

## Соединения природного происхождения в купировании симптомов и снижении рисков перименопаузального периода

**Е.В. Ших**✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru

**А.А. Махова**, <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>, makhova\_a\_a@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Наиболее существенно на здоровье женщины в постменопаузе влияют метаболические нарушения, которые носят прогрессирующий характер. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания представляют собой наиболее важные долгосрочные последствия и серьезно влияют на качество жизни женщин в период менопаузы. Частой причиной обращения к врачу являются приливы – внезапное чувство жара или жжения, которое начинается в области лица, шеи, верхней части груди или спине. Иногда приливы сопровождаются покраснением кожи, появлением пятен или учащенным сердцебиением. В ряде случаев наблюдается локальное повышение температуры тела. Вышеперечисленные симптомы являются результатом нарушения функционирования термочувствительных нейронов, расположенных в гипоталамической области. Золотым стандартом фармакотерапии различных симптомов менопаузы является менопаузальная гормональная терапия. Однако наличие разнообразных абсолютных и относительных противопоказаний, а также отказ пациенток от лечения в основном в связи с гормонофобией привели к тому, что менее 30% женщин в менопаузе принимают заместительную гормональную терапию и только 15% продолжают ее в течение длительного периода. Пациентки часто настаивают на естественном подходе к купированию симптомов и хотят получить научно обоснованную информацию о различных вариантах гормонального и негормонального лечения. Обеспокоенность по поводу потенциальных побочных эффектов заместительной гормональной терапии привела к повышенному интересу к использованию фитоэстрогенов для купирования симптомов менопаузы. Рационально составленная комбинация фитоэстрогенов с микронутриентами представляет собой хорошо переносимую альтернативу, которую практически без ограничений можно применять для поддержания здоровья женщин в перименопаузе.

**Ключевые слова:** перименопауза, фитоэстрогены, изофлавоны сои, флаволигнаны, шалфей, микронутриенты

**Для цитирования:** Ших ЕВ, Махова АА. Соединения природного происхождения в купировании симптомов и снижении рисков перименопаузального периода. *Медицинский совет*. 2023;17(15):94–103. <https://doi.org/10.21518/ms2023-352>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Naturally occurring compounds in relieving symptoms and reducing perimenopausal risks

**Evgenia V. Shikh**✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru

**Anna A. Makhova**, <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>, makhova\_a\_a@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

Metabolic disorders that are progressive in nature most significantly influence the health of postmenopausal women. Osteoporosis and cardiovascular diseases are the most important long-term consequences and seriously affect the menopausal women's quality of life. Hot flashes, a sudden feeling of heat or burning that begins in the face, neck, upper chest or back regions, is a common reason to see a doctor. Sometimes, hot flashes are accompanied by redness of the skin, red blotches, or rapid heartbeat. In some cases, rises in local skin temperature are observed. The above symptoms are the result of impaired functioning of thermosensitive neurons in the hypothalamic region. Menopausal hormone therapy is the gold standard for pharmacotherapy of various menopausal symptoms. However, it has different absolute and relative contraindications, as well as patients' refusal of treatment mainly due to hormone phobia, that have resulted in a situation where 30% of menopausal women take hormone replacement therapy and only 15% continue to take it for a long period. Patients often insist on a natural approach to symptom relief and need evidence-based information about different hormonal and non-hormonal treatment options. Concerns about potential side effects of the hormone replacement therapy resulted in increased interest rates for phytoestrogens to manage menopausal symptoms. A rational fixed dose combination of phytoestrogens and micronutrients is a well-tolerated alternative preparation to support the health of perimenopausal women, which can be used with virtually no restrictions.

**Keywords:** perimenopause, phytoestrogens, soya isoflavones, flavolignans, sage, micronutrients

**For citation:** Shikh EV, Makhova AA. Naturally occurring compounds in relieving symptoms and reducing perimenopausal risks. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):94–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-352>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Наступление менопаузы является одной из критических фаз в жизни женщины и ретроспективно определяется как время последней менструации, за которой следует 12-месячная аменорея [1]. Существует мнение, что возраст наступления менопаузы программируется генетически и не зависит от расы, социально-экономического статуса, возраста менархе или количества предыдущих овуляций. Менопаузальный переход, или перименопауза, представляет собой временной период от нарушения регулярности менструальных циклов до последней менструации и сопровождается колебаниями уровня репродуктивных гормонов [2]. В переходный период возможны длительные и (или) обильные менструации, смешанные с эпизодами аменореи, вазомоторными симптомами, бессонницей. Перименопауза может сопровождаться повышенной тревожностью и депрессивными эпизодами, которые возникают вследствие гормональной перестройки, психоэмоционального напряжения и сложностей в принятии нового жизненного этапа. Наиболее существенно на здоровье женщины в постменопаузе влияют метаболические нарушения, которые носят прогрессирующий характер. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания представляют собой наиболее важные долгосрочные последствия и оказывают серьезное влияние на качество жизни женщин в период менопаузы [3].

Гормональные изменения в этот период затрагивают практически все биологические системы организма. Золотым стандартом фармакотерапии различных симптомов менопаузы является менопаузальная гормональная терапия [4]. Однако наличие разнообразных абсолютных и относительных противопоказаний, а также отказ пациенток от лечения в основном в связи с гормонофобией привели к тому, что менее 30% женщин в менопаузе принимают заместительную гормональную терапию и только 15% продолжают ее в течение длительного периода. Наряду с этим возникают новые поворотные точки: неудовлетворенность потребителей стоимостью лекарств и традиционным здравоохранением, стремление к персонализированным лекарствам, обращение к натуральным продуктам для лечения и профилактики, новый акцент на профилактическую медицину и общественное мнение, что «натуральное – это хорошо» [5–7].

В таких условиях применение негормональных методов коррекции слабых и умеренных симптомов менопаузальных расстройств выходит на первый план. Пациентки часто настаивают на естественном подходе к купированию симптомов и хотят получить научно обоснованную информацию о различных вариантах гормонального и негормонального лечения. Биологически активные добавки (витамины, минералы, фитоэстрогены)

приобрели популярность благодаря их заявленной способности облегчать симптомы менопаузы.

