



Авдей Г.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Эпидемиология боли у женщин среднего возраста и возможности коррекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 30.06.2025

Принята: 22.08.2025

Контакты: neuron1960@mail.ru

Резюме

Представлена эпидемиология болевого синдрома у женщин в пре- и постменопаузе. Показано, что дефицит эстрогенов, связанный с менопаузой или ятрогенным воздействием, ассоциируется с повышением риска развития болевого синдрома, частоты скелетно-мышечной боли и аутоиммунных нарушений. Комплексное использование препаратов, таких как ацеклофенак с толперизоном, имеющих схожее с эстрогенами воздействие на структуры нервной системы и метаболизм суставного хряща, способствует быстрому регрессу боли, мышечного напряжения, увеличению подвижности позвоночника и суставов и значительному улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: эстроген, болевой синдром, ацеклофенак, толперизон

Audzei H.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Epidemiology of Pain in Middle-Aged Women and Possibilities of Correction

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 30.06.2025

Accepted: 22.08.2025

Contacts: neuron1960@mail.ru

Abstract

The epidemiology of pain syndrome in pre- and postmenopausal women is presented. It is shown that estrogen deficiency associated with menopause or iatrogenic effects is associated with an increased risk of developing pain syndrome, frequency of musculoskeletal pain and autoimmune disorders. The complex use of drugs such as aceclofenac with tolperisone, which have an effect similar to estrogens on the structures of the nervous system and the metabolism of articular cartilage, contributes to the rapid regression of pain, muscle tension, increased mobility of the spine and joints and a significant improvement in the quality of life of patients.

Keywords: estrogen, pain syndrome, aceclofenac, tolperisone

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни. К 2000 г. средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах составляла приблизительно 75–80 лет, а в развивающихся странах – 65–70 лет. При этом возраст наступления менопаузы остается относительно стабильным: во всем мире – 48,8 года, в Российской Федерации – от 49 до 51 года, в Республике Беларусь – 45–55 лет [1].

Климактерический период объединяет несколько этапов: перименопауза – период, начиная с 45 лет и 1–2 года после менопаузы, менопауза – стойкое прекращение менструаций, дата ее наступления оценивается ретроспективно спустя 12 месяцев отсутствия менструации, и постменопауза. Первые 5 лет после окончания менструаций принято считать ранней постменопаузой, а последующие годы (до 70–75 лет) – поздней постменопаузой. Соответственно, вопросы качества жизни женщины в этот период особенно актуальны [2, 3].

Более 90% людей подвержены болевым синдромам. Распространенность хронической боли в старшей возрастной группе может достигать 86%. Наиболее частой причиной развития синдрома хронической боли становится патология, связанная со скелетно-мышечной системой: остеоартрит, неспецифическая боль в спине, поражение околосуставных мягких тканей, системные воспалительные ревматические заболевания и фибромиалгия. По данным серии популяционных исследований, число жителей развитых стран, испытывающих хроническую боль, достигает 25–30% [4]. Боль в шее (цервикалгия) наблюдается преимущественно у женщин после 40 лет в 50% случаев, а в возрасте 60 лет – у 85%, болевой синдром в нижней части спины – у примерно 85%, в коленных (тазобедренных) суставах – у 57,8%, плечевом суставе – у 26% (с вовлечением периартикулярных тканей – у 48–84%). Отмечается высокая частота встречаемости (до 50%) дегенеративной патологии суставов (в частности, остеоартрит) в популяции лиц старше 60 лет. Выявлено, что у женщин старше 50 лет остеоартрозы протекают тяжелее, чем у мужчин, и при этом поражают большее количество суставов [5].

В исследовании китайской популяции женщин 44–55 лет ($n=2125$) суставная боль или скованность встречалась в среднем в 27,1% случаев (в пременопаузе в 25,2%, а в перименопаузе в 41,3%), а в шведской популяции среди женщин 35–64 лет ($n=2991$) в 27% случаев в пременопаузе и в 35% в постменопаузе [6, 7].

