

Менопаузальный переход. Можно ли отсрочить назначение менопаузальной гормональной терапии?

А.З. Хашукова^{1,2✉}, azk05@mail.ru, Э.А. Маркова¹, М.В. Бурденко¹, Л.А. Носова¹, А.М. Соловьева¹, Е.А. Лукьянова¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Резюме

После завершения репродуктивного периода треть своей жизни женщины проводят в менопаузе. В этот период они испытывают целый ряд предсказуемых симптомов и состояний, связанных с изменением уровня половых гормонов и старением организма. Менопаузальный переход предшествует менопаузе на несколько лет и обычно характеризуется нерегулярностью менструального цикла, приливами жара и ночной потливостью. После наступления менопаузы преобладают генитоуринарные симптомы, включая атрофию и сухость вульвовагинальной области, и жалобы, ассоциированные с нарушениями мочеиспускания: повышение частоты мочеиспусканий, urgency и nocturia. Менопаузальная гормональная терапия эффективна для устранения вазомоторных и мочеполовых симптомов, но она связана с развитием рисков сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных нарушений, депрессии и рядом побочных эффектов. Альтернативой в терапии симптомов климактерия может стать назначение биологически активной добавки Хеппиклим®. Комплексный состав препарата эффективно компенсирует недостаток собственных эстрогенов в женском организме. Препарат Хеппиклим® содержит фитоэстрогены (изофлавоны сои, флавоноиды) и вспомогательные компоненты (магний и витамины группы В, витамин С, экстракт Melissa лекарственной), которые с высокой эффективностью воздействуют на организм женщины в период менопаузального перехода, облегчая симптомы климактерия и повышая качество ее жизни. В статье представлен срез литературных данных по использованию фитоэстрогенов и биологически активной добавки Хеппиклим® в период перименопаузального перехода с целью отсрочить назначение менопаузальной гормональной терапии.

Ключевые слова: период перименопаузального перехода, климактерический синдром, негормональная терапия, изофлавоны сои, флавоноиды, биологически активные добавки, Хеппиклим

Для цитирования: Хашукова АЗ, Маркова ЭА, Бурденко МВ, Носова ЛА, Соловьева АМ, Лукьянова ЕА. Менопаузальный переход. Можно ли отсрочить назначение менопаузальной гормональной терапии? *Медицинский совет*. 2023;17(15):126–133. <https://doi.org/10.21518/ms2023-342>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Menopausal transition. Is it possible to delay the prescription of menopausal hormone therapy?

Asiyat Z. Khashukoeva^{1,2✉}, azk05@mail.ru, Eleonora A. Markova¹, Marina V. Burdenko¹, Lilia A. Nosova¹, Anna M. Solovyova¹, Ekaterina A. Lukyanova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia

Abstract

After the end of the reproductive period, women spend a third of their lives in menopause. During this period, they experience a range of predictable symptoms and conditions associated with changing levels of sex hormones and aging of the body. The menopausal transition precedes menopause by several years and is usually characterized by irregular menstrual cycles, hot flashes and night sweats. After menopause, genitourinary symptoms predominate, including vulvovaginal atrophy and dryness and complaints associated with urinary disturbances: increased urinary frequency, urgency, and nocturia. Menopausal hormone therapy is effective for vasomotor and genitourinary symptoms, but it is associated with the development of cardiovascular risks, cognitive impairment, depression, and a number of side effects. An alternative in the therapy of menopausal symptoms can be the prescription of biologically active supplement Happyclim®. The complex composition of the drug effectively fills the lack of its own estrogen in the female body. The preparation Happyclim® contains phytoestrogens (soy isoflavones, flavonoids) and auxiliary components (magnesium and B vitamins, vitamin C, extract of medicinal melissa), which with high efficiency affect the woman's body during menopausal transition, alleviating the symptoms of menopause and improving the quality of life. This article presents a cross-section of the literature on the use of phytoestrogens and the dietary supplement Happyclim® during the perimenopausal transition to delay the administration of menopausal hormone therapy.

