

Качество жизни как показатель состояния соединительной ткани у женщин с метаболическим синдромом без эстрогеновой поддержки

Е.С. Крутиков, З.С. Румянцева, Н.С. Трибрат, Е.Ю. Зяблицкая, В.Б. Демьянова, Г.А. Пучкина, Н.В. Ефремова, А.А. Горбунов

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского 295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7

Резюме

В современной медицине неоспорима актуальность проблемы, связанной со старением женского организма. В связи со снижением интенсивности секреции половых стероидов присоединение метаболического синдрома сопровождается процессами, способными ухудшать качество жизни женщин. В условиях гипоэстрогемии страдает их физическое состояние, которое напрямую зависит от структуры соединительной ткани, составляющей основу кожи, сосудов, почек, костей, суставов и связок. В настоящем обзоре литературы представлены современные данные об обратимых и необратимых клинических проявлениях климактерического синдрома. В основе обратимых процессов лежат изменения, которые поддаются коррекции: вазомоторные, психоэмоциональные, урогенитальные, сексуальные и скелетно-мышечные. Поздние проявления менопаузы со стороны нарушения метаболизма в соединительной ткани определяют наибольшую тяжесть течения, поэтому представляют серьезную проблему общественного здоровья и здравоохранения. В обзоре литературы детально показаны особенности иммунной регуляции метаболизма коллагена, характеристика изменения маркеров костного моделирования в условиях эстрогенного дефицита. Клинически доказана эффективность фитоэстрогенов при менопаузальных расстройствах и нарушениях метаболического профиля у женщин. Представлен механизм уменьшения вазомоторных симптомов, замедления процесса деструкции костной ткани у пациенток под действием данной группы препаратов. Кроме того, фитоэстрогены обеспечивают коррекцию липидного обмена, тем самым угнетая атерогенез и способствуя профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Необходима разработка стратегии по нормализации жизненных функций пациенток перименопаузального возраста с симптомами климактерического периода с внедрением в клиническую практику мер по поддержанию качества жизни женщин.

Ключевые слова: качество жизни, менопауза, коллаген, метаболический синдром, климактерический период.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ефремова Н.В., e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru

Для цитирования: Крутиков Е.С., Румянцева З.С., Трибрат Н.С., Зяблицкая Е.Ю., Демьянова В.Б., Пучкина Г.А., Ефремова Н.В., Горбунов А.А. Качество жизни как показатель состояния соединительной ткани у женщин с метаболическим синдромом без эстрогеновой поддержки. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):147–154. doi: 10.18699/SSMJ20240115

Quality of life as an indicator of connective tissue condition in women with metabolic syndrome without estrogen support

E.S. Krutikov, Z.S. Rumyantseva, N.S. Tribirat, E.Yu. Zyablitskaya, V.B. Demyanova, G.A. Puchkina, N.V. Efremova, A.A. Gorbunov

Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University
295051, Simferopol, Lenina blvd., 5/7

Abstract

In modern medicine, the relevance of the problem associated with the aging of the female body is undeniable. Due to the decrease in the intensity of secretion of sex steroids, the addition of metabolic syndrome is accompanied by processes which can worsen women quality of life. Under conditions of hypoestrogenemia, their physical condition suffers, which directly depends on the structure of the connective tissue that forms the basis of the skin, blood vessels, kidneys, bones, joints and ligaments. This literature review presents current data on reversible and irreversible clinical manifestations of climacteric syndrome. Reversible processes are based on changes that can be corrected: vasomotor, psycho-emotional, urogenital, sexual and musculoskeletal. Late manifestations of menopause on the part of metabolic disorders in the connective tissue determine the greatest severity of the course, and therefore represent a serious public health and health problem. The literature review shows in detail the features of the immune regulation of collagen metabolism, the characteristics of changes in bone modeling markers under conditions of estrogen deficiency. Clinically proven efficacy of phytoestrogens in menopausal disorders and metabolic disorders in women. This review shows the mechanism for reducing vasomotor symptoms, slowing down the process of bone tissue destruction in patients under the influence of this group of drugs. In addition, phytoestrogens provide the correction of lipid metabolism, thereby depressing atherogenesis and promoting prevention of cardiovascular complications. It is necessary to develop a strategy to normalize the vital functions of perimenopausal patients with symptoms of menopause with the introduction into clinical practice of measures to maintain the quality of life of women.

