

Е.В. ШИХ, д.м.н., профессор, А.А. МАХОВА, к.м.н.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

# КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД ГОРМОНОПОДОБНЫХ ЭФФЕКТОВ МИКРОНУТРИЕНТОВ

Дефицит эстрогенов – основная причина возникновения климактерических симптомов различной степени интенсивности. Применение витаминно-минеральных комплексов является частью медикаментозной негормональной терапии и представляет собой этиопатогенетически обоснованный вид терапии. Улучшение энергетического обеспечения клетки, повышение уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) изменяет чувствительность рецепторов и может усиливать проявление эстрогенных эффектов без увеличения их синтеза. Витамин А и витамин D оказывают влияние на транскрипцию генов, что приводит к изменению синтеза белков, реализующих различные биологические эффекты. У подавляющего большинства обследованных женщин (70–80%) на территории РФ имеют место полигиповитаминозные состояния, независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности. Дополнительное поступление в организм микронутриентов оказывает благоприятное влияние на защитные системы организма, стимулируя реакции неспецифической резистентности, что лежит в основе профилактики возникновения различных заболеваний в период угасания репродуктивной функции.

## Ключевые слова:

климактерический период  
микронутриенты  
гормоноподобные эффекты  
стероидные рецепторы  
регуляция

**К**лимакс, климактерический период, постменопауза – это термины, обозначающие период в жизни женщины после прекращения репродуктивной и менструальной функции. Климакс в среднем продолжается 8–10 лет, в течение которых организм женщины в той или иной мере приспосабливается к дефициту женских половых гормонов.

Основной причиной возникновения климактерических симптомов, которые характеризуются нейровегетативными, обменно-эндокринными и психоэмоциональными расстройствами различной степени интенсивности и продолжительности является дефицит эстрогенов, поскольку они принимают участие в регуляции работы всех органов и систем женского организма. Не менее важная роль в патогенезе принадлежит рассогласованию деятельности гипоталамических структур головного мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных и температурных реакций с эмоционально-поведенческими.

Клиника многообразна и проявляется в нервно-психических, вегетососудистых и обменных нарушениях:

- нервно-психические проявления: раздражительность, депрессия, плаксивость, агрессивность, бессонница, головная боль, головокружение, тошнота и рвота, зуд, познабливание;
- вегетососудистые проявления: потливость, боли в сердце, тахикардия (могут быть пароксизмальными), лабильность артериального давления;
- эндокринно-обменные нарушения: снижение диуреза, жажда, отеки, болезненное нагрубание молочных желез, метеоризм и т. д.

**Основной причиной возникновения климактерических симптомов, которые характеризуются нейровегетативными, обменно-эндокринными и психоэмоциональными расстройствами различной степени интенсивности и продолжительности является дефицит эстрогенов, поскольку они принимают участие в регуляции работы всех органов и систем женского организма**

Существует достаточно четкая связь между выраженным снижением уровня половых гормонов и развитием в постменопаузе остеопороза (снижение плотности костной ткани, что приводит к болям в костях, повышает риск переломов и т. д.), болезни Альцгеймера (тяжелое расстройство мозга, сопровождающееся потерей памяти). Также повышается риск развития сердечно-сосудистых (ССЗ) (ишемическая болезнь сердца,

атеросклероз, артериальная гипертензия) и онкологических заболеваний.

Применение витаминно-минеральных комплексов является частью медикаментозной негормональной терапии и представляет собой этиопатогенетически обоснованный вид терапии. Роль витаминов заключается в повышении интенсивности физиологических процессов (биокатализаторы) и осуществляется при участии большинства из них (аскорбиновая кислота, тиамин, рибофлавин, никотиновая кислота и др.) в процессах окисления, что способствует поддержанию обмена веществ на должном уровне, обеспечивая тем самым полноценную функцию нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма женщины в периоде климактерия и менопаузы. Эндокринные железы очень чувствительны к недостатку витаминов. Между витаминами и гормонами существует известная взаимосвязь: с одной стороны, витамины принимают участие в образовании гормонов и изменении чувствительности рецепторов к ним, а с другой стороны, действие витаминов на организм изменяется при состояниях эндокринной недостаточности (климактерий, гипертиреоз и др.).

