

О.В. Ромашенко, д.м.н., С.Н. Мельников, к.м.н., А.И. Соловьев, В.В. Билоголовская, к.м.н., отдел андрологии и сексологии, ГУ «Институт урологии НАМН Украины»; О.В. Кислова, И.Б. Билоголовский, ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

Урогенитальные расстройства и сексуальные дисфункции у женщин в постменопаузе

Обоснование целесообразности местной терапии Овестином с учетом предполагаемой патогенетической роли NO



О.В. Ромашенко

Начиная с 1867 г., когда Thomas Lauder Brunton впервые использовал амилнитрит для лечения грудной жабы, и вплоть до начала 1980-х гг. клеточные механизмы действия терапевтических нитроглицеринных препаратов оставались неизвестными, несмотря на их широкое использование в клинике внутренних болезней. Потребовалось больше века, чтобы изучить механизм действия амилнитрита и нитроглицерина, в основе которого лежит освобождение молекулы NO с последующей активацией ею фермента растворимой гуанилатциклазы, ростом внутриклеточного содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и запуском сложного комплекса внутриклеточных процессов, приводящих в итоге к расслаблению гладких мышц сосудов.

Но одновременно открытие NO как биологического регулятора стало началом развития нового направления в регуляции клеточных функций и коммуникаций. Количество публикаций по физиологии, фармакологии, биохимии и патофизиологии стало резко увеличиваться, и в 1992 г. NO был объявлен молекулой года. Первоначально открытый Furchgott и Zavadzki эндотелиальный релаксирующий фактор, определяющий, как известно, уровень тонического напряжения гладких мышц сосудов, был затем идентифицирован как NO. Позже эта молекула была определена как нейротрансмиттер в центральной и периферической нервной системе, где она принимает участие в регуляции ряда важных биологических функций, включая процессы обучения и памяти. Механизмы регуляции перистальтики кишечника, эрекции и регуляции выделения гистамина тучными клетками также оказались NO-зависимыми. Затем было установлено, что при воспалении и опухолевом росте клетки-киллеры используют NO для уничтожения бактерий и злокачественно перерожденных клеток. С каждым годом становятся известными новые физиологические и патофизиологические функции, протекающие с участием NO.

Характеристика и механизмы действия NO

NO представляет собой гидрофобный газ с химическими свойствами, обеспечивающими ему роль внутри- и межклеточного посредника. Он может существовать в виде относительно стабильной, нейтрально заряженной молекулы с липофильными свойствами и резко выраженной тенденцией к взаимодействию прежде всего с молекулами, имеющими неспаренный электрон, такими как супероксид анион, железо и молекулярный кислород. NO может также подвергаться одноэлектронному восстановлению с образованием нитроксила-аниона (NO⁻) или, потеряв электрон, превращаться в ион нитрозония (NO⁺).

Образовавшийся NO представляет собой многофункциональную эффекторную молекулу. Основной его мишенью в клетке является растворимая гуанилатциклаза. NO связывается с железом каталитической субъединицы фермента, что приводит к росту активности гуанилатциклазы и накоплению внутри клетки цГМФ. Расслабляющий эффект цГМФ-зависимых протеинкиназ на гладкие мышцы реализуется главным образом посредством контроля концентрации ионов Ca²⁺ в цитозоле благодаря их влиянию на продукцию инозитол-1,4,5-трифосфата, активность кальциевых АТФаз и активации Ca²⁺-зависимых K⁺-каналов (Lincoln et al., 1994). Есть также данные о том, что NO может снижать вход Ca²⁺ в гладкомышечные клетки через кальциевые каналы L-типа.

Относительно недавно в опытах с использованием интактных и химически измененных гладких мышц и флуоресцентных методов измерения внутриклеточной концентрации Ca²⁺ был обнаружен новый, цГМФ-независимый механизм расслабления гладких мышц, обусловленный прямым влиянием NO на сократительные белки гладкомышечных клеток. Было установлено, что NO обладает способностью снижать Ca²⁺-чувствительность сократительных белков. Этот феномен обусловлен активацией внутриклеточных фосфатаз, ответственных за дефосфорилирование легких цепей миозина. Это открывает перспективы создания принципиально нового класса вазоактивных препаратов, обладающих способностью избирательно модулировать Ca²⁺-чувствительность сократительных белков и, следовательно, уровень сосудистого тонуса.

