

Негормональная коррекция климактерических расстройств

О.В. Якушевская, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

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

Резюме

Природа женщины уникальна. Приняв во внимание некоторые исторические вехи, можно отметить, что роль женщины в социуме претерпела масштабные изменения. Женщина заняла в нем уверенные позиции. Неизменной остается ее основная функция, и заключается она в деторождении и продолжении своего рода. Активность женщины согласуется с работой ее репродуктивной системы. Постепенное снижение, а затем и прекращение работы яичников в той или иной степени вносит свой вклад в жизненный порядок и здоровье представительниц прекрасного пола. Менопауза – это естественный этап жизни женщин, который, как правило, соотносится с пиком социальной самореализации. Однако в некоторых случаях гормональные изменения, характерные для данного периода, могут служить благоприятным фоном для формирования ряда патологических изменений и ухудшить качество жизни женщины. Нарастающий дефицит эстрогенов становится патогенетическим толчком для развития широкой палитры климактерических расстройств. Вазомоторные симптомы и гипергидроз являются наиболее частыми спутниками женщин в период перименопаузального перехода и ранней постменопаузы. Учитывая связь вазомоторных симптомов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, требуется их эффективная коррекция. Поддержание оптимальной активности и полноценного качества жизни пациенток должно быть целью купирования негативных проявлений дефицита эстрогенов и осложнений, связанных с ним. Компенсация дефицита эстрогенов с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ) является эталоном в решении проблем менопаузы. Однако существует ряд пациенток, имеющих противопоказания к назначению МГТ или отказывающихся по каким-либо причинам ее получать. Для данной категории пациенток предусмотрены методы коррекции рациона. Комбинации растительных экстрактов с витаминами и микроэлементами успешно применяются в клинической практике длительное время. В статье представлена информация относительно наиболее изученных фитоэстрогенов, содержащихся в сое.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, дефицит эстрогенов, перименопаузальный переход, изофлавоны сои, фитоэстрогены

Для цитирования: Якушевская О.В. Негормональная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):190–196. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-190-196>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Non-hormonal options for the relief of menopausal disorders

Oksana V. Yakushevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

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

Abstract

Woman's nature is unique. Taking into account some historical milestones, it can be noted that the role of women in society has undergone large-scale changes. The woman took a confident position in society. Its main function remains unchanged and it consists in procreation and procreation. A woman's activity is consistent with the work of her reproductive system (RS). The gradual decrease, and then the cessation of the work of the ovaries, contributes to the life order and health of the fair sex. Menopause is a natural stage in a woman's life, which corresponds to the peak of social self-realization. However, in some cases, hormonal changes characteristic of this period can serve as a favorable background for the formation of a number of pathological changes. The growing estrogen deficiency is becoming a pathogenetic impetus for the development of a wide range of climacteric disorders. Vasomotor symptoms and hyperhidrosis are the most frequent companions of women during the perimenopausal transition and early postmenopause. Maintaining optimal activity and the full quality of life of patients should be the goal of correcting the negative manifestations of estrogen deficiency and the complications associated with it. Compensating for estrogen deficiency with menopausal hormone therapy (HRT) is the benchmark for menopausal problems. However, there are a number of patients who have contraindications to prescribing HRT or who refuse to receive it for some reason. For this category of patients, alternative methods of diet correction. Combinations of plant extracts with vitamins and minerals have been successfully used in clinical practice for a long time. The article will provide information on the most studied phytoestrogens contained in soy.

Keywords: menopause, climacteric syndrome, menopausal hormone therapy (HRT), estrogen deficiency, menopausal transition, soy isoflavones, phytoestrogens

For citation: Yakushevskaya O.V. Non-hormonal options for the relief of menopausal disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):190–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-190-196>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Не существует четко определенного возраста, когда организм в целом начинает стареть. Для каждого человека процесс старения индивидуален и во многом зависит от влияния внешних факторов, генетических особенностей, соматического состояния организма и образа жизни. Старение женского организма четко согласовано с инволютивными процессами репродуктивной системы (РС), которые начинаются достаточно рано, примерно с 30 лет, достигая своей кульминации к 45–50 годам. Клиническая манифестация завершения функционирования работы яичников проявляется в первую очередь нарушением менструального цикла (укорочение цикла или задержка менструации). Истощение овариального резерва яичников и снижение их гормональной активности лежит в основе развития менопаузальных расстройств различного характера [1].