Key words: quality of life, menopause, collagen, metabolic syndrome, climacteric period.

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

Correspondence author: Efremova N.V., e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru

Citation: Krutikov E.S., Rummyantseva Z.S., Tribat N.S., Zyblytskaya E.Yu., Demyanova V.B., Puchkina G.A., Efremova N.V., Gorbunov A.A. Quality of life as an indicator of connective tissue condition in women with metabolic syndrome without estrogen support. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):147–154. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240115

Введение

Благодаря тому, что в последнее десятилетие в европейских странах, в том числе в РФ, человек пользуется благами цивилизации, а также вследствие улучшения качества оказания медицинской помощи растет средняя продолжительность жизни, неизбежными темпами идет старение населения и увеличивается пенсионный возраст [1–5]. На этапе реформирования пенсионной системы в РФ на настоящий момент установлен подъем выхода женщин на пенсию в промежутке от 55 до 60 лет. Современная женщина в условиях проявления клиники климактерических расстройств продолжает осуществление трудовой деятельности и имеет активную социальную позицию [6, 7].

Мировая глобализация, увеличение темпов жизни, снижение физической активности и переход на фастфуд-питание приводят к росту числа пациенток с метаболическим синдромом (МС), способным снизить продолжительность их жизни. Согласно метаанализу широкомасштабных исследований, в РФ распространенность МС у женщин достигает 35,2 %, что в 2,5 раза превышает встречаемость данной патологии у мужчин. По мере увеличения возраста число пациенток, страдающих МС, увеличивается, охватывая в постменопаузальном периоде 40,4 % женщин [8–10]. При МС увеличивается неблагоприятное воздействие гипоестрогенемии на риск развития

сердечно-сосудистых заболеваний путем увеличения объема висцерального жира, запускающего формирование инсулинорезистентности, в том числе артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Эти два звена в общем порочном круге требуют от государства разработки мероприятий, направленных на поддержание качества жизни пациенток перименопаузального возраста [11, 12]. Целью данной работы явилось изучение современных данных о состоянии соединительной ткани у женщин с МС без эстрогеновой поддержки.

Качество жизни женщины является интегральным понятием, объединяющим: физическое состояние, физическое благополучие, физическую способность; психическое состояние – выраженность тревоги и депрессии, контроль эмоций и поведения, интеллектуальные способности; социальное функционирование – межличностные контакты, социальные связи; ролевое функционирование в семье и на работе; общее объективное восприятие состояния здоровья самой женщиной – оценка настоящего состояния, перспективности состояния здоровья. Данные критерии обладают высокой ценностью в формировании образа современной женщины, опровергая общеизвестные социальные представления о качестве ее жизни, заключающиеся в оценке внешних данных [1, 13].

В основе качества жизни женщины лежит ее физическое состояние, зависящее, в первую очередь, от структуры тканей, поддерживаемой гормональным фоном. Основной мишенью гормонов, обеспечивающей полноценное физическое состояние, является соединительная ткань, составляющая основу кожи (коллаген I, III, V, VII, XVII типа), сосудов (коллаген I, III, IV, VIII типа), почек (коллаген VI, XVIII типа), костей (коллаген I, V, XII, XIV типа), суставов, связок (коллаген I, II, V, VI, IX, XI, XII, XIV типа) [14–16].

По мере увеличения возраста женщины снижается уровень ее эстрогеновой поддержки. В результате возникают обратимые процессы – функциональные изменения в первые 5 лет менопаузы, которые хорошо поддаются коррекции извне. Одними из наиболее наглядных являются вазомоторные: приливы жара, гипергидроз, ознобы, появление которых связано с воздействием на центр терморегуляции в гипоталамусе [17]. Регуляция теплообмена осуществляется при участии гипоталамических KNDy-нейронов, проецирующихся на медиальное возвышение гипоталамуса рядом с гонадотропин-рилизинг-гормон-нейронами (ГнРГ-нейронами), благодаря чему может осуществляться их взаимодействие. KNDy-нейроны экспрессируют ряд нейротрансмиттеров – кинесин (KISS1), нейрокин В (NKB), динофин (Dyn). Рядом исследований подтверждается, что в условиях эстрогенного дефицита возникает гипертрофия указанных нейронов, в результате повышается экспрессия генов NKB и KISS1 через сигнальный путь нейрокина В-рецептор нейрокина-3 (NKB-NK3R), опосредуя формирование ряда симптомов: приливов жара, гипергидроза, ознобов. Поэтому KNDy-нейроны можно считать вазомоторными триггерами [5–8]. Ауторегуляция этой системы обеспечивается стимулирующим воздействием NKB и тормозящим влиянием α -опиоидного рецептора (α -OR) Dyn. α -OR Dyn осуществляют отрицательную обратную связь между гормонами (прогестерон, эстроген) и секрецией ГнРГ за счет экспрессии их рецепторов на поверхности Dyn-нейронов. Кроме того, у женщин в постменопаузе снижается уровень клеток, экспрессирующих препродинорфин [6, 18–20]. В нескольких исследованиях представлены данные о том, что в период менопаузального перехода активируется клатрин-опосредованный эндоцитоз, приводящий к десенсибилизации рецепторов KISS1, которая сопровождается скачком лютеинизирующего гормона [21].