Важной мишенью для NO в клетке являются белки, содержащие SH-группы. Производное NO — ион нитрозония (NO⁺) — легко взаимодействует с SH-группами, образуя биологически активные S-нитрозосоединения. Очевидно, именно механизм нитрозирования сократительных/регуляторных белков и белков ионных каналов лежит в основе прямого (цГМФ-независимого) и пока еще недостаточно изученного действия NO.

NO может модулировать сосудистую функцию также посредством контроля за экспрессией генов, ответственных за синтез ряда вазоактивных белков, например эндотелинов, фактора роста сосудов и др.

T. Lincoln и соавт. (1994) было показано, что NO принимает участие в процессах мобилизации внутриклеточного кальция посредством стимуляции продукции циклической АДФ-рибозы и последующей активации рианодинных рецепторов.

Роль NO в развитии патологических процессов

Параллельно с ростом числа клеточных функций, регулируемых NO, расширялся и спектр заболеваний, связанных

с нарушением синтеза и/или выделения NO, таких как эссенциальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, бронхиальная астма, первичная легочная гипертензия, невротическая депрессия, импотенция, сахарный диабет. NO стали приписывать роль основного повреждающего фактора при ишемии мозга, обуславливающего, в частности, нейротоксичность глутамата. В то же время было показано, что NO может оказывать и выраженное нейропротекторное действие при ишемии мозга.

Что касается сосудистой системы в целом, то в диапазоне физиологических концентраций увеличение содержания оксида азота всегда коррелирует с улучшением кровоснабжения тканей. Эта точка зрения и является основной при обсуждении результатов данного фрагмента исследований.

Роль NO в формировании урогенитальных расстройств и сексуальных дисфункций в период менопаузы

Менопауза приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме женщины. На фоне дефицита половых гормонов, преимущественно эстрогенов, у каждой второй пациентки возникают климактерические нарушения в виде вазомоторных, эмоционально-психических, различных урогенитальных расстройств (УГР) и обменных нарушений.

УГР — это симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта (мочевом пузыре, уретре, влагалище), а также в связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна.

Степень проявления УГР и сексуальных дисфункций у женщин данной возрастной группы в значительной степени зависит от кровенаполнения сосудов и развития нейромышечных нарушений со стороны урогенитального тракта.

Нормально функционирующий эндотелий сосудов характеризуется непрерывным (базальным) выделением оксида азота под воздействием эндотелиальной NO-синтазы. Это необходимо для поддержания физиологического баланса между вазоконстрикторным и вазодилаторным влиянием на тонус сосудов и, соответственно, обеспечения адекватного кровоснабжения органов и тканей. Ингибирование эндотелиальной NO-синтазы и уменьшение продукции оксида азота может обусловить угнетение дилаторной функции эндотелия, нарушение кровоснабжения половых органов и формирование УГР.

Таким образом, если нарушения в функционировании эндотелия стенок сосудов и обусловленные ими изменения синтеза и/или выделения NO являются патогенетическим звеном развития УГР и нарушений сексуального здоровья

женщины в период менопаузы, то это должно определяться параметрами, отражающими динамику обмена NO в гладких мышцах сосудов и эндотелии урогенитального тракта.

С целью изучить частоту и характер проявления УГР и сексуальных дисфункций у женщин в постменопаузе и оценить эффективность использования эстриолсодержащего препарата **Овестин** для устранения данных нарушений мы провели собственное исследование.

Материалы и методы

В комплексное обследование включили 440 женщин в возрасте от 42 до 69 лет с длительностью менопаузы от 2 до 23 лет, которым назначали вагинальные суппозитории, содержащие эстриол (**Овестин**).

