенток группы БАД ССК было отмечено небольшое увеличение числа тромбоцитов от $226,5 \times 10^9 \pm 57,55$ до $229 \times 10^9 \pm 43,45$ /л ($p=0,4995$), не выходящее за пределы нормальных значений, а у пациенток группы контроля отмечалось повышение числа эритроцитов от $4,52 \times 10^{12} \pm 0,34$ до $4,62 \times 10^{12} \pm 0,31$ /л ($p=0,0117$), также не выходящее за пределы нормы, следовательно, не имеющее клинического значения. Мониторинг показателей клинического анализа мочи не обнаружил существенных изменений. При оценке биохимических анализов крови было выявлено небольшое снижение среднего уровня аспартаттрансферазы (АСТ) в группе БАД ССК от $38,36 \pm 14,7$ до $35,7 \pm 11,14$ ед/л ($p=0,0011$), достоверных различий между группами не наблюдалось.

При проведении ультразвукового мониторинга на 3-м месяце терапии не было выявлено эффекта лечения БАД ССК в отношении толщины эндометрия: в конце

лечебного курса этот показатель составил, в среднем, $4,79 \pm 2,65$ мм в группе БАД ССК и $4,27 \pm 2,81$ мм в группе Плацебо, без достоверных межгрупповых различий и отличий от исходных параметров.

Во время проведения исследования в группе женщин, получавших БАД ССК, нежелательных явлений зафиксировано не было. В группе женщин, получавших плацебо, было зарегистрировано 2 нежелательных явления (гипертонический криз, киста яичника), связь которых с применяемым лечением маловероятна.

Обсуждение результатов исследования

Проявления климактерического синдрома значительно снижают качество жизни и служат поводом для обращения к врачу приблизительно у 80% женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе. Наиболее яркими яркими и специфичными представителями менопаузальных симптомов являются приливы жара [5, 7, 25] – внезапное расширение мелких сосудов, которое ощущается как чувство жара, и сопровождается гиперемией, сердцебиением, потоотделением. Помимо вазомоторных симптомов (приливы жара и ночная потливость) женщин в период менопаузального перехода и постменопаузы беспокоят нарушения сна, депрессия и разнообразные психосоматические симптомы [4, 35].

Как показали результаты исследования, прием БАД ССК (2 капсулы 1 раз в день) на протяжении уже первого месяца лечения оказывает положительное действие на пациенток с менопаузальными симптомами. Так, на основании результатов анализа теста Грина, можно говорить об улучшении состояния пациенток по показателям «нарушение сна», «трудность сосредоточиться», «чувство усталости или отсутствия энергии», «чувство грусти или депрессии», «раздражительность», «головные боли», «боли в мышцах и суставах», «приливы», «ночная потливость» и «отсутствие интереса к сексу».

Механизм действия БАД ССК при климактерическом синдроме до конца не ясен. В основе развития менопаузальных симптомов лежит постепенное угасание функции яичников, ведущее к гипоестрогении, и снижение содержания эстрогенов в крови является одной из главных причин появления вазомоторных жалоб [36]. Очевидно, дефицит эстрогенов приводит к дисфункции нейрональных систем головного мозга, испытывающих своеобразную депривацию в результате исчезновения привычных гормональных влияний [37, 38].

Применение БАД ССК изменяет гормональный состав крови пациенток: через 2 месяца в группе лечения было отмечено достоверное повышение уровня эстрадиола,

которым отчасти можно объяснить положительное влияние БАД ССК на менопаузальные симптомы. В исследованиях, моделирующих гипоестрогенный статус, было показано, что эффект эстрадиола на разные ткани прямо зависит от его содержания в крови. Для инициации роста эндометрия необходимы более высокие концентрации эстрадиола по сравнению с теми, которые требуются для сохранения минеральной плотности кости, нейропротекции или профилактики вазомоторных симптомов [39, 40, 41]. Уровень эстрадиола менее 80 пг/мл, вероятно, позволяет осуществить терапевтические эффекты, оставаясь безопасным с позиций избыточной пролиферации. Таким образом, среднее содержание эстрадиола 54,07 пг/мл, достигнутое на протяжении нашего 3-хмесячного исследования, можно считать физиологически комфортным и безопасным.

В формировании менопаузальных симптомов существенную роль играет старение нервной системы и снижение чувствительности гипоталамуса к действию периферических гормонов, объясняющее возникновение вазомоторных симптомов у женщин с нормальным уровнем эстрогенов в пременопаузе [42]. Но одновременно происходят изменения и в других областях головного мозга. Половые стероиды влияют на психические функции нервной системы, формируя поведение, влияя на настроение, процессы обучения, механизмы кратковременной и долгосрочной памяти и вербальные способности человека [43].