В 2001 г. группой экспертов разработаны критерии оценки стадии старения РС – States of Reproductive Aging Workshop (STRAW-1), которые в дальнейшем были дополнены и усовершенствованы. Нарушение регулярной цикличности менструаций было установлено как достоверный клинический критерий старения РС. Определение таких гормональных маркеров, как фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ) и ингибин В, а также проведение ультразвуковой оценки числа антральных фолликулов не являются обязательными для диагностики менопаузы. Согласно STRAW-1 жизнь женщины разделена на три основных периода: 1) репродуктивный, 2) менопаузальный переход, 3) постменопауза [1].

К наиболее частым спутникам менопаузального перехода и постменопаузы относят вазомоторные симптомы (ВМС). Именно приливы жара и гипергидроз (повышенная потливость) являются распространенной причиной обращения женщин к гинекологу. Примерно 87% пациенток испытывают ВМС ежедневно, а 33% женщин отмечают более 10 приливов в сутки. ВМС достигают своего пика спустя год после последней менструации (2 года постменопаузы) [1]. По некоторым данным, у ряда женщин приливы могут начинаться задолго (за 10 лет) до менопаузы и продолжаться в течение длительного периода (7,4–11,8 года) [2]. В популяционном перекрестном исследовании (n = 1 548) было показано, что распространенность ВМС у женщин в возрасте 65–69 лет составляет 39,2%. В связи с этим ВМС не следует использовать в качестве маркеров для определения стадии старения РС [2, 3]. До недавнего времени ВМС воспринимались как тягостные ощущения в период климактерия. Результаты ряда исследований позволили рассмотреть ВМС в качестве предвестников целого ряда нежелательных сердечно-сосудистых событий [4].

Классические симптомы менопаузы в виде ВМС редко встречаются изолированно. Широкий спектр менопаузальных расстройств и их степени тяжести объясняется генитальной и экстрагенитальной локализацией рецепторов к эстрогенам и прогестерону (ER и PR), а также их плотностью и степенью активности в гормонозависимых

тканях. На фоне дефицита эстрогенов могут также отмечаться перепады настроения, сухость во влагалище, сексуальные (снижение либидо) и когнитивные нарушения, астения, нарушения сна, которые относятся к ранним симптомам дефицита эстрогенов. При длительном дефиците эстрогенов развиваются поздние менопаузальные расстройства, которые носят, как правило, необратимый характер и требуют специализированного терапевтического подхода. К ним относятся атеросклероз, остеопороз, метаболический синдром, деменция [5].

Современная стратегия ведения женщин в период климактерия предусматривает проведение эффективной коррекции ранних менопаузальных расстройств, развивающихся в течение менопаузального перехода и первых лет менопаузы, и одновременно предотвращение поздних осложнений климактерического периода: остеопороза, атеросклероза, отдаленных кардиоваскулярных событий. Оптимальным методом коррекции симптомов дефицита эстрогенов является МГТ. Однако ряд противопоказаний и ограничений в отношении ее назначения, а также гормонофобия некоторых пациенток ограничивают назначение МГТ всем пациенткам, вследствие чего существует необходимость наличия альтернативных методов коррекции менопаузальных расстройств [5].

Прием комплексов растительного происхождения привлекателен для многих пациенток в связи с отсутствием свойственных для МГТ рисков. Хотя использование первых несколько уступает по эффективности МГТ [6]. Основу растительных комплексов, использующихся в климактерический период, составляют фитоэстрогены. Выделяют 7 групп фитоэстрогенов [7]:

- флавоны и их производные – изофлавоны;
- лигнаны;
- куместаны;
- тритерпеноидные и стероидные сапонины;
- фитостеролы;
- резорциновые кислотные лактоны;
- производные стильбенов.

Наиболее изучены и пользуются широкой популярностью фитоэстрогены, входящие в состав сои. Изофлавоны сои (генистеин, дайдзеин, глицитин) – это соединения, содержащиеся в основном в сое, которые способны оказывать влияние на разные системы организма. В кишечнике под влиянием микробиоты изофлавоны метаболизируются в активные формы. Поэтому микробный пейзаж кишечника играет ключевую роль в эффективности фитоэстрогенов [8, 9]. По некоторым данным, 50% азиатских женщин и 25% женщин других национальностей являются носителями специфической (экволпродуцирующей) кишечной микрофлоры, способствующей превращению дайдзеина в эквол [10]. Эквол обладает более выраженной эстрогенной и антиоксидантной активностью, чем другие метаболиты. Его антиоксидантная активность проявлена в большей степени, чем у витаминов С или Е [11–15].

