

© Коллектив авторов, 2022

С.Н. КАЗАКОВА¹, И.А. АПОЛИХИНА^{1,2}, В.В. ЧАГОВЕЦ¹,
В.Е. ФРАНКЕВИЧ^{1,3}, Т.А. ТЕТЕРИНА¹, А.О. ТОКАРЕВА¹

ЛИПИДОМНЫЙ АНАЛИЗ ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ АТРОФИЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ДИНАМИЧЕСКОЙ КВАДРИПОЛЯРНОЙ РАДИОЧАСТОТЫ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Цель: Изучить особенности липидома цервикальной жидкости (ЦВЖ) у пациенток с вульвовагинальной атрофией (ВВА) в постменопаузе при воздействии динамической квадрупольной радиочастоты (ДКРЧ).

Материалы и методы: В исследование были включены 60 пациенток в возрасте от 46 до 65 лет (средний возраст 54,8 (5,1) года) с симптомами ВВА. Всем пациенткам было проведено лечение: в 1-й группе – воздействие на область вульвы и влагалища ДКРЧ – 4 процедуры с интервалом 2 недели; во 2-й группе – воздействие ДКРЧ в режиме радиопорации с кремом, содержащим 0,5 мг эстриола, 4 процедуры с интервалом 2 недели; в 3-й группе – локальная гормонотерапия кремом, содержащим 0,5 мг эстриола, по схеме в течение 8 недель. Экстракция липидов из ЦВЖ осуществлялась модифицированным методом Фолча в двух временных точках – до начала и через 1 месяц после окончания лечения.

Результаты: В липидомном исследовании было проведено сравнение трех групп образцов ЦВЖ – у 40 пациенток до и после воздействия ДКРЧ и у 20 пациенток до и после лечения локальными эстрогенами по схеме. Было выделено 6 соединений, уровень которых был статистически значимо выше в группе, получавшей только радиочастотное воздействие – Анандамид (18:2, n-6), DG 18:0/18:0/0:0, DG 18:0/16:0/0:0, ЛТВ4-диметиламин, N-гидрокси арахидоноламин, Виродхамин. Для Анандамида (18:2, n-6), ЛТВ4-диметиламина, N-гидрокси арахидоноламина и Виродхамина было характерно статистически значимое падение уровней при радиочастотном воздействии в комбинации с эстрогенами при лечении у женщин ВВА в постменопаузе.

Заключение: В данной статье описан инновационный подход к альтернативной терапии женщин с ВВА в постменопаузе с помощью ДКРЧ. Результаты липидомного исследования ЦВЖ после воздействия ДКРЧ опубликованы впервые. Дальнейшее изучение и проведение исследований в области высокоэнергетических методов лечения ВВА необходимо для оценки эффективности и безопасности радиоволнового воздействия в долгосрочном периоде.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, менопауза, радиоволновое воздействие, динамическая квадрупольная радиочастота, липидомный анализ, цервикальная жидкость.

Вклад авторов: Казакова С.Н., Аполихина И.А. – концепция и дизайн исследования; Казакова С.Н., Тетерина Т.А., Токарева А.О. – сбор и обработка материала, написание текста; Франкевич В.Е., Чаговец В.В., Токарева А.О. – лабораторные исследования, статистический анализ; Аполихина И.А. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено решением Комиссии по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Казакова С.Н., Аполихина И.А., Чаговец В.В., Франкевич В.Е., Тетерина Т.А., Токарева А.О. Липидомный анализ цервикальной жидкости у пациенток с вульвовагинальной атрофией при воздействии динамической квадрупольной радиочастоты. Акушерство и гинекология. 2022; 12: 132-138
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.251>

©A group of authors, 2022

S.N. KAZAKOVA¹, I.A. APOLIKHINA^{1,2}, V.V. CHAGOVETS¹,
 V.E. FRANKEVICSH^{1,3}, T.A. TETERINA¹, A.O. TOKAREVA¹

LIPIDOME ANALYSIS OF CERVICOVAGINAL FLUID IN PATIENTS WITH VULVOVAGINAL ATROPHY UNDER EXPOSURE TO DYNAMIC QUADRIPOLE RADIOFREQUENCY

¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

Objective: To study specific features of cervicovaginal fluid lipidome in patients with vulvovaginal atrophy (VVA) in postmenopause under exposure to dynamic quadripolar radiofrequency (DQRF).