Keywords: perimenopausal transition period, menopausal syndrome, non-hormonal therapy, soy isoflavones, flavonoids, biologically active supplements, Happyclim

ВВЕДЕНИЕ

«Менопауза» – тревожное слово для женщины после 40 лет. Эстрогенный фон, поддерживаемый организмом в репродуктивном периоде, прогрессивно снижается. Именно поэтому состояние здоровья женщины может нарушаться: возникают физические, психологические, эмоциональные жалобы, ассоциированные со снижением уровня эстрогенов [1–3]. Клинически развивается климактерический синдром – яркий симптомокомплекс, характеризующийся пулом вегетососудистых, нейроэндокринных и нейропсихических нарушений [4–7], безусловно, затрагивающих образ жизни любой женщины и снижая качество ее жизни. Такой комплекс нарушений запускает каскад ряда патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и влияет на обменно-метаболические процессы [8, 9]. Типичные симптомы в периоде менопаузального перехода и при развитии климактерического синдрома – приливы жара, ночная потливость, нарушения сна и сухость слизистой вульвы и влагалища [10–16]. В ряде случаев может также развиваться недержание мочи [17]. Все симптомы отражают снижение уровня эстрогенов. Принимая во внимание разработанные клинические протоколы: клинические рекомендации Минздрава РФ «Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте» 2015 г. [7] и клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2021 г. [18], врач-гинеколог обязан проинформировать пациентку о доступных ей методах терапии данного состояния. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ), бесспорно, действенная и имеющая высокую доказательную базу по клинической эффективности, значимо уменьшает вазомоторные симптомы, связанные со снижением уровня эстрогенов [7, 19–23], но необходимо учитывать «обратную сторону медали». Совокупность «но» в назначении МГТ можно перечислять долго. Среди противопоказаний значится рак молочной железы, яичников, матки, наличие сердечно-сосудистых патологий (тромбофлебит, наличие тромбов в легочной артерии, варикоз, венозная тромбоэмболия) [24–27]. Относительными противопоказаниями являются метаболические нарушения, а также сахарный диабет и эпилепсия [28]. При назначении МГТ важно учитывать возраст до 60 лет и длительность периода менопаузы не более 10 лет. Важен индивидуальный подход в подборе дозы препарата МГТ, пути его введения с обязательной оценкой пользы/риска и данных клинколабораторной диагностики (в рамках регулярного чекапа пациенток, получающих МГТ). Кроме того, возникающие побочные эффекты на фоне терапии МГТ, такие как отеки, головные боли с развитием мигрени, масталгия, значимо сужают ряд пациенток для продолжения приема МГТ.

Таким образом, при выборе врачебной тактики клиницист оценивает все вышеперечисленные критерии подбора МГТ, а также наличие противопоказаний и побочных эффектов, и в ряде случаев встает вопрос о назначении нетрадиционных методов терапии. Согласно клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» [18], к ним относится негормональная терапия. На фармакологическом рынке РФ существует большое разнообразие биологически активных добавок (БАД) – фитопрепаратов на основе сои и соевых бобов, клевера, а также препараты, содержащие β-аланин и комплексы различных комбинаций микроэлементов в составе БАД [19, 27–31], оказывающих не меньший клинический эффект при наличии симптомов климактерия у женщин в период перименопаузального перехода и в менопаузе.

А МОЖНО БЕЗ ГОРМОНОВ?

Частый вопрос пациенток на приеме у гинеколога, когда возникает проблема выбора терапии климактерического синдрома. В настоящее время доступна информация о клинических исследованиях, которые показывают прогрессивную тенденцию у врачей не назначать препараты для МГТ при наличии невыраженных симптомов климактерического синдрома. Клиницисты стараются рекомендовать подбор оптимального питания, пересмотр образа жизни с повышением, по возможности, физической активности, также на передний план выступают рекомендации по назначению альтернативных методик терапии симптомов, возникающих в период перименопаузального перехода [31–34].