Специфическое влияние изофлавонов сои на клетки-мишени осуществляется на молекулярном уровне. Эстрогенная активность у фитоэстрогенов ниже, чем

у эстрадиола. Однако аффинность изофлавонов к эстрогеновым рецепторам (ER) типа β (ER- β проводят регуляторные сигналы) в пять раз выше, чем к ER- α типа (ER- α проводят сигналы роста тканей), в отличие от эстрадиола, аффинность которого к обоим типам рецепторов примерно одинакова [16].

Изофлавоны обладают слабым агонистическим (эстрогенным) и антагонистическим (антиэстрогенным) действием в зависимости от уровня эндогенных эстрогенов в организме. Проявляя минимальную эстрогенную активность и конкурируя с более мощными эндогенными эстрогенами за рецепторы, фитоэстрогены уменьшают общую эстрогенную нагрузку на организм, тем самым оказывают антиэстрогенное действие. И наоборот, при снижении выработки эстрогенов после установления менопаузы изофлавоны в определенной степени компенсируют это снижение посредством своего эстрогенного действия. Антиэстрогенная активность изофлавонов основана также на их возможности подавлять активность ароматазы и действие ферментов цитохрома P450, которые конвертируют андрогены в эстрогены. Повышенные уровни фермента цитохрома P450 ассоциированы с риском рака молочной железы и надпочечников [17]. Особенности действия фитоэстрогенов позволили отнести их к разряду природных селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов [18].

Имеются данные, позволяющие предположить, что изофлавоны улучшают гликемический профиль и способствуют снижению веса. Изофлавоны взаимодействуют с ядерными рецепторами, активируемыми пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR) – мишенью антидиабетических препаратов. Тип рецепторов PPAR- α регулирует гены, ответственные за процессы окисления жирных кислот и воспаление сосудистой стенки. Тип рецепторов PPAR- β регулирует гены, вовлеченные в липидный метаболизм. Тип рецепторов PPAR- γ регулирует адипогенез, чувствительность тканей к инсулину и глюконеогенез [19–21].

Диетические добавки, продукты питания, содержащие сою, в последнее время стали достаточно популярными. Идея их использования при менопаузальных расстройствах основана на меньшей частоте вазомоторных симптомов у женщин, традиционное питание которых предусматривает потребление сои до 200 мг в день. В одном из исследований минимальная частота приливов регистрировалась у женщин Сингапура (14%), Японии (15%) и Китая (18%). Максимальная – у европейских женщин (70–80%), редко употребляющих в питании сою. Результаты ряда эпидемиологических исследований подтвердили, что среди женщин Китая, Японии, Филиппин реже встречаются заболевания, возникающие из-за дефицита эстрогенов, в частности сердечно-сосудистые и остеопороз [22].

В ряде исследований у женщин в постменопаузе, регулярно употребляющих в пищу сою, были отмечены более высокие значения минеральной плотности костной ткани [7, 23].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивался эффект 3-месячной диеты, содержащей соевые добавки (основ-

ная группа употребляла 40 г соевых добавок в день) у женщин постменопаузального периода в сравнении с плацебо. Результаты исследования продемонстрировали эффективное купирование вазомоторных симптомов именно в основной группе [24].

При использовании обогащенных продуктов, содержащих сою, невозможно точно определить количество поступающих в организм фитоэстрогенов. Поэтому в настоящее время более целесообразно применение БАД, содержащих фитоэстрогены в строго дозированной форме [25].

Как показал метаанализ 10 РКИ, изофлавоны сои могут эффективно купировать климактерические симптомы, не увеличивая риск развития рака молочной железы и матки, а также сердечно-сосудистых заболеваний ($p < 0,005$). Механизм действия фитоэстрогенов на вазомоторные симптомы до конца не изучен. Вероятно, он объясняется воздействием изофлавонов на ER-рецепторы головного мозга [26].

F. Cancellieri et al., используя индекс менопаузы Купермана, обнаружили, что ежедневный прием растительных добавок, содержащих 72 мг изофлавонов сои в течение 6 мес., сопровождается значительным уменьшением частоты и выраженности приливов [27].