Связывание рецептора со стероидным гормоном и его активация находятся под контролем процессов фосфорилирования. Повышение уровня фосфорилирования рецептора прогестерона за счет активации протеинкиназ или угнетения фосфатаз значительно повышает его трансактивационную функцию [1].

Фосфорилирование рецепторов представляет собой многоступенчатый процесс и участвует во всех стадиях рецепторного цикла. Фосфорилирование необходимо для формирования гормон-связывающей формы рецептора. Более того, ряд данных свидетельствует о том, что в некоторых случаях фосфорилирование рецептора может воспроизводить действие гормона [2].

В рецепторе эстрогенов фосфорилируются остатки тирозина, расположенные на С-конце [3], а в рецепторе прогестерона – сериновые остатки на N-конце [4].

Наличие множественных мест фосфорилирования предполагает, что в физиологических условиях фосфорилирование рецептора гормона осуществляется несколькими протеинкиназами.

Исследования показали, что повышение в клетке содержания цАМФ стимулирует фосфорилирование эстрогенного рецептора и вызванную им активацию транскрипции [5], тогда как ингибиторы протеинкиназ полностью ее подавляют. Эти данные позволяют считать, что цАМФ может вызывать фосфорилирование рецептора и соответствующие изменения его биологической активности. Таким образом, повышение энергетического обеспечения клетки (основная функция витаминов группы В) может усиливать проявление эстрогенных эффектов без увеличения их синтеза.

Транскрипция гена рецептора прогестерона контролируется двумя функционально различными промоторами, один из которых регулирует синтез изоформы А, а другой – изоформы В. Есть данные о том, что эти промоторы по-разному регулируются эстрогенами и цАМФ [6].

Кроме того, показано, что цАМФ стимулирует трансактивационную функцию рецептора прогестерона через другой механизм, нежели прогестины, а фосфорилирование может дифференцированно регулировать функцию трансактивации форм А- и В-рецептора прогестерона, что может определять избирательность активации генов-мишеней прогестинами в условиях *in vivo* [1].

Таким образом, учитывая существенную роль фосфорилирования в регуляции функции рецептора, водорастворимые витамины, влияющие на внутриклеточные уровни цАМФ, могут рассматриваться как важный фактор контроля активности рецепторного аппарата и повышения чувствительности к стероидным гормонам.

**Применение витаминно-минеральных комплексов является частью медикаментозной негормональной терапии и представляет собой этиопатогенетически обоснованный вид терапии**

Широкомасштабные эпидемиологические исследования, выполненные Институтом питания РАМН, позволили выявить такие важные нарушения в пищевом статусе населения России, как избыточное потребление животных жиров; дефицит большинства витаминов (в т. ч. витаминов антиоксидантного ряда – С, Е, А и β-каротина), минеральных веществ (кальция, железа), микроэлементов (йода, фтора, селена, цинка), растительных и (иногда) животных белков, полиненасыщенных жирных кислот; выраженный дефицит пищевых волокон. Дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100% обследованных, аскорбиновой кислоты – у 13–50%, каротиноидов – у 25–94% при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е. Как ни парадоксально, но практически не обнаруживается женщин, обеспеченных всеми витаминами. У подавляющего большинства обследованных (70–80%) наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, т. е. полигиповитаминозные состояния, независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности.

Существующая дефицитная структура питания оказывает неблагоприятное влияние прежде всего на защитные системы организма, подавляя реакции неспецифической резистентности организма, создавая и обуславливая формирование факторов риска любых заболеваний [7].

Одним из основных компонентов, дополнительное поступление которого в организм в период пременопаузы и менопаузы играет важную роль, является витамин А. Витамин А в организме человека может существовать в форме спирта (ретинол), альдегида (ретиаль) и кислоты (ретиновая кислота (РК)). Также известны эфиры этих соединений и их пространственные изомеры.