Проводя литературный обзор по данной проблематике, можно сказать, что в последние годы внимание врачей-исследователей и клиницистов приковано к альтернативной группе препаратов для терапии менопаузальных симптомов – фитоэстрогенам [35–39]. Группа фитоэстрогенов – негормональные препараты растительного происхождения, близкие по строению и сопоставимые по структуре с эндогенными эстрогенами. Сами по себе фитоэстрогены не стероиды, но они могут проявлять свойства эстрогенов, учитывая их структуру, позволяющие им осуществлять взаимодействие с рецепторами эстрогенов [8, 40–42]. Безусловно, сила такой связи у фитоэстрогенов ниже, чем у эстрадиола, но они могут потенцировать биологические эффекты, действуя как селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, оказывая невыраженное андрогенное действие или эстрогенподобные эффекты.

Современные комплексные фитопрепараты (БАД) всегда включают в себя ряд компонентов. Состав компонентов может варьировать, но по большей части действующими веществами являются фитоэстрогены – изофлавоны

и флавоноиды. Именно эти вещества аналогичны эстрадиолу по своей химической формуле.

Дотошная пациентка всегда будет задавать вопрос: «А если без гормонов, будет ли клинический эффект?» А клиницист в очередной раз задумается: «Может быть, все-таки назначить МТГ?» Безусловно, вопросы, тем более от пациенток, не должны оставаться без ответов. Большое количество публикаций по эффективности фитоэстрогенов доступно онлайн как на русском, так и на иностранных языках [27, 28, 30–34]. Уважающий себя и грамотный клиницист всегда обращается к данным литературы и старается вникать в опубликованный материал, проводит оценку и определяет ценность доказательной базы в конкретной статье по эффективности лекарственных препаратов.

МНЕНИЯ ЗАРУБЕЖНЫХ КОЛЛЕГ

На сегодняшний день существует большое количество исследований, посвященных определению эффективности фитоэстрогенов в лечении климактерических симптомов, и поиск в PubMed по ключевым словам «менопауза», «фитоэстроген», «негормональная терапия» дает более 1 500 результатов. Сложно разобраться в таком объеме информации...

Группа исследователей из г. Таоюань (о. Тайвань) M.N. Chen et al. [43] провели метаанализ и систематический обзор по эффективности фитоэстрогенов для лечения климактерических симптомов. Они проанализировали 543 исследования по данному вопросу. Из 15 рандомизированных клинических исследований, отвечавших критериям включения, были отобраны десять, в которых были представлены данные о приливах жара у пациенток с климактерическим синдромом. Они показали, что фитоэстрогены достоверно чаще снижают частоту приливов жара по сравнению с плацебо. Метаанализ пяти исследований, где были представлены данные о побочных эффектах, не выявил существенных различий между двумя группами.

Шестью годами позже исследователи под руководством L.R. Chen et al. [44] опубликовали обзор по использованию изофлавонов сои для женщин с климактерическим синдромом. Очевидно, что в качестве альтернативного средства лечения симптомов, связанных с менопаузой, изофлавоны приобрели большую популярность среди женщин с менопаузальными симптомами, испытывающих опасения и страхи, связанные с МГТ. L.R. Chen et al. в своем обзоре показали, что изофлавоны оказывают профилактическое воздействие на организм женщин в период перименопаузального перехода с наличием жалоб на приливы и урогенитальные расстройства. Регулярная схема приема препаратов с изофлавонами снижает риск развития ишемической болезни сердца, рака молочной железы и колоректального рака, а также снижает частоту рецидивов рака молочной железы. В своем обзоре авторы говорят о положительном влиянии на эндометрий, снижение риска рака эндометрия и мочевого пузыря. Что касается терапевтического

воздействия на менопаузальные симптомы в период климактерия, то было установлено, что изофлавоны облегчают вазомоторные синдромы даже с учетом эффекта плацебо, уменьшают потерю костной массы в позвоночнике, оказывают положительное влияние на цифры артериального давления и улучшают гликемический профиль.