Результаты российского эпидемиологического исследования свидетельствуют о большой распространенности невропатической боли среди лиц с неврологическими заболеваниями [8]. Невропатическая боль (по данным опросника DN4) была диагностирована у 17,8% пациентов. Наибольшую долю составили пациенты в возрасте 50–59 лет. Самые частые состояния, при которых диагностировалась невропатическая боль, возникали у лиц с поражением поясничного и шейного отделов позвоночника, диабетической полиневропатией, тригеминальной и постгерпетической невралгиями. При этом средняя интенсивность боли колебалась от 5 до 7,2 балла по визуально-аналоговой шкале боли, что соответствовало диапазону от умеренной до очень сильной боли [8]. Остеоартрит и боли в пояснице являются главными причинами утраты трудоспособности в возрастной группе старше 50 лет [9].

Распространенность синдрома фибромиалгии в общей популяции составляет 2–3%, из них более 80% – женщины, преимущественно в пре- и менопаузе [10]. Женщины в постменопаузе предъявляют жалобы на более выраженную боль,

чем в пременопаузе [11]. Мужчины с фибромиалгией сообщают о меньшей интенсивности боли и имеют меньшее число триггерных точек. Для них характерен и более низкий уровень депрессии [11].

Мужчины и женщины воспринимают и переносят боль по-разному [12, 13]. Эти особенности восприятия боли обусловлены гормональными различиями. Абсолютная концентрация в крови половых гормонов и ее колебания являются факторами, определяющими про- и антиноцицептивную активность половых гормонов [14]. Три основных половых гормона (эстроген, прогестерон, тестостерон) функционально активны у обоих полов, однако есть значительные различия между женщинами и мужчинами по их абсолютным уровням и по колебаниям концентрации по времени [4, 15]. Многочисленные данные об усилении болевых состояний (например, суставной и вагинальной боли) после менопаузы, когда значительно снижается уровень эстрогена, позволили сделать заключение о его участии в процессах ноцицепции и антиноцицепции [16, 17]. Мужчины также подвержены гормональным изменениям, однако они менее значительны и более постепенны, чем у женщин.

Существует множество доказательств, указывающих, что эстроген, воздействуя на α - и β -рецепторы, может регулировать активность первичных чувствительных нейронов, вовлеченных в процесс передачи боли [18, 19].

Согласно экспериментальным работам, оба типа эстрогеновых рецепторов широко представлены в центральной нервной системе – в ядрах тройничного нерва, задних корешков спинного мозга, а также в областях мозга, отвечающих на модуляцию стресса, тревоги и боли (в гипоталамусе, миндалине, околосредовом сером веществе и дорсальном ядре шва) [20–22]. На уровне центральной нервной системы действие эстрогенов способно активировать нисходящие антиноцицептивные пути (в том числе эндорфиновую систему) и подавлять афферентацию адренергической системы, определяющую передачу болевых сигналов [22].

Другим механизмом контроля боли со стороны эстрогенов может быть опосредованное влияние на процессы периферического воспаления. Оба типа эстрогеновых рецепторов обнаруживаются в суставном хряще, субхондральной кости и синовиальной оболочке, участвует в метаболизме хрящевой и костной ткани [23]. Доказано, что эстрадиол и тестостерон проникают в хрящевые клетки, в которых подвергаются метаболическим превращениям. При этом основной аспект их влияния на метаболизм хрящей – участие в ростовых процессах и созревании хрящевой ткани [24]. Постменопаузальный остеопороз характерен для 30–50% женщин после наступления климакса. Показано, что во время менструального перехода женский гормональный статус меняется в сторону снижения концентрации эстрогенов, что сопровождается уменьшением минерализации костной ткани, активацией остеобластов и разрушением костей. Уменьшается анальгетический эффект эстрогенов и идет периферическое воспаление в синовиальной оболочке суставов и хрящей [15]. 25% женщин в постменопаузе и 40% в возрасте старше 80 лет имеют компрессионные переломы позвоночника. Уже через 6–12 месяцев после перелома шейки бедра из жизни уходят 20–52% пациентов [25].

Эстрогеновые рецепторы широко представлены и на клетках иммунной системы, обнаруживаются в тимусе, селезенке и костном мозге, что позволяет предполагать их участие в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета [26, 27]. Эстрогены способны подавлять синтез провоспалительных цитокинов, в первую

очередь интерлейкинов-1, 6 и фактора некроза опухоли- α , а также снижать активацию Т-клеточного иммунитета и развитие аутовоспаления [28]. Моделью, демонстрирующей связь между снижением влияния эстрогенов и развитием аутоиммунных нарушений, может служить дебют ревматоидного артрита у женщин в перименопаузальном периоде. Агонисты эстрогеновых рецепторов обладают противовоспалительным, обезболивающим, седативным и антидепрессивным действием [29].

