

## Альтернативная коррекция климактерических расстройств

**О.В. Якушевская**✉, ORCID: 0002-7430-1207, e-mail: ykushox83@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### Резюме

Жизнь женщины условно делится на определенные периоды: детский, подростковый, репродуктивный и период старения. Последний называют также климактерическим. Все, что касается старения, как правило, ассоциировано с негативными ожиданиями и пессимистическим настроем. Но если вспомнить, слово «климакс» с греческого переводится как «лестница». Таким образом, климактерий являет собой кульминацию «женской карьеры». Каждый период ознаменован своими физиологическими особенностями, и климактерий не является исключением. Завершение деятельности репродуктивной системы нередко сопровождается формированием целого ряда эстрогендефицитных состояний. Последние современные наработки, начиная от гормональных субстанций и заканчивая альтернативными соединениями, позволяют эффективно решать проблемы климактерия.

**Ключевые слова:** менопауза, климактерический синдром, вазомоторные симптомы (ВМС), фитоэстрогены, изофлавоны, менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

**Для цитирования:** Якушевская О.В. Альтернативная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет*. 2019;(13):131-136. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-131-136.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Alternative therapies for menopausal disorders

**Oksana V. Yakushevskaya**✉, ORCID: 0002-7430-1207, e-mail: ykushox83@mail.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia

### Abstract

A woman's life can be theoretically divided into certain periods: children's, adolescent, reproductive and ageing. The latter is also called menopause. Everything related to ageing is usually associated with negative expectations and a pessimistic disposition. But if it is remembered, the word «climax» comes from the Greek language, meaning «staircase». Thus, menopause presents a culmination of a «female career». Each period is marked by its physiological characteristics, and menopause is no exception. The completion of the reproductive system functioning is often accompanied by the formation of a number of estrogen-deficient conditions. The latest modern insights, ranging from hormonal substances to alternative compounds, can effectively solve the problems of menopause.

**Keywords:** menopause, climacteric syndrome, vasomotor symptoms (VMSs), phytoestrogens, isoflavones, menopausal hormone therapy (MHT)

**For citation:** Yakushevskaya O.V. Alternative therapies for menopausal disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):131-136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-131-136.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest

### ВВЕДЕНИЕ

Женский организм в течение всей жизни находится в условиях физиологической нагрузки эстрогенами. Причем разные этапы жизни представительниц прекрасного пола характеризуются специфическими изменениями ферментативной модификации стероидов в эстрогены. В подростковый и репродуктивный период превалирует влияние эстрадиола (Е2). Последний относится к наиболее активным эстрогенам, который у подростков в основном отвечает за развитие вторичных половых признаков, далее – за становление и функционирование репродуктивной функции. Причем область влияния женских гормонов не ограничивается только лишь репродуктивной системой. Экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER- $\alpha$ , - $\beta$ ) в клетках-мишенях репродуктивных и нерепродуктивных

органов объясняет многогранные интерференционные способности эстрогенов.

Основной эстроген при беременности – эстриол (Е3). Е3 – слабый эстроген, который, как и другие плацентарные гормоны, секретируется с помощью синцитиотрофобласта. Из-за множества этапов пути биосинтеза образующийся Е3 часто называют продуктом фетоплацентарной единицы. Эстетрол (Е4) синтезируется в печени плода человека. Это довольно слабый эстроген, обладающий низким сродством к ядерным ER. Е4 может рассматриваться как потенциальный стероидный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СЭРМ) с возможным применением у человека [1].

Основным эстрогеном женщин в постменопаузе является эстрон (Е1), который вырабатывается не только яичниками, но и жировой тканью. Его сравнительно с Е2 меньшая активность (в 4–5 раз) основана на низком

аффинитете к ER. E1 используется организмом как источник для синтеза E2. Однако в период менопаузы совсем небольшое количество E1 преобразуется в E2, в результате чего превалирует уровень первого. E1 не является аналогом E2, поэтому не предотвращает нежелательных перемен, связанных с климактерием [1].