Другая группа исследователей с кафедры акушерства и гинекологии Пенсильванского университета (США) E.W. Freeman et al. [45] также проявили большой интерес к изучению и оценке фитоэстрогенов для терапии климактерических симптомов. Они опубликовали данные о том, что вазомоторные симптомы у азиатских женщин встречаются гораздо реже, чем у американских или европейских, потому что богатая фитоэстрогенами азиатская диета может быть одним из факторов, способствующих этому [46].

Еще одна группа исследователей из Департамента безопасности пищевых продуктов Федерального института оценки рисков (Берлин, Германия) под руководством A. Jacobs et al. [47] провели систематический обзор по эффективности изофлавонов в облегчении вазомоторных климактерических симптомов, включавший 17 рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований. Они сообщили: несмотря на то что исследования были несколько неоднородными и метаанализ им провести не удалось, они отмечают положительное влияние изофлавонов сои на частоту и выраженность приливов жара.

В дополнение к вышеупомянутым исследованиям можно отметить еще одну работу исследователей из Университета Сан-Маркос (Лима, Перу). R. Bolanos et al. [48] опубликовали обзор, в котором изофлавоны сои сравнивались с плацебо при лечении климактерических вазомоторных симптомов. Они выявили значимую тенденцию к повышению эффективности изофлавонов сои. Эти данные были подтверждены спустя три года A. Lethaby [49], который также проводил оценку терапии климактерических вазомоторных симптомов фитоэстрогенами. В своей работе, опубликованной в Кокрановском обзоре, он указал на три плацебо-контролируемых исследования, в которых также сообщалось о значительном снижении частоты приливов жара при применении соевых экстрактов по сравнению с плацебо (снижение на 21, 43 и 38% соответственно).

В настоящее время интерес к использованию фитоэстрогенов, содержащих изофлавоны и флавоноиды, для терапии климактерических симптомов велик. Преобладают метаанализы рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности применения фитоэстрогенов у пациенток в период перименопаузального перехода с жалобами на вазомоторные симптомы и их побочные эффекты. В большей совокупности исследований отмечено снижение выраженности симптомов, их урежение и улучшение качества жизни [45, 47, 49–51].

Таким образом, в беседе с пациенткой однозначно можно сказать, что фитоэстрогены (изофлавоны и флавоноиды) безопасны в отношении пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы, положительно

вливают на костную ткань, снижают риски сердечно-сосудистых катастроф, улучшая показатели липидного профиля крови [52–56]. Назначение фитоэстрогенов и систематическая терапия симптомов климактерия приводит к улучшению состояния кожи, повышая обмен коллагена, что, несомненно, придаст уверенности пациентке в ее возрасте, когда могут возникать большие переживания по поводу ухудшения внешнего вида и потери привлекательности женщины.

Недавние исследования ученых из США показали, что питание с высоким содержанием фитоэстрогенов уменьшает риск ишемической болезни сердца [57]. Важно отметить, что данные этих исследований взяты за основу гайдлайнов в странах Великобритании, США и Канады [58]. T. Sathyapalan et al. [59] по результатам двойного слепого исследования, в котором принимали участие 200 пациенток с симптомами ранней менопаузы, принимавших БАД с изофлавонами, показали, что основной компонент БАД – соевый белок – значительно снижает риски сердечно-сосудистых патологий за счет положительного влияния на эндотелий сосудов, углеводный и липидный обмен [56], снижая концентрацию холестерина в плазме крови, оказывая профилактический эффект и тормозя развитие атеросклероза.

Таким образом, данные вышеперечисленных и других исследований [31–39, 48–57, 60] дают возможность для врача-клинициста сделать выводы о значимой доказательной базе изофлавонов и флавоноидов в терапии симптомов климактерия в период менопаузального перехода по сравнению с МГТ [7, 18, 48, 61]. Важно упомянуть, что Международное общество по рассмотрению и анализу менопаузы (International Menopause Society, IMS) провозгласило первый уровень доказательности эффективности изофлавонов сои как средство альтернативной терапии