Негормональные методы лечения симптомов менопаузы используют от 50 до 75% женщин. У пациенток с раком молочной железы в связи с наличием противопоказаний к применению менопаузальной гормональной терапии этот показатель существенно выше [8, 9]. В качестве терапии, альтернативной гормональной, наиболее часто используются фитоэстрогены, их комбинации с другими компонентами природного происхождения и нутрицевтиками.

## СОЕДИНЕНИЯ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ И СНИЖЕНИЯ РИСКОВ ПЕРИМенопаузального Периода

Наиболее частой причиной обращения к врачу являются приливы – внезапное чувство жара или жжения, которое начинается в области лица, шеи, верхней части груди или спине. Иногда приливы сопровождаются покраснением кожи, появлением пятен или учащенным сердцебиением. В ряде случаев наблюдается локальное повышение температуры тела. Вышеперечисленные симптомы являются результатом нарушения функционирования термочувствительных нейронов, расположенных в гипоталамической области.

Обсуждается несколько механизмов возникновения приливов. Уменьшение приливов на фоне заместительной терапии эстрогенами предполагает гормональную этиологию. Однако уровень эстрогенов в крови не коррелирует с частотой и выраженностью приливов жара [10]. Вероятно, снижение концентрации эстрогена вызывает изменения в системе терморегуляции через гипоталамус и (или) на периферии. Считается, что серотонинергическая и норадренергическая системы играют непосредственную роль в терморегуляции. Эстрогены регулируют две эти системы, модулируя выработку, высвобождение и обратный захват серотонина и норадреналина, а также активность их рецепторов.

Учитывая многофакторность процесса, лежащего в основе жалоб в период менопаузы, растительные препараты, обладающие полимодальностью действия, представляют собой рациональный вариант терапии.

Шалфей лекарственный на протяжении десятилетий успешно используется для купирования симптомов, связанных с менопаузой, с целью нормализации чрезмерного потоотделения и купирования приливов, коррекции липидного статуса и функции печени, а также для профилактики когнитивных нарушений [11]. Механизм действия шалфея заключается в модуляции рецепторов гамма-аминомасляной кислоты и переносчиков серотонина, что влияет на приливы и потливость. Влияние на когнитивные

функции подтверждено экспериментальными исследованиями: фенольные моно- и дитерпены экстракта шалфея в исследованиях *in vitro* ингибируют ацетилхолинэстеразу. В клинических исследованиях гидроэтанольный экстракт шалфея на 64% снижал интенсивность и частоту приливов через 2 мес. применения [12, 13]. Экстракт листьев шалфея обладает спазмолитической, антихолинэстеразной, гипогликемической, противомикробной, противовоспалительной и вяжущей активностью, уменьшает потоотделение. Однако фармакологические эффекты во многом зависят от производственных процессов и (или) видов и используемых частей растений. Комиссия Е (ФРГ) рекомендует применение препаратов листьев шалфея для уменьшения потоотделения [11].

Фитоэстрогены представляют собой соединения растительного происхождения. На сегодняшний день известно более 300 растений, обладающих фитоэстрогенной активностью. Термин происходит от греческого слова «фито» («растение») и эстрогена. Наиболее распространенными классами соединений с фитоэстрогенной активностью являются изофлавоны, лигнаны, куместан и лактоны [14]. Структура аналогична, а эффективность сопоставима с эстрадиолом. Основные пищевые источники – соевая мука, бобовые, фрукты и овощи, крупы, оливковое масло, пшеница и т. д.

*Клинико-фармакологическая характеристика фитоэстрогенов сои – изофлавонов*

Изофлавоны являются основными фитоэстрогенами из растений семейства бобовых. К ним относятся: даидзеин, генистеин, биоханин А, формонетин и глицитин [9]. В исследованиях фармакологической активности продемонстрировали агонист-антагонистическое эстрогенное действие – избирательно стимулировали рецепторы  $\beta$ -эстрогена (ER $\beta$ ). Изофлавоны сои и их метаболиты также обладают биологической активностью, не связанной с их взаимодействием с рецепторами эстрогена. Ингибируя синтез и активность ряда ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов, могут изменять биологическую активность эндогенных эстрогенов и андрогенов. Установлено, что изофлавоны сои ингибируют тирозинкиназы [9] – ферменты, которые играют важную роль в сигнальных путях, стимулирующих пролиферацию клеток. Кроме того, изофлавоны могут действовать как антиоксиданты *in vitro* [15], но степень их вклада в антиоксидантный статус человека пока не ясна.

Систематический Кокрейновский обзор 43 рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировал, что генистеин (4 РКИ) в дозе от 30 до 60 мг/день при приеме от 12 нед. до 1 года, экстракты изофлавонов сои (12 РКИ), экстракты красного клевера (9 РКИ) статистически значительно снижали частоту приливов [16]. Результаты согласуются с данными более ранних метаанализов, сообщавших об уменьшении частоты приливов в исследованиях с применением более высоких доз генистеина [17–19]. Исследование других авторов показало, что дополнительный прием экстракта соевого изофлавона 30–80 мг/день от 6 нед. до 1 года привел к снижению частоты приливов на 17,4%,

а прием в дозе от 30 до 135 мг/день в период от 12 нед. до 1 года (9 РКИ, 988 женщин) – к снижению тяжести приливов на 30,5% [18]. Минимальная эффективная суточная доза генистеина – 30 мг [14]. Более длительные исследования показывают большую эффективность изофлавонов сои [20].

Изофлавоны положительно влияют на когнитивные способности, поскольку вызывают увеличение содержания холин-ацетилтрансферазы и нейротрофического фактора в гиппокампе и коре лобной доли. Однако этот эффект может варьировать в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, продолжительности менопаузы и проводимой фармакотерапии [21].

Анализ результатов многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ длительностью 24 мес. показал, что ежедневный прием 120 мг изофлавонов сои в комбинации с кальцием и витамином D привел к статистически значимо меньшему снижению минеральной плотности костной ткани всего тела по сравнению с результатом, полученным в группе плацебо через 1 (p < 0,03) и 2 года (p < 0,05) наблюдения. Однако добавление соевых изофлавонов не оказало влияния на изменения региональной минеральной плотности костной ткани (места повышенного риска остеопороза), T-критерия (T-score) или биохимических маркеров костного метаболизма [22].