Materials and methods: The study included 60 patients aged 46–65 years (the mean age 54.8 (5.1) years) with the symptoms of VVA. All patients underwent treatment: dynamic quadripolar radiofrequency was used in the area of vulva and vagina in group 1 (4 procedures with 2-week intervals); DQRF with radioporation technique with application of cream containing 0.5 mg estriol was used in group 2 (4 procedures with 2-week intervals); and local hormonal treatment with cream containing 0.5 mg estriol was used in group 3 (8 weeks of treatment). Lipid extraction from cervicovaginal fluid was performed using modified Folch method at two-time points – before and 1 month after treatment.

Results: Lipidome analysis compared 3 groups of samples of cervicovaginal fluid – in 40 patients before and after exposure to DQRF and in 20 patients before and after treatment with local estrogens according to treatment regimen. 6 compounds were isolated. Their levels were statistically significantly higher in the group of patients who were exposed only to radiofrequency – Anandamide (18:2, n-6), DG 18:0/18:0/0:0, DG 18:0/16:0/0:0, LTB4-dimethylamide, N-hydroxy arachidonilamine, Virodhamin. The levels of Anandamide (18:2, n-6), LTB4-dimethylamide, N-hydroxy arachidonilamine and Virodhamin were statistically significantly lower in patients who were exposed to radiofrequency in combination with estrogens for treatment of VVA in postmenopause.

Conclusion: This article describes an innovative approach to alternative treatment of women with VVA in postmenopause using DQRF. The results of lipidome analysis of cervicovaginal fluid after exposure to DQRF are published for the first time. Further study and research in the field of high energy methods for VVA treatment are necessary to assess the effectiveness and safety of long term radio wave exposure.

Keywords: vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause, menopause, radio wave exposure, dynamic quadripolar radiofrequency, lipidome analysis, cervicovaginal fluid.

Authors' contributions: Kazakova S.N., Apolikhina I.A. – the concept and design of the study; Kazakova S.N., Teterina T.A., Tokareva O.A. – material collection and processing, writing the article; Frankevich V.E., Chagovets V.V., Tokareva A.O. – performance of laboratory tests, statistical analysis; Apolikhina I.A. – article editing.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interests.

Funding: The study was carried out without any sponsorship.

Ethical Approval: The study was approved by the decision of the Commission on the Ethics of Biomedical Researches of V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.

Patients' Consent for Publication: The patients have signed informed consent for publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citing: Kazakova S.N., Apolikhina I.A., Chagovets V.V., Frankevich V.E., Teterina T.A., Tokareva A.O. Lipidome analysis of cervicovaginal fluid (CVF) in patients with vulvovaginal atrophy under exposure to dynamic quadripolar radiofrequency. *Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology*. 2022; 12: 132-138 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.251>

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) – один из наиболее известных и широко распространенных физиологических процессов репродуктивного старения. Дефицит эстрогенов, возникающий в менопаузальном периоде, может привести к уменьшению и потере эластичности влагалищной стенки вместе с уменьшением выделений и истончением вагинального эпителия [1]. Урогенитальные симптомы – сухость влагалища, зуд, раздражение, жжение – усугубляются по мере снижения уровня эстрогенов [2]. ВВА сопровождается болезненными половыми контактами и провоцирует такие

симптомы и состояния, как недержание мочи, urgentные позывы к мочеиспусканию, атрофический цистит. Среди пациенток с ВВА чаще встречаются урогенитальные инфекции [3], диспареуния, контактные кровянистые выделения, что существенным образом снижает качество жизни социально-активной категории женщин.

Наиболее часто ВВА встречается у женщин в постменопаузальном периоде. Учитывая неуклонно возрастающее количество женщин данного возраста в современном обществе, особенно в развитых странах, есть все основания предположить, что про-

блематика терапии ВВА с течением времени будет становиться все более актуальной.

По данным исследования в Северной Америке, большинство женщин проводит около 30% своей жизни в состоянии менопаузы [4], но до сих пор среди пациенток нет четкой осведомленности о целесообразности и возможностях лечения данного состояния.

Известно, что эстрогены являются основными регуляторами физиологических процессов во влагалище. Считается, что недостаток эстрогенов индуцирует пролиферацию соединительной ткани, фрагментацию эластических волокон, гиалинизацию коллагеновых волокон, что приводит к проявлению симптомов ВВА [5].

Таким образом, уровень коллагена, входящего в состав соединительной ткани влагалищной стенки и являющегося эстроген-чувствительной структурой, снижается по мере прогрессирования эстрогенного дефицита.