Эстриол — эстроген с характерным селективным воздействием на ткани урогенитального тракта. Мы учитывали, что при однократном введении **Овестин** связывается с ядерным рецептором на непродолжительное время и не вызывает пролиферации эндометрия, поэтому при его назначении не требуется добавления прогестагенов. С 1991 г. низкодозированные эстрогены для вагинального применения были объявлены в Швеции лекарственными препаратами, отпускаемыми без рецепта и не требующими медицинского мониторинга. В исследовании G. Samsiol (1998) была продемонстрирована эффективность лечения низкими дозами эстрогенов атрофического вагинита, цистoureтрита и недержания мочи. Терапия **Овестин** способствует развитию и регенерации влажной эпителии, а также приводит к восстановлению основных элементов соединительной ткани — коллагена и эластина, чувствительности рецепторов всего урогенитального тракта. Важно отметить, что при местном использовании **Овестин** восстанавливается митотическая активность клеток базального и парабазального слоев эпителии слизистой урогенитального тракта, активация эфферентных компонентов Т-клеточного звена местного иммунитета. Вышеприведенные механизмы также играют важную роль в предупреждении развития вторичной инфекции у постменопаузальных женщин, поэтому должны учитываться при обосновании адекватной терапии УГР и сексуальных дисфункций.

В зависимости от выбора и длительности проводимой терапии участниц разделили на 4 группы.

В I основной группе 30 обследованных женщин применяли **Овестин** на протяжении 1 мес по схеме: по 1 свече ежедневно в течение 14 дней, в дальнейшем по 1 свече 2 р/нед (еще 2 нед) — и находились под наблюдением 3 мес.

Продолжение на стр. 50.

О.В. Ромашенко, д.м.н., С.Н. Мельников, к.м.н., А.И. Соловьев, В.В. Билоголовская, к.м.н., отдел андрологии и сексологии, ГУ «Институт урологии НАМН Украины»; О.В. Кислова, И.Б. Билоголовский, ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

Урогенитальные расстройства и сексуальные дисфункции у женщин в постменопаузе

Обоснование целесообразности местной терапии эстриолом с учетом предполагаемой патогенетической роли NO

Продолжение. Начало на стр. 49.

Во II основную группу вошли 30 женщин, которые использовали вагинальные свечи **Овестин** на протяжении 3 мес по схеме: по 1 свече ежедневно в течение 14 дней, в дальнейшем по 1 свече 2 р/нед на протяжении 3 мес (3 мес наблюдения).

В III группу (сравнения) включили 30 женщин, которые пользовались исключительно лубрикантом без каких-либо фармакологических добавок в течение 1 мес (1 мес наблюдения).

IV группа – 350 женщин, которые принимали **Овестин** на протяжении 1 мес по схеме: по 1 свече ежедневно в течение 14 дней, в дальнейшем по 1 свече 2 р/нед (1 мес наблюдения).

Известно, что в результате окисления NO образуются стабильные конечные метаболиты – нитриты и нитраты. Эти соединения являются опосредованными маркерами концентрации оксида азота в биологических средах. Поскольку влагалищный секрет формируется в значительной степени из содержимого жидкой части крови, то концентрация в нем метаболитов оксида азота будет отражать уровень оксида азота в плазме крови.

Концентрацию нитрит-аниона определяли в безбелковых экстрактах содержимого влагалища с помощью реактива Грисса спектрофотометрическим методом. Содержание общего белка в пробах оценивали по методу Бредфорда.

Сосудистые реакции исследовали с помощью ультразвукографического метода с включением доплерографии в динамике наблюдения. При использовании цветного доплеровского картирования проводилась оценка сосудистой архитектоники, особенностей паренхиматозного кровотока (его наличие, усиление или отсутствие). Также проводилась импульсная доплерография с оценкой индексов. Нами использовались следующие показатели кровотока: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps} , см/с), объемная скорость кровотока (V_{vol} , мл/мин). Определение показателей кровотока осуществлялось до и после искусственной сексуальной стимуляции.

С нашей точки зрения, использование вышепредставленных методологических подходов в настоящем исследовании позволяет не только провести сравнительную оценку эффективности рекомендованной терапии, но и определить ключевые звенья патогенеза диспареунии и других УГР.

В ходе исследования проводился сравнительный анализ по группам в зависимости от возраста и длительности менопаузы обследованных (табл. 1).

Статистических различий по вышеописанным показателям среди обследованных всех групп не выявлено. Средний возраст обследованных женщин составил $54,8 \pm 0,22$ года, возраст начала менопаузы – $49,0 \pm 1,27$ года, ее продолжительность – $6,1 \pm 0,17$ года.