Изомеры РК обладают гормоноподобным действием и влияют на экспрессию генов, тем самым участвуя в регуляции различных физиологических процессов. Транс-ретиаль и 9-цис-ретиаль транспортируются в ядро

клетки и взаимодействуют с цитоплазматическими белками, связывающими PK (CRABPs). Внутри ядра PK связывается со специфическими рецепторными белками. Специфически транс-ПК связывается с рецепторами PK (RARs), а 9-цис-ПК связывается с рецепторами ретиноидов X (RXRs). RARs и RXRs образуют RAR-/RXR-гетеродимеры, которые связываются с регуляторными участками хромосомы – элементами, подверженными влиянию PK (RAREs). Связывание транс-ПК и 9-цис-ПК с RAR и RXR соответственно обеспечивает комплексное регулирование скорости транскрипции гена, влияя тем самым на синтез определенных белков, реализующих различные биологические эффекты. RXRs могут также образовывать гетеродимеры с гормонами щитовидной железы или рецепторами витамина D (VDRs). Таким образом, витамин А, как и витамин D, может оказывать влияние на транскрипцию генов. Через стимуляцию и ингибирование транскрипции определенных генов PK играет важную роль в клеточной дифференцировке, специализации клеток для высокоспецифической физиологической роли. Известно, что многие физиологические эффекты, связанные с витамином А, являются результатом его роли в клеточной дифференцировке [8].

**Обеспечение уровня кальция в сыворотке крови в пределах узкого диапазона является жизненно важным для нормального функционирования нервной системы, а также для поддержания плотности костной ткани, особенно в период пре- и постменопаузы**

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что ретинол и его метаболиты способны уменьшить рост раковых клеток молочной железы, однако обсервационные исследования потребления пищевого ретинола не обнаружили данного эффекта у людей [9].

Большинству эпидемиологических исследований не удалось найти достоверных связей между потреблением ретинола и риском рака молочной железы у женщин, хотя одно крупное проспективное исследование показало, что общее потребление витамина А было обратно пропорционально связано с риском рака молочной железы у женщин в пременопаузе с семейной историей рака молочной железы [10].

Считается, что ретиноиды влияют на транскрипцию факторов роста кожи и их рецепторов [11]. Ретиноиды широко используются в качестве средств для профилактики и лечения заболеваний кожи. Дополнительный прием ретиноидов способствует предотвращению сухости слизистых (в т. ч. слизистой влагалища), быстрому восстановлению и регенерации эпителиальных тканей, а также предотвращению образования пигментных пятен, особенно заметных в пожилом возрасте.

С возрастом развивается снижение абсорбции жиров в результате различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, хирургических вмешательств, приема лекарственных средств, что вызывает снижение биодоступно-

сти поступающего в организм витамина D. Кроме того, ожирение, которое является достаточно частым спутником менопаузы, приводит к секвестрации витамина D<sub>3</sub> в жировой ткани. Процесс старения связан со снижением содержания 7-дегидрохолестерола в коже. К 70-летнему возрасту происходит снижение синтеза витамина D<sub>3</sub> приблизительно на 75%. Все эти факторы обуславливают необходимость дополнительного приема витамина D в этом возрастном периоде.

**Витамин D** осуществляет большую часть своих функций посредством ядерного фактора транскрипции, известного как рецептор витамина D (VDR) [12]. При входе в ядро клетки 1,25-дигидроксивитамин D связывается с VDR, что приводит к взаимодействию последнего с рецептором X PK (RXR). В присутствии 1,25-дигидроксивитамина D VDR/RXR комплекс связывается с малыми последовательностями дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), известными как витамин D-зависимые элементы (VDREs), что инициирует каскад молекулярных взаимодействий, которые модулируют транскрипцию специфических генов. VDR широко представлены в организме и обнаружены по меньшей мере в 35 органах и тканях, причем не только в таких классических органах-мишенях, как кишечник, почки и кости, но и в мозге, сердце, гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов, поджелудочной, парашитовидной и предстательной железах, коже и других органах. Известно более 50 генов в тканях организма, регулирующих 1,25-дигидроксивитамин D [13].