В исследовании Vicariotto et al. (2016) радиочастотную терапию получали 25 пациенток в двух группах (пациентки с синдромом релаксации влагалища и пациентки с ВВА/генитоуринарным менопаузальным синдромом (ГУМС)) соответственно, по 5 и 4 сеансов RF-лифтинга каждые 14 дней. Рабочая температура в тканях-мишенях влагалища во время процедуры: при синдроме релаксированного влагалища 42°C (диапазон 40–43°C); ВВА/ГУМС, 40°C (диапазон 40–42°C) [6]. В обеих группах у пациенток уменьшались беспокоящие их симптомы, в том числе дизурия/недержание мочи, и повышалось качество сексуальной жизни; при этом полученные результаты сохранялись в течение 12 месяцев наблюдения [7].

В 2020 г. Североамериканским сообществом по менопаузе (NAMS) опубликованы рекомендации по лечению ГУМС, в которых впервые указаны энергетические методы лечения, в том числе радиочастотное воздействие с уровнем доказательности С [5].

Одним из перспективных методов аппаратной коррекции ВВА/ГУМС является радиочастотная терапия (RF-лифтинг), которая довольно давно и весьма успешно применяется в эстетической хирургии и косметологии для устранения дефектов кожи лица и тела [8].

Радиочастотное устройство подает электромагнитные волны, конвертированные в тепло, вызывающие опосредованный нагрев тканей в соответствующей области. Терапевтическое воздействие обусловлено реактивацией функции фибробластов и соединительной ткани с развитием новых сетей коллагеновых и эластиновых волокон в субэпителиальных слоях преддверия и стенок влагалища [9]. Электромагнитное излучение воздействует, в основном, на дерму и подслизистый слой, которые состоят из клеток и матрикса, содержащего 60–70% воды. У взрослых около 70% внеклеточной воды связано с белками соединительной ткани (коллагеном, эластином и др.). Одной из фундаментальных особенностей коллагена является то, что в его составе содержится большое количество воды. Являясь весьма гидратированным белком, коллаген обладает электрическими и пьезоэлектрическими свойства-

ми. Установлено, что вода играет существенную роль в механизме самосборки молекул коллагена, образовании фибрилл, а также в механизмах биохимической активности и функционирования коллагена во внеклеточном пространстве. Достижение биологического эффекта электромагнитных волн происходит за счет молекул воды в молекулах коллагена и эластина, при котором белки из функционально пассивного переходят в функционально активное состояние. В результате внутримолекулярных изменений происходит активизация гидратной воды, что, в свою очередь, вызывает конформационные структурные изменения в молекулах коллагена, который становится еще более гидратированным. И все эти молекулярные процессы приводят к повышению уровня метаболизма в клетках кожи и слизистых, в том числе и в фибробластах [10].

Радиочастотная терапия довольно давно применяется у женщин с синдромом стрессового недержания мочи и позволяет достигать хороших устойчивых клинических результатов [11]. Купирование синдрома недержания мочи сопровождалось положительными гистологическими изменениями и исчезновением симптомов ВВА/ГУМС у 70% пациенток [12].

В исследовании, проведенном в Бразилии в 2019 г., 55 женщин получали радиочастотную терапию по поводу ВВА/ГУМС. Средний возраст составил $59,8 \pm 4,2$ года, а средняя продолжительность менопаузы – $15,4 \pm 4,5$ года. После лечения наблюдалось увеличение процентного содержания *Lactobacillus spp.*, также наблюдалось постепенное снижение pH влагалища и улучшение индекса вагинального здоровья (ИВЗ): средние значения ИВЗ до и после лечения составили $13,2 \pm 5,6$ и $22,5 \pm 3,7$ соответственно [13].

Процедуры радиоволнового воздействия проводились при помощи устройства динамической квадрупольной радиочастоты (ДКРЧ) EVA (Novavision, Италия). Частота радиоволнового излучения в устройстве EVA составляет 1–1,3 МГц. Для лечения ВВА использовались два датчика – для вагинального воздействия и наружного воздействия на вульву.

Радиоволновое излучение подается в ткань посредством 4 электродов в виде колец, которые конфигурируются автоматически для обеспечения циркуляции радиочастотного потока между электродами. Они попеременно испускают и принимают волну, динамически меняя свою конфигурацию каждые 5 секунд в зависимости от выбранной программы на аппарате EVA.

Особый интерес в современной медицине имеет возможность таргетной доставки лекарственных препаратов в очаг поражения. Встроенная система ультраимпульсной радиопорации (UPR), представляющая собой функцию адаптации частоты радиоволн для открытия водных каналов клеток, облегчает трансслизистое и трансдермальное проникновение лекарственных веществ. UPR применяется для усиления терапевтического эффекта от процедуры с использованием лекарственных средств (например, крема с эстриолом при ВВА/ГУМС, крема с глюкокортикоидными при склерозирующем лихене и др.) [14].

