

## Возможности применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома

**О.В. Якушевская**, ORCID: 0000-0002-7430-1207, e-mail: aluckyone777@gmail.com

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

### Резюме

В цивилизованном мире существует дилемма, как относиться к старению – воспринимать его как естественный процесс, характерный для любого живого организма, или же возвести в ранг заболевания, чтобы попытаться разработать методы лечения. Возрастные изменения у женщины начинаются примерно с 40 лет и соотносятся с различными гормональными перестройками. Довольно часто данный этап в жизни представительниц прекрасного пола не остается незамеченным, вносит досадные коррективы в образ жизни с необходимостью менять устоявшиеся привычки и правила. Интересно, что в эпоху информационных технологий женщины не всегда достаточно осведомлены об основных возрастных метаморфозах в собственном организме. Первостепенная задача клиницистов – своевременно раскрыть секреты женского здоровья и помочь адаптироваться к предстоящим переменам.

Колебания гормонального статуса отмечаются в течение всей жизни женщины. Вопреки распространенному среди женщин ошибочному мнению, отождествлять климакс со старостью совершенно некорректно, т. к. гормональная функция у женщин начинает угасать задолго до начала истинного старения. Климакс – это многоэтапный период жизни, в течение которого все системы женского организма приспособляются к новым условиям дефицита эстрогенов.

В терапии климактерических расстройств применяют гормональную терапию синтетическими аналогами женских половых гормонов. Истинным протективным влиянием в отношении метаболических расстройств, остеопороза, сердечно-сосудистых осложнений, когнитивных нарушений обладают только препараты биоидентичных гормонов. Согласно клиническим рекомендациям, подходы к лечению климактерических 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.

Клиницисты не должны забывать о ситуациях, когда имеются ограничения или противопоказания к применению МГТ. Наличие абсолютных и относительных противопоказаний к МГТ, а также широко распространенная в нашей стране гормонофобия у женщин подвели к разработке альтернативных методов лечения менопаузальных расстройств.

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

**Для цитирования:** Якушевская О.В. Возможности применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома. *Медицинский совет*. 2020;(13):99–104. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-99-104.

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

## Possibilities of using phytoestrogens in the treatment of menopausal syndrome

**Oksana V. Yakushevskaya**, ORCID: 0000-0002-7430-1207, e-mail: aluckyone777@gmail.com

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia

### Abstract

In the civilized world, there is a dilemma on how to relate to aging – to perceive it as a natural process characteristic of any living organism or to elevate it to the rank of a disease in order to try to develop methods of “treatment”. Age-related changes in a woman begin at about 40 years old and are associated with various hormonal changes. Often this stage in the life of the fair sex does not go unnoticed, it makes unpleasant corrections to the lifestyle with the need to change established habits and rules. Interestingly, in the era of information technology, women are not always sufficiently informed about the main age-related changes in their own body. The primary task of clinicians is to timely reveal the secrets of women’s health and help them adapt to the upcoming changes.

Fluctuations in hormonal status are observed throughout a woman’s life. Contrary to the common misconception among women, it is completely incorrect to identify menopause with old age, because the hormonal function in women begins to fade long before the true aging. Climax is a multistage period of life, during which all systems of the female body adapt to the new conditions of estrogen deficiency.

In the treatment of climacteric disorders hormonal therapy with synthetic analogues of female sex hormones is used. Only preparations of bioidentical hormones have a real protective effect on metabolic disorders, osteoporosis, cardiovascular complications, cognitive disorders. According to clinical recommendations, approaches to the treatment of menopausal disorders should be clearly customized to the identified risks and expected benefits. Choosing the optimal composition and regime of MHT allows to increase efficiency and minimize possible risks. Clinicians should not forget about situations where there are restrictions or contraindications to the use of MHT. The presence of absolute and relative contraindications to MHT, as well as widespread hormoneophobia in our country in women have led to the development of alternative methods of treatment of menopausal disorders.