Существует еще один механизм формирования вазомоторных симптомов. В ответ на эстрогендефицитное состояние происходит ин-

гибирование синтеза 5-гидрокситриптамина с антагонистической активностью в отношении норадреналина, активация нейромедиаторной активности которого обуславливает сужение терморегуляторной зоны, в результате происходит повышение температуры тела пациентки на 0,01 °С, что увеличивает процесс теплоотдачи и формирует вазомоторные симптомы [22]. Кроме того, к обратимым процессам в период менопаузы относятся психоэмоциональные (слабость, раздражительность, возбудимость, нарушение режима сна, расстройство памяти), урогенитальные (зуд, жжение, дизурия), сексуальные (диспареуния, сухость во влагалище) и скелетно-мышечные расстройства в виде миалгий и артралгий [23].

После 5 лет состояния эстрогеновой недостаточности в женском организме возникают необратимые процессы, к которым относятся изменения уже в самой соединительной ткани [24]. По мнению ряда исследователей, дефицит эстрогенов ведет к снижению образования в ней коллагена. Этот механизм обусловлен разрушением полипептидных цепей коллагеновых волокон, в основе чего лежит процесс фагоцитоза макрофагами. В ответ происходит массивная продукция фактора роста фибробластов, активирующего пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. На начальном этапе данный процесс стимулирует избыточное формирование коллагеновых волокон, взаимодействующих с фибробластами, что приводит к разрушению данных клеток, усилению фагоцитоза фибрилл или угнетению биосинтеза коллагена. В результате подавляется чрезмерное образование соединительной ткани, активируется ее перестройка, частичная, а далее полная инволюция. Этот процесс ауторегуляции лежит в основе резорбции трабекулярной костной ткани у женщин в менопаузе [3, 5, 25].

В ряде работ представлены особенности иммунной регуляции метаболизма коллагена. Особое внимание уделяется балансу цитокинов, координирующих синтез коллагеновых волокон. Авторы выделяют цитокины, относящиеся к семейству фактора некроза опухолей (TNF) – лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа- β (RANKL), участвующий в дифференцировке и активации остеокластов, и остеопротегерин, являющийся остеокластингибирующим фактором [26–28]. При слиянии RANKL с RANK у женщин в менопаузе запускается механизм пролиферации, созревания и дифференцировки остеокластов. Происходит повышение экспрессии ядерного фактора транскрипции κ B совместно с активацией ядерного фактора Т-лимфоцитов (NFATc1) на фоне слияния рецептора RANK с фактором 6, связанным с рецептором TNF (TRAF 6). Это лежит

в основе прогрессирующей резорбции костной ткани в условиях эстрогенового дефицита [29]. Но задержать процесс разрушения коллагена возможно при поддержании оптимального уровня остеопротегерина – секреторного гликопротеина, который содержит домены 1–4 (N-концевые домены), домены 5–6 (гомологичные домены), домен 7 (C-концевой гепарин-связывающий домен) и представлен в мономерной (60 кДа) и гомодимерной (120 кДа) форме, образующейся путем формирования дисульфидных связей. Остеопротегерин связывает лиганд RANKL и позволяет регулировать баланс костного ремоделирования у пациенток [4]. Дополнительным маркером костной резорбции у женщин менопаузального возраста является рост сывороточного уровня C-терминального телопептида коллагена I типа. При деградации кости происходит отщепление от коллагена C-телопептида, содержащего α -форму аспарагиновой кислоты, которая преобразуется в β -форму, поступает в кровяное русло и является индикатором разрушения коллагена I типа [1].