Высказано предположение, что высокое потребление изофлавонов из соевых продуктов в азиатских странах (в среднем от 25 до 50 мг/день) способствует снижению риска рака молочной железы, заболеваемость которой, напротив, остается высокой в Европе, Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии, где среднее потребление изофлавонов сои женщинами неазиатского происхождения обычно составляет менее 2 мг/день [23]. Метаанализ 1 проспективного когортного исследования и 7 исследований «случай – контроль», проведенных среди женщин азиатских популяций и американцев азиатского происхождения, продемонстрировал, что более высокое по сравнению с более низким потреблением пищевых изофлавонов сои (20 мг/день и более против 5 мг/день и менее) ассоциировано со снижением риска рака молочной железы на 29% [24]. Кроме того, метаанализ 4 проспективных когортных исследований показал, что высокое потребление изофлавонов по сравнению с низким ассоциировано с умеренным снижением риска рецидива (относительный риск 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,99) у женщин, перенесших рак молочной железы [25].

Существует мнение, что развитие рака эндометрия (матки) может быть связано с длительным воздействием эстрогена, не сбалансированного прогестероном. Избыток эстрогена по сравнению с прогестероном может привести к утолщению эндометрия, что является потенциальным биомаркером эстроген-индуцированной пролиферации и предиктором рака эндометрия. Недавний метаанализ 2 проспективных когортных исследований и 8 исследований «случай – контроль» показал, что самый высокий квартиль потребления изофлавонов

по сравнению с самым низким связан со снижением риска рака эндометрия на 19% [26].

Несмотря на то что метаанализ 23 РКИ не выявил общего влияния приема изофлавонов в дозе от 5 до 154 мг/день на толщину эндометрия у женщин в постменопаузе в период до 3 лет, анализ результатов в подгруппе из 10 РКИ показал, что прием изофлавонов в дозах более 54 мг/день в постменопаузе может привести к значительному уменьшению толщины эндометрия [27].

Несколько исследований продемонстрировали у женщин в постменопаузе с повышенным исходным уровнем С-реактивного белка (СРБ) более 2,2 мг/л значимое положительное влияние изофлавонов сои на липидный профиль (снижение уровня циркулирующих триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, повышение уровня липопротеинов высокой плотности) и воспалительные маркеры СРБ [28], что снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории пациенток.

Таким образом, употребление достаточного количества генистеина может облегчить клинические проявления вазомоторных симптомов у женщин, переживающих менопаузу. На российском рынке самое высокое содержание генистеина содержится в препарате Менопейс Плюс (150 мг).

#### *Клинико-фармакологическая характеристика флаволигнанов из семян льна*

Профилактика заболеваний молочной железы все больше фокусируется на потенциально полезных диетических продуктах из-за высокого распространения их применения и связанной с этим простотой внедрения. Опубликованы данные о благоприятном влиянии лигнанов льняного семени на молочные железы. Секоизолярицирезинол диглюкозид (SDG) – лигнан, содержащийся в льняном семени в высокой концентрации, оказывает селективное действие, подобное модуляторам рецепторов эстрогена, что повышает антиэстрогенную активность в среде с высоким содержанием эстрогена. SDG метаболизируется в кишечнике до биоактивных метаболитов энтеролактона и энтеродиола, которые влияют на передачу сигналов эстрогена. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что применение лигнана, содержащегося в льняном семени (SDG), нормализует ряд биомаркеров в тканях молочной железы. Согласно результатам гистологических исследований цельной ткани молочной железы, в получавших SDG группах было меньше промежуточного эпителия по отношению к контролю, а при достижении целевых концентраций лигнана в крови наблюдалось снижение пролиферации эпителия молочной железы. Наибольший интерес среди изученных биомаркеров представляет полученное в экспериментах повышение экспрессии гена ESR2 (ER $\beta$ ). Исследовательская гипотеза заключается в том, что именно повышенная передача сигналов ER $\beta$  является механизмом, лежащим в основе снижения пролиферации и дисплазии молочной железы, наблюдаемых при дополнительном экзогенном введении лигнанов, содержащихся в льняном семени (SDG). В результате многочисленных исследований

не получено данных, указывающих на то, что SDG способствует прогрессированию паранеопластических процессов в эпителии яичников [9, 29].

Результаты 10 исследований (2 РКИ, 2 неконтролируемых исследования, 1 исследование биомаркеров и 5 обсервационных исследований) продемонстрировали незначительное уменьшение симптоматики приливов при употреблении семян льна в количестве 7,5 г/день. Употребление 25 г/день в сравнении с группой плацебо привело к повышению индекса апоптоза опухоли ( $p < 0,05$ ), снижению экспрессии HER2 (рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) ( $p < 0,05$ ) и пролиферации клеток (индекс Ki-67, NS) среди пациенток с впервые диагностированным раком молочной железы. Неконтролируемые исследования и исследования биомаркеров продемонстрировали благоприятное воздействие на приливы, пролиферацию клеток, атипичную цитоморфологию и маммографическую плотность, а также возможную антиангиогенную активность при применении 25 г семян молотого льна или 50 мг дигликозида секоизолярицирезинола в день. Данные наблюдений свидетельствуют об ассоциации между применением семян льна и снижением риска первичного рака молочной железы (скорректированное отношение шансов (AOR) 0,82; 95% ДИ 0,69–0,97), улучшением состояния психического здоровья, оцененного по шкале Спилбергера (AOR 1,76; 95% ДИ 1,05–2,94) и более низкой смертности (многомерный коэффициент риска 0,69; 95% ДИ 0,50–0,95) среди больных раком молочной железы [9].

#### *Клинико-фармакологическая характеристика галлата эпигаллокатехина*

Основным фармакологически активным компонентом зеленого чая является галлат эпигаллокатехина (EGCG). Много экспериментальных исследований посвящено антипролиферативной активности данного соединения при раке молочной железы, толстой кишки, простаты, печени, яичников, матки и почек. В зависимости от условий EGCG может оказывать как анти-, так и прооксидантное действие. Соединение является перспективным для применения в клинической практике, поскольку воздействует на различные звенья процесса, включая апоптоз, перекисное окисление липидов, секвестрацию холестерина и удаление свободных радикалов [30].