**Keywords:** menopause, climacteric syndrome, vasomotor symptoms (VMS), phytoestrogens, isoflavones, menopausal hormone therapy (MHT), red clover extract

**For citation:** Yakushevskaya O.V. Possibilities of using phytoestrogens in the treatment of menopausal syndrome. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):99–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-99-104.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее время в цивилизованном обществе статус женщины претерпел существенные изменения. Возросла роль представительниц прекрасного пола в политической жизни страны, государственном и общественном управлении, во всех отраслях экономики, культуры и науки, образовании, здравоохранении и спорте. Женщины активно заявляют о себе во многих сферах деятельности. Однако полноценная реализация женщин сопряжена с потребностью регулярно соблюдать определенные регламенты собственной жизни, которые касаются сбалансированного питания, достаточной физической активности, поддержания психологического и интеллектуального статуса и т. д. Возрастные гормональные перестройки, накопленные соматические расстройства способствуют снижению активности и, соответственно, ухудшают качество жизни.

Если говорить об изменении гормонального статуса, то его колебания отмечаются в течение всей жизни женщины. Однако основной их принцип касается постепенного снижения, а затем и прекращения функции яичников. Инволюция репродуктивной системы – это естественный физиологический этап жизни каждой женщины, который сопровождается целым каскадом гормональных перестроек. Вопреки распространенному среди женщин ошибочному мнению, отождествлять климакс со старостью совершенно некорректно, т. к. гормональная функция у женщин начинает угасать задолго до начала истинного старения. Климакс – это многоэтапный период жизни, в течение которого все системы женского организма приспосабливаются к новым условиям дефицита эстрогенов.

Широкая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER- $\alpha$ , - $\beta$ ) в клетках-мишенях репродуктивных и нерепродуктивных органов объясняет многогранные интерференционные влияния эстрогенов [1]. Соответственно, состояние гипоестрогении может манифестировать целой палитрой клинических проявлений. Понимание особенностей течения климактерического периода позволяет персонализированно решать общесоматические проблемы пациенток.

## ОСОБЕННОСТИ ИНВОЛЮЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ

Согласно проведенным эпидемиологическим и клиническим исследованиям, процесс старения репродуктивной системы (РС), несмотря на влияние демографических факторов, образа жизни и индекса массы тела (ИМТ), проходит по четко очерченной и предсказуемой схеме. Особое внимание клиницистами уделяется менопаузальному переходу (МП). В соответствии с системой критериев оценки старения РС (STRAW + 10 – Stages of Reproductive Aging Workshop), термин «МП» относится к промежутку времени, когда на фоне гормональных инверсий происходят нарушения менструального цикла (МЦ), начиная с изменения его продолжительности и

заканчивая последней менструацией. МП и перименопауза являются взаимозаменяемыми терминами. Именно в период МП появляются первые симптомы дефицита эстрогенов и отмечается рост сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Таким образом, критерии STRAW + 0 основаны на оценке МЦ. Ряд клинических ситуаций, связанных с нарушением МЦ (синдром поликистозных яичников, преждевременная недостаточность яичников, гистерэктомия и абляция эндометрия, химиотерапия в анамнезе), не предусматривают использования данных критериев. Для точной идентификации стадии старения РС определения половых гормонов в сыворотке крови не требуется, что в целом имеет ограниченную клиническую значимость [2].

К первоначальным проявлениям МП прежде всего относят вазомоторные симптомы (ВМС), которые чаще всего регистрируются в период 2-летнего окна непосредственно до и после последней менструации. У части женщин могут начинаться задолго (за 10 лет) до менопаузы и продолжаться в течение длительного периода. Результаты популяционного перекрестного исследования ( $n = 1\ 548$ ) продемонстрировали самую высокую распространенность ВМС (39,2%) в возрасте 65–69 лет. На фоне дефицита эстрогенов женщины нередко дополнительно предъявляют жалобы на ночную потливость, перепады настроения, сухость во влагалище, сексуальные (снижение либидо) и когнитивные нарушения, астению, нарушения сна [3].