Эстрогены способны непосредственно влиять на активацию периферических ноцицепторов и ноцицептивную передачу. Было установлено, что введение 17β -эстрадиола подавляет активацию пуринаргической системы и трансмембранных ионных кальциевых каналов, снижает гипералгезию и стимулирует периферические рецепторы опиоидной и эндоканнабиоидной систем [30, 31].

Одной из мишеней противоболевого действия эстрогенов является серотонинергическая система, нейроны которой широко представлены практически во всех отделах центральной нервной системы, начиная от ствола и заканчивая корой больших полушарий. Активация этой системы с повышением концентрации серотонина в ткани центральной нервной системы оказывает общее тормозящее действие, в том числе восходящих афферентных ноцицептивных путей [32]. Эстрогеновые рецепторы локализованы на нейронах серотонинергической системы, а их стимуляция приводит к экспрессии генов фермента триптофангидроксилазы, осуществляющего синтез серотонина из аминокислоты триптофана [33]. Эстрогены усиливают обратный захват серотонина, стимулируя синтез SERT (белок-транспортер), а также подавляют экспрессию гена MAO-B, одного из ключевых ферментов катаболизма серотонина [34].

Предполагается, что высокая концентрация эстрогенов в ткани центральной нервной системы увеличивает образование рецепторов серотонина и усиливает биологические эффекты последнего. Показана высокая плотность этих структур в отделах центральной нервной системы (ядре срединного шва, поясной и префронтальной коре, области островка и миндаины) и участие их в формировании эмоциональной и поведенческой реакции на боль [35].

Согласно результатам серии экспериментальных работ, эстрогеновые рецепторы стимулируют ГАМКергическую нейрональную систему, что способствует развитию центрального торможения и влияет на формирование эмоциональной оценки боли и болевое поведение [36]. Согласно мнению авторов, взаимодействие половых гормонов и ГАМКергической системы является центральным механизмом психоэмоциональных нарушений у женщин в пери- и постменопаузе [37].

Одним из основных механизмов антиноцицептивного действия эстрогенов является их стимулирующее действие на эндорфиновую систему [38]. Существует выраженное различие в эффекте высокоселективного эндогенного лиганда μ -опиоидного рецептора (MOR) эндоморфина-2, широко представленного на пре- и постсинаптической мембране периферических и центральных нейронов ноцицептивной системы, на восприятие боли у мужчин и женщин. Поэтому введение 17β -эстрадиола повышало чувствительность MOR к опиоидным рецепторам и усиливало чувствительность женщин к болевым стимулам [11, 18].

Значения нейромедиаторов (эндорфина, серотонина, дофамина) в женской группе исходно превышают аналогичные показатели у мужчин и свидетельствуют о более напряженной работе антиноцицептивных систем и плохой переносимости боли лицами женского пола [39].

Роль дефицита эстрогенов в развитии хронической боли подтверждают данные исследования The Women's Health Initiative study (WHI), в ходе которого оценивали влияние менопаузальной гормонотерапии (МГТ) на климактерические симптомы у женщин, находящихся в постменопаузе. Так, среди 16 608 участниц исследования отмечались такие симптомы, как боль в шее (до 14%), неспецифическая боль в спине (до 20%), генерализованная боль (до 20%). Важно отметить, что боль в суставах достоверно реже возникала у женщин, получавших МГТ в течение более 1 года. Напротив, после прекращения МГТ частота появления артралгий достоверно возрастала [40]. Риск развития хронической боли существенно повышается после быстрого развития дефицита эстрогенов вследствие хирургических операций (гистерэктомия), прекращения МГТ или лечения антиэстрогенными препаратами в комплексной терапии злокачественных образований молочной железы [15, 40]. Таким образом, эстрогены – естественные регуляторы нейроэндокринной и иммунной систем. Дефицит этих гормонов, связанный с менопаузой или ятрогенным воздействием, ассоциируется с повышением риска развития хронической боли и аутоиммунных нарушений.