Период физиологической нагрузки эстрогенами сменяется состоянием их физиологического дефицита в результате прекращения работы яичников. Гормональная перестройка способствует развитию комплекса многообразных адаптивных реакций. Наиболее частыми проявлениями менопаузальных расстройств являются вазомоторные симптомы (ВМС) (приливы жара, приступы озноба и повышенная потливость). У ряда женщин они могут начинаться задолго до последней менструации. До 80% ВМС возникает в период перименопаузального перехода и достигает своего пика в первые годы постменопаузы. Приливы представляют собой внезапное ощущение жара в области лица, шеи и груди, длящееся несколько минут. Как правило, во время подобных приступов женщины отмечают усиленное сердцебиение, потоотделение, тревожное состояние. В зависимости от тяжести происходящего, соответственно, изменяется качество жизни и трудоспособность пациенток. Ночные приступы способствуют нарушению сна и формированию бессонницы. Важно отметить, что не все женщины в период климактерия испытывают ВМС, а у пациенток с различными формами аменореи их никогда не бывает. В данном случае указанные симптомы появляются только при назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и резкой ее отмене [2].

Патогенез ВМС не имеет единой подтвержденной теории. Снижение уровня половых гормонов играет основную роль, что подтверждается исчезновением симптомов при использовании эстрогенов. На фоне дефицита эстрогенов нарушаются процессы терморегуляции в гипоталамусе с последующим сужением терморегуляторной зоны и увеличением ее чувствительности к небольшим изменениям в температуре тела [3]. Однако механизм подобного вазомоторного реагирования еще более сложен и кроется в регуляции пульсационной секреции ГнРГ субпопуляцией нейронов аркуатного ядра, экспрессирующих  $\alpha$ -эстрогеновый рецептор (ER $\alpha$ ), рецептор к нейрокинину-3, кинспептин, нейрокинин В и динорфин – так называемые KNDу-нейроны [4].

В условиях дефицита эстрогенов прогрессируют ассоциированные с ним нарушения: остеопороз, когнитивные и метаболические нарушения, урогенитальная атрофия. Относительное преобладание андрогенов в пери- и постменопаузе, которое несоизмеримо больше уровня эстрогенов, способствует формированию таких метаболических нарушений, как дислиппротеинемия, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение. В связи с физиологическим снижением уровня прогестерона – природного антагониста альдостерона происходит реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с такими последствиями, как задержка жидкости, подъемы артериального давления (АД), изменение метаболизма адипоци-

тов жировой ткани. Все вышеперечисленное в целом приводит к увеличению кардиометаболических рисков [5].

До недавнего времени полагали, что ВМС не наносит существенного ущерба здоровью, а только снижает качество жизни, самооценку, нарушают сон и трудовую деятельность. Работы последних лет свидетельствуют о том, что приливы являются характерным признаком формирующейся сосудистой дисфункции. В одном из самых крупных исследований, посвященных проблемам климактерия, SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) у женщин с приливами регистрировали эндотелиальную дисфункцию, более высокий уровень сосудистой жесткости, признаки кальцификации аорты и утолщение интима-медиа сонных артерий [6].

Silveira в своем исследовании получил обратную корреляцию между интенсивностью приливов и постреактивной гипертермией в группах женщин в постменопаузе сроком > 10 и < 10 лет. В группах исследования отмечалась взаимосвязь ВМС с эндотелиальной дисфункцией и более высоким систолическим/диастолическим артериальным давлением (АД). Патологически дисфункция эндотелия предрасполагает к атеросклерозу, высокому риску инфаркта миокарда и инсульта. Последние являются основной причиной смерти в постменопаузе [7].

В работе Мука у женщин, испытывающих приливы, также чаще регистрировались высокие значения систолического и диастолического АД, индекса массы тела (ИМТ), уровня общего холестерина и триглицеридов по сравнению с женщинами аналогичного возраста контрольной группы [8].