Другое небольшое проспективное исследование 51 здоровой женщины в постменопаузе также обнаружило снижение частоты и тяжести приливов (по пятибалльной шкале самооценки) на 57% на фоне приема 60 мг изофлавонов ежедневно в течение 12 нед. [28].

Отечественными коллегами были проанализированы эффективность изофлавонов сои при климактерическом синдроме (в течение 2 мес.) и возможное их влияние на миому матки у 30 пациенток в постменопаузе. На фоне проводимого лечения у 13,3% женщин в конце наблюдения отмечалось полное купирование вазомоторных симптомов, у 23,3% – уменьшение их степени тяжести. У всех пациенток по данным ультразвукового исследования органов малого таза толщина эндометрия находилась в диапазоне 2–4 мм и не было установлено роста миоматозных узлов за период наблюдения [29].

Помимо влияния на нейровегетативные симптомы климакса, изофлавоны сои уменьшают уровень общего холестерина в сыворотке крови, способствуют снижению уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности и повышают уровень липопротеидов высокой плотности, к тому же ряд исследований продемонстрировал антитромботический эффект данных соединений [30, 31].

Данные о положительном влиянии фитоэстрогенов на уровень липопротеидов, функцию эндотелия и артериальное давление предполагают возможность их использования в качестве средства первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Нежелательные эффекты регистрируются достаточно редко, и фитотерапия может считаться относительно безопасным методом коррекции симптомов климакса [32, 33].

Поскольку изофлавоны сои обладают как антиэстрогенными, так и эстрогеноподобными свойствами, вопрос о том, стоит ли пациенткам с эстроген-зависимым раком молочной железы или со склонностью к образованию

опухолей молочной железы рекомендовать изменение рациона в сторону большего содержания сои, остается дискуссионным [34, 35]. При этом ряд исследователей считает, что генистеин и дайдзеин способны воссоздать нормальный шаблон метилирования ДНК в генах-онкосупрессорах BRCA1 и BRCA2 и восстановить их активность у пациенток с выявленным раком молочной железы [36]. В настоящее время принципы клинических руководств по ведению пациенток, перенесших РМЖ в анамнезе, гласят, что, учитывая иммуногистохимические особенности опухоли, негормональные методы лечения являются приоритетными инструментами в борьбе с менопаузальными расстройствами. Многосторонний подход к решению проблем сложного периода женщины

и назначение комплексной терапии могут послужить залогом эффективной фармакотерапии.

Среди комплексов, содержащих фитоэстрогены, можно отметить Эстровэл®. Уникальность данной биологически активной добавки состоит в том, что она является многокомпонентной и содержит растительные экстракты в комплексе с витаминами и микроэлементами: экстракт семян сои (содержит фитоэстрогены в виде изофлавонов); экстракт семян гриффонии (содержит L-5-гидрокситриптофан); экстракт корневища с корнями диоскореи (содержит фитоэстроген диосгенин); экстракт плодов витекса священного (содержит гликозид аукубин); индол-3-карбинол. Каждый компонент имеет свой вектор влияния (табл.).