Согласно опубликованным в литературе данным, регулярное употребление зеленого чая у женщин в постменопаузе уменьшает содержание висцерального жира, способствует нормализации липидного профиля (снижение липопротеинов низкой плотности), тем самым снижает кардиометаболические риски [31]. Результаты двойного слепого РКИ продемонстрировали, что 60-дневный прием экстракта зеленого чая женщинами в постменопаузе с избыточной массой тела и ожирением привел к уменьшению окружности талии, а также в лабораторной части исследования продемонстрировал уменьшение доли окисления жира в организме, снижение уровня инсулина в крови и маркеров воспаления [32].

В период менопаузы повышается риск развития остеопороза: дефицит эстрогенов ускоряет резорбцию кости.

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что добавление экспериментальным животным после овариэктомии экстракта зеленого чая (0,1; 0,5% EGCG) привело к увеличению минеральной плотности костей (МПК). EGCG (1,10 мкмоль/л) улучшает остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга мышей и уменьшает потерю костной массы за счет повышения экспрессии щелочной фосфатазы, а также генов, связанных с остеогенезом, что в конечном счете усиливает минерализацию. Проведенные эксперименты подтвердили, что формирование кости *de novo* стимулировалось EGCG-индуцированным увеличением BMP2 (костный морфогенетический белок 2) [33]. EGCG (50–100 мкмоль/л) снижал остеокластогенез за счет ядерной транслокации и транскрипции NF-κB (ядерный фактор каппа В) в клетках RAW 264.7. Один из механизмов, за счет которого EGCG уменьшает потерю костной массы, – снижение экспрессии Sema4D (семафорин) в костной ткани. EGCG при длительном регулярном приеме способствует усилению остеобластогенеза и снижению остеокластогенеза [34]. В клинических исследованиях показано, что женщины старше 60 лет, употреблявшие зеленый чай ежедневно, имели более высокую МПК, чем те, кто этого не делал [35].

Продукт компании ООО «Витабиотикс» Менопейс Изофлавоны содержит 20 мг экстракта изофлавонов сои. В комплекс Менопейс Плюс, помимо экстракта изофлавонов сои в количестве 150 мг, входят и другие компоненты растительного происхождения: экстракт шалфея – 50 мг, экстракт зеленого чая – 50 мг, флаволигнаны из семян льна – 50 мг. Комплексы Менопейс Изофлавоны и Менопейс Плюс представляют собой рационально подобранную комбинацию витаминов, минералов и экстрактов растительного происхождения и обеспечивают организму женщины эффективную ежедневную нутриентную поддержку в период гормональной перестройки. Состав комплексов представлен в табл. 1, 2. Рекомендации по приему Менопейс Изофлавоны: для женщин с легкой и средней тяжестью течения климакса, также подойдет в период пременопаузы (за 2–3 года до наступления менопаузы). Рекомендации по приему Менопейс Плюс: для женщин с тяжелым течением менопаузы с более частыми приливами, раздражительностью, плаксивостью и др.

### МИКРОНУТРИЕНТЫ В СНИЖЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РИСКОВ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Дисбаланс витаминно-элементного гомеостаза играет решающую роль в развитии ряда патологических процессов в организме женщины. Женский организм по сравнению с мужским более чувствителен к недостатку микронутриентов, особенно в перименопаузальном периоде, когда возрастает риск кардиометаболических заболеваний и остеопороза. Рацион большей части населения нашей страны содержит недостаточное количество витаминов и минералов. Ситуация усугубляется наличием искусственных ограничений по определенным группам

продуктов вследствие пищевой аллергии, вкусовых предпочтений, нездоровых пищевых привычек среди населения, а также увеличением числа веганов и вегетарианцев, сдвигом приоритетов в пользу готовых, не всегда сбалансированных рационов, обилием фастфуда. В связи с этим саплементация в критические периоды жизни важна как профилактическая стратегия в отношении нутриентов, оказывающих регулирующее влияние на организм женщины [36].

Метаболические нарушения характерные для периода менопаузы и включают компоненты метаболического синдрома (МетС), такие как дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [37].

По данным лонгитудинальных исследований, менопаузальный переход характеризуется переходом от преимущественно эстрогенного к андрогенному состоянию вследствие повышения уровня биодоступного тестостерона. Яичники продолжают вырабатывать большое количество андрогенов в течение нескольких лет после установившейся менопаузы, а повышенные уровни гонадотропинов индуцируют секрецию андрогенов яичниками, несмотря на снижение уровня эстрогенов. Уровни глобулина, связывающего половые гормоны, снижаются при уменьшении концентрации эстрогена, увеличивая индекс свободных андрогенов и усиливая дисбаланс между эстрогенами и андрогенами. Увеличение биодоступного тестостерона может вызвать накопление висцерального жира [38].

В исследованиях установлена взаимосвязь между режимом питания и риском развития МетС у женщин в постменопаузе. Фрамингемское исследование питания показало, что у женщин, которые потребляли больше жиров, насыщенных жиров, мононенасыщенных жиров, алкоголя и меньше клетчатки и микроэлементов, таких как кальций, селен, витамин С, витамин В<sub>6</sub>, фолиевая кислота, витамин Е, β-каротин, витамин В<sub>12</sub>, наблюдался в 2–3 раза более высокий риск абдоминального ожирения и МетС в течение 12-летнего периода наблюдения (OR 2,3; 95% ДИ 1,2–4,3 и OR 3,0; 95% ДИ 1,2–7,6 соответственно) [39]. Данная комбинация нутриентов, необходимая организму женщины в перименопаузальный период (кальций, селен, витамин С, витамин В<sub>6</sub>, фолиевая кислота, витамин Е, β-каротин, витамин В<sub>12</sub>), присутствует в комплексах Менопейс Изофлавоны и Менопейс Плюс.