Поскольку большинство состояний, сопровождающихся болевыми ощущениями у женщин, обусловлены поражением суставов (артриты, остеоартрозы) или болью в нижней части спины, выбор препаратов для уменьшения воспалительного и болевого синдромов является одним из актуальных вопросов современной медицины. Более 80% врачей различных специальностей (ревматологи, неврологи, терапевты) в своей работе чаще используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Среди множества НПВП ацеклофенак (Аэртал) уже более 25 лет с успехом применяется во многих странах мира [41]. Его преимущества отчетливо показаны в работе M. Dooley с соавт., представляющей собой метаанализ 13 рандомизированных контролируемых испытаний с активным контролем ($n=3574$), а также серии наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований ($n=142\,746$). Согласно полученным результатам, ацеклофенак обладает высоким терапевтическим потенциалом в отношении купирования боли у пациентов с ревматическими и неревматическими заболеваниями, а также улучшает функции суставов и позвоночника [42]. По обезболивающему и противовоспалительному действию ацеклофенак не уступал диклофенаку, кетопрофену и напроксену, в ряде работ превосходил их [41].

Показано, что у пациентов с остеоартрозом с проявлениями вторичного артрита ацеклофенак, по сравнению с диклофенаком, в большей степени снижал уровень PGE2 в синовиальной жидкости, селективно подавляя экспрессию ЦОГ-2. Его терапевтическое действие также было связано с ингибированием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) и повышением уровня синтеза ИЛ-1Ra (антагониста рецепторов к ИЛ-1), снижением экспрессии молекул адгезии, влиянием на свободные радикалы, подавлением продукции NO в хондроцитах здоровых и больных остеоартрозом, торможением пролиферации синовиоцитов [43, 44].

Важным достоинством ацеклофенака является положительное влияние на метаболизм суставного хряща. Ацеклофенак (0,4–10 мкг/мл) значительно увеличивал выработку глюкозаминогликанов (ГАГ) в пораженной остеоартрозом хрящевой ткани, в то время как диклофенак в таком же диапазоне концентраций не вызывал никакого эффекта, а напроксен существенно угнетал синтез ГАГ в хрящевой ткани пациентов с остеоартрозом. Ацеклофенак стимулирует хондроциты к выработке межклеточного вещества хряща – протеогликанов, ГАГ и коллагена, необходимых для полноценной

функции хряща. Кроме того, он тормозит преждевременную гибель хондроцитов. В эксперименте ацеклофенак демонстрирует хондропротективные свойства, супрессируя ИЛ-1 – опосредованную продукцию матриксных металлопротеиназ (MMPs), подавляет экспрессию ИЛ-6 хондроцитами. Он посредством своего основного метаболита 4-гидроксиацеклофенака подавляет проколлагеназу/проММР-1 и простромелизин/проММР-3 [45]. Поэтому при выборе НПВП следует отдавать предпочтение препаратам с хондропротективными свойствами (Аэртал) с учетом того, что физиологическое защитное воздействие эстрогенов на хрящевую ткань ослабевает.

Рациональность использования ацеклофенака в терапии остеоартрозов определяется не только его позитивным действием на метаболизм хрящевой ткани и выраженным противовоспалительным эффектом, но и его хорошей переносимостью. Это представляется особенно важным, учитывая суставной синдром и боли в спине у женщин в пре- и постменопаузе на фоне дефицита эстрогенов, наличие коморбидных состояний у данной категории пациентов, а также вероятность полипрагмазии и рациональность сочетания отдельных лекарственных препаратов, которыми пациенты регулярно пользуются.