В исследовании Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study (WISE, n = 104) женщины, у которых ВМС начались ранее 42 лет, имели сравнительно высокие показатели сосудистой жесткости по сравнению с теми, у кого указанные симптомы отмечались в более поздний период или отсутствовали вообще (p = 0,038) [9].

*ВМС являются не просто субъективными причинами нарушения качества жизни и их трудоспособности – они детерминируют факторы риска целого ряда заболеваний пациенток в будущем.*

Широкая распространенность проблем климактерического периода женщин мотивировали медицинскую общественность к их детальному изучению. В *таблице 1* перечислены основные международные сообщества, занимающиеся проблемами менопаузы и участвующие в разработке клинических рекомендаций по ведению женщин в период климактерия.

Поскольку климактерические симптомы возникают в результате дефицита эстрогенов, применение гормональной терапии синтетическими аналогами женских половых гормонов является патогенетически обоснованным. Клиницисты должны помнить, что истинным протективным влиянием в отношении метаболических расстройств, остеопороза, сердечно-сосудистых осложнений, когнитивных нарушений обладают только препараты биоидентичных гормонов. Поэтому неаргументированный отказ от МГТ может также принести вред пациенту. Согласно клиническим рекомендациям, подходы к лечению климактериче-

- **Таблица 1.** Экспертные сообщества по защите здоровья женщин
- **Table 1.** Expert Society for the protection of women's health

Международное сообщество	Аббревиатура
International Menopause Society	IMS
North American Menopause Society	NAMS
European menopause and andropause society	EMAS
Endocrine society	ES
National Institute on Aging	NIH
Institute of Gerontology	IOG
American Society for Reproductive Medicine	ASRM
National institute for health and care excellence	NICE
European society of human reproduction and embryology	ESHRE

ских расстройств должны быть четко индивидуализированы с учетом выявленных рисков и ожидаемой пользы. Выбор оптимального состава и режима МГТ позволяет повысить эффективность и минимизировать возможные риски.

К сожалению, ряд клинических ситуаций выступают в качестве противопоказаний и ограничивают возможности использования МГТ. Наличие абсолютных и относительных противопоказаний к МГТ, а также широко распространенной в нашей стране гормонофобии у женщин подвигло к разработке альтернативных методов лечения менопаузальных расстройств (табл. 2) [10, 11].

Многие негормональные фармакологические средства эффективно купируют ВМС, но количество исследований по прямому сравнению с гормональными весьма ограничено. К препаратам альтернативной группы можно отнести:

1. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС: венлафаксин, десвенлафаксин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин) и антиконвульсанты (габапентин).
2. Симптоматические средства (β-аланин).
3. Растительные препараты (фитоэстрогены).

### Основные положения IMS (International Menopause Society – 2017) относительно СИОЗС

- СИОЗС эффективно купируют ВМС у женщин в постменопаузе [А].
- Пациенткам, принимающим тамоксифен, не рекомендовано назначение пароксетина (влияние на метаболизм тамоксифена) [А].
- СИОЗС обладают более благоприятным профилем в отношении побочных эффектов в сравнении с габапентином [В].

Применение СИОЗС с целью лечения климактерического синдрома имеет ряд ограничений. Как правило, ВМС у пациенток сохраняются в течение нескольких лет. Пролонгированная терапия СИОЗС ассоциирована с рядом нежелательных явлений, в т. ч. с синдромом прекращения приема данной группы препаратов. Специфика фармакологического влияния СИОЗС предусматривает наличие у пациенток депрессивных состояний, которые не у всех диагностируются в период климактерия. Достаточно часто женщины отмечают у себя развитие тревожных состояний различной степени тяжести (вплоть до панических атак), которые требуют назначения иной группы психотропных

препаратов. СИОЗС не обладают протективным влиянием в отношении метаболических и сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому назначение СИОЗС оправданно у женщин в климактерическом периоде при наличии депрессии, а ВМС не могут считаться основным показанием к использованию антидепрессантов при отсутствии клинически значимых депрессивных расстройств [12].