Установлено замещение коллагена I типа у женщин после 50 лет менее прочными коллагенами III и IV типов. Эти изменения лежат в основе важной проблемы, связанной с эстрогензависимым опущением и выпадением женских половых органов [1–3, 31]. По результатам исследования структуры культур клеток фибробластов у 98,9 % пациенток с пролапсом тазовых органов выявлено увеличение содержания коллагена III и IV типа [11, 32]. Поскольку рецепторы к эстрогенам обнаруживаются в круглой маточной связке, в мышцах тазового дна, в тканях уретры, в мышечном слое и слизистой оболочке стенки влагалища, полость малого таза наиболее подвержена отрицательному влиянию дефицита половых стероидов. На фоне недостатка эстрогенов происходит развитие атрофических процессов в нижних отделах уrogenитального тракта, в связочном аппарате органов малого таза и, соответственно, в мышцах тазового дна. Неблагоприятным исходом в результате ослабления пролиферативных процессов, уменьшения эластичности структур уретры является снижение тонуса влагалищной стенки и развитие пролапса тазовых органов [6, 8].

Интерес к проблеме МС у женщин в период менопаузы обусловлен количеством данных об изменении содержания у них маркеров костного моделирования, высокой частотой и тяжестью остеопоротических переломов. У женщин с МС в менопаузе уровень остеокальцина – неколлагенового белка матрикса кости, образуемого остеобластами, снижен, что обусловлено ингибирующим влиянием гипергликемии, и при пероральной нагрузке глюкозой наблюдается прогрессирующий

дефицит недекарбоксилированного остеокальцина, циркулирующего в сыворотке крови [33]. При культивировании остеобластов определяется подавление экспрессии данного белка при супрафизиологическом уровне глюкозы. Главным индикатором дисфункции остеобластов является снижение остеокальцина при достаточном уровне C-терминального пропептида коллагена I типа (CICP). На экспериментальной модели культивируемых остеобластов показано, что гипергликемия способна снижать экспрессию остеопротегерина, активируя разрушение коллагеновых волокон. В условиях дефицита эстрогенов об усилении костной резорбции у пациенток с МС свидетельствует и усиление мочевого экскреции C-терминального телопептида коллагена I типа [10–11].

В работах некоторых ученых обнаружена взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и минеральной плотностью костной ткани. У пациенток на фоне неадекватного контроля гипергликемии ($HbA_{1c} > 7,5 \%$) она превышала 2,4–4,8 %, хотя риск возникновения переломов был выше 51,1–64,3 %, в то время как у обследованных с содержанием HbA_{1c} менее 7,5 % был ниже. Это объясняется повышением интенсивности процесса минерализации в клетках остеобластах при выраженной гипергликемии, но ухудшает качество этого процесса, увеличивая частоту переломов [34].

Наряду со всеми симптомами климактерического периода, снижающими качество жизни, необходимо обеспечить нормализацию жизненных функций пациенток. Исходя из данных крупных когортных исследований, клинически обосновано применение фитоэстрогенов при менопаузальных расстройствах у женщин. Благодаря тому, что фитоэстрогены по своей химической структуре сходны с истинным эстрогеном, существует возможность повлиять на обратимые и необратимые процессы, возникающие у женщин при дефиците эстрогенов [11, 14].

Результаты нескольких перекрестных исследований показали, что при приеме 40 мг фитоэстрогена генистеина можно получить клинический эффект в виде уменьшения вазомоторных симптомов. 78,1 % пациенток, принимающих препарат 1 месяц, отмечали полное отсутствие жалоб, у 10,1 % женщин со средним течением климактерического синдрома выраженность симптомов уменьшилась до легкой степени [35]. Механизм действия данного изофлавонона основан на проникновении его через двойной липидный слой путем диффузии в клетку, образовании в цитозоле комплекса с эстрогеновым рецептором, стимуляции синтеза информационной рибонук-

клеиновой кислоты (иРНК) при продвижении к ядру. Будучи агонистом к эстрогеновым рецепторам-альфа, генистеин блокирует в ЦНС путь формирования вазомоторных симптомов у женщин в менопаузе [36].