Прием БАД ССК позволил стабилизировать психический статус пациенток, что подтвердили результаты теста Грина и теста Спилбергера-Ханина. Частота депрессивных нарушений достоверно снизилась у женщин, получавших Амберен, отличия от группы Плацебо также были статистически значимы. Анализ данных теста Спилбергера-Ханина подтвердил достоверное снижение тревожности по компонентам СТ и ЛТ, что говорит о повышении устойчивости пациенток к стрессу и улучшении их адаптивности. Снижение значения интегрального показателя тревожности АТ свидетельствует об улучшении психического состояния пациенток.

Повышение содержания эстрадиола в крови в результате приема БАД ССК может частично объяснить улучшение психического статуса, но, вероятно, существуют и другие механизмы влияния данного средства на настроение.

Большое значение в развитии нарушений ЦНС имеет ухудшение её способности к адаптации. Утрата адаптивных способностей в любых тканях тесно связана с митохондриальной дисфункцией, в результате которой в клетке снижается уровень АТФ, увеличивается продукция активных форм кислорода и происходит активация механизмов

клеточной гибели. Митохондрии могут запускать различные программы гибели клеток: аутофагию, апоптоз и некроз – выбор зависит от числа открытых в митохондриях пор и выходом из них цитохрома С, эндонуклеазы G и AIF, ингибиторов антиапоптотических белков, а также предшественников каспаз. При минимальном количестве открытых пор активируется аутофагия, при среднем – апоптоз, а при максимальном – некроз [44, 45]. Разные варианты программированной гибели клеток по-разному отражаются на жизнедеятельности тканей, и отклонения в течение этого процесса могут привести к активизации воспаления, гипертрофическим и фиброзным изменениям, которые вторично вызовут нарушения органных функций. Таким образом, митохондриальная дисфункция реализует свой патофизиологический потенциал, нарушая функцию и структуру тканей.

Митохондриальная дисфункция тесно связана с дисфункцией ЦНС и является основой формирования нейродегенеративных заболеваний, частота которых повышается у женщин в постменопаузе [46, 47]. Более того, клетки, которые содержат поврежденные митохондрии, иначе реагируют на сигналы эстрогенов [48], формируя вместо ожидаемых положительных негативные клинические эффекты, что периодически описывается в исследованиях, посвященных МГТ. Повышение уровня эстрадиола в сочетании с улучшением митохондриальной функции на фоне применения БАД ССК позволяет надеяться на высокую степень безопасности и предсказуемость терапии. Можно предположить, что лечение, направленное на улучшение функций митохондрий, будет иметь положительный эффект как в отношении психологического здоровья, так и риска болезни Альцгеймера.

Особое место в программе ведения женщин в периоде менопаузального перехода занимает стабилизация массы тела и профилактика ожирения. Проблема увеличения веса у женщин в период пери- и постменопаузы хорошо известна [49]. Она связана с возрастным повышением резистентности к инсулину и общей перестройкой гормональных систем организма [50]. Само ожирение и ассоциированные с ним нарушения жирового и углеводного обмена являются серьезным фактором кардиометаболического и онкологического риска [51, 52, 53]. Но клеточный компонент патофизиологической взаимосвязи метаболических нарушений и социально-значимых заболеваний явно недооценен. Между тем, развивающиеся при ожирении дислипидемии, гипергликемия, воспаление, ишемия и повреждения тканей инициируют вторичную дисфункцию митохондрий [44, 54], которая незамедлительно и пагубно отзывается на функционировании тканей.

Прием БАД ССК в нашем исследовании привел к достоверному уменьшению у пациенток веса, ИМТ, окружности талии. Динамический анализ изменений этих показателей в группах продемонстрировал их снижение, начиная с двух месяцев приема БАД ССК, тогда как в группе Плацебо вес оставался стабильным. Редукция веса при использовании БАД ССК происходила за счет жировой ткани, что косвенно подтверждалось достоверным, хотя и небольшим, снижением уровня лептина – гормона, продуцируемого адипоцитами [55]. Это снижение можно объяснить и другим механизмом, имеющим потенциально позитивный эффект. Известно, что повышение уровня лептина, выходящее за пределы нормы, часто обусловлено резистентностью тканей к гормону, испытывающих его функциональный дефицит. Лептин имеет множество метаболических эффектов. Он прямо действует на ткани, улучшая их чувствительность к инсулину [56, 57], а также влияет на орексигенные (нейропептид Y, Agouti-подобный пептид) и анорексигенные (альфа-меланоцит-стимулирующий гормон) нейропептиды головного мозга, посредством которого модифицирует пищевое поведение, подавляя аппетит и снижая потребление пищи [58, 59]. Вне зависимости от механизма действия, уменьшение веса, связанное с редукцией жировой ткани, полезно для организма с позиций кардиометаболической профилактики. Таким образом, наши данные позволяют предположить дополнительное позитивное действие БАД ССК, связанное со снижением кардиометаболического риска.