Препараты на основе β-аланина в достаточной степени способны купировать ВМС, в т. ч. ночные приливы, однако при долгосрочном применении не отмечено влияния на поздние осложнения, связанные с дефицитом эстрогенов, и продолжительность жизни [13].

Основу растительных препаратов, использующихся в климактерический период, составляют фитоэстрогены. Выделяют 6 основных групп фитоэстрогенов.

1. Флавоны (лютеолин, апигенин): петрушка, сельдерей, чабрец, цитрусовые, боярышник – и их производные изофлавоны (генистеин, дайдзеин, эквол, биоханин А): бобовые культуры и красный клевер.
2. Лигнаны (энтеролактон, энтеродиол): бобовые культуры, овощи, фрукты, отруби, масличные семена.
3. Куместаны: клевер, люцерна и другие клубеньковые.
4. Тритерпеноидные и стероидные сапонины: солодка, первоцвет, диоскорея, растения семейства аралиевых, листья наперстянки.
5. Фитостеролы: трава тысячелистника, лопух.
6. Резорциловые кислотные лактоны.

Наиболее хорошо изучены фитоэстрогены, содержащиеся в красном клевере. Красный клевер – единственный в природе источник сразу четырех изофлавонов: биоханина А (Biochanin A), формонетина (Formononetin), дайдзеина (Daidzein), генистеина (Genistein) – с наибольшей концентрацией. Эффективность всех четырех субстанций выше в отношении рецепторов эстрогена-β (ER-β), чем рецепторов эстрогена-α (ER-α). Это может лежать в основе тканеспецифичности экстрактов красного клевера [14]. В зависимости от уровня эндогенных эстрогенов в организме изофлавоны обладают слабым агонистическим (эстрогенным) и антагонистическим (антиэстрогенным) действием. Проявляя минимальную эстрогенную активность и конкурируя с более мощными эндогенными эстрогенами за рецепторы, фитоэстрогены уменьшают общую эстрогенную нагрузку на организм, тем самым оказывая антиэстрогенное действие. И наоборот: при снижении выра-

- **Таблица 2.** Противопоказания для назначения МГТ
- **Table 2.** Contraindications for prescribing hormone replacement therapy

Абсолютные	Относительные
Кровотечение из половых путей неясного генеза	Миома матки
Рак молочной железы и эндометрия	Эндометриоз
Тяжелая дисфункция печени	Мигрень
Острая тромбоэмболия	Венозная тромбоэмболия в анамнезе
Аллергическая реакция к компонентам МГТ	Желчнокаменная болезнь
Кожная порфирия	Эпилепсия
Менингиома	Рак яичников в анамнезе

ботки эстрогенов после установления менопаузы изофлавоны в определенной степени компенсируют это снижение посредством своего эстрогенного действия. Эти особенности действия фитоэстрогенов позволили отнести их к разряду природных селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (Ohmichi M. et al., 2005).

Средства, содержащие экстракт красного клевера, в последнее время стали достаточно популярными. По данным ряда рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), экстракт красного клевера эффективно купирует климактерические симптомы, не увеличивая риск развития рака молочной железы и эндометрия, а также сердечно-сосудистых заболеваний (Unfer V. et al., 2004).

Генистеин, являющийся одним из основных изофлавонов красного клевера, обладает антиоксидантной активностью, ингибирует рост опухолевых клеток за счет своей антипролиферативной и антиангиогенной активности (Kaari C. et al., 2006).