Метаанализ результатов 13 двойных слепых рандомизированных исследований безопасности ацеклофенака, в которых приняли участие 3574 пациента с остеоартрозом, ревматоидным артритом или анкилозирующим спондилоартритом, продемонстрировал лучший профиль безопасности этого препарата по сравнению с таковым классических НПВП, включая диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам и теноксикам [46]. При лечении ацеклофенаком нежелательные явления встречались в 1,38 раза реже, чем у группы пациентов, лечившихся традиционными НПВП ($p < 0,001$); при этом отмена терапии в связи с токсичностью ацеклофенака была также достоверно реже, чем у пациентов группы сравнения. Оценка влияния ацеклофенака на эндоскопическую картину желудочно-кишечного тракта, проведенная при исследовании АЭРОПЛАН (в сравнении с пациентами, принимавшими нимесулид), выявила только единичные эрозии со стороны желудка и кишечника при приеме ацеклофенака и множественные эрозии и язвы – при использовании нимесулида [47]. В двойном слепом рандомизированном эндоскопическом исследовании было показано, что ацеклофенак в дозе 150 мг/сут по действию на слизистую желудка и 12-перстной кишки не отличался от плацебо, но был более безопасным, чем диклофенак в дозе всего 75 мг/сут. В этом исследовании было показано, что диклофенак достоверно ($p < 0,05$) снижал уровень в слизистой желудка гастропротектора гексозамина, а прием ацеклофенака сопровождался повышением уровня гексозамина ($p < 0,001$). Прием именно ацеклофенака, а не диклофенака, приводил к достоверному снижению pH в желудке ($p < 0,05$) [48]. В контролируемых исследованиях при лечении ацеклофенаком нежелательные реакции выявлены в среднем в 8,8% случаев, а при назначении препаратов контроля (диклофенака, нимесулида, мелоксикама и парацетамола) – в 20,2% [9]. Кроме того, ацеклофенаку присуща хорошая кардиоваскулярная безопасность, и он разрешен пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени и почек.

Таким образом, ацеклофенак (Аэртал) обладает рядом несомненных достоинств: имеет хороший профиль фармакокинетики (короткоживущий препарат), высокую биодоступность, не зависящую от возраста или приема пищи; относится к препаратам, селективно подавляющим синтез ЦОГ-2 и демонстрирует подавление

продукции провоспалительных агентов, участвующих в процессах воспаления и разрушения хряща при патологии суставов, и стимуляцию выработки противовоспалительных агентов; сопоставим по эффективности при дегенеративных и воспалительных заболеваниях суставов с диклофенаком, индометацином, напроксеном, кетопрофеном, но более безопасен, чем неселективные НПВП, по данным клинко-эндоскопических исследований; не усугубляет деградацию хряща и даже способствует подавлению выработки цитокинов и металлопротеаз.

В Республике Беларусь оригинальный ацеклофенак (Аэртал) представлен 2 формами выпуска: таблетки и саше. Для фармакотерапии хронических болевых синдромов чаще используют Аэртал таблетки, а для купирования острых болевых синдромов больше подходит Аэртал саше. Дозировка саше аналогична таблеткам – 100 мг, режим дозирования 2 раза в день.

На протяжении многих лет в стандарты терапии болевого синдрома в спине наряду с НПВП входят миорелаксанты, в частности, толперизон (Мидокалм) – дериват пиперидина, сходный со строением лидокаина. Мидокалм представляет собой миорелаксант центрального действия, блокирующий активность спинальных сегментарных рефлексов. Препарат обладает мембраностабилизирующим воздействием как на мотонейроны и клетки спинномозговых ганглиев, так и на периферические нервы. Мидокалм снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон. Установлено, что Мидокалм тормозит распространение потенциала действия по С-волокам, что отражает положительное антиноцицептивное влияние препарата на острую боль. Эстрогены, тоже воздействуя на эстрогеновые рецепторы, регулируют активность чувствительных нейронов, вовлеченных в процесс передачи боли, а также влияют на активацию периферических ноцицепторов и ноцицептивную передачу. Для Мидокалма был доказан угнетающий эффект на потенциалзависимые кальциевые каналы. Мидокалм, блокируя натриевые и кальциевые каналы в ноцицептивных афферентах, способен подавлять секрецию возбуждающих аминокислот из центральных терминалей первичных афферентных волокон, ослаблять частоту потенциалов действия и тем самым тормозить моно- и полисинаптические рефлекторные реакции в ответ на болевые стимулы. Такое действие Мидокалма обеспечивает эффективный разрыв связей в патологической цепи боль – мышечный спазм – боль [49]. Эстрогены также подавляют активацию трансмембранных ионных кальциевых каналов и снижают гипералгезию. Наконец, Мидокалм блокирует центральные Н-холинорецепторы, что способствует торможению поступления ионов кальция в синапсы. Все указанные эффекты приводят к снижению болевых ощущений, гипертонуса и ригидности мышц. Поэтому при выборе миорелаксанта с учетом ослабления влияния эстрогенов (при их дефиците) на активность первичных чувствительных нейронов, вовлеченных в процесс передачи боли, предпочтение следует отдавать Мидокалму как препарату, который снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон и дозозависимо тормозит активность потенциалзависимых натриевых каналов.