Выводы

1. На основании результатов проведенного исследования можно заключить, что при использовании БАД ССК значительно снижается частота и выраженность таких менопаузальных симптомов, как нарушение сна, повышенная возбудимость, трудность сосредоточиться, чувство усталости или отсутствия энергии, чувство грусти или депрессии, раздражительность, головные боли, боли в мышцах и суставах, приливы, ночная потливость и отсутствие интереса к сексу.

2. Применение БАД ССК повышает устойчивость пациенток к стрессу и адаптивные возможности нервной системы, что проявляется снижением реактивной, личностной и актуальной тревожности.

3. Применение БАД ССК сопровождается достоверным повышением содержания эстрадиола в крови до физиологически комфортного и не вызывающего пролиферации эндометрия уровня.

4. У женщин, принимающих БАД ССК, наблюдается достоверное снижение веса, ИМТ и показателя окружности талии, вероятно, за счет редукции висцерального жира, что косвенно подтверждается достоверным уменьшением уровня лептина.

5. Сравнительный анализ измерений жизненно важных показателей, лабораторных исследований крови и мочи не выявил существенной разницы в их значениях после приема БАД ССК по сравнению с Плацебо, что позволяет сделать заключение о безопасности приема БАД ССК.

6. По результатам проведенного исследования женщинам с климактерическим синдромом можно рекомендовать к применению БАД ССК по 2 капсулы один раз в день с едой, предпочтительно утром, сроком три месяца.

Список использованной литературы

1. Whiteley J, DiBonaventura M, Wagner JS, Alvir J, Shah S. The impact of menopausal symptoms on quality of life, productivity, and economic outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22:983-90.
2. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310:1353-68.
3. Wieder-Huszla S, Szkup M, Jurczak A, Samochowiec A, Samochowiec J, Stanislawska M, Rotter I, Karakiewicz B, Grochans E. Effects of socio-demographic, personality and medical factors on quality of life of postmenopausal women. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:6692-708.
4. Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality. *Climacteric*. 2007;10:88-96.
5. Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Granger AL, Fehnel SE, Levine KB, Jordan J, Clark RV. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric*. 2008;11:32-43.
6. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:97-106.
7. Freedman RR, Benton MD, Genik RJ, 2nd, Graydon FX. Cortical activation during menopausal hot flashes. *Fertil Steril*. 2006;85:674-8.
8. Henderson VW. Aging, estrogens, and episodic memory in women. *Cogn Behav Neurol*. 2009;22:205-14.
9. Schmidt P. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause (New York, NY)*. 2012;19:257.
10. Sturdee D, Pines A. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011;14:302-20.
11. De Villiers T, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer D, Baber R, Davis S, Gompel A, Henderson V, Langer R. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16:316-37.
12. Sood R, Faubion SS, Kuhle CL, Thielen JM, Shuster LT. Prescribing menopausal hormone therapy. *International journal of women's health*. 2014;6:47-57.
13. Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH, members Eb. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2008;61:227-32.

14. Hill DA, Hill SR. Counseling patients about hormone therapy and alternatives for menopausal symptoms. *Am Fam Physician*. 2010;82:801-7.
15. Cho GJ, Lee JH, Park HT, Shin JH, Hong SC, Kim T, Hur JY, Lee KW, Park YK, Kim SH. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause*. 2008;15:524-9.
16. Jeanes H, Newby D, Gray GA. Cardiovascular risk in women: the impact of hormone replacement therapy and prospects for new therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:279-88.
17. Lundholm L, Zang H, Hirschberg AL, Gustafsson JA, Arner P, Dahlman-Wright K. Key lipogenic gene expression can be decreased by estrogen in human adipose tissue. *Fertil Steril*. 2008;90:44-8.
18. Alonso A, Gonzalez-Pardo H, Garrido P, Conejo NM, Llana P, Diaz F, Del Rey CG, Gonzalez C. Acute effects of 17 beta-estradiol and genistein on insulin sensitivity and spatial memory in aged ovariectomized female rats. *Age (Dordr)*. 2010;32:421-34.
19. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med*. 2009;6 Suppl 1:60-75.
20. Monteiro R, Teixeira D, Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:615917.
21. Oseni T, Patel R, Pyle J, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Planta Med*. 2008;74:1656-65.
22. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S, Study I. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111:77-87.
23. Loprinzi CL, Qin R, Baclueva EP, Flynn KA, Rowland KM, Graham DL, Erwin NK, Dakhil SR, Jurgens DJ, Burger KN. Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of Pregabalin for Alleviating Hot Flashes, N07C1. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:641-7.
24. Evans M, Elliott JG, Sharma P, Berman R, Guthrie N. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2011;68:189-96.
25. Chen TT, Maevsky EI, Uchitel ML. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:7.
26. Судаков Н, Никифоров С, Константинов Ю, Клименков И, Новикова М, Лепехова С. Роль перекисно-модифицированных липопротеидов в механизмах развития митохондриальной дисфункции сосудов при атеросклерозе. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2008.
27. Ahmetov I, Popov D, Missina S, Vinogradova O, Rogozkin V. Association of mitochondrial transcription factor (TFAM) gene polymorphism with physical performance in athletes. *Human physiology*. 2010;36:229-33.
28. Жейкова ТВ, Голубенко М, Буйкин С, Макеева О, Лежнев А, Цимбалюк И, Шипулин В, Пузырёв В. Ассоциация полиморфизма Thr12Ser гена митохондриального фактора транскрипции А TFAM с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11.
29. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-217.
30. Maevsky EI, Peskov AB, Uchitel ML, Pogorelov AG, Saharova NY, Vihlyantseva EF, Bogdanova LA, Kondrashova MN. A succinate-based composition reverses menopausal symptoms without sex hormone replacement therapy. *Adv Gerontol*. 2008;21:298-305.
31. Kuznetsova I.V. UYB, Borisova N.I., Zhukova E.V., Berdnikova N.G., Gusak Yu.K. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. Efficiency of alternative therapy in perimenopausal and postmenopausal women (in Russian). *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016 5:126 - 33.
32. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+ 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15:105-14.
33. Greene J. Guide to the Greene climacteric scale. Glasgow: University of Glasgow. 1991.
34. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas*. 1998;29:25-31.
35. Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause*. 2007;14:826-9.