Согласно основному постулату медицины климактерия, длительный дефицит эстрогенов ассоциирован со снижением продолжительности жизни в основном за счет метаболических нарушений и ССЗ [4]. В постменопаузе в условиях гипоестрогении продолжают прогрессировать остеопороз, когнитивные и метаболические нарушения, урогенитальная атрофия. Относительная гиперандрогения в пери- и постменопаузе способствует формированию таких метаболических нарушений, как дислипидемия, 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 адипоцитов жировой ткани. Все вышеперечисленное в целом приводит к увеличению кардиометаболических рисков [5].

До недавнего времени считалось, что ВМС – это просто дискомфортные ощущения в период климактерия. Однако ряд проведенных исследований побудили пересмотреть идеологию патогенеза ВМС и рассмотреть их в качестве предвестников целого ряда нежелательных сердечно-сосудистых событий [5].

В исследовании, посвященном проблемам климактерия SWAN (Study of Women's Health Across the Nation), больше половины участниц (60–80%) испытывали ВМС. Причем основная часть женщин отметили появление ВМС задолго до изменений менструального цикла. У некото-

рых женщин ВМС продолжались в течение нескольких лет в постменопаузальном периоде (в среднем 7,4 года). В работе ВМС были ассоциированы с рисками развития ССЗ, остеопороза и когнитивных расстройств. Практически у всех женщин с приливами регистрировали эндотелиальную дисфункцию, более низкую ригидность сосудистой стенки, признаки кальцификации аорты и утолщение интимы-медиа сосудов. Считается, что к эндотелиальной дисфункции предрасполагает окислительный стресс, воспаление сосудистой стенки и дефект работы системы NO (оксид азота) как вазодилататора. Максимальный риск ВМС имеют женщины с преждевременной и индуцированной менопаузой. У данной когорты пациенток симптомы дефицита эстрогенов характеризовались более тяжелым и прогрессивным течением. Особенно частые и тяжелые приливы сочетались с увеличением уровня активатора тканевого плазминогена (tPA-ag) и VII фактора свертывания крови [6].

В исследовании J. Silveira была получена обратная корреляция между интенсивностью приливов и постреактивной гипертермией в группах женщин в постменопаузе сроком > 10 и < 10 лет. В обеих группах отмечалась взаимосвязь ВМС с эндотелиальной дисфункцией и более высоким систолическим/диастолическим артериальным давлением (АД). Однако частота приливов не зависела от значений АД. Не секрет, что дисфункция эндотелия предрасполагает к атеросклерозу, высокому риску инфаркта миокарда и инсульта, а последние являются основной причиной смерти в постменопаузе [7].

У женщин, испытывающих ВМС, чаще регистрируются метаболические нарушения (высокие значения ИМТ, уровни 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 низкую ригидность сосудистой стенки по сравнению с теми, у кого указанные симптомы отмечались в более поздний период или отсутствовали вообще (p = 0,038) [9].

ВМС ухудшают качество жизни, нарушают сон, негативно сказываются на настроении и социальной адаптации. При отсутствии своевременной фармакологической коррекции климактерических расстройств пациентки вынуждены чаще обращаться за помощью к смежным специалистам с увеличением расходов на медицинское обслуживание, а также появляется вероятность потери рабочего места из-за снижения работоспособности [10].

## ГОРМОНАЛЬНАЯ И НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Патогенетически обоснованной терапией климактерических расстройств является применение гормональной терапии синтетическими аналогами женских половых гормонов. Согласно клиническим рекомендациям, подходы к лечению климактерических 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 [11].

Клиницисты не должны забывать о ситуациях, когда имеются ограничения или противопоказания к применению 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. 1) [11, 12].