● **Таблица.** Состав негормонального комплекса Эстровэл®*

● **Table.** Composition of the non-hormonal complex Estrovel®*

Компонент	Влияние (по данным инструкции БАД Эстровэл® и других источников)	Количество	% от нормы потребления
Фитоэстрогены в виде изофлавонов (в составе экстракта семян сои)	Фитоэстрогены представляют собой вещества растительного происхождения, по действию близкие к эстрогену, оказывают эстрогеноподобное действие при недостатке собственных гормонов и компенсируют негативные эффекты эстрогенов при их избытке. Способствуют снижению частоты приливов, потливости, головных болей и других климактерических симптомов. Способствуют обновлению, восстановлению и укреплению костной ткани. Обладают антиоксидантным, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Подавляют агрегацию тромбоцитов, способствуя профилактике сердечно-сосудистой патологии [26, 27, 29–31]	Не менее 25 мг	50% **
Витамин В6 (Пиридоксин)	Улучшает синтез эндорфинов – естественных стимуляторов настроения и эмоций, оказывая благоприятное воздействие на симптомы климакса	2 мг	100% **
Витамин Е (Токоферол)	Обладает мощным антиоксидантным действием. Устраняет симптомы вагинальной сухости, улучшает состояние кожи, волос, ногтей	15 мг	150% **
Витамин К1	Участвует в процессах кроветворения, обладает кровоостанавливающим свойством. Играет важную роль в формировании и восстановлении костей. Усиливая синтез белка костной ткани остеокальцина, способствует предупреждению остеопороза у женщин в менопаузе [42]	16 мкг	50% ***
Витамин В9 (Фолиевая кислота)	Необходим для процесса кроветворения. Способствует ослаблению симптомов климакса	200 мкг	100% **
L-5-гидрокситриптофан (в составе экстракта семян гриффонии)	Аминокислота, является промежуточным продуктом в синтезе серотонина. Совместно с витамином В6 увеличивает синтез эндорфинов, отвечающих за снижение восприятия боли	60 мг	20% ***
Индол-3-карбинол	Относится к классу индолов – биологически активных веществ растительного происхождения с противоопухолевым действием. Способствует нормализации метаболизма эстрогенов, блокирует пути стимуляции патологической пролиферации. Обладает способностью вызывать избирательную гибель измененных клеток с аномально высокой пролиферативной активностью [41]	25 мг	50% ***
Бор	Способствует усилению действия фитоэстрогенов. Необходим для поддержания здорового состояния костей, улучшает абсорбцию кальция [43]	1 мг	50% ***
Диосгенин (в составе экстракта диоскореи – ямса китайского)	Фитоэстроген, предшественник прогестерона. Нормализует дисбаланс гормонов при климаксе. Обладает спазмолитическим и вазодилатирующим эффектом [37, 38]	Не менее 8 мг	-
Аукубин (в составе экстракта плодов витекса священного)	Относится к классу иридоидных гликозидов. Нормализует уровень прогестерона. Уменьшает раздражительность, нервозность, болезненность молочных желез [39, 40]	Не менее 240 мг	-

* БАД Эстровэл®. Инструкция по применению; ** % от рекомендуемого суточного потребления; *** % от адекватного уровня потребления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С одной стороны, менопауза – это естественное событие в жизни женщины, с другой – является периодом, когда проблемы соматического здоровья приобретают необратимый характер. Поэтому внимательное отношение к женскому здоровью позволяет оптимально поддерживать качество жизни и физическую активность. Альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств расширяют возможности коррекции образа жизни. Широкая популярность использования изофлаво-

нов сои с целью уменьшения менопаузальных расстройств базируется на внушительной доказательной базе, фармакологической рентабельности и, конечно же, на предпочтениях самих женщин. Дополнительные компоненты комплексов на основе изофлавонов сои в виде витаминов и микроэлементов позволяют осуществлять многосторонний подход к решению проблем столь непростого периода жизни женщин.



Поступила / Received 29.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2021