Благодаря использованию специального программного обеспечения для контроля подачи температуры при воздействии ДКРЧ процедура не вызывает ожогов и других нежелательных явлений.

В данном исследовании мы предположили, что воздействие ДКРЧ на слизистую влагалища и вульвы при ВВА может изменять метаболомный состав влагалища у женщин в менопаузе.

Целью данного исследования являлось изучение особенностей липидома цервика-вагинальной жидкости (ЦВЖ) у пациенток с ВВА в менопаузе при воздействии ДКРЧ.

Материалы и методы

В проспективное интервенционное исследование были включены 60 женщин.

Критерии включения в исследование: возраст от 45 до 65 лет (средний возраст $54 \pm 4,2$ лет), длительность менопаузы более 1 года. Критерии исключения: неудовлетворительное состояние кожи и слизистых после ранее проведенных процедур лазерными, импульсными и низкочастотными RF-аппаратами (фиброз, истонченная «пергаментная» кожа), системные заболевания соединительной ткани, урогенитальные инфекции, травмы кожи и слизистых в области воздействия, онкологические заболевания в настоящее время и в анамнезе, предраковые заболевания вульвы, наличие кардиостимулятора, прием обезболивающих препаратов в день проведения процедуры.

Набор пациентов осуществлялся по обращаемости в отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» с симптомами ВВА за период с сентября 2019 г. по август 2021 г. Все пациентки подписали информированное согласие для участия в исследовании. Проведение данного исследования было одобрено решением Комиссии по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Женщины были разделены на 3 группы с помощью электронных таблиц случайных чисел:

1-я группа — лечение с помощью воздействия ДКРЧ на область вульвы и влагалища, 4 процедуры с интервалом 2 недели;

2-я группа — лечение с помощью воздействия ДКРЧ на область вульвы и влагалища в режиме ультраимпульсной радиопорации с кремом, содержащим эстриола 0,5 мг, 4 процедуры с интервалом 2 недели;

3-я группа — локальная гормонотерапия кремом, содержащим эстриол 1 мг/1 г, по схеме: 0,5 мг интравагинально через день — 2 недели, далее 0,5 мг интравагинально 2 раза в неделю — до 8 недель.

Пациенткам, включенным в исследование, было проведено полное клинико-лабораторное обследование.

Взятие образцов ЦВЖ проводилось всем пациенткам до начала исследования и через 1 месяц после окончания лечения.

Экстракция липидов из ЦВЖ осуществлялась модифицированным методом Фолча: к 200 мкл ЦВЖ добавляли 1000 мкл $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2/1 v/v и выдерживали в ультразвуковой ванне 10 минут. После выдержки в Vortex 10 секунд образец помещали в центрифугу

на 5 минут при 15000 об/мин. Нижний органический слой 100 мкл перемещали в отдельную пробирку. К оставшейся смеси добавляли 500 мкл $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2/1 и центрифугировали в течение 5 минут при 15000 об/мин. Нижний органический слой 100 мкл перемещали к ранее отобранному и высушивали в потоке азота, после чего перерастворяли в 200 мкл IPA/ACN 1/1 o/o. Химические препараты, задействованные в экстракции, обладали чистотой LC-MS, производство Sigma Aldrich, США.

Липидные экстракты анализировали на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия), соединенном с масс-анализатором Maxis Impact qTOF с ЭРИ источником ионов (Bruker Daltonics, Германия). Разделение образцов осуществлялось методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке Zorbax C18 (150×2,1 мм, 5 мкм, Agilent, США) с линейным градиентом от 30 до 90% элюента В (раствор ацетонитрил/изопропанол/вода, 90/8/2 o/o/o, с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония) за 20 минут. В качестве элюента А использовали раствор ацетонитрил/вода (60/40, o/o) с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония. Скорость потока элюирования была 40 мкл/мин, объем инжестируемого образца — 3 мкл. Масс-спектры получали в режиме положительных ионов в диапазоне m/z 100–1700 со следующими установками: напряжение на капилляре 4,1 кВ для режима положительных ионов, давление распыляющего газа 0,7 бар, скорость потока осушающего газа 6 л/мин, температура осушающего газа 200°C.