Проведенные исследования показали, что частота развития атрофического вагинита с последующей диспареунией на фоне нарушения лубрикации установлена у 26,7% женщин I группы, 30,0% – II,

33,3% – III, 40,0% – IV группы; в сочетании с атрофическим цистоуретритом без нарушения контроля мочеиспускания – у 23,3% в I группе, 30,0% – во II, 26,7% – в III и 31,4% – в IV группе.

Таким образом, почти у каждой второй женщины в период менопаузы на фоне эстрогенового дефицита формировались УГР, нарушающие качество жизни и требующие адекватной и своевременной коррекции.

Проведенные исследования показали, что самые низкие показатели метаболитов NO ($10,9 \pm 1,06$ нмоль/мг белка) наблюдались во II группе женщин с длительностью менопаузы $9,6 \pm 0,95$ года и частотой УГР среди обследованных 60,0%.

На фоне проведенной терапии с использованием **Овестина** уже через 1 нед отмечалась тенденция к увеличению показателей метаболитов NO среди женщин I и II обследованных групп (табл. 2).

Анализ полученных результатов показал, что на фоне применения **Овестина** уровень метаболитов NO во влагалищном секрете статистически достоверно увеличился (в среднем с $20,9$ до $30,12$ нмоль/мг белка) к 28-му дню наблюдения у женщин I группы и более чем в 3 раза (в среднем с $10,9$ до $37,24$ нмоль/мг белка) к 21-му дню у пациенток II группы. Дальнейшее наблюдение показало, что достигнутые уровни у женщин I группы при отсутствии поддерживающей терапии **Овестин**ом уже через месяц возвращались к исходным данным.

Не было выявлено статистически достоверных изменений уровня нитрит-аниона у пациенток III группы, которые использовали нейтральный лубрикант, то есть степень кровенаполнения гениталий у этих пациенток не изменялась.

Как указывалось выше, увеличение выделения NO должно приводить к расширению сосудов и увеличению скорости кровотока. Физиологическое функционирование сосудов характеризуется стабильным выделением оксида азота под воздействием эндотелиальной NO-синтазы. Это является условием равновесия между вазоконстрикторным и вазодилаторным воздействием на тонус сосудов и, соответственно, обеспечения адекватного кровоснабжения органов и тканей.

Нарушения в функционировании эндотелия сосудов на фоне дефицита эстрогенов и формирующиеся при этом изменения синтеза и продукции NO могут лежать в основе патогенеза УГР и женских сексуальных дисфункций в период менопаузы. Полученные нами с помощью ультразвуковой доплерографии данные о кровоснабжении половых органов подтверждают это предположение: содержание метаболитов NO на фоне использования **Овестина** коррелирует с изменениями V_{ps} и V_{vol} в клиторе. Так, в I группе обследованных женщин показатель V_{ps} в среднем увеличился в 1,4 раза, а во II – более чем в 2,7 раза (табл. 3). Изменения V_{vol} в I группе в ходе лечения **Овестин**ом были недостоверными, в то время как во II группе этот показатель увеличился более чем в 2 раза (табл. 4) и сохранялся в течение периода наблюдения на фоне

Таблица 1. Показатели возраста, начала и продолжительности менопаузы у обследованных женщин

Характеристика	I группа, n=30	II группа, n=30	III группа, n=30	IV группа, n=350	Общее число обследованных, n=440
Возраст, лет	$56,1 \pm 1,18$	$58,3 \pm 1,27$	$56,0 \pm 1,13$	$54,3 \pm 0,22$	$54,8 \pm 0,21$
Возраст начала менопаузы, лет	$49,5 \pm 1,18$	$48,6 \pm 1,27$	$48,4 \pm 1,13$	$49,1 \pm 1,22$	$49,0 \pm 1,27$
Продолжительность менопаузы, лет	$6,8 \pm 0,95$	$9,6 \pm 0,95$	$6,9 \pm 0,95$	$5,7 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,17$

Таблица 2. Уровень метаболитов NO (нмоль/мг белка) во влагалищном секрете обследованных женщин в динамике наблюдения