Принята в печать / Accepted 16.12.2021

Список литературы

- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1568. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>.
- Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B.; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531–539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.
- Zeleeke B., Bell R., Billah B., Davis S. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2016;105:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.017>.
- 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. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy *Climacteric.* 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- Якушевская О.В. Возможности применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома. *Медицинский совет.* 2020;(13):99–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-99-104>.
- Якушевская О.В. Менопаузальные расстройства: эффективные пути коррекции. М.; 2017. 50 с. Режим доступа: <https://menopace.ru/static/core/pdf/1%20%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%83%D0%B7%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B8%20%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0%20%D1%8D%D1%84%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BF%D1%83%D1%82%D0%B8%20%D0%BA%D0%BE%D1%80%D1%80%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf>.
- Kolátorová L., Lapčík O., Stárka L. Phytoestrogens and the intestinal microbiome. *Physiol Res.* 2018;67:401–408. <https://doi.org/10.33549/physiol-res.934022>.
- Landete J.M., Gaya P., Rodríguez E., Langa S., Peirotén A., Medina M., Arqués J.L. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5939818. <https://doi.org/10.1155/2017/5939818>.
- Choi E.J., Kim G.H. The antioxidant activity of daidzein metabolites, Odesmethylanolensin and equol, in HepG2 cells. *Mol Med Rep.* 2014;9(1):328–332. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1752>.
- Wei X.J., Wu J., Ni Y.D., Lu L.Z., Zhao R.Q. Antioxidant effect of a phytoestrogen equol on cultured muscle cells of embryonic broilers. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2011;47(10):735–741. <https://doi.org/10.1007/s11626-011-9464-x>.
- Mayo B., Vázquez L., Flórez A. B. Equol: A Bacterial Metabolite from The Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. *Nutrients.* 2019;11(9):2231. <https://doi.org/10.3390/nu11092231>.
- Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules.* 2019;24(6):1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>.
- Setchell K.D.R. The history and basic science development of soy isoflavones. *Menopause.* 2017;24(12):1338–1350. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001018>.
- Alfa H.H., Arroyo R.R.J. Over 3 decades of research on dietary flavonoid antioxidants and cancer prevention: What have we achieved? *Phytochem Rev.* 2019;18:989–1004. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09632-0>.
- Desmawati D., Sulastri D. Phytoestrogens and their health effect. Open Access Maced. *J Med Sci.* 2019;7(3):495–499. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834024>.
- Poluzzi E., Piccinni C., Raschi E., Rampa A. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Current Medicinal Chemistry.* 2014;21(4):417–436. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660297>.
- Ohmichi M., Tasaka K. Molecular mechanism of action of Selective Estrogen Receptor Modulator in target tissues. *J Endocr.* 2005;52(2):161–167. <https://doi.org/10.1507/endocrj.52.161>.
- Jungbauer A., Medjakovic S. Phytoestrogens and the metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:277–289. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.009>.
- Kuryłowicz A., Cakala-Jakimowicz M., Puzianowska-Kuźnicka M. Targeting abdominal obesity and its complications with dietary phytoestrogens. *Nutrients.* 2020;12(2):582. <https://doi.org/10.3390/nu12020582>.
- Mueller M., Jungbauer A. Red clover extract: A putative source for simultaneous treatment of menopausal disorders and the metabolic syndrome. *Menopause.* 2008;15(6):1120–1131. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31817062ce>.
- Зайдиева Я.З. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017;(12):873–878. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyternativnaya_terapiya_menopauzalnyh_rasstroystv_u_ghenschin_v_klimakterii.
- Squadrito F. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Med.* 2003;114:470–476. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00059-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00059-7).
- Squadrito F. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2002;163(2):339–347. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00013-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00013-8).
- Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. Информационный бюллетень. М.: Status praesens profimedia; 2014. 19 с.
- Chen M.-N., Lin C.-C., Liu C.-F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic Review. *Climacteric.* 2015;18:260–269. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966241>.
- Cancellieri F., De Leo V., Genazzani A.D., Nappi C., Parenti G.L., Polatti F. et al. Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts. *Maturitas.* 2007;56(3):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.07.001>.
- Cheng G., Wilczek B., Warner M., Gustafsson J.-A., Landgren B.M. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause.* 2007;14:468–473. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802cc7d0>.
- Ярмолинская М.И., Тарасова М.А. Эффективность фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома у женщин с миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009;58(1):71–77. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fitoestrogenov-v-lechenii-klimaktericheskogo-sindroma>.
- Kaari C., Haidar M.A., Soares Jr. J.M., Nunes M.G., de Azevedo Quadros L.G., Kemp C. et al. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas.* 2006;53(1):49–58. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.02.009>.
- Blumenthal M. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs.* Newton, MA: Integrative Medicine Communications; 2003.
- Кузнецова И.В. Фитоэстрогены в лечении климактерических расстройств. *Гинекология.* 2012;14(6):20–23. Режим доступа: <https://medi.ru/info/77550>.
- Unfer V., Casini M.L., Costabile L., Mignosa M., Gerli S., Di Renzo G.C. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a rand-