Статистический анализ

Обработка данных осуществлялась средствами свободно распространяемой программы MzMine 3.1 с выполнением идентификации липидов по базам LipidMaps (LMSD: LIPID MAPS structure database). Сравнение липидных профилей в первой и второй точке осуществлялось на основе критерия Вилкоксона. Сравнительный анализ изменения уровня липидов после лечения в каждой из групп осуществлялся на основе критерия Манна–Уитни. Граничным значением статистической значимости принималось 0,05. Описание уровней липидов осуществлялось в формате Me (Q1;Q3), где Me — медианное значение, Q1 — значение первого квартиля, Q3 — значение третьего квартиля. Статистическая обработка данных осуществлялась средствами языка R 4.3.1 (R: A Language and Environment for Statistical Computing) в среде Rstudio (R Studio: Integrated Development for R).

Результаты

Возраст пациенток, включенных в исследование, варьировал от 46 до 65 лет и в среднем составил 54,8 (5,1) года. Продолжительность менопаузы у пациенток колебалась от 1 года до 18 лет и в среднем составила 5,4 (3,3) года. Клинико-анамнестические данные пациенток, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

При радиочастотном воздействии ДКРЧ (группа 1) наблюдали различия в уровне одного соеди-

нения PG 12:0/18:4(6Z,9Z,12Z,15Z) в режиме положительных ионов (табл. 2).

При комбинации радиочастотного воздействия ДКРЧ в режиме ультраимпульсной радиопорации (далее УРП) с эстрогенами (группа 2) наблюдали различия в уровне четырех соединений (Анандамид (18:2, n-6), ЛТВ4 диметиламид, N-гидрокси арахидоноиламин, Виродамин) в режиме положительных ионов (табл. 3) и для одного соединения (13E,15E,18Z,20Z-пентакозатетраен-

11-инил ацетат) в режиме отрицательных ионов (табл. 4).

При этом в 3-й группе, на которую воздействовали только эстрогенами, различия были в уровне ЛТВ4-диметиламида, уровень которого также уменьшался в группе 2 (табл. 5).

При сравнении результатов после лечения у женщин 1-й группы (ДКРЧ) и 3-й группы (локальные эстрогены) в режиме положительных ионов было выделено 3 соединения (DG 18:0/16:0/0:0; ЛТВ4-

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток

Группы пациенток	Возраст, годы	Индекс массы тела, кг/м ²	Длительность менопаузы (годы)
1-я группа (n=20)	53,9 (5,1)	23,1 (1,4)	5,3 (3,1)
2-я группа (n=20)	55,8 (5,5)	22,1 (1,2)	5,7 (3,5)
3-я группа (n=20)	54,9 (4,8)	22,4 (1,1)	5,2 (3,4)

Таблица 2. Изменение липидного профиля ЦВЖ при радиочастотном воздействии в режиме положительных ионов

Липид	До лечения	Через 1 месяц после лечения	P
PG 12:0/18:4(6Z,9Z,12Z,15Z)	4,22*10 ⁵ (3,76*10 ⁵ ;4,57*10 ⁵)	4,61*10 ⁵ (4,06*10 ⁵ ;5,27*10 ⁵)	0,02

P оценивалось на основе критерия Вилкоксона.

Таблица 3. Изменение липидного профиля ЦВЖ при радиочастотном воздействии в комбинации с эстрогенами в режиме положительных ионов

Липид	До лечения	Через 1 месяц после лечения	P
Анандамид (18:2, n-6)	4,79*10 ⁵ (2,27*10 ⁵ ;6,52*10 ⁵)	2,63*10 ⁵ (2,34*10 ⁵ ;2,84*10 ⁵)	0,03
ЛТВ4 диметиламид	1,85*10 ⁶ (1,26*10 ⁶ ;2,76*10 ⁶)	1,23*10 ⁶ (1,17*10 ⁶ ;1,39*10 ⁶)	0,005
N-гидрокси арахидоноиламин	1,54*10 ⁶ (8,72*10 ⁵ ;2,53*10 ⁶)	9,05*10 ⁵ (8,55*10 ⁵ ;9,78*10 ⁵)	0,006
Виродамин	1,36*10 ⁶ (1,00*10 ⁶ ;2,95*10 ⁶)	9,85*10 ⁵ (9,38*10 ⁵ ;1,08*10 ⁶)	0,005

P оценивалось на основе критерия Вилкоксона.

Таблица 4. Изменение липидного профиля ЦВЖ при радиочастотном воздействии ДКРЧ в режиме УРП в комбинации с эстрогенами в режиме отрицательных ионов

Липид	До лечения	Через 1 месяц после лечения	P
13E,15E,18Z,20Z-пентакозатетраен-11-инил ацетат	1,34*10 ⁴ (1,00*10 ² ;3,12*10 ⁴)	3,26*10 ⁴ (1,00*10 ² ;3,19*10 ⁵)	0,04

P оценивалось на основе критерия Вилкоксона.