Помимо этого, Мидокалм усиливает периферическое кровообращение за счет блокады β_1 – адренорецепторов сосудов, что является дополнительным фактором, способствующим устранению мышечного спазма. Таким образом, препарат оказывает тройное действие: уменьшает мышечный спазм, улучшает кровообращение,

купирует боль [50]. Важным преимуществом Мидокалма перед другими миорелаксантами является отсутствие седативного эффекта, мышечной слабости, влияния на артериальное давление, концентрацию внимания и скорость реакции. Поэтому прием препарата не мешает водителю управлять транспортным средством [51].

Результаты проведенного в 2015 г. международного проспективного многоцентрового открытого несравнительного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по изучению применения толперизона (Мидокалма) в реальной клинической практике, в котором участвовали 13 стран, в том числе и Республика Беларусь, подтвердили высокую эффективность препарата при болевых синдромах, сопровождающихся мышечным спазмом. В анализ были включены данные 35 383 пациентов. 25,84% из них оценивали проведенное лечение толперизоном как отличное, 34,14% – как очень хорошее, 37,13% – как хорошее [52].

В зависимости от интенсивности болевого синдрома возможно применение Мидокалма в 2 формах выпуска. При острой, интенсивной боли показано использование Мидокалма 1,0 мл (100 мг Мидокалма + 2,5 мг лидокаина) внутримышечно 2 раза в сутки в течение 3 дней с последующим назначением таблетированной формы (Мидокалм 150 мг 3 раза в сутки). При умеренном болевом синдроме рекомендовано применение Мидокалма по 150 мг 3 раза в сутки. Благодаря современным технологиям была разработана новая форма Мидокалма – Мидокалм Лонг 450 мг. Это форма с пролонгированным действием за счет модифицированного высвобождения активного вещества. Фармакокинетические особенности этого препарата обеспечивают стабильную терапевтическую концентрацию активного вещества в течение 24 часов. Использование пролонгированной формы Мидокалм Лонг 450 мг, которую назначают 1 раз в день, является удобным решением, позволяющим улучшить приверженность к терапии, особенно при назначении комплексных терапевтических схем [53].

В открытом нерандомизированном проспективном исследовании на 242 пациентах с острой болью в нижней части спины было показано преимущество комбинированной схемы лечения НПВП и толперизоном перед применением только НПВП. Сравнивали комбинацию толперизона (по 150 мг 3 раза в день) с ацеклофенаком (по 100 мг 2 раза в день) и монотерапию НПВП. Эффективность и безопасность оценивали через 8 и 14 дней. Уменьшение боли было отмечено в обеих группах, однако комбинированная терапия характеризовалась более высокой эффективностью – достоверная разница между группами была отмечена уже на 8-й день терапии. При этом комбинированная терапия почти полностью купировала боль через 14 дней [54]. В другом исследовании добавление толперизона 450 мг/сут к НПВП при острой неспецифической боли в спине способствовало быстрому выздоровлению, уменьшению продолжительности заболевания и временной нетрудоспособности по сравнению с монотерапией НПВП [53].