- omized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82:145–148. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.041>.
34. Jargin S.V. Soy and phytoestrogens: possible side effects. *Ger Med Sci*. 2014;12:18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587246>.
 35. Bilal I., Chowdhury A., Davidson J., Whitehead S. Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. *World J Clin Oncol*. 2014;5(4):705–712. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.705>.
 36. Смирнова Т.В., Бриль Ю.А. Фитоэстрогены и онкопрофилактика. Протективное действие изофлавонов на молочную железу. Информационный бюллетень. М.: Status praesens profmedia; 2016, с. 1–13. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/fitoestrogeny-i-onkoprofilaktika>.
 37. Zeng M., Zhang L., Li M., Zhang B. Estrogenic Effects of the Extracts from the Chinese Yam (*Dioscorea oppositifolia* Thunb.) and Its Effective Compounds in Vitro and in Vivo. *Molecules*. 2018;23(2):11. <https://doi.org/10.3390/molecules23020011>.
 38. Кузнецова И.В., Войченко Н.А., Кириллова М.Ю. Качество жизни и кардиоваскулярный риск у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. *Медицинский алфавит*. 2020;(4):39–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-39-45>.
 39. Kargozar R., Azizi H., Salari R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. *Electron Physician*. 2017;9(11):5826–5833. <https://doi.org/10.19082/5826>.
 40. Высоцкая И.В., Летягин В.П. Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе Vitex agnus-castus. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;13(1):14–19. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19>.
 41. Emamzadeh F., Word B., Cotton E., Hawkins A. Modulation of Estrogen alpha and Progesterone Receptors in Triple Negative Breast Cancer Cell Lines: The Effects of Vorinostat and Indole-3-Carbinol In Vitro. *Anticancer Res*. 2020;40(7):3669–3683. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14356>.
 42. Fusaro M., Gallieni M., Rizzo M.A., Stucchi A. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):789–799. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0783>.
 43. Ali F., Hosmane N.S., Zhu Y. Boron Chemistry for Medical Applications. *Molecules*. 2020;25(4):828. <https://doi.org/10.3390/molecules25040828>.
 1. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–1568. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>.
 2. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B.; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.
 3. Zeleke B., Bell R., Billah B., Davis S. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2016;105:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.017>.
 4. 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. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>.
 5. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
 6. Yakushevskaya O.V. Possibilities of using phytoestrogens in the treatment of menopausal syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):99–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-99-104>.
 7. Yakushevskaya O.V. *Menopausal disorders: effective ways of correction*. Moscow; 2017. 50 p. (In Russ.) Available at: <https://menopace.ru/static/core/pdf/1%20%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%83%D0%B7%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B8%20%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0%20%D1%8D%D1%84%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BF%D1%83%D1%82%D0%B8%20%D0%BA%D0%BE%D1%80%D1%80%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf>.
 8. Kolátorová L., Lapčík O., Stárka L. Phytoestrogens and the intestinal microbiome. *Physiol Res*. 2018;67:401–408. <https://doi.org/10.33549/physiol-res.934022>.
 9. Landete J.M., Gaya P., Rodríguez E., Langa S., Peirotén A., Medina M., Arqués J.L. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5939818. <https://doi.org/10.1155/2017/5939818>.
 10. Choi E.J., Kim G.H. The antioxidant activity of daidzein metabolites, Odesmethylangolensin and equol, in HepG2 cells. *Mol Med Rep*. 2014;9(1):328–332. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1752>.
 11. Wei X.J., Wu J., Ni Y.D., Lu L.Z., Zhao R.Q. Antioxidant effect of a phytoestrogen equol on cultured muscle cells of embryonic broilers. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2011;47(10):735–741. <https://doi.org/10.1007/s11626-011-9464-x>.
 12. Mayo B., Vázquez L., Flórez A. B. Equol: A Bacterial Metabolite from The Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. *Nutrients*. 2019;11(9):2231. <https://doi.org/10.3390/nu11092231>.
 13. Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules*. 2019;24(6):1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>.
 14. Setchell K.D.R. The history and basic science development of soy isoflavones. *Menopause*. 2017;24(12):1338–1350. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001018>.
 15. Alfa H.H., Arroyo R.R.J. Over 3 decades of research on dietary flavonoid antioxidants and cancer prevention: What have we achieved? *Phytochem Rev*. 2019;18:989–1004. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09632-0>.
 16. Desmawati D., Sulastri D. Phytoestrogens and their health effect. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(3):495–499. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834024>.
 17. Poluzzi E., Piccinni C., Raschi E., Rampa A. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Current Medicinal Chemistry*. 2014;21(4):417–436. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660297>.
 18. Ohmichi M., Tasaka K. Molecular mechanism of action of Selective Estrogen Receptor Modulator in target tissues. *J Endocr*. 2005;52(2):161–167. <https://doi.org/10.1507/endocrj.52.161>.
 19. Jungbauer A., Medjakovic S. Phytoestrogens and the metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;139:277–289. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2012.12.009>.
 20. Kuryłowicz A., Cakata-Jakimowicz M., Puzianowska-Kuźnicka M. Targeting abdominal obesity and its complications with dietary phytoestrogens. *Nutrients*. 2020;12(2):582. <https://doi.org/10.3390/nu12020582>.
 21. Mueller M., Jungbauer A. Red clover extract: A putative source for simultaneous treatment of menopausal disorders and the metabolic syndrome. *Menopause*. 2008;15(6):1120–1131. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31817062ce>.
 22. Zaydieva Y.Z. Alternative therapy of menopausal disorders in women of climacterical age (literature review). *RMJ. Woman and Child Health*. 2017;(12):873–878. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyternativnaya_terapiya_menopauzalnykh_rasstroystv_u_gshenschin_v_klimakterii.
 23. Squadrito F. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Med*. 2003;114:470–476. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00059-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00059-7).
 24. Squadrito F. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2002;163(2):339–347. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00013-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00013-8).
 25. Khamoshina M.B., Bril' Yu.A. *Menopausal disorders: therapeutic approach variability*. News Bulletin. Moscow: Status praesens profmedia; 2014. 19 p. (In Russ.)
 26. Chen M.-N., Lin C.-C., Liu C.-F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic Review. *Climacteric*. 2015;18:260–269. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966241>.
 27. Cancellieri F., De Leo V., Genazzani A.D., Nappi C., Parenti G.L., Polatti F. et al. Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts. *Maturitas*. 2007;56(3):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.07.001>.
 28. Cheng G., Wilczek B., Warner M., Gustafsson J.-A., Landgren B.M. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause*. 2007;14:468–473. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802cc7d0>.
 29. Yarmolinskaya M.I., Tarasova M.A. Effectiveness of phytoestrogens implementation in treatment of climacteric syndrome in women with uterine myoma. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;58(1):71–77. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fitoestrogenov-v-lechenii-klimaktericheskogo-sindroma>.
 30. Kaari C., Haidar M.A., Soares Jr. J.M., Nunes M.G., de Azevedo Quadros L.G., Kemp C. et al. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas*. 2006;53(1):49–58. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.02.009>.