● **Таблица 1.** Противопоказания для назначения МГТ  
● **Table 1.** 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 тромбоземболия	Венозная тромбоземболия в анамнезе
Аллергическая реакция к компонентам МГТ	Желчнокаменная болезнь
Кожная порфирия	Эпилепсия
Менингиома	Рак яичников в анамнезе

В качестве препаратов, используемых для альтернативной коррекции климактерических расстройств, широкую популярность приобрели фитоэстрогены, содержащиеся в красном клевере. Красный клевер на сегодняшний день – единственный в природе источник сразу 4 изофлавонов (биоканин А (Biochanin A), формонетин (Formononetin), дайдзеин (Daidzein), генистеин (Genistein)) с наибольшей концентрацией. При сравнительной оценке эстрогенной активности изофлавонов среди средств на основе красного клевера, сои и цимицифуги наибольшую среднюю активность (медиана) показали препараты на основе красного клевера (табл. 2). Примером такой добавки могут быть капсулы Феминал, содержащие 40 мг сухого экстракта красного клевера. Стоит отметить, что, согласно данным исследований, цимицифуга не оказывает воздействие на эстрогеновые рецепторы [13, 14].

Суммируя данные нескольких исследований, можно отметить, что изофлавоны красного клевера демонстрируют более широкий спектр благоприятных влияний в отношении эстрогендефицитных состояний, чем препараты цимицифуги (табл. 3).

Кроме того, все четыре изофлавоновые субстанции обладают выраженным аффинитетом к эстрогеновым рецепторам  $\beta$  (ER- $\beta$ ), что может лежать в основе тканеспецифичности экстракта красного клевера [15]. Более высокое сродство к ER- $\beta$  по сравнению с ER- $\alpha$  исполь-

● **Таблица 2.** Сравнительный анализ эстрогенной активности изофлавонов различного происхождения  
 ● **Table 2.** Comparative analysis of estrogenic effect of various isoflavones

Источник	Ботаническая номенклатура	Рекомендованная суточная доза (мг)	Equ. ER- $\alpha$ (ммоль/л) Me[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Equ. ER- $\beta$ (ммоль/л) Me[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]
Красный клевер (несколько продуктов)	<i>Trifolium pratense</i>	40–80	<b>69,25 [61,1; 90,1]</b>	<b>163,05 [108,1; 167,75]</b>
Соевые бобы (несколько продуктов)	<i>Glycine max</i>	40–80	<b>1,7 [1,6; 5,15]</b>	<b>38,7 [28,8; 187,85]</b>
Цимицифуга	<i>Cimicifuga racemosa</i>	Не установлена	Нет активности	Нет активности

Примечание. Equ. – эквивалентность. Me – медиана Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub> – 1-й и 3-й квартили.

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика средств на основе красного клевера и цимицифуги  
 ● **Table 3.** Comparative characteristics of *Trifolium pratense* and *Cimicifuga racemosa*

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

зуется в качестве объяснения, почему экстракты красного клевера могут снижать риск рака молочной железы [13]. В этом же исследовании V. Beck биохимический анализ подтвердил, что изофлавоны красного клевера 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). В работе имеется указание на протективное влияние в отношении остеопороза и сердечно-сосудистой системы. Таким образом, 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. Напротив, при снижении выработки эстрогенов после установления менопаузы изофлавоны в определенной степени компенсируют это снижение посредством своего эстрогенного действия [16].

По данным ряда рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), экстракт красного клевера эффективно купирует климактерические симптомы, не увеличивая риск развития рака молочной железы и эндо-

метрия, а также сердечно-сосудистых заболеваний. Генистеин как основной изофлавоны красного клевера проявляет антиоксидантное влияние, ингибирует рост опухолевых клеток за счет своей антипролиферативной и антиангиогенной активности [11, 12].