Таблица 5. Изменение липидного профиля ЦВЖ при воздействии локальных эстрогенов в режиме положительных ионов

Липид	До лечения	Через 1 месяц после лечения	P
ЛТВ4-диметиламид	1,37*10 ⁶ (1,34*10 ⁶ ;1,50*10 ⁶)	1,34*10 ⁶ (1,24*10 ⁶ ;1,43*10 ⁶)	0,04

P оценивалось на основе критерия Вилкоксона.

Таблица 6. Уровни липидов, которые статистически значимо различались между группами 1 и 3 после лечения в режиме положительных ионов

Липиды	Изменения в группе 1 (ДКРЧ)	Группа 3 (локальные эстрогены)	P
DG 18:0/16:0/0:0	-9,27*10 ⁴ (-1,94*10 ⁵ ; -4,81*10 ⁴)	-1,39*10 ⁴ (-2,60*10 ⁴ ; -7,89*10 ²)	0,03
ЛТВ4-диметиламид	-6,28*10 ⁵ (-9,42*10 ⁵ ; -3,30*10 ⁵)	-1,12*10 ⁵ (-1,31*10 ⁵ ; -3,81*10 ⁴)	0,03
PC 12:0/14:1(9Z)	-1,73*10 ⁷ (-2,47*10 ⁷ ; -6,45*10 ⁶)	5,36*10 ⁶ (-6,17*10 ⁶ ; 1,32*10 ⁷)	0,04

Таблица 7. Статистически значимо различающиеся изменения уровней липидов между группами 1 и 2 после лечения в режиме положительных ионов

Липиды	Изменения в группе 1 (ДКРЧ)	Изменения в группе 2 (ДКРЧ+УРП)	P
Анандамид 18:2, n-6	$5,64 \cdot 10^4 (-1,19 \cdot 10^4; 4,59 \cdot 10^5)$	$-2,29 \cdot 10^5 (-4,14 \cdot 10^4; 4,89 \cdot 10^5)$	0,02

P оценивалось на основе критерия Манна–Уитни.

диметиламид; PC 12:0/14:1(9Z)), уровни которых статистически значимо меньше изменялись в группе 3 (табл. 6); при этом для PC 12:0/14:1(9Z) было характерно противоположное изменение уровня в группе 3 относительно группы 1.

При сравнении результатов после лечения среди женщин 1-й и 2-й групп в режиме положительных ионов было выделено 1 соединение – Анандамид (18:2, n-6) (табл. 7), уровень которого повышался после лечения в группе 1.

На диаграмме размаха (рисунок) видно, что метаболомный профиль после проведенного лечения 1-й группы отличается от профилей 2-й и 3-й групп.

Обсуждение

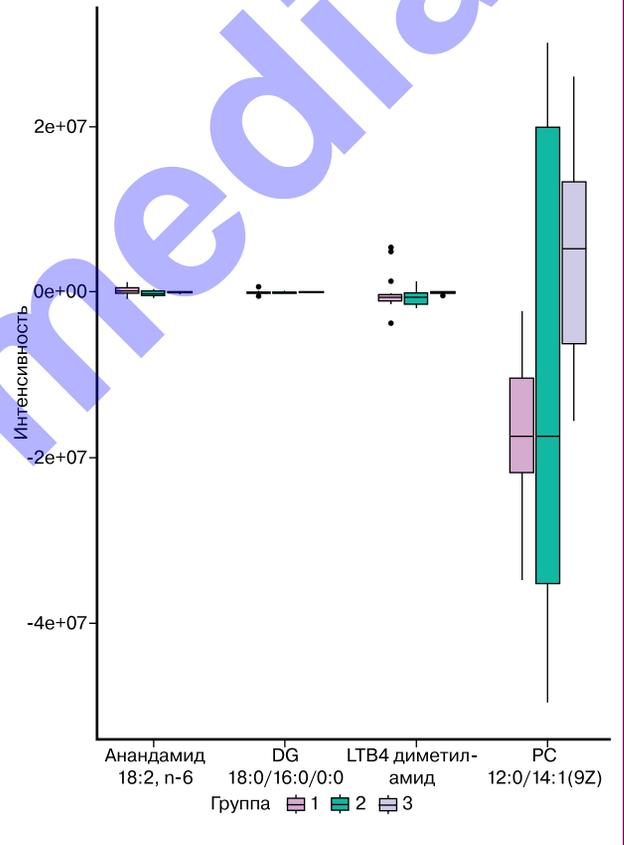
В данной работе нами были впервые обнаружены и описаны различия в липидном составе ЦВЖ у женщин с ВВА, получавших лечение с помощью ДКРЧ.