31. Blumenthal M. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. Newton, MA: Integrative Medicine Communications; 2003.
32. Kuznetsova I.V. Phytoestrogens in treatment of menopausal disorders. *Gynecology*. 2012;14(6):20–23. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/7750>.
33. Unfer V., Casini M.L., Costabile L., Mignosa M., Gerli S., Di Renzo G.C. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82:145–148. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.041>.
34. Jargin S.V. Soy and phytoestrogens: possible side effects. *Ger Med Sci*. 2014;12:18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587246>.
35. Bilal I., Chowdhury A., Davidson J., Whitehead S. Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. *World J Clin Oncol*. 2014;5(4):705–712. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.705>.
36. Smirnova T.V., Bril' Yu.A. *Phytoestrogens and cancer prevention. The protective effect of isoflavones on the mammary gland. News bulletin*. Moscow: Status praesens profmedia; 2016, pp. 1–13. (In Russ.) Available at: <https://old.praesens.ru/fitoestrogeny-i-onkoprofilaktika>.
37. Zeng M., Zhang L., Li M., Zhang B. Estrogenic Effects of the Extracts from the Chinese Yam (*Dioscorea oppositifolia* Thunb.) and Its Effective Compounds in Vitro and in Vivo. *Molecules*. 2018;23(2):11. <https://doi.org/10.3390/molecules23020011>.
38. Kuznetsova I.V., Voichenko N.A., Kirillova M.Yu. Quality of life and cardiovascular risk in women during menopausal transition and postmenopausal pause. *Meditsinskiy alfabit = Medical Alphabet*. 2020;(4):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-39-45>.
39. Kargozar R., Azizi H., Salari R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. *Electron Physician*. 2017;9(11):5826–5833. <https://doi.org/10.19082/5826>.
40. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P. Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of a herbal medicine based on *Vitex agnus-castus*. *Opuholi ženskoj reproduktivnoj sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2017;13(1):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19>.
41. Emamzadeh F., Word B., Cotton E., Hawkins A. Modulation of Estrogen alpha and Progesterone Receptors in Triple Negative Breast Cancer Cell Lines: The Effects of Vorinostat and Indole-3-Carbinol In Vitro. *Anticancer Res*. 2020;40(7):3669–3683. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14356>.
42. Fusaro M., Gallieni M., Rizzo M.A., Stucchi A. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):789–799. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0783>.
43. Ali F., Hosmane N.S., Zhu Y. Boron Chemistry for Medical Applications. *Molecules*. 2020;25(4):828. <https://doi.org/10.3390/molecules25040828>.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный исследовательский медицинский институт акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com