В метаанализе 2015 г. с участием 11 РКИ была проведена оценка эффективности экстракта красного клевера. 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 при толковании результатов данного метаанализа выявлены методологические недостатки, связанные с различиями в статусе менопаузы и большой клинической гетерогенности участниц [17].

В 2017 г. в опубликованном метаанализе 12 РКИ были продемонстрированы результаты, подтверждающие благоприятный профиль влияния экстракта красного клевера на показатели липидного спектра крови. Участницы (1 284 женщины пре- и постменопаузального периода) принимали препараты, содержащие экстракт красного клевера, продолжительностью от 4 нед. до 18 мес. На фоне использования указанных 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) [18].

Для формирования собственного клинического суждения относительно эффективности фитоэстрогенов была проведена попытка объединить ряд соответствующих клинических случаев. Под наблюдением находилось 20 пациенток: 10 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 49,8 лет. Пациентки были разделены на 2 группы: 1) 15 пациенток (легкая и умеренная степень климактерических симптомов) принимали капсулы Феминал компании Jadran Galenski Laboratorij (Хорватия) по 40 мг/сут в течение 6 мес.; 2) 5 пациенток с климактерическими симптомами умеренной степени тяжести просто находились под наблюдением в течение 2 мес. Всем женщинам основной группы исследования были назначены 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 обследование (УЗИ органов малого таза, маммография). Через 2 мес. наблюдения во 2-й группе исследования у трех пациенток без терапии отмечалось сохранение прежней тяжести климактерических симптомов, у 2 – утяжеление симптомов по шкале Грина. Результаты исследований через 2 мес. наблюдения не продемонстрировали какой-либо динамики.

Через 3 мес. использования капсул Феминал в основной группе наблюдения проводилась повторная оценка менопаузальных симптомов по шкале Грина. Положительная динамика в основном касалась таких вазомоторных симптомов, как приливы жара и гипергидроз. У 8 пациенток отмечалось полное купирование, у 4 – облегчение симптомов (уменьшение баллов по шкале Грина) и у 3 – сохранение прежней тяжести менопаузальных симптомов. Через 6 мес. проводился опрос и обследование в динамике. При сопоставлении полученных данных с исходными выяснилось, что у 10 женщин отмечалось полное купирование менопаузальных симптомов (в основном исходно женщины имели легкую степень тяжести), 5 – подтвердили ощутимое облегчение симптомов. Через 6 мес. у 3 пациенток зарегистрировано улучшение показателей липидограммы (снижение триглицеридов и индекса атерогенности). По остальным результатам исследования какой-либо динамики зафиксировано не было. Все пациентки были

удовлетворены эффектом от проводимой терапии и мотивированы на продолжение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при подробном мониторинге менопаузальных расстройств на фоне использования капсул Феминал пациентки отмечали значимое сокращение или купирование вазомоторных симптомов, что повысило трудоспособность, социальную адаптацию и улучшило качество их жизни. У части женщин исходно диагностировались изменения психоэмоционального статуса (депрессия, эмоциональная лабильность, панические атаки и т. д.) и различные формы нарушения сна. При приеме изофлавонов заметных для себя изменений со стороны эмоционального статуса пациентки не фиксировали. Однако из-за сокращения количества приливов именно в ночное время суток женщины отметили улучшение качества и продолжительности сна. В работе не отслеживалось влияние изофлавонов красного клевера на состояние костной ткани, молочных желез и эндометрия.

Всемирная организация здравоохранения определяет концепцию полноценного здоровья как состояние физического, интеллектуального и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов<sup>1</sup>. Специфические проблемы здоровья женщин, связанные с прекращением репродуктивной функции, выходят за пределы репродуктивной сферы. Возрастная группа женщин России в пери- и постменопаузе многочисленна и составляет более 21 млн. Возможность иметь хорошее здоровье является одним из основополагающих элементов равенства женщины в социуме. Женщина в современном обществе приобрела совсем иной статус и призвание, у нее появились другие ценности и потребности, которые заставляют пересмотреть взгляды на ее роль в сегодняшнем мире. Сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте, предупреждение и компенсация последствий эстрогенного дефицита, системных метаболических и сосудистых нарушений, возникающих с наступлением менопаузы, являются актуальными и экономически значимыми задачами здравоохранения.