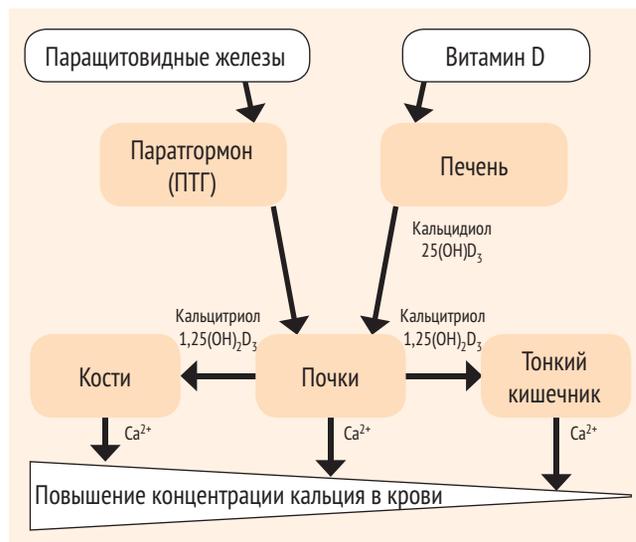
Обеспечение уровня кальция в сыворотке крови в пределах узкого диапазона является жизненно важным для нормального функционирования нервной системы, а также для поддержания плотности костной ткани, особенно в период пре- и постменопаузы. Только 10–15% пищевого кальция и около 60% фосфора абсорбируется без участия витамина D. 1,25-дигидроксивитамин, взаимодействуя с VDR-рецептором, повышает всасывание кальция и фосфора в кишечнике до 30–40 и 80% соответственно. Вместе с тем под контролем витамина D находится и процесс мобилизации кальция из костной ткани. Обмен кальция и фосфатов регулируется не только витамином D, но и самим уровнем ионизированного кальция, паратгормоном (ПТГ) и кальцитонином. Парашитовидные железы контролируют уровень кальция в сыворотке крови и выделяют ПТГ, если уровень кальция падает слишком низко. Увеличение секреции паратиреоидного гормона повышает активность фермента 25-гидрокси-D3-1-гидроксилазы в почках, что приводит к увеличению производства 1,25-дигидроксивитамина D. Данный процесс, в свою очередь, приводит к изменениям в экспрессии генов, которые нормализуют уровень кальция путем увеличения кишечной абсорбции пищевого кальция; увеличения реабсорбции кальция, который фильтруется почками; мобилизации кальция из костей при недостаточном поступлении пищевого кальция для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови. Паратиреоидный гормон и 1,25-дигидроксивитамин D ответственны за последние два эффек-

та. Кроме того, ПТГ активирует остеобласты, которые стимулируют трансформацию преостеокластов в зрелые остеокласты. Остеокласты разрушают минерализованный коллагеновый матрикс в кости, приводя к остеопении, остеопорозу и повышенному риску переломов. На рисунке представлена витамин D-зависимая эндокринная система организма [13].

В одном из проспективных исследований [14] оценивалась взаимосвязь между измеренными и прогнозируемыми уровнями  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и риском развития артериальной гипертензии. Было выявлено, что риск развития артериальной гипертензии в группе пациентов, имеющих уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в пределах дефицита или тенденцию к снижению, достоверно выше, по сравнению с группой, где уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  был в пределах нормы. Причем эта взаимосвязь не зависела от возраста, индекса массы тела, физической активности, расы и других факторов.

Другое проспективное исследование проводилось на основе выборки пациентов из Фрамингемского исследования сердца [15]. Была изучена взаимосвязь статуса витамина D и риск сердечно-сосудистых событий. Последние включали: инфаркт миокарда, коронарную недостаточность (длительная боль в грудной клетке, подтвержденная изменениями на электрокардиограмме), стенокардию напряжения, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, перемежающуюся хромоту и хроническую сердечную недостаточность. Максимум в течение последующих 7,6 года (в среднем 5,4 года) 120 участников исследования (из них 57 женщин) пережили первый случай ССЗ. Пятилетний уровень сердечно-сосудистых событий, скорректированный по возрасту и полу, был приблизительно вдвое выше у пациентов с недостаточностью или дефицитом витамина D, т. е. при концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3 < 37,5$  нмоль/л по сравнению с теми, у кого уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  был выше 37,5 нмоль/л. Наиболее высокий уровень сердечно-сосудистых событий наблюдался у пациентов с дефицитом витамина D и артериальной гипертензией. Авторами было обнаружено, что увеличение риска