Таким образом, дефицит эстрогенов, связанный с менопаузой или ятрогенным воздействием, ассоциируется с повышением риска развития болевого синдрома, более частым возникновением скелетно-мышечной боли и аутоиммунных нарушений. Комплексное использование препаратов, таких как ацеклофенак с толперизоном, имеющих схожее с эстрогенами воздействие на структуры нервной системы и метаболизм суставного хряща, способствует быстрому регрессу боли, мышечного напряжения, увеличению подвижности позвоночника и суставов и значительному улучшению качества жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dyukova G.M. Quality of life of women during menopause. *Endocrinology*. 2003;1:45–50. (In Russian)
2. Turyanica D.O., Voskresenskaya O.N. Quality of life and predictors of back pain in conditions of age-related deficiency of sex hormones. *Clinical medicine*. 2019;3:34–39. (In Russian)
3. Ashcroft G.S. Ageing and wound healing. *Biogerontology*. 2002;3(6):337–345.
4. Nasonov E.L., Yahnov N.N., Karateev A.E. General principles of treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Scientific and practical rheumatology*. 2016;3:247–265. (In Russian)
5. Shavlovskaya O.A. Strokes to the "portrait" of a patient with pain syndrome. Different approaches to therapy depending on the localization of pain and age. *Russian Medical Journal*. 2021;7:32–38. (In Russian)
6. Bardel A., Wallander M.A. Age-specific symptom prevalence in woman 35–64 years old: a population-based study. *BMC Public Health*. 2009;9:37.
7. Ho S.C., Chan S.G. Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese woman. *Maturitas*. 1999;33(3):219–227.
8. Yahnov V.V. (2010) *Neuropathic pain: clinical observations*. M.: Pub. RAMN. (In Russian)
9. Isajkin A.I., Isajkina O.Yu. Back pain and osteoporosis. *Russian Medical Journal*. 2019;9:33–39. (In Russian)
10. Danilov A.B., Il'yasov R.R. Sex hormones and pain. *Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017;2:149–154. (In Russian)
11. Anderberg U.M. Symptom perception in relation to hormonal status in female fibromyalgia syndrome patients. *J Musculoskelet Pain*. 1999;7:21–38.
12. Lesnoj I.I., Klimchuk L.V., Lesnaya I.N. Peculiarities of pain perception in women. *Medical aspects of women's health*. 2010;8:68–71. (In Russian)
13. Reshetnyak V.K. *Age and gender differences in pain perception*. www.painstudy.ru. (In Russian)
14. Yassan S., Hassan S., Muere A. Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review. *Pain*. 2014;155(12):2448–2460.
15. Panevich T.S., Bobkova A.O., Karateev A.E. Deficiency of endogenous estrogens and development of chronic skeletal-muscular pain. *Therapeutic archive*. 2022;5:683–688. (In Russian)
16. Bereiter D.A. Oestrogen receptor immunoreactive neurons in the trigeminal sensory system of male and cycling female rats. *Archives of Oral Biology*. 2005;50:971–979.
17. Berkley K.J. Sex differences in pain. *Behavioral and Brain Sciences*. 1997;20(3):371–380.
18. Cao D.J., Li Y. Estrogen receptor β activation in antinociceptive in a model of visceral pain in the rat. *J Pain*. 2012;13(7):685–694.
19. Coulombe M.A. Estrogen receptors beta and alpha have specific pro and antinociceptive actions. *Neuroscience*. 2011;184:172–182.
20. Chaban V.V. Estrogen receptor-mediated estradiol attenuation of ATP-induced Ca^{2+} -signaling in mouse dorsal root ganglion neurons. *The Journal of Neuroscience Research*. 2005;81(1):31–37.
21. Liverman C.S. Oestrogen increases nociception through ERK activation in the trigeminal ganglion: evidence for a peripheral mechanism of allodynia. *Cephalgia*. 2009;29(5):520–531.
22. Zhang W., Wu H. Estragen modulation of pain perception with a novel 17β -estradiol pretreatment regime in ovariectomized rats. *Biol. Sex Differ.* 2020;11(1):2.
23. Oshima Y., Matsuda K. Localization of estrogen receptors alpha and beta in the articular surface of the rat femur. *Acta Histochem Cytochem*. 2007;40(1):27–34.
24. Deduh N.V., Pankov E.YA. Hormonal regulation of cartilage development and growth processes. *Advances in modern biology*. 1988;6:454–469. (In Russian)
25. Povoroznyuk V.V., Grigor'eva N.V. Menopause and osteoporosis. *Reproductive endocrinology*. 2012;2:54–61. (In Russian)
26. Carlsten H. Immune responses and bone loss: the estrogen connection. *Immunol. Rev*. 2005;208:194–206.
27. Hammes S.R. Exanuclear steroid receptors: nature and actions. *Endocrine Reviews*. 2007;28(7):726–741.
28. Nilsson B.O. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes. *Inflamm. Res*. 2007;56(7):269–273.
29. Ushiyama T., Mori K. Association of oestrogen receptor gene polymorphism with age at onset of rheumatoid arthritis. *Rhtum Dis*. 1999;58(1):7–10.
30. Blanton H.L., Barnes R.S. Sex differences and the endocannabinoid system in pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021;202:173–177.
31. Matthew P.R. 17β -estradiol rapidly enhances bradykinin signaling in primary sensory neurons in vitro and in vivo. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*. 2010;35(1):190–196.
32. Yan X.J., Feng C.C. Vagal afferents mediate antinociception of estrogen in a rat model of visceral pain: the involvement of intestinal mucosal mast cells and 5-hydroxytryptamine 3 signaling. *J. Pain*. 2014;15(2):204–217.
33. Pecins-Thompson M., Brown N.F. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA expression in rhesus macaques. *J Neurosci*. 1996;16(21):7021–7029.
34. Bethea C.I., Lu N.Z. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol*. 2002;23(1):41–100.
35. Marticainen I.K., Hirvonen J. Correlation of human cold pressor pain responses with 5-HT (1A) receptor binding in the brain. *Brain Res*. 2007;1172:21–31.
36. Backstrom T., Haage D. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience*. 2011;191:46–54.
37. Schweizer-Schubert S., Gordon J.L. Steroid Hormone Sensitivity in Reproductive Mood Disorders: On the Role of the GABA Receptor Complex and Stress During Hormonal Transitions. *Front Med (Lausanne)*. 2021;46:479–646.
38. Gintzler A.R., Schnell S.A. Relationship of spinal dynorphin neurons to delta-opioid receptors and estrogen receptor alpha: anatomical basis for ovarian sex steroid antinociception. *Pharmacol Txp Ther*. 2008;326(3):725–731.
39. Mosejkin I.A., Rudenko I.V. New approaches in pain research. *Reflexology*. 2008;3–4:16–19. (In Russian)
40. Barnabei V.M., Cochrane B.B. Menopausal symptoms and treatment – related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*. 2005;105:1063–1073.
41. Karateev A.E., Cugan V.I. Aceclofenac: experience of Russian research. *Modern rheumatology*. 2017;4:89–94. (In Russian)
42. Dooley M., Spenser S., Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain- and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351–1378.
43. Grau M., Guash J. Pharmacology of the potent new non-steroidal inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung*. 1991;41:1265–1276.
44. Murherjee P., Rachita C., Aisen P.S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:7–11.
45. Badokin V.V. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the metabolism of articular cartilage. *Russian Medical Journal*. 2013;32:16–57. (In Russian)