Кроме того, на настоящий момент доказана эффективность влияния фитоэстрогенов на метаболический профиль женщин перименопаузального возраста [10]. Показано улучшение липидного профиля у 93,2 % пациенток в перименопаузе на фоне применения изофлавонов красного клевера на протяжении от 1 месяца до 1 года: увеличение содержания липопротеинов высокой плотности, снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности [34]. Многочисленные исследования и метаанализы показали, что изофлавоносодержащие препараты замедляют рост атеросклеротических бляшек и препятствуют образованию новых. Механизм их действия основан на усилении синтеза NO под действием транскрипционной индукции эндотелиальной NO-синтазы, опосредованной через эстрогеновые рецепторы- β [5, 7, 36]. В отношении снижения риска сахарного диабета получены результаты об уменьшении содержания глюкозы натощак и индекса НОМА при помощи препаратов изофлавонов сои и генистеина у 65,7 % женщин перименопаузального возраста [37].

Но в связи с тем, что в период менопаузы возникают и необратимые изменения, в частности соединительной ткани, необходима разработка лечебных мероприятий, способных замедлить процесс ее деструкции. На экспериментальной модели (овариоэктомия) показано, что у крыс наблюдается двухфазная резорбция костной ткани с начальной быстрой фазой потери костной массы до 100 дней, за которой следует промежуточный период относительной стабилизации объема губчатой кости на уровне остеопении. Введение диосгенина особям основной группы исследования способствовало увеличению содержания коллагена I типа, активации остеобластов и снижению экспрессии остепонтина, избыток которого приводит к повышенной минерализации и ломкости костей [38]. Доказан противоостеопорозный эффект изофлавонов в сочетании с физической нагрузкой: 89,1 % мышей, получающих генистеин и дозированную физическую нагрузку (беговые упражнения), показали значительное увеличение минеральной плотности костной ткани и толщины трабекулярной кости [39]. При изучении действия куместрола в отношении защиты коллагеновых волокон от резорбции установлено, что у крыс, получавших внутримышечные инъекции фитоэстрогена два раза в неделю после овариэктомии, снижение плотности бедренной кости

и всего позвоночника было значительно менее выражено по сравнению с контрольной группой [40].

Заключение

Современные представления о климактерическом периоде в условиях дефицита эстрогенов и МС основаны на развитии обратимых и необратимых изменений со стороны здоровья женщины. В связи с тяжестью течения отдаленных последствий необходимо разработать схему терапии, направленную на снижение риска развития нарушений метаболизма коллагена в соединительной ткани, для обеспечения полноценного физического состояния современной женщины. Комплексный подход государства к реабилитации женщин перименопаузального возраста с обязательным включением фитоэстрогенов в продукты питания может улучшить качество их жизни и способствовать поддержанию общественного и социального статуса.

Список литературы / References

1. Кайсинова А.С., Лепшокова А.Б., Меньшикова Т.Б., Ахкубекова Н.К., Черевашченко Л.А., Маллаева Р.М. Исследование кальций-фосфорного обмена при остеоартрозе с сопутствующим остеопеническим синдромом у женщин в состоянии менопаузы. *Вестн. Авиценны*. 2017;19(4):520–523. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-4-520-523
2. Kaysinova A.S., Lepshokova A.B., Men'shikova T.B., Akhkubekova N.K., Cherevashchenko L.A., Mallaeva R.M. Investigation of calcium-phosphoric exchange in women with the menopause state suffering from osteoarthritis and concomitant osteopenic syndrome. *Vestnik Avitsenny = Bulletin of Avicenna*. 2017;19(4):520–523. [In Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-4-520-523
3. Силаева Е.А., Тимошкова Ю.Л., Атаянц К.М., Курманбаев Т.Е., Гайворонских Д.И. Эпидемиология и факторы риска пролапса тазовых органов. *Изв. Рос. воен.-мед. акад.* 2020;39(S3-1):161–163.
4. Silaeva E.A., Timoshkova Yu.L., Atayants K.M., Kurmanbaev T.E., Gayvoronskikh D.I. Epidemiology and risk factors for pelvic organ prolapse. *Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(S3-1):161–163. [In Russian].
5. Селихова М.С., Ершов Г.В., Ершов А.Г. Пролапс тазовых органов – скрытая эпидемия XXI века. *Успехи геронтол.* 2021;34(3):431–437. doi: 10.34922/AE.2021.34.3.013
6. Selikhova M.S., Ershov G.V., Ershov A.G. Pelvic organ prolapsed, a hidden epidemic of the 21st century. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*

gy. 2021;34(3):431–437. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2021.34.3.013