**Рисунок.** Витамин D-зависимая эндокринная система организма



сердечно-сосудистых событий происходит при значениях  $25(\text{OH})\text{D}_3$  значительно ниже 75 нмоль/л, т. е. в диапазоне недостаточности или дефицита. Таким образом, недостаточность или дефицит витамина D связан с увеличенным риском сердечно-сосудистых событий и является дополнительным риском развития ССЗ [16].

Опубликованы данные доклинических исследований, подтверждающие наличие церебропротективной активности витамина E.

Существуют доклинические исследования на клеточных культурах, животных моделях и эпидемиологические исследования, которые демонстрируют роль витамина E в функционировании мозга и предотвращении развития нейродегенеративных заболеваний, однако молекулярные аспекты, лежащие в основе этих свойств, до конца не изучены [17].

РЕКЛАМА

**Остеокеа.**  
Лечение и профилактика  
остеопороза + здоровые зубы.

Britain's No.1 supplements

# Менопассе

Бережный подход к лечению и профилактике симптомов менопаузы

**Действие:**

- уменьшение приливов и ночных потов
- уменьшение беспокойства и раздражительности
- снижение приступов сердцебиения

**Menopase**  
комплексная терапия менопаузы

*Спрашивайте в аптеках.*

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Изучены и подтверждены протективные эффекты витамина Е против оксидативного повреждения, вызванного комплексом β-амилорид пептид – Cu(II). Бета-амилорид пептид (Ab) считается ответственным за формирование сенильных бляшек, которые являются критерием болезни Альцгеймера.

Известно, что Ab1-40 формирует олигомерный комплекс, который связывает медь в CuZn супероксиддисмутазы-подобном сайте. Ab1-40 Cu(II)-комплексы генерируют нейротоксичную перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) из O<sub>2</sub> через Cu<sup>2+</sup>-восстановление. Токсичные эффекты Ab1-40 или Ab1-40Cu(II)-комплексов в культуре корковых нейронов, выделенных из новорожденных крыс породы «Sprague-Dawley», частично уменьшались при добавлении (+)-α-токоферола (витамин Е) в качестве свободного антиоксиданта в концентрации 100 мМ. Результаты показывают, что связывание меди с Ab1-40 значительно повышает продукцию H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, что приводит к разрушению интегративности плазматической мембраны и последующей гибели нейрона. Группы животных, получавших витамин Е, имели существенно меньшие повреждения, так что можно предполагать наличие у витамина Е протективной активности в отношении нейронов [18].

Процесс свободнорадикального окисления органических веществ происходит во всех тканях и органах человека. Наиболее он важен для построения и обновления структурных липидов клеточных мембран, для синтеза ряда гормонов и т. д. Регулирование процессов свободнорадикального окисления и уровня накапливающихся при этом в организме перекисных радикалов осуществляется эндогенной антиоксидантной системой – одним из звеньев сложной системы адаптации организма.

Под воздействием снижения уровня половых гормонов и в процессе старения свободнорадикальное окисление в организме активизируется, защитная антиоксидантная система перестает справляться со своей функцией регулятора содержания свободных радикалов, и вследствие этого возникает цепная реакция с накоплением в организме избыточного количества активных радикалов – развивается т. н. синдром перекисидации.

### **Изменение химической структуры клеточных макромолекул в результате их аутоокисления приводит к тяжелым, часто необратимым для клетки последствиям**

В этом случае радикалы оказывают повреждающее воздействие на мембраны клеток, способствуя ускоренному окислению их липопротеидов и, как следствие, нарушению целостности мембранных структур клеток и снижению их метаболической активности. В организме нарушаются процессы обмена веществ, накапливаются различные продукты промежуточного обмена, усиливается кислотность в клетках и тканях. Такие сдвиги нарушают работу центральной нервной, иммунной, репродуктивной систем, усугубляют воспалительные процессы в организме, способствуют образованию атеросклеротических бля-

шек в коронарных и мозговых сосудах и ускоряют старение организма.