Оценка эффективности экстракта красного клевера была проведена в метаанализе с участием 11 РКИ. Средняя частота приливов в группе женщин, принимающих экстракт красного клевера, была ниже, чем в контрольной группе (средние значения (СЗ) = -1,99;  $p = 0,067$ ). В основной группе наблюдалось более значительное снижение фолликулостимулирующего гормона (СЗ = -0,812; CI: от -1,93 до 0,312;  $p = 0,157$ ) и глобулина, связывающего половые стероиды (СЗ = -0,128; CI: от 0,425 до 0,170;  $p = 0,4$ ), по сравнению с группой плацебо. При приеме экстракта красного клевера у пациенток также превалировало увеличение лютеинизирующего гормона (СЗ = 0,144; CI: -0,097–0,384;  $p = 0,242$ ), эстрадиола (СЗ = 0,240; CI: -0,001–0,482;  $p = 0,051$ ), тестостерона (СЗ = 0,083; CI: -0,560–0,726;  $p = 0,901$ ) и толщины эндометрия (СЗ = 0,022; CI: -0,380–0,424;  $p = 0,915$ ). Однако интерпретация результатов данного метаанализа ограничена вследствие методологических недостатков, различного статуса менопаузы и большой клинической гетерогенности участниц [15].

Результаты, подтверждающие благоприятный профиль влияния экстракта красного клевера на показатели липидного спектра крови, были продемонстрированы в метаанализе 12 РКИ в 2017 г. Всего проанализировано 1 284 женщины пре- и постменопаузального периода, которые принимали средства, содержащие экстракт красного клевера, от 4 недель до 18 месяцев. Результаты представлены в виде средневзвешенных значений (СВЗ) с 95%-ным доверительным интервалом. На фоне использования фитоэстрогенов отмечалось значимое уменьшение уровня общего холестерина (СВЗ = -12,34 мг/дл; 95% ДИ: -18,21, -6,48), ЛПНП (СВЗ = -10,61 мг/дл; 95% ДИ: -15,51, -5,72) и триглицеридов (СВЗ = -10,18 мг/дл; 95% ДИ: -16,23, -4,13) параллельно с увеличением ЛПВП (СВЗ = 1,60 мг/дл; 95% ДИ: 0,17, 3,03) [16].

Отечественных работ, направленных на определение эффективности и безопасности применения изофлавонов, проведено не очень много. В 2013 г. были опубликованы результаты исследования, проводившегося на базе ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. В исследование было включено

70 пациенток с менопаузальными симптомами умеренной степени тяжести, медиана возраста которых достигала 51,3 года со средней продолжительностью менопаузы 3 года. В течение года 35 пациенток принимали препарат Феминал от Jadran Galenski Laboratorij (Хорватия) по 40 мг ежедневно, 35 женщин были включены в группу плацебо. В большей степени препарат оказал влияние на нейровегетативные симптомы, в меньшей – на утомляемость, память, когнитивные функции и либидо, которые изначально относят к андрогензависимым состояниям. В работе было показано, что максимальный эффект экстракта красного клевера продолжается в течение 6 месяцев и сохраняется до 12 месяцев лишь у 24% женщин. В основной группе и плацебо за весь период наблюдения не было обнаружено статистически значимых различий концентраций гонадотропных гормонов и эстрадиола, маммографической плотности и ультразвуковых характеристик эндометрия. Интересно отметить, что к 12-му месяцу наблюдения у женщин основной группы достоверно снижался уровень триглицеридов [17].

По данным исследования Beck V., проведенного в 2005 г., изофлавоны на основе красного клевера демонстрируют более широкий спектр благоприятных влияний в отношении эстрогендефицитных состояний, чем препараты на основе цимицифуги (табл. 3).

Действие изофлавонов красного клевера, содержащегося в Феминале, в большей степени совпадает с влиянием эстрогена на женский организм, чем изофлавонов сои и цимицифуги (табл. 4). Это объясняется высоким сродством изофлавонов красного клевера к рецептору эстрогена альфа (ER- $\alpha$ ), рецептору эстрогена бета (ER- $\beta$ ). Более высокое сродство к ER- $\beta$  по сравнению с ER- $\alpha$  используется в качестве объяснения, почему экстракты красного клевера могут снижать риск рака молочной железы. В исследовании Beck V. биохимический анализ показал, что эти представители фитоэстрогенов обладают действием селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM) и селективных модуляторов активности стероидных энзимов (SEEM), проявляют антиоксидантную активность и взаимодействуют с факторами транскрипции (NF- $\gamma$  B). Кроме того, в работе имеется указание на протективное влияние в отношении остеопороза и сердечно-сосудистой системы.