4. Мусин И.И., Минасов Т.Б., Нафтулович Р.А., Попова Е.М., Мингареева К.Н., Берг Э.А. Состояние минеральной плотности кости при пролапсе органов малого таза. *Гинекология*. 2021;23(2):173–176. doi: 10.26442/20795696.2021.2.200747

Musin I.I., Minasov T.B., Naftulovich R.A., Popova E.M., Mingareeva K.N., Berg E.A. The state of bone mineral density in prolapse of the pelvic organs. *Ginekologiya = Gynecology*. 2021;23(2):173–176. [In Russian]. doi: 10.26442/20795696.2021.2.200747

5. Weintraub A., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int. Braz. J. Urol.* 2020;46(1):5–14. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581

6. Hansen M. Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proc. Nutr. Soc.* 2018;77(1):32–41. doi: 10.1017/S0029665117001951

7. Traish A., Vignozzi L., Simon J., Goldstein I., Kim N. Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sex. Med. Rev.* 2018;6(4):558–571. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.03.005

8. Sharma D., Anderson P., Morris H., Clifton P. Acute C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen (CTX-I) suppression with milk calcium or calcium carbonate is independent of visceral fat in a randomized crossover study in lean and overweight postmenopausal women. *J. Nutr.* 2022;152(4):1006–1014. doi: 10.1093/jn/nxab384

9. Shien A., Ishii S., Greendale G., Cauley J., Karvonen-Guutierrez C., Karlamangla A. A bone resorption marker as predictor of rate of change in femoral neck size and strength during the menopause transition. *Osteoporos Int.* 2019;30(12):2449–2457. doi: 10.1007/s00198-019-05099-z

10. Kehlet S., Willumset N., Armbrrecht G., Dietzel R., Brix S., Henriksen K., Karsdal M. Age-related collagen turnover of the interstitial matrix and basement membrane: Implications of age- and sex-dependent remodeling of the extracellular matrix. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194458. doi: 10.1371/journal.pone.0194458

11. Toledano M., Toledano-Osorio M., Guerado E., Caso E., Osorio E., Osorio R. Assessing bone quality through mechanical properties in postmenopausal trabecular bone. *Injury*. 2018;49(2):S3–S10. doi: 10.1016/j.injury.2018.07.035

12. Zhao S., Mo X., Wen Z., Liu M., Chen Z., Lin W., Huang Z., Chen B. Declining serum bone turnover markers are associated with the short-term positive change of lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Menopause*. 2022;29(3):335–343. doi: 10.1097/GME.0000000000001920

13. Bønløkke S., Rand M., Haddock B., Arup S., Smith C., Jensen J., Schwarz P., Hovind P., Oturai P.S.,

Jensen L.T., ... Jørgensen N.R. Baseline bone turnover marker levels can predict change in bone mineral density during antiresorptive treatment in osteoporotic patients: the Copenhagen bone turnover marker study. *Osteoporos. Int.* 2022;33(10):2155–2164. doi: 10.1007/s00198-022-06457-0

14. Alhazidou E., Pergialiotis V., Panagopoulos P., Chrelias C., Hatzigelaki E., Papantoniou N., Trakakis E. The impact of the metabolic syndrome on bone mass density: a prospective case control study. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2017;33(3):1–6. doi: 10.1515/hmbci-2017-0053

15. Mao M., Li Y., Zhang Y., Kang J., Zhu L. Tissue composition and biomechanical property changes in the vaginal wall of ovariectomized young rats. *Biomed. Res. Int.* 2019;2019:8921284. doi: 10.1155/2019/8921284

16. Ko S., Jung Y. Energy metabolism changes and dysregulated lipid metabolism in postmenopausal women. *Nutrients*. 2021;13(12):4556. doi: 10.3390/nu13124556

17. Cui J., Shibata Y., Zhu T., Zhou J., Zhang J. Osteocytes in bone aging: Advances, challenges, and future perspectives. *Ageing Res. Rev.* 2022;77:101608. doi: 10.1016/j.arr.2022.101608

18. Reus T.L., Brohem C.A., Schuck D.C., Lorenzini M. Revisiting the effects of menopause on the skin: Functional changes, clinical studies, in vitro models and therapeutic alternatives. *Mech. Ageing Dev.* 2020;185:111193. doi: 10.1016/j.mad.2019.111193