Люди с метаболическим синдромом подвергаются более высокому риску развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых видов рака. Анализ данных Национального исследования здоровья и питания США (NHANES 2001–2010), проведенный в 2015 г. у 9148 взрослых (средний возраст 50 лет), выявил на 32% меньший риск развития метаболического синдрома у тех, кто находился в самом высоком по сравнению с самым низким квинтилем потребления магния (355 мг/день и более против менее 197 мг/день) [40]. Несколько метаанализов перекрестных исследований также выявили обратную связь между

● **Таблица 1.** Состав комплекса Менопейс Изофлавоны  
 ● **Table1.** Composition of the Menopace Isoflavones

Наименование компонента	Количество	% РСП
Витамин А	750 мкг	94%
Витамин В <sub>1</sub>	5 мг	357%
Витамин В <sub>2</sub>	5 мг	312,5%
Витамин В <sub>3</sub>	20 мг	111%
Витамин В <sub>6</sub>	6 мг	300%
Витамин В <sub>12</sub>	9 мкг	900%
Витамин С	45 мг	75%
Витамин D <sub>3</sub>	5 мкг	100%
Витамин Е	30 мг	300%
Фолиевая кислота	400 мкг	200%
Пантотеновая кислота	15 мг	250%
Парааминобензойная кислота	20 мг	20%
Железо	6 мг	43%
Магний	140 мг	35%
Марганец	500 мкг	25%
Медь	2 мг	200%
Селен	100 мкг	143%
Хром	70 мкг	140%
Цинк	10 мг	67%
Биотин	30 мкг	60%
Экстракт изофлавонов сои	20 мг	40%

Примечание. РСП – рекомендуемая суточная норма потребления

потреблением магния с пищей и риском метаболического синдрома. Более того, у лиц с метаболическим синдромом были зарегистрированы более низкие концентрации магния в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. В поперечном исследовании с участием 11 686 женщин 45 лет и старше самая низкая распространенность метаболического синдрома была обнаружена в группе женщин с самым высоким квинтилем потребления магния (медиана потребления – 422 мг/день) [41]. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях также сообщалось о снижении уровня циркулирующего СРБ (маркера воспаления) после перорального приема магния [42], что раскрывает потенциальный механизм, посредством которого магний может профилактировать метаболические нарушения.

Результаты крупного проспективного исследования с участием 80 082 женщин из когорты исследования здоровья медсестер США продемонстрировали, что прием поливитаминных добавок (включая витамин В<sub>6</sub>)

● **Таблица 2.** Состав комплекса Менопейс Плюс  
 ● **Table2.** Composition of the Menopace Plus

Наименование компонента	Количество	% РСП
Капсулы		
Витамин А	750 мкг	94%
Витамин В <sub>1</sub>	1,4 мг	100%
Витамин В <sub>2</sub>	1,6 мг	100%
Витамин В <sub>3</sub>	18 мг	100%
Витамин В <sub>6</sub>	2 мг	100%
Витамин В <sub>12</sub>	2 мкг	200%
Витамин С	45 мг	75%
Витамин D <sub>3</sub>	5 мкг	100%
Витамин Е	10 мг	100%
Фолиевая кислота	200 мкг	100%
Пантотеновая кислота	6 мг	100%
Железо	9 мг	64%
Йод	150 мкг	100%
Магний	100 мг	25%
Марганец	2 мг	100%
Медь	1 мг	100%
Бор	1 мг	50%
Селен	50 мкг	71%
Хром	25 мкг	50%
Цинк	15 мг	100%
Биотин	30 мкг	60%
Экстракт изофлавонов сои	50 мг	
Таблетки		
Экстракт изофлавонов сои	100 мг	
Экстракт шалфея	50 мг	
Экстракт зеленого чая	50 мг	
Флаволигнаны из семян льна	50 мг	167%

Примечание. РСП – рекомендуемая суточная норма потребления

связан со снижением на 24% риска ишемической болезни сердца (ИБС) [43]. Используя опросники по частоте приема пищи, авторы выявили, что женщины в самом высоком квинтиле потребления витамина В<sub>6</sub> как с пищей, так и в составе комплекса (медиана – 4,6 мг/день) имели на 34% меньший риск развития ИБС по сравнению с женщинами из нижнего квинтиля (медиана – 1,1 мг/день) [44].

Ранние наблюдательные исследования продемонстрировали ассоциацию между субоптимальным уровнем пиридоксаль-5'-фосфата (ПЛП) в плазме, повышенным уровнем гомоцистеина в крови и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Более поздние исследования подтвердили, что низкий статус ПЛП в плазме является фактором риска развития ИБС. В исследовании «случай – контроль», в котором приняли участие 184 пациента с ИБС и 516 здоровых людей из контрольной группы, низкие уровни ПЛП в плазме (менее 30 нмоль/л) были связаны почти с удвоением риска ИБС по сравнению с более высокими уровнями ПЛП (30 нмоль/л и более).

Даже умеренно повышенные уровни гомоцистеина в крови связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [45]. Гомоцистеин является промежуточным продуктом метаболизма метионина. В организме здоровых людей функционируют два пути регенерации метионина из гомоцистеина в цикле реметилирования. Один из них основан на использовании витамина B<sub>12</sub>-зависимой метионинсинтазы и донора метила 5-метилтетрагидрофолата для превращения гомоцистеина обратно в метионин. Другая реакция катализируется бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазой, которая использует бетаин в качестве источника метильных групп для образования метионина из гомоцистеина. Более того, для превращения гомоцистеина в аминокислоту цистеин в пути транссульфурации гомоцистеина необходимы два ПЛП-зависимых фермента – цистатионин-β-синтаза и цистатионин-γ-лиаза [46]. Таким образом, на количество гомоцистеина в крови может влиять обеспеченность организма по крайней мере тремя витаминами группы В, а именно фолиевой кислотой, витамином B<sub>12</sub> и B<sub>6</sub>. Дефицит одного или всех этих витаминов группы В может влиять на процессы как реметилирования, так и транссульфурации и привести к аномально повышенному уровню гомоцистеина. Комплекс Менопейс Изофлавоны может применяться не только для профилактики снижения обеспеченности указанными витаминами, но и для нормализации их уровня в случае гиповитаминоза, так как содержит компоненты в количествах, превышающих рекомендуемый средний уровень потребления: фолиевую кислоту – в дозе 400 мкг (200% от рекомендуемой суточной нормы потребления), витамин B<sub>12</sub> – 9 мкг (900%) и витамином B<sub>6</sub> – 6 мкг (300%).