Группы наблюдения	Уровень метаболитов оксида азота					
	до лечения	7 дней наблюдения	21 день наблюдения	28 дней наблюдения	60 дней наблюдения	90 дней наблюдения
I (n=30)	$20,91 \pm 2,59$	$21,86 \pm 3,34$	$25,2 \pm 3,96$	$30,12 \pm 3,24$	$23,4 \pm 3,2$	$20,51 \pm 3,4$
II (n=30)	$10,9 \pm 1,06$	$23,16 \pm 2,75$	$37,24 \pm 4,35$	$36,42 \pm 2,48$	$34,62 \pm 2,36$	$35,04 \pm 1,95$
III (n=30)	$27,77 \pm 2,73$	-	-	$26,24 \pm 2,59$	-	-

Таблица 3. Показатели максимальной систолической скорости кровотока при доплерографии сосудов клитора обследованных женщин в динамике наблюдения

Группы наблюдения		Показатели максимальной систолической скорости, V_{ps} , см/с					
		до лечения	7-й день	21-й день	28-й день	60-й день	90-й день
До стимуляции	I (n=30)	$3,3 \pm 0,014$	$3,94 \pm 0,03$	$6,42 \pm 0,09$	$7,85 \pm 0,054$	$6,75 \pm 0,045$	$4,74 \pm 0,017$
	II (n=30)	$2,85 \pm 0,014$	$3,71 \pm 0,03$	$6,77 \pm 0,09$	$8,33 \pm 0,054$	$7,65 \pm 0,059$	$7,61 \pm 0,09$
	III (n=30)	$2,9 \pm 0,014$	-	-	$2,92 \pm 0,054$	-	-
После стимуляции	I (n=30)	$3,72 \pm 0,022$	$4,41 \pm 0,03$	$7,4 \pm 0,09$	$8,94 \pm 0,054$	$7,4 \pm 0,045$	$5,23 \pm 0,017$
	II (n=30)	$3,28 \pm 0,022$	$4,34 \pm 0,03$	$8,02 \pm 0,09$	$8,99 \pm 0,054$	$8,46 \pm 0,032$	$8,32 \pm 0,045$
	III (n=30)	$3,29 \pm 0,022$	-	-	$3,31 \pm 0,054$	-	-

Таблица 4. Показатели V_{vol} при доплерографии сосудов клитора обследованных женщин в динамике наблюдения

Группы наблюдения		Показатели объемной скорости кровотока, V_{vol} , мл/мин					
		до лечения	7-й день	21-й день	28-й день	60-й день	90-й день
До стимуляции	I (n=30)	$2,58 \pm 0,009$	$3,45 \pm 0,04$	$4,09 \pm 0,009$	$4,10 \pm 0,009$	$2,9 \pm 0,009$	$2,72 \pm 0,014$
	II (n=30)	$2,6 \pm 0,009$	$3,53 \pm 0,04$	$4,02 \pm 0,009$	$4,12 \pm 0,009$	$4,1 \pm 0,009$	$4,21 \pm 0,018$
	III (n=30)	$2,66 \pm 0,014$	-	-	$2,66 \pm 0,014$	-	-
После стимуляции	I (n=30)	$3,13 \pm 0,023$	$4,12 \pm 0,054$	$5,78 \pm 0,09$	$6,25 \pm 0,09$	$4,01 \pm 0,045$	$3,34 \pm 0,045$
	II (n=30)	$3,08 \pm 0,023$	$4,37 \pm 0,054$	$6,02 \pm 0,09$	$6,47 \pm 0,09$	$6,49 \pm 0,054$	$6,44 \pm 0,045$
	III (n=30)	$3,03 \pm 0,018$	-	-	$3,08 \pm 0,018$	-	-

системного использования **Овестина** (3 мес наблюдения). В случае прекращения использования данного препарата эти показатели возвращались до исходных, что подтверждалось результатами клинических наблюдений (возобновлялись симптомы УГР, в первую очередь связанные с нарушением кровоснабжения гениталий – снижение лубрикации, формирование диспареунии).

Выводы

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение эстриолом-содержащего препарата **Овестин** в виде

вагинальных суппозиториях у женщин в постменопаузе может способствовать нормализации метаболизма NO в сосудах урогенитального тракта уже к 7-14-му дню терапии, улучшению кровоснабжения половых органов и устранению УГР. Полученные результаты позволяют говорить о высокой терапевтической эффективности эстриолом-содержащего препарата **Овестин** в нормализации сосудистой реакции со стороны гениталий и устранении УГР.

Список литературы находится в редакции.