Поступила / Received 04.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 03.08.2020

Принята в печать / Accepted 25.08.2020

<sup>1</sup> Режим доступа: [http://www.who.int/topics/womens\\_health/ru/](http://www.who.int/topics/womens_health/ru/).

## Список литературы / References

1. Fuentes N., Silveyra P. Chapter Three – Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2019;116:135–170. doi: 10.1016/bb.apcsb.2019.01.001.
2. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387–395. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
3. Zeleke B.M., Bell R.J., Billah B., Davis S.R. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2016;105(1):149–155eL. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.017.
4. Ossewaarde M.E., Bots M.L., Verbeek A.L.M., Peeters P.H.M., van der Graaf Y., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T. Age at Menopause, Cause-Specific Mortality and Total Life Expectancy. *Epidemiology.* 2005;16(4):556–562. doi: 10.1097/01.ede.0000165392.35273.d4.

5. Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M., Lello S., Maffei S., Nappi R.E. 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(3):489–501. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.006.
7. Silveira J., Clapauch R., Souza M., Bouskela E. Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. *Menopause*. 2016;23(8):846–855. doi: 10.1097/GME.0000000000000641.
8. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R. et al. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157417. doi: 10.1371/journal.pone.0157417.
9. Thurston R., Johnson B., Pepine C., Shufelt C., Reis S., Kelsey S. et al. 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(10S):A1512. doi: 10.1016/S0735-1097(15)61512-1.
10. Sarrel P.M. Women, work, and menopause. *Menopause*. 2012;19(3):250–252. doi: 10.1097/gme.0b013e3182434e0c.
11. Якушевская О.В. Менопауза – новый старт в женской судьбе. *Медицинский совет*. 2019;(7):126–132. doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-126-132. Yakushevskaya O.V. The menopause – a new chapter giving women a lust for life. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(7):126–132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-126-132.
12. Якушевская О.В. Альтернативная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет*. 2019;(13):131–136. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-131-136. 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.
13. Beck V., Rohr U., Jungbauer A. Phytoestrogens Derived From Red Clover: An Alternative to Estrogen Replacement Therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;94(5):499–518. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.12.038.
14. Einer-Jensen N., Zhao J., Andersen K.P., Kristoffersen K. Cimicifuga and Melbrosia lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas*. 1996;25(2):149–153. doi: 10.1016/0378-5122(96)01052-3.
15. Maki P.M. Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015;82(3):288–290. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.023.
16. Ohmichi M., Tasaka K., Kurachi H., Murata Y. Molecular mechanism of action of Selective Estrogen Receptor Modulator in target tissues. *Endocr J*. 2005;52(2):161–167. doi: 10.1507/endocrj.52.161.
17. Ghazanfarpour M., Sadeghi R., Latifnejad Roudsari R., Mirzaei Najmabadi M., Mousavi Bazaz M., Abdolalian S., Khadivzadeh T. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed*. 2015;5(6):498–511. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/283461563\\_Effects\\_of\\_red\\_clover\\_on\\_hot\\_flash\\_and\\_circulating\\_hormone\\_concentrations\\_in\\_menopausal\\_women\\_a\\_systematic\\_review\\_and\\_meta-analysis](https://www.researchgate.net/publication/283461563_Effects_of_red_clover_on_hot_flash_and_circulating_hormone_concentrations_in_menopausal_women_a_systematic_review_and_meta-analysis).
18. Luisa A., Dominguesa 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.

#### 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: aluckyone777@gmail.com

#### Information about the author:

**Oksana V. Yakushevskaya**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: aluckyone777@gmail.com