Чтобы приумножить клинический опыт использования фитоэстрогенов, в статье представлена серия соответствующих клинических случаев. Под наблюдением находилось 18 пациенток: 8 из них с менопаузальными симптомами легкой степени и 10 – с умеренной степенью тяжести. Симптомы климактерического синдрома оценивались с помощью шкалы Грина (1–11 баллов – слабые; 12–19 – средние; >20 – тяжелые проявления климактерического синдрома). Все наблюдаемые пациентки находились в периоде перименопаузального перехода, и средний возраст их приходился на 48,7 года. Пациентки были разделены на две группы: 1) 13 пациенток (легкая и умеренная степень климактерических симптомов) принимали препарат Феминал (Jadran Galenski Laboratorij) по 40 мг/сут (одна капсула) в течение 6 месяцев; 2) 5 пациенток с климактерическими симптомами умеренной степени тяжести

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика Феминала и средств на основе цимицифуги

● **Table 3.** Comparative characteristics of Trifolium pratense and Cimicifuga racemosa

Спектр влияний	Изофлавоны на основе красного клевера	Препараты на основе цимицифуги
Эстрогенная активность	+	-
Психосоматические симптомы	+	+
Улучшение показателей липидного профиля	+	-
Влияние на цитологию влагалища	+	-
Уменьшение жесткости сосудистой стенки	+	-

просто находились под наблюдением в течение 2 месяцев. Всем женщинам основной группы исследования рекомендовались альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств в виде приема изофлавонов в силу отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, злоупотребления курением в течение длительного периода жизни или нежелания принимать гормональные препараты. Исходно и в конце периода наблюдения женщины проходили физикальное (оценка физического состояния, измерение ИМТ, гинекологический осмотр), лабораторное (измерение уровня ФСГ, Е2, ТТГ, витамина D в сыворотке крови, липидограмма, гемостазиограмма) и инструментальное (УЗИ органов малого таза, маммография) обследования. Через 2 месяца наблюдения во второй группе исследования у 3 пациенток без терапии отмечалось сохранение прежней тяжести климактерических симптомов, у двух – утяжеление симптомов по шкале Грина. Спектр всех исследований через 2 месяца наблюдения не продемонстрировал какой-либо динамики.

В первой группе наблюдения через 3 месяца проводилась повторная оценка менопаузальных симптомов по шкале Грина. Основная положительная динамика касалась таких ВМС, как приливы жара, потливость. У 8 пациенток было зафиксировано полное купирование, у 4 – облегчение симптомов (уменьшение баллов по шкале Грина) и у 1 – сохранение прежней тяжести менопаузальных симптомов. Через 6 месяцев проводилось анкетирование и обследование в динамике. В сравнении с исходными данными у 9 женщин отмечалось полное купирование менопаузальных симптомов (в основном исходно женщины имели легкую степень тяжести), у 4 констатировали ощутимое облегчение симптомов. Через 6 месяцев у 3 пациенток зарегистрировано улучшение показателей липидограммы (снижение триглицеридов и коэффициента атерогенности). По остальным результатам

исследования какой-либо динамики зафиксировано не было. Все пациентки были довольны эффектом препарата и мотивированы на дальнейший его прием.