Особое внимание в липидном профиле привлекают липиды анандамид и виродамин, значимое увеличение которых было обнаружено в 1-й группе, получавшей монотерапию с помощью ДКРЧ. Данные вещества являются производными арахидоновой кислоты, эндогенными каннабиноидными нейротрансммитерами, биологически активными липидами, которые активируют каннабиноидные рецепторы CB1, CB2.

Каннабиноидный рецептор 1 (CB1) был идентифицирован в 1990 г., за ним следует каннабиноидный рецептор 2 (CB2) – в 1993 г. Первым выделенным эндоканнабиноидом стал этаноламид арахидоновой кислоты, также называемый анандамидом (AEA) (от санскр. «ананда», что означает «блаженство»). Современные данные показывают, что каннабиноидные рецепторы экспрессируются в клетках репродуктивной системы, включая стромальные клетки эндометрия, эпителия влагалища, яичники и сперматозоиды [15]. Внутриклеточные сигналы, возникающие из взаимодействия с каннабиноидными рецепторами CB1 и CB2, впоследствии приводят к регуляции роста клеток, пролиферации и/или дифференцировки тканей. Таким образом, мы предполагаем, что улучшение трофики тканей влагалища и повышение удовлетворенности сексуальной жизнью у пролеченных женщин на фоне нивелирования симптомов ВВА, в том числе, связаны с активацией рецепторов CB1 и CB2. Интересным является тот факт, что в группах с применением локальных эстрогенов (эстриола) данный эффект был ниже.

С развитием доказательной медицины стало очевидно, что эффективность и безопасность системной

Рисунок. Диаграмма размаха изменения уровней липидов в ЦВЖ, характеризующих различия между группами после лечения, режим положительных ионов. На диаграмме обозначены Q1–1.5 IQR (межквартильное расстояние), Q1, Me, Q3, Q3+1.5 IQR



гормональной терапии при ВВА/ГУМС переоценена. Прежде всего, такая терапия не показана ряду категорий пациенток, например, при гормонозависимом раке репродуктивной системы и молочных желез (в том числе в анамнезе), пациенткам с нормальным уровнем эстрогенов, при высоком риске тромбозов, острой или хронической печеночной недостаточности, инфаркте миокарда в анамнезе и др. [16].

Заключение

Терапия ГУМС/ВВА путем воздействия ДКРЧ является эффективным и безопасным методом лечения для женщин, которые по тем или иным причинам не могут использовать гормональную терапию.

В настоящее время исследование продолжается с целью оценки продолжительности достигнутого клинического эффекта.