36. Ziv-Gal A, Flaws JA. Factors that may influence the experience of hot flashes by healthy middle-aged women. *Journal of Women's Health*. 2010;19:1905-14.
37. Loprinzi CL, Barton DL. On hot flash mechanism, measurement, and treatment. *Menopause*. 2009;16:621-3.
38. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;142:115-20.
39. Schilling C, Gallicchio L, Miller SR, Langenberg P, Zacur H, Flaws JA. Genetic polymorphisms, hormone levels, and hot flashes in midlife women. *Maturitas*. 2007;57:120-31.
40. Sinchak K, Wagner EJ. Estradiol signaling in the regulation of reproduction and energy balance. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2012;33:342-63.
41. Sowers MR, Zheng H, Greendale GA, Neer RM, Cauley JA, Ellis J, Johnson S, Finkelstein JS. Changes in bone resorption across the menopause transition: effects of reproductive hormones, body size, and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2854-63.
42. Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT, Santoro N, Crawford S. Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: relationship with vasomotor symptoms. *Fertility and sterility*. 2009;91:1127-34.
43. Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;50:28-52.
44. Scarpulla RC. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. *Physiological reviews*. 2008;88:611-38.
45. Zhang L, Chan SS, Wolff DJ. Mitochondrial disorders of DNA polymerase gamma dysfunction: from anatomic to molecular pathology diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:925-34.
46. Long J, He P, Shen Y, Li R. New evidence of mitochondria dysfunction in the female Alzheimer's disease brain: deficiency of estrogen receptor- β . *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;30:545-58.
47. Markham A, Bains R, Franklin P, Spedding M. Changes in mitochondrial function are pivotal in neurodegenerative and psychiatric disorders: how important is BDNF? *British journal of pharmacology*. 2014;171:2206-29.
48. Velarde MC. Pleiotropic actions of estrogen: a mitochondrial matter. *Physiological genomics*. 2013;45:106-9.
49. Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, Yosef M, Symons J. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92:895-901.
50. Soni AC, Conroy MB, Mackey RH, Kuller LH. Ghrelin, leptin, adiponectin, and insulin levels and concurrent and future weight change in overweight postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2011;18:296.
51. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després J-P, Ndumele CE, Vijayaraghavan K, Handelsman Y, Puckrein GA, Araneta MRG. The cardiometabolic health alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66:1050-67.
52. Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2015;314:1052-62.
53. Allott EH, Hursting SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:R365-86.
54. Osellame LD, Blacker TS, Duchon MR. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;26:711-23.
55. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue-an update. *Hormone and metabolic research= Hormon-und Stoffwechselforschung= Hormones et metabolisme*. 2007;39:314-21.
56. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, Hamnvik OP, Koniaris A. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301:E567-84.
57. Yau SW, Henry BA, Russo VC, McConell GK, Clarke IJ, Werther GA, Sabin MA. Leptin enhances insulin sensitivity by direct and sympathetic nervous system regulation of muscle IGFBP-2 expression: evidence from nonrodent models. *Endocrinology*. 2014;155:2133-43.

58. Hausman GJ, Barb CR, Lents CA. Leptin and reproductive function. *Biochimie*. 2012;94:2075-81.
59. Donato J, Jr., Cravo RM, Frazao R, Elias CF. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology*. 2011;93:9-18.