Изменение химической структуры клеточных макромолекул в результате их аутоокисления приводит к тяжелым, часто необратимым для клетки последствиям. Например, сдвиги в белково-липидном составе мембраны, вызванные развитием цепной реакции перекисления, влекут за собой нарушение ее регуляторных функций в отношении важнейших процессов клеточного метаболизма: в инактивации ферментов, изменении проницаемости мембран для биологически активных молекул, в разобщении окислительного фосфорилирования, подавлении гликолиза, ингибировании синтеза белка и нуклеиновых кислот, что в конце концов может завершиться деструкцией мембран и гибелью клетки.

### **Менопейс является негормональной альтернативой препаратам менопаузальной гормональной терапии (МГТ), в т. ч. когда препараты МГТ противопоказаны**

Еще более опасные последствия имеет неферментативное окисление ДНК (митохондриальной и ядерной), вызывающее различные дефекты генома: апуриновые, апиримидиновые сайты, сшивки между окисленными основаниями, точечные мутации и т. д. Следствием этого может быть нарушение функционирования ДНК (репликации, транскрипции), являющееся, в частности, причиной т. н. митохондриальных болезней, общего процесса старения, а также злокачественного роста и наследственных аномалий.

Работа каждого антиоксидантного фермента связана с элиминацией строго определенного окислительного субстрата. Согласованная работа ферментов подавляет инициацию липидной перекисидации, поддерживая концентрацию супероксида на минимальном уровне (10<sup>9</sup> М)

Токоферол является биоантиоксидантом, который удаляет из организма наиболее токсичные радикальные продукты перекисного окисления. Его действие синергично усиливают витамины А и С, β-каротин. Кроме того, в организме имеется большая группа соединений – восстановителей окисленных форм биоантиоксидантов, проявляющих свою активность в зависимости от характера (кислотности) среды или являющихся промежуточными продуктами в синтезе биоантиоксидантов: производные никотиновой кислоты, селенит натрия, глутаминовая и липоевая кислоты, индуктор антиоксидантных ферментов – рибофлавин, а также различные микроэлементы – Se, Cu, Zn, Mo, Mg [19]. Наличие в организме достаточного количества этих микронутриентов является своеобразным гарантом, нейтрализующим повреждающее действие свободных радикалов.

Важной особенностью физиологической антиоксидантной системы является распределение ее компонентов между гидрофильной и гидрофобной фазами клеточных структур. Жирорастворимые антиоксиданты (токоферол, β-каротин и др.) локализованы в липидных структу-

рах – мембранах, липопротеинах. Водорастворимые – аскорбиновая кислота, глутатион, эрготионеин, антиперекисные – и протеолитические ферменты функционируют внутри клетки. Во внеклеточном пространстве находятся различные металлопротеины (церулоплазмин, трансферрин, лактоферрин, гемоглобин, альбумин), а также мочева и аскорбиновая кислоты.

Все клеточные структуры, а также внеклеточная среда находятся под контролем физиологической антиоксидантной системы. Эндогенные фенольные антиоксиданты, представленные токоферолом, убихиноном, полифенолами и флавоноидами, занимают ключевое положение в антиоксидантной системе организма. Прежде всего это связано с тем, что они контролируют целостность и функциональную активность важнейших клеточных структур – мембран. Кроме того, фенольные антиоксиданты являются главными восстановителями гидроксидного радикала – наиболее реакционно-активного продукта перекисного окисления. Основным представителем липидных антиоксидантов – токоферол – является универсальным протектором всех клеточных мембран независимо от типа ткани. Такая биологически значимая роль токоферола связана с его высокой антирадикальной активностью [19].

Таким образом, применение витаминно-минеральных комплексов в климактерическом периоде представляет собой этиопатогенетически обоснованный вид терапии.