19. Jeong C., Kim J., Lim Y., Ha J., Kim M.K., Kwon H., Song K., Kang M., Baek K. Roles of follicle-stimulating hormone on bone metabolism in late postmenopausal women. *J. Bone Metab.* 2022;29(3):175–183. doi: 10.11005/jbm.2022.29.3.175

20. Islamoglu A.H., Garipagaoglu M., Bicer H.S., Kurtulus D., Ozturk M., Gunes F.E. The effects of dietary changes on bone markers in postmenopausal vertebral osteopenia. *Clin. Nutr.* 2020;39(12):3744–3749. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.001

21. Abildgaard J., Ploug T., Pedersen A.T., Eiken P., Pedersen B.K., Holst J.J., Hartmann B., Lindegaard B. Preserved postprandial suppression of bone turnover markers, despite increased fasting levels, in postmenopausal women. *Bone*. 2021;143:115612. doi: 10.1016/j.bone.2020.115612

22. Thompson D.M., Lee H.M., Stoner J.A., Golub L.M., Nummikoski P.V., Payne J.B. Loss of alveolar bone density in postmenopausal, osteopenic women is associated with circulating levels of gelatinases. *J. Periodontol. Res.* 2019;54(5):525–532. doi: 10.1111/jre.12656

23. Dumitru N., Carsote M., Cocolos A., Petrova E., Olaru M., Caragheorgheopol A., Dumitrache K., Ghemigian A. Metabolic and bone profile in postmenopausal women with and without type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Rom. J. Intern. Med.* 2019;57(1):61–67. doi: 10.2478/rjim-2018-0036

24. McClung M.R., Kagan R., Graham S., Ber-nick B., Mirkin S., Constantine G. Effects of E2/P4 oral capsules on bone turnover in women with vasomo-tor symptoms. *Menopause*. 2022;29(3):304–308. doi: 10.1097/GME.0000000000001915
25. Zha K.X., An Z.M., Ge S.H., Cai J., Zhou Y., Ying R., Zhou J., Gu T., Guo H., Zhao Y., Wang N.J., Lu Y.L. FSH may mediate the association between HbA1c and bone turnover markers in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J. Bone Miner. Metab.* 2022;40(3):468–477. doi: 10.1007/s00774-021-01301-7
26. O'Donnell E., Scheid J.L., West S.L., de Sou-za M.J. Impaired vascular function in exercising an-ovulatory premenopausal women is associated with low bone mineral density. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2019;29(4):544–553. doi: 10.1111/sms.13354
27. Wochna K., Nowak A., Huta-Osiecka A., Sob-czak K., Kasprzak Z., Leszczyński P. Bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women subjected to an aqua fitness training program. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2019;16(14):2505. doi: 10.3390/ijerph16142505
28. Park S.G., Jeong S.U., Lee J.H., Ryu S.H., Jeong H.J., Sim Y.J., Kim D.K., Kim G.C. The changes of CTX, DPD, osteocalcin, and bone mineral density during the postmenopausal period. *Ann. Rehabil. Med.* 2018;42(3):441–448. doi: 10.5535/arm.2018.42.3.441
29. Costa-Paiva L., Wender M.C.O., Macha-do R.B., Pompei L.M., Nahas E.A., Nahas-Neto J., Del Debbio S.Y., Badalotti M., Cruz A.M. Effects of ultra-low dose hormone therapy on biochemical bone turnover markers in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Post. Reprod. Health*. 2022;28(3):149–157. doi: 10.1177/20533691221116769
30. Xu W., Zhu X., Chen C., Hu R., Li Y., Xu R., Li Z. Beneficial effect of pristimerin against the devel-opment of osteoporosis in ovariectomy-induced osteo-porosis rats by the RANKL/TRAF6/NF-κB pathway. *Arch. Med. Sci.* 2019;18(6):1650–1658. doi: 10.5114/aoms.2019.86816
31. Abdi F., Rahnamaei F.A., Roozbeh N., Pa-kzad R. Impact of phytoestrogens on treatment of uro-genital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur. J. Obstet. Gyne-col. Reprod. Biol.* 2021;261:222–235. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.039
32. Dominguez-Lopez I., Yago-Aragon M., Sa-las-Huetos A., Tresserra-Rimbau A., Hurtado-Barro-so S. Effects of dietary phytoestrogens on hormones throughout a human lifespan: a review. *Nutrients*. 2020;12(8):2456. doi: 10.3390/nu12082456
33. Климонтов В.В., Фазуллина О.Н., Лы-ков А.П., Коненков В.И. Взаимосвязь маркеров ремоделирования костной ткани с минеральной плотностью костей у женщин с сахарным диабетом 2 типа, находящихся в постменопаузе. *Сах. диабет*. 2016;19(5):375–382. doi: 10.14341/DM8008
34. Klimontov V.V., Fazullina O.N., Lykov A.P., Konenkov V.I. The relationships between bone turnover markers and bone mineral density in postmenopausal type 2 diabetic women. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(5):375–382. doi: 10.14341/DM8008
35. Terzi R., Dindar S., Terzi H., Demirtas O. Rela-tionships among the metabolic syndrome, bone miner-al density, bone turnover markers, and hyperglycemia. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015;13(2):78–83. doi: 10.1089/met.2014.0074
36. Вдовиченко В.П., Борисенок О.А., Брон-ская Г.М., Коршак Т.А., Яколевич В.М., Васи-люк А.А. Эффективность и безопасность применения фитоэстрогенов у женщин с климак-терическими симптомами. *Медицинские новости*. 2020;7(310):18–21.
37. Vdovichenko V.P., Borisenok O.A., Brons-kaya G.M., Korshak T.A., Yakoltsevich V.M., Vasily-uk A.A. Efficacy and safety of the use of phytoestrogens in women with menopausal symptoms. *Meditinskiye novosti = Medical News*. 2020;7(310):18–21.
38. Ceccarelli I., Bioletti L., Peparini S., Solomi-ta E., Ricci C., Casini I., Miceli E., Aloisi A.M. Estro-gens and phytoestrogens in body functions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022;132:648–663. doi: 10.1016/j.neu-biorev.2021.12.007
39. Canivenc-Lavier M.C., Bennetau-Pelisse-ro C. Phytoestrogens and health effects. *Nutrients*. 2023;15(2):317. doi: 10.3390/nu15020317
40. Pandozzi C., Giannetta E., Tarsitano M.G. Phy-totherapeutic approach in menopause: light and darkness. *Minerva Endocrinol. (Torino)*. 2022;47(4):421–436. doi: 10.23736/S2724-6507.22.03712-5
41. Mukund V. Genistein: its role in breast can-cer growth and metastasis. *Curr. Drug Metab.* 2020;21(1):6–10. doi: 10.2174/1389200221666200120121919
42. Gomez-Zorita S., Gonzalez-Arceo M., Fer-nandez-Quintela A., Eseberri I., Trepiana J., Porti-llo M.P. Scientific evidence supporting the beneficial effects of isoflavones on human health. *Nutrients*. 2020;12(12):3853. doi: 10.3390/nu12123853