Наиболее часто депрессивные и тревожные расстройства у женщин возникают в периоды жизни, связанные с изменением гормонального фона: подростковый возраст, послеродовой период, перименопауза. За 1–2 года до наступления менопаузы основные симптомы депрессии в виде снижения настроения, утраты заинтересованности в профессиональных и иных видах деятельности, повышенной утомляемости и снижения работоспособности отмечают практически 1/3 женщин. Известно, что фолаты являются критическими факторами метаболизма гомоцистеина-предшественника в биосинтезе моноаминовых нейротрансмиттеров серотонина,

дофамина и норэпинефрина. Роль этих нейротрансмиттеров в патогенезе депрессии является доказанной [47]. Дефицит фолатов приводит к снижению продукции нейротрансмиттеров, что способствует повышению риска депрессии.

Наблюдательные исследования показали, что до 30% пациентов, госпитализированных по поводу депрессии, испытывают дефицит витамина B<sub>12</sub>. Женщины в возрасте 65 лет и старше с дефицитом витамина B<sub>12</sub> в 2 раза чаще страдают от тяжелой депрессии, чем женщины без дефицита. Исследование с участием 3884 женщин в перименопаузе показало, что дефицит витамина B<sub>12</sub> почти на 70% повышает риски возникновения депрессивных расстройств. Связь между дефицитом витамина B<sub>12</sub> и депрессией обусловлена нехваткой S-аденозилметионина, который является донором метильной группы для многочисленных реакций метилирования нейротрансмиттеров, играющих основную роль в патогенезе депрессии. Эта гипотеза протестирована в нескольких клинических исследованиях, которые показали, что дополнительное экзогенное поступление в организм S-аденозилметионина снижает выраженность симптомов депрессии [48].

#### *Остеопороз и риски переломов*

Высокие уровни гомоцистеина могут влиять на ремоделирование кости за счет увеличения резорбции (разрушения) кости, уменьшения костеобразования и снижения костного кровотока. Другой предполагаемый механизм включает связывание гомоцистеина с коллагеновым матриксом кости, что может изменять свойства коллагена и снижать прочность кости. Изменения биомеханических свойств костей способствуют развитию остеопороза и с возрастом повышают риск переломов. Поскольку витамин B<sub>12</sub> является одним из основных определяющих факторов метаболизма гомоцистеина, существует гипотеза, что риск остеопоретических переломов у пожилых людей возрастает при дефиците витамина B<sub>12</sub>.

Физические упражнения являются составляющей здорового образа жизни и способствуют профилактике остеопороза и остеопоретических переломов. Имеются данные, позволяющие предположить, что физическая активность в раннем возрасте способствует достижению более высокой пиковой костной массы. Поддержание физической активности на протяжении всей жизни при наличии адекватной саплементации кальцием и витамином D приводит к замедлению скорости потери костной массы в более позднем возрасте.

Было проанализировано 11 плацебо-контролируемых РКИ, в которых приняли участие 52 915 пожилых людей, из которых 69% – женщины в постменопаузе, и показано, что добавление витамина D (300–1000 МЕ/день) и кальция (500–1200 мг/день) привело к снижению риска новых переломов на 12% [49].

Все экспериментальные исследования на животных указывают на то, что снижение потребления магния с пищей является фактором риска остеопороза. Mg<sup>2+</sup> увеличивает растворимость минералов, составляющих кристаллы гидроксиапатита, таких как P<sub>i</sub> и Ca<sup>2+</sup>, тем самым воздействуя на размер кристаллов и их образование.

Большое значение имеет сложное взаимодействие, существующее между магнием и витамином D: витамин D стимулирует всасывание магния в кишечнике, а дефицит магния снижает уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Фактически, магний необходим для активности печеночной 25-гидроксилазы и почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы, которые играют решающую роль в превращении 25(OH)D в его биологически активную форму  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , а также для облегчения переноса витамина D в ткани-мишени посредством белка, связывающего витамин D. С другой стороны, магний также участвует в инактивации витамина D с образованием  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

Магний может снижать секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) при низких концентрациях кальция. Интересно, что магний является необходимым компонентом чувствительности органов-мишеней к сигналу ПТГ, а нарушение периферической реакции на ПТГ приводит к значимому снижению концентрации витамина D в сыворотке [50].

В экспериментальных доклинических исследованиях продемонстрировано, что дефицит магния у животных моделей клинически вызывает воспалительный синдром, характеризующийся активацией лейкоцитов и макрофагов, высвобождением воспалительных цитокинов и чрезмерным производством свободных радикалов. Поскольку магний действует как природный антагонист кальция, молекулярная основа воспалительной реакции может быть результатом модуляции внутриклеточной концентрации кальция. У людей умеренный или субклинический дефицит магния может вызывать хроническое вялотекущее воспаление или усугублять воспалительный стресс, вызванный другими факторами. Воспаление низкой степени тяжести увеличивает секрецию провоспалительных цитокинов, которые стимулируют резорбцию кости путем индукции дифференцировки остеокластов из их предшественников.