Таким образом, в настоящем наблюдении была продемонстрирована ощутимая для наших пациенток эффективность, особенно в отношении ВМС. Исходно участницы не предъявляли жалобы на симптомы генитоуринарного синдрома, и им не проводилось остеоденситометрическое исследование, поэтому соответствующее влияние препарата Феминал на состояние костной ткани и урогенитального тракта отследить не удалось. Большая часть пациенток отмечали астеническое состояние, эмоциональную лабильность, снижение жизненного тонуса и нарушение сна. При приеме изофлавонов заметных для себя изменений со стороны эмоционального статуса и сна пациентки не констатировали. Однако облегчение состояния в отношении ВМС способствовало явному повышению трудоспособности и улучшало качество жизни женщин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая тенденция современного мира «не поддаваться старению» основана не только на протекции соматических заболеваний, ассоциированных с возрастом, но и на уверенном балансировании в социуме. Для каждого из нас важно ощущать себя постоянно кому-то необходимым, полноценно реализовывать свой накопленный потенциал и быть способным к дальнейшему гармоничному развитию. Каждый год прожитой жизни вносит свой вклад в развитие нашей личности и определяет, с каким соматическим багажом мы будем путешествовать в самом зрелом возрасте. Женский организм, как наиболее чувствительный ко всякого рода влияниям, всегда требует поддержки и тонкого понимания его особенностей. Проблемы элегантного возраста женщин общеизвестны и поражают своими масштабами. Как показывает опыт, женщины предпочитают замалчивать возникшие трудности в здоровье и не имеют истинного представления о величине возможных последствий. Задача врачей в любой клинической ситуации – определить терапевтический фарватер с максимальной пользой и минимальными рисками. В нашем арсенале имеются самые эффективные основные и альтернативные методы борьбы с возрастными изменениями и менопаузальными симптомами. Поэтому говорить о безвыходности климактерических проблем в жизни каждой представительницы прекрасного пола просто недопустимо. 

Поступила / Received 04.07.2019  
Отрецензирована / Review 12.08.2019  
Принята в печать / Accepted 14.08.2019

● **Таблица 4.** Сравнительный анализ эстрогенной активности изофлавонов различного происхождения

● **Table 4.** Comparative analysis of estrogenic effect of various isoflavones

Источник	Ботаническая номенклатура	Рекомендованная суточная доза (мг)	Equ. ER- $\alpha$ (ммоль/л)	Equ. ER- $\beta$ (ммоль/л)
Красный клевер	Trifolium pratense	40–80	99,6	192,7
Соевые бобы	Clicine max	40–50	1,7	1,7
Цимицифуга	Cimicifuga racemosa	Не установлена	Не активен	Не активен

## Список литературы

1. Сметник В.П. (ред.). *Эстрогены: от синтеза до клинического применения*. М.: Практическая медицина. 2012. 174 с.
2. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренева С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. *Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации*. 2016. 54 с. Режим доступа: [http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza\\_i\\_klimaktericheskoe\\_sostoyanie\\_u\\_zhenshiny.pdf](http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshiny.pdf).
3. Касян В.Н., Адамян Л.В. Патофизиология приливов жара. Фокус на нейрогормональную регуляцию (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;(1):115-121. doi: 10.17116/repro2017231115-121.
4. Mittelman-Smith M., Williams H., Krajewski-Hall S.J., McMullen N.T., Rance N.E. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *PNAS*. 2012;109(48):19846-19851. doi: 10.1073/pnas.1211517109.
5. Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M., Lello S. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20(4):306-312. doi: 10.1080/13697137.2017.1315089.
6. Thurston R., Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;(38):489-501. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.006.
7. Silveira J., Clapauch R., Souza M. Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. *Menopause*. 2016;(23):846-55. doi: 10.1097/GME.0000000000000641.
8. Muka T., Oliver-Williams C. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;(11):e0157417. doi: 10.1371/journal.pone.0157417.
9. Thurston R., Johnson B., Pepine C. Early-onset menopausal vasomotor symptoms are associated with endothelial dysfunction: the National Heart Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Card*. 2015;65(Suppl):Abstr 1512.
10. Якушевская О.В. Менопауза – новый старт в женской судьбе. *Медицинский совет*. 2019;(7):126-132. doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-126-132.
11. Юренева С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. *Гинекология*. 2016;18(1):24-29.
12. Кузнецова И.В. Гормоны или негормональные средства в климактерии? *Медицинский алфавит*. 2016;2(17):6-12.
13. Юренева С.В., Моисеев С.В. Негормональные методы лечения вазомоторных симптомов менопаузы с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;19(2):69.
14. Maki P.M. Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015;(82):288-290. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.023.
15. Ghazanfarpour M., Sadeghi R. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and metaanalysis. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015;5(6):498-511. doi: 10.22038/ajp.2015.4468.
16. Luis A., Domingues F. & Pereira L. Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric*. 2018;21(5):446-453. doi: 10.1080/13697137.2018.1501673.
17. Балан В.Е. Особенности длительного применения фитострогенов для лечения пациенток с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(5):58-62.