46. Peris F., Bird H.A., Serni U. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus NSAIDs in patients with common arthritis disorders a meta-analysis. *Eur J. Rheumatol Inflamm.* 1996;16:37–45.
47. Karateev A.E., Denisov L.N., Markelova E.I. Results of the clinical study AEROPLAN (analysis of the effectiveness and risk of complications in the treatment of arthritis with aceclofenac and nimesulide). *Consilium Medicum.* 2013;15(2):48–53. (In Russian)
48. Yanagawa A., Endo T. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastrointestinal mucosal damage: a double – blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *Jpn. J. Rheum.* 1998;8:249–259.
49. Kukushkin M.L. Aertal in complex therapy of non-specific pain in the lower back. *Neurological journal.* 2010;15(5):57–61. (In Russian)
50. Devlikamova F.I. Study of the effectiveness of the drug Mydocalm-Richter in local injection therapy of the myofascial trigger zone. *Effective pharmacotherapy. Nevrologiya.* 2016;5(38):47–52. (In Russian)
51. Titova N.V. Therapeutic potential of tolperisone (Mydocalm) in the treatment of non-specific low back pain. *Clinical pharmacology and therapy.* 2024;2:35–39. (In Russian)
52. Skoromec A.A., Gekht A.B., Galanov D.V. Results of an international pharmaceutical epidemiological research project on the use of midokalma for the treatment of painful syndromes accompanied by myocardial spasms. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakova.* 2015;115(12):104–109. (In Russian)
53. Verbickaya S.V., Parfenov V.A., Borisov K.N. Tolperisone (Mydocalm) in complex therapy of acute lumbar pain. *Clinical pharmacology and therapy.* 2008;17(2):36–38. (In Russian)
54. Bhattacharjya B., Naser S.M., Diswas A. Effectiveness of tolperisone hydrochloride with aceclofenac as combined therapy in acute low back pain. *Indian J Phys Med Rehabil.* 2012;23(2):74–78.