Общепризнано, что дефицит магния может представлять фактор риска остеопороза. Ранние работы, изучавшие эффект перорального приема магния у женщин в постменопаузе, показали значительное увеличение

МПК. Результаты краткосрочного исследования продемонстрировали, что 290 мг/день элементарного магния в течение 30 дней у 20 женщин в постменопаузе с остеопорозом замедляют работу остеокластов в костной ткани и таким образом уменьшают потерю костной массы по сравнению с группой плацебо [49]. Другие исследования обнаружили положительную связь между пищевым магнием, МПК и более низким риском остеопороза: увеличение потребления магния с пищей или саплиментация комплексами, содержащими кальций, может увеличить МПК у пациентов в постменопаузе и пожилых людей. Однако ряд исследователей продемонстрировали значимую положительную корреляцию между потреблением магния и МПК для шейки бедренной кости и всего бедра, но не для поясничного отдела позвоночника [51]. Нутриенты, необходимые для профилактики остеопоретических переломов (кальций, витамин D, магний, цианокобаламин) содержатся в комплексах Менопейс Изофлавоны и Менопейс Плюс.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характерные для менопаузального перехода симптомы могут влиять на состояние здоровья, качество жизни и самооценку женщины. Классическая менопаузальная гормональная терапия является в такой ситуации золотым стандартом. Однако наличие достаточно большого количества противопоказаний к назначению менопаузальной гормональной терапии, имеющиеся риски (гинекологические раковые заболевания, тромбоземболические осложнения) существенно ограничивают ее применение. Рационально составленная комбинация фитоэстрогенов с микронутриентами в виде комплексов Менопейс Изофлавоны и Менопейс Плюс представляет собой хорошо переносимую альтернативу, которую практически без ограничений можно применять для поддержания здоровья женщин в перименопаузе.

Поступила / Received 21.07.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2023  
Принята в печать / Accepted 18.08.2023

## Список литературы / References

- Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001;76(5):874–878. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02909-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02909-0).
- Li RL, Shen XL, Xu F, Shui XJ, Chen YM, Wang WH, Zheng JY. Evaluation of ovarian function using three dimensional ultrasound in perimenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(12):1059–1062. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1625879>.
- Ших ЕВ, Махова АА. Протективные эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в женском здоровье. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(2):104–111. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-104-111>.  
Shikh EV, Makhova AA. Protective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in female health. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(2):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-104-111>.
- De Franciscis P, Colacurci N, Riemma G, Conte A, Pittana E, Guida M, Schiattarella A. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):544. <https://doi.org/10.3390/medicina55090544>.
- Nicoletti M. Nutraceuticals and botanicals: overview and perspectives. *Int J Food Sci Nutr*. 2012;63(Suppl. 1):2–6. <https://doi.org/10.3109/09637486.2011.628012>.
- Santini A, Cammarata SM, Capone G, Ianaro A, Tenore GC, Pani L, Novellino E. Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):659–672. <https://doi.org/10.1111/bcp.13496>.
- Mosconi P, Donati S, Colombo C, Mele A, Liberati A, Satolli R. Informing women about hormone replacement therapy: the consensus conference statement. *BMC Womens Health*. 2009;9:14. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-9-14>.
- Laganà AS, Vitale SG, Stojanovska L, Lambrinoudaki I, Apostolopoulos V, Chiofalo B et al. Preliminary results of a single-arm pilot study to assess the safety and efficacy of visnadine, prenylflavonoids and bovine colostrum in postmenopausal sexually active women affected by vulvovaginal atrophy. *Maturitas*. 2018;109:78–80. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.015>.
- Ших ЕВ, Махова АА, Ших НВ, Марин ТВ, Жукова ОВ. Выбор фитоэстрогенов и конструирование рациональных комбинаций с микронутриентами у пациенток в перименопаузе. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(1):83–90. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-1-83-90>.  
Shikh EV, Makhova AA, Shikh NV, Marin TV, Zhukova OV. Selection of phytoestrogens and development of rational combinations with micronutrients in perimenopausal patients. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023;22(1):83–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-1-83-90>.

10. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(11):1207–1218. <https://doi.org/10.4065/77.11.1207>.
11. Булаев ВМ, Ших ЕВ, Сычев ДА. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. 2-е изд. М.: Практическая медицина; 2013. 272 с.
12. Sadeghi AH, Bakhshli M, Behboodi MZ, Goodarzi S, Haghani H. Effect of sage extract on hot flashes in postmenopausal women. *Comp Med J Nurs Mid.* 2013;2(4):324–335. (In Persian)
13. Moradi M, Ghavami V, Niazi A, Seraj Shirvan F, Rasa S. The Effect of *Salvia Officinalis* on Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2023;11(3):169–178. <https://doi.org/10.30476/IJCBNM.2023.97639.2198>.
14. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, Cray L, Schnall JG, Mitchell ES, Woods NF. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas.* 2014;78(4):263–276. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.007>.
15. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res.* 1997;26(1):63–70. <https://doi.org/10.3109/10715769709097785>.
16. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD001395. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001395.pub4>.
17. Roberts H, Lethaby A. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: a Cochrane review summary. *Maturitas.* 2014;78(2):79–81. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.004>.
18. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2012;19(7):776–790. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182410159>.
19. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, Empie MW. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause.* 2006;13(5):831–839. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000227330.49081.9e>.
20. Li L, Xu L, Wu J, Dong L, Zhao S, Zheng Q. Comparative efficacy of nonhormonal drugs on menopausal hot flashes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(9):1051–1058. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2090-5>.
21. Roozbeh N, Kashef R, Ghazanfarpour M, Kargarfarid L, Darvish L, Khadivzadeh T et al. Overview of the Effect of Herbal Medicines and Isoflavones on the Treatment of Cognitive Function. *J Menopausal Med.* 2018;24(2):113–118. <https://doi.org/10.6118/jmm.2018.24.2.113>.
22. Wong WW, Lewis RD, Steinberg FM, Murray MJ, Cramer MA, Amato P et al. Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1433–1439. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28001>.
23. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
24. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer.* 2008;98(1):9–14. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604145>.
25. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(2):315–323. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1270-8>.
26. Zhang GQ, Chen JL, Liu Q, Zhang Y, Zeng H, Zhao Y. Soy Intake Is Associated With Lower Endometrial Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50):e2281. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002281>.
27. Liu J, Yuan F, Gao J, Shan B, Ren Y, Wang H, Gao Y. Oral isoflavone supplementation on endometrial thickness: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Oncotarget.* 2016;7(14):17369–17379. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7959>.
28. Dong JY, Wang P, He K, Qin LQ. Effect of soy isoflavones on circulating C-reactive protein in postmenopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2011;18(11):1256–1262. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31821bfa24>.
29. Delman DM, Fabian CJ, Kimler BF, Yeh H, Petroff BK. Effects of Flaxseed Lignan Secoisolaricresinol Diglucoside on Preneoplastic Biomarkers of Cancer Progression in a Model of Simultaneous Breast and Ovarian Cancer Development. *Nutr Cancer.* 2015;67(5):857–864. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1042549>.
30. Musial C, Kuban-Jankowska A, Gorska-Ponikowska M. Beneficial Properties of Green Tea Catechins. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1744. <https://doi.org/10.3390/ijms21051744>.
31. Tadayon M, Movahedi S, Abedi P, Syahpoosh A. Impact of green tea extract on serum lipid of postmenopausal women: A randomized controlled trial. *J Tradit Complement Med.* 2017;8(3):391–395. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.07.005>.
32. Rondanelli M, Gasparri C, Perna S, Petrangolini G, Allegrini P, Fazio T et al. A 60-Day Green Tea Extract Supplementation Counteracts the Dysfunction of Adipose Tissue in Overweight Post-Menopausal and Class I Obese Women. *Nutrients.* 2022;14(24):5209. <https://doi.org/10.3390/nu14245209>.
33. Chen CH, Ho ML, Chang JK, Hung SH, Wang GJ. Green tea catechin enhances osteogenesis in a bone marrow mesenchymal stem cell line. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):2039–2045. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1995-0>.
34. Lin RW, Chen CH, Wang YH, Ho ML, Hung SH, Chen IS, Wang GJ. (–)-Epigallocatechin gallate inhibition of osteoclast differentiation via NF- $\kappa$ B. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;379(4):1033–1037. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.01.007>.
35. Shen CL, Yeh JK, Cao JJ, Wang JS. Green tea and bone metabolism. *Nutr Res.* 2009;29(7):437–456. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.06.008>.
36. Ших ЕВ, Махова АА. Эндемичность территории по дефициту микронутриентов как критерий формирования состава базового витаминно-минерального комплекса для периконцепционного периода. *Акушерство и гинекология.* 2018;(10):25–32. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.25-32>.
37. Shikh EV, Makhova AA. The endemicity of an area in terms of micronutrient deficiencies as a criterion for compounding a basic vitamin-mineral complex for the periconceptual period. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(10):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.25-32>.
38. Hyvärinen M, Juppi HK, Taskinen S, Karppinen JE, Karvinen S, Tammelin TH et al. Metabolic health, menopause, and physical activity—a 4-year follow-up study. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(3):544–554. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01022-x>.
39. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Ebeling PR, Randolph JF, Burger HG, Wark JD. Central abdominal fat and endogenous hormones during the menopausal transition. *Fertil Steril.* 2003;79(6):1335–1340. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00361-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00361-3).
40. Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Zhu L, Meigs JB, Ordovas JM, D'Agostino RB. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):434–441. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.434>.
41. Moore-Schiltz L, Albert JM, Singer ME, Swain J, Nock NL. Dietary intake of calcium and magnesium and the metabolic syndrome in the National Health and Nutrition Examination (NHANES) 2001-2010 data. *Br J Nutr.* 2015;114(6):924–935. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002482>.
42. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1438–1444. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.6.1438>.
43. Dibaba DT, Xun P, He K. Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(4):510–516. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.7>.
44. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA.* 1998;279(5):359–364. <https://doi.org/10.1001/jama.279.5.359>.
45. Ishihara J, Iso H, Inoue M, Iwasaki M, Okada K, Kita Y et al. Intake of folate, vitamin B6 and vitamin B12 and the risk of CHD: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort I. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(1):127–136. <https://doi.org/10.1080/07315724.2008.10719684>.
46. Sacharow SI, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A (eds.). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301697/>.
47. Ших ЕВ, Махова АА. Ключевые микронутриенты репродуктивного периода – фолаты и докозагексаеновая омега-3 полиненасыщенная жирная кислота – в профилактике перинатальной депрессии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(2):78–84. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-78-84>.
48. Shikh EV, Makhova AA. Key micronutrients of the reproductive period – folates and docosahexaenoic omega-3 polyunsaturated acid – in prevention of perinatal depression. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(2):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-78-84>.
49. Дикевич ЕА, Овинникова ТЕ. Терапия депрессивных расстройств, связанных с перименопаузой. *РМЖ.* 2008;(12):1720–1724. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Terapiya\\_depressivnyh\\_rastroystv\\_svyazannyh\\_s\\_perimenopauzoy/](https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Terapiya_depressivnyh_rastroystv_svyazannyh_s_perimenopauzoy/).
50. Dikevich EA, Ovinnikova TE. Treatment of depressive disorders associated with perimenopause. *RMJ.* 2008;(12):1720–1724. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Terapiya\\_depressivnyh\\_rastroystv\\_svyazannyh\\_s\\_perimenopauzoy/](https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Terapiya_depressivnyh_rastroystv_svyazannyh_s_perimenopauzoy/).

- [https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Terapiya\\_depressivnyh\\_rasstroystv\\_svyazannyh\\_s\\_perimenopauzoy/](https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Terapiya_depressivnyh_rasstroystv_svyazannyh_s_perimenopauzoy/).
48. Cicero AF, Minervino A. Combined action of SAME, Folate, and Vitamin B12 in the treatment of mood disorders: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(7):2443–2459. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202204\\_28479](https://doi.org/10.26355/eurrev_202204_28479).
  49. Hayhoe RP, Lentjes MA, Luben RN, Khaw KT, Welch AA. Dietary magnesium and potassium intakes and circulating magnesium are associated with heel bone ultrasound attenuation and osteoporotic fracture risk in the EPIC-Norfolk cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(2):376–384. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.102723>.
  50. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J Am Osteopath Assoc.* 2018;118(3):181–189. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.037>.
  51. Farsinejad-Marj M, Saneei P, Esmailzadeh A. Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1389–1399. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3400-y>.

---

### **Вклад авторов**

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### **Contribution of authors:**

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

---

### **Информация об авторах:**

**Ших Евгения Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [shikh\\_e\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:shikh_e_v@staff.sechenov.ru)

**Махова Анна Александровна**, д.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [makhova\\_a\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:makhova_a_a@staff.sechenov.ru)

### **Information about the authors:**

**Evgenia V. Shikh**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [shikh\\_e\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:shikh_e_v@staff.sechenov.ru)

**Anna A. Makhova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [makhova\\_a\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:makhova_a_a@staff.sechenov.ru)