## References

1. Smetnik V.P. (ed). Estrogens: from synthesis to clinical use. Moscow: *Prakticheskaya Meditsina = Practical medicine*. 2012. 174 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23181995>.
2. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. *Menopause and climacteric condition in women. Clinical guidelines*. 2016. 54 p. (In Russ.) Available at: [http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza\\_i\\_klimaktericheskoe\\_sostoyanie\\_u\\_zhenshiny.pdf](http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshiny.pdf).
3. Kasyan V.N., Adamyant L.V. Pathophysiology of hot flashes with focus on neurohormonal regulation (a review). *Problemy reproduktivii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):115-121. (In Russ.) doi: 10.17116/repro2017231115-121.
4. Mittelman-Smith M., Williams H., Krajewski-Hall S.J., McMullen N.T., Rance N.E. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *PNAS*. 2012;109(48):19846-19851. doi: 10.1073/pnas.1211517109.
5. Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M., Lello S. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20(4):306-312. doi: 10.1080/13697137.2017.1315089.
6. Thurston R., Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;(38):489-501. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.006.
7. Silveira J., Clapauch R., Souza M. Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. *Menopause*. 2016;(23):846-55. doi: 10.1097/GME.0000000000000641.
8. Muka T., Oliver-Williams C. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;(11):e0157417. doi: 10.1371/journal.pone.0157417.
9. Thurston R., Johnson B.D., Pepine C., Shufelt C., Reis S., Kelsey S., Bittner V., Stanczyk F., Braunstein G., Berga S., Sopko G. Merz C.N.B. Early-onset menopausal vasomotor symptoms are associated with endothelial dysfunction: the National Heart Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(Suppl):Abstr 1512. doi: 10.1016/S0735-1097(15)61512-1. Available at: [http://www.onlinejacc.org/content/65/10\\_Supplement/A1512](http://www.onlinejacc.org/content/65/10_Supplement/A1512).
10. Yakushevskaya O.V. The menopause – a new chapter giving women a lust for life. *Meditsinsky Sovet = Medical Council*. 2019;7:126-132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-126-132.
11. Yureneva S.V., Ilyina L.M., Yakushevskaya O.V. Menopausal hormone therapy in postmenopausal women: the quality of life today and in the long term. *Gynecology*. 2016;18(1):24-29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25736837>.
12. Kuznetsova I.V. Hormonal or non-hormonal medications in menopause? *Meditsinskij alfavit = Medical Alphabet*. 2016;2(17):6-12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28394553>.
13. Yureneva S., Moiseyev S. Evidence-based non-hormonal treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2010;19(2):69-74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23181995>.
14. Maki P.M. Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015;(82):288-290. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.023.
15. Ghazanfarpour M., Sadeghi R. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and metaanalysis. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015;5(6):498-511. doi: 10.22038/ajp.2015.4468.
16. Luis A., Domingues F. & Pereira L. Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric*. 2018;21(5):446-453. doi: 10.1080/13697137.2018.1501673.
17. Balan V.E., Rafalian I.V., Levkovich E.A., Orlova S.A., Grigoreva D.V. Specific features of long-term use of phytoestrogens to treat patients with climacteric syndrome. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(5):58-62. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskiy-vestnik-akushera-ginekologa/2013/5/031726-61222013513>.

## Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: yukushox83@mail.ru

## Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Gynaecological Endocrinology Department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: yukushox83@mail.ru