Литература/References

1. Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Фомина-Нилова О.С. Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе. Медицинский совет. 2020; 13: 91-6. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701x-2020-13-91-96>. [Tikhomirova E.V., Balan V.E., Fomina-Nilova O.S. Current treatment options for genitourinary syndrome. Medical Council. 2020;(13):91-96. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701x-2020-13-91-96>.
2. Bachmann G., Cheng R.J., Rovner E. Vulvovaginal complaints. In: Lobo R.A., ed. Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects. 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press; 2007: 263-70.
3. Palma F., Volpe A., Villa P., Cagnacci A.; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. Maturitas. 2016; 83: 40-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001>.
4. Palacios S., Henderson V.W., Siseles N., Tan D., Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. Climacteric. 2010; 13(5): 419-28. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2010.507886>.
5. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2020; 27(9): 976-92. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.
6. Vicariotto F., Raichi M. Technological evolution in the radiofrequency treatment of vaginal laxity and menopausal vulvo-vaginal atrophy and other genitourinary symptoms: first experiences with a novel dynamic quadripolar device. Minerva Ginecol. 2016; 68(3): 225-36.
7. Vicariotto F., De Seta F., Faoro V., Raichi M. Dynamic quadripolar radiofrequency treatment of vaginal laxity/menopausal vulvo-vaginal atrophy: 12-month efficacy and safety. Minerva Ginecol. 2017; 69(4): 342-9.
8. Sadick N.S., Malerich S.A., Nassar A.H., Dorizas A.S. Radiofrequency: an update on latest innovations. J. Drugs Dermatol. 2014; 13(11): 1331-5.
9. Sekiguchi Y., Utsugisawa Y., Azekosi Y., Kinjo M., Song M., Kubota Y. et al. Laxity of the vaginal introitus after childbirth: nonsurgical outpatient procedure for vaginal tissue restoration and improved sexual satisfaction using low-energy radiofrequency thermal therapy. J. Womens Health (Larchmt) 2013; 22(9): 775-81. <https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2012.4123>.
10. Казакова С.Н., Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Паузина О.А. Применение терапевтического радиочастотного воздействия в гинекологии. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 192-8. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.192-198>. [Kazakova S.N., Apolikhina I.A., Teterina T.A., Puzina O.A. Use of therapeutic radiofrequency exposure in gynecology. Obstetrics and Gynecology. 2020; 9: 192-8. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.192-198>.
11. Dillon B., Dmochowski R. Radiofrequency for the treatment of stress urinary incontinence in women. Curr. Urol. Rep. 2009; 10(5): 369-74. <https://dx.doi.org/10.1007/s11934-009-0058-z>.
12. Leibaschoff G., Izasa P.G., Cardona J.L., Miklos J.R., Moore R.D. Transcutaneous temperature controlled radiofrequency (TTCRF) for the treatment of menopausal vaginal/genitourinary symptoms. Surg. Technol. Int. 2016; 29: 149-59.
13. Sarmiento A.C., Fernandes F.S., Marconi C., Giraldo P.C., Eleutério-Júnior J., Crispim J.C., Gonçalves A.K. Impact of microablative fractional radiofrequency on the vaginal health, microbiota, and cellularity of postmenopausal women. Clinics (Sao Paulo). 2020; 75: e1750. <https://dx.doi.org/10.6061/clinics/2020/e1750>.
14. Tranchini R., Raichi M. Ultra-pulsed radioporation further enhances the efficacy of dynamic Quadripolar RadioFrequency in women with post-menopausal vulvo-vaginal atrophy. Clin. Obstet. Gynecol. Reprod. Med. 2018; 4(3): 1-5. <https://dx.doi.org/10.15761/COGRM.1000221>.
15. Walker O.S., Holloway A.C., Raha S. The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. J. Ovarian Res. 2019; 12(1): 3. <https://dx.doi.org/10.1186/s13048-018-0478-9>.
16. Paszkowski T., Bińkowska M., Dębski R., Krzyżkowska-Sendrakowska M., Skrzyżulec-Plinta V., Zgliczyński W. Menopausal hormone therapy in questions and answers - a manual for physicians of various specialties. Prz Menopauzalny. 2019; 18(1): 1-8. <https://dx.doi.org/10.5114/pm.2019.84150>.

Поступила 22.10.2022

Принята в печать 05.12.2022

Received 22.10.2022

Accepted 05.12.2022

Сведения об авторах:

Казакова Светлана Николаевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, НИИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, s-juice@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации, НИИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, i.apolikhina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Чаговец Виталий Викторович, к.ф.-м.н., заведующий лабораторией метаболомики и биоинформатики, НИИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, v_chagovets@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Франкевич Владимир Евгеньевич, д.ф.-м.н., заместитель директора по науке – заведующий отделом системной биологии в репродукции института трансляционной медицины, НИИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, v_frankevich@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации, НИИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, t.teterina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Токарева Алиса Олеговна, к.ф.-м.н., специалист лаборатории клинической протеомики, НИИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, alisa.tokareva@phystech.edu, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Svetlana N. Kazakova, postgraduate student at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, s-juice@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Inna A. Apolikhina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), i.apolikhina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Vitaliy V. Chagovets, PhD, Head of the Laboratory of Metabolomics and Bioinformatics, Department of Systems Biology in Reproductive Medicine of the Institute of Translational Medicine, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, v_chagovets@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Vladimir E. Frankevich, Dr. Sci. (Physics and Mathematics), Deputy Director for Research – Head of the Department of Systems Biology in Reproduction, Institute of Translational Medicine, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, v_frankevich@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Tatiana A. Teterina, PhD, Obstetrician-gynecologist, Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, t.teterina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Alisa O. Tokareva, specialist at the Laboratory of Clinical Proteomics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, alisa.tokareva@phystech.edu, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

eva

Enhancer of Vaginal Anatomy

РУ № РЗН 2018/7981

RF-технология для женского интимного здоровья

- Эстетическая коррекция вульвы ○
- Вульвовагинальная атрофия ○
- Стрессовое недержание мочи ○
- Синдром вагинальной релаксации ○
- Цистоуретриты / Вагиниты ○
- Диспареуния / Вульводиния ○
- Дистрофические заболевания вульвы ○
- Улучшение качества интимной жизни ○



DQRF

ДИНАМИЧЕСКАЯ
КВАДРИПОЛЯРНАЯ
РАДИОЧАСТОТА

VDR™

вагинальная
динамическая
радиочастота



UPR™

ультраимпульсная
радиопорация



RSS™

трехуровневая
система
безопасности
радиочастоты



Реклама



www.eva-rf.ru

NOVA CLINICAL