Сведения об авторах:

Крутиков Евгений Сергеевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5754-4418, e-mail: nephrostar@yandex.ru
Румянцева Зоя Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1711-0210, e-mail: zoyarum@inbox.ru
Трибрат Наталья Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-6800-1419, e-mail: miu-miu07@mail.ru
Зяблицкая Евгения Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8216-4196, e-mail: evgu79@mail.ru
Демьянова Виктория Борисовна, ORCID: 0000-0001-8267-8672, e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
Пучкина Галина Анатольевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8882-8317, e-mail: puchkina.g.a@mail.ru
Ефремова Наталия Владимировна, ORCID: 0000-0002-0494-9358, e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
Горбунов Александр Андреевич, ORCID: 0000-0002-2886-6178, e-mail: sashaagor@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy S. Krutikov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5754-4418, e-mail: nephrostar@yandex.ru
Zoya S. Rumyantseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1711-0210, e-mail: zoyarum@inbox.ru
Natalya S. Tribirat, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6800-1419, e-mail: miu-miu07@mail.ru
Evgenia Yu. Zyablitskaya, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8216-4196, e-mail: evgu79@mail.ru
Viktoriya B. Demyanova, ORCID: 0000-0001-8267-8672, e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
Galina A. Puchkina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8882-8317, e-mail: puchkina.g.a@mail.ru
Nataliya V. Efremova, ORCID: 0000-0002-0494-9358, e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
Alexandr A. Gorbunov, ORCID: 0000-0002-2886-6178, e-mail: sashaagor@mail.ru

Поступила в редакцию 02.08.2023

После доработки 28.12.2023

Принята к публикации 28.12.2023

Received 02.08.2023

Revision received 28.12.2023

Accepted 28.12.2023