Все необходимые компоненты содержатся в препарате Менопейс (капсулы, производитель Vitabiotics, Ltd.,

Великобритания), имеющем большую базу данных клинических исследований. Препарат разработан и успешно используется при климактерических и менопаузальных нарушениях (приливы, повышенное потоотделение, сухость влагалища, эмоциональная лабильность, головная боль, нарушение сна, беспokoйство, вазомоторные нарушения). Менопейс имеет в составе бор, который способствует синтезу эстрогенов, и их уровень повышается естественным образом. Менопейс является негормональной альтернативой препаратам менопаузальной гормональной терапии (МГТ), в т. ч. когда препараты МГТ противопоказаны.

Улучшение энергетического обеспечения клетки, повышение уровня цАМФ изменяет чувствительность рецепторов и может усиливать проявление эстрогенных эффектов без увеличения их синтеза. Витамины А и D оказывают влияние на транскрипцию генов, что приводит к изменению синтеза белков, реализующих различные биологические эффекты. Согласованное действие всех элементов природной антиоксидантной системы обеспечивает защиту организма женщины от повреждающего действия свободных радикалов.

Дополнительное поступление в организм микронутриентов оказывает благоприятное влияние на защитные системы организма, стимулируя реакции неспецифической резистентности, что лежит в основе профилактики возникновения различных заболеваний в период угасания репродуктивной функции.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Kazmi SMI ea. Differential regulation of human progesterone receptor A and B form-mediated trans-activation by phosphorylation. 1993.
2. Aronica SM ea. Stimulation of estrogen receptor-mediated transcription and alteration in the phosphorylation state of the rat uterine estrogen receptor by estrogen cyclic adenosine monophosphate, and insulin-like growth factor-1. *Mol. Endocrinology*, 1993, 7: 743-752.
3. Migliaccio A. ea. *Mol. Endocrinology*, 1989, 3: 1061-1069.
4. Sallivan et al. Рецепторы стероидных гормонов: фосфорилирование и регуляция. 1988.
5. Aronica SM ea. Stimulation of estrogen receptor-mediated transcription and alteration in the phosphorylation state of the rat uterine estrogen receptor by estrogen cyclic adenosine monophosphate, and insulin-like growth factor-1. *Mol. Endocrinology*, 1993, 7: 743-752.
6. Kastner P. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J.*, 1990.
7. Майоров М. В. Витамины в акушерстве и гинекологии. *Провизор*, 2007, 23.
8. Semba RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutr Rev.*, 1998, 56(1 Pt 2): S38-48.
9. Prakash P, Krinsky NI, Russell RM. Retinoids, carotenoids, and human breast cancer cell cultures: a review of differential effects. *Nutr Rev.*, 2000, 58(6): 170-176.
10. Michels KB, Holmberg L, Bergkvist L, Ljung H, Bruce A, Wolk A. Dietary antioxidant vitamins, retinol, and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women. *Int J Cancer*, 2001, 91(4): 563-567.
11. Ross AC. Vitamin A and retinoids. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC. ed. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 305-327.
12. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a "bone-a-fide" hormone. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(5): 777-791.
13. Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH. Vitamin D and vitamin D analogs as cancer chemopreventive agents. *Nutr Rev*, 2003, 61(7): 227-238.
14. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC and Curhan GC. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension. *Hypertension*, 2007, 49: 1063-1069.
15. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2008, 117: 503-511.
16. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br. J. Nutr.*, 2005, 94: 483-492.
17. Regina Brigelius-Flohé, Frank J Kelly, Jukka T Salonen, Jiri Neuzil, Jean-Marc Zingg, Angelo Azzi. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr*, 2002, 10, 76, 4: 703-716.
18. Xueling DAI, Yaxuan SUN, and Zhaofeng JIANG Protective Effects of Vitamin E against Oxidative Damage Induced by Aβ1-40Cu(II) Complexes. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2007, 39(2): 123-130.
19. Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические основы применения витаминов-антиоксидантов в комплексной терапии заболеваний репродуктивной системы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2014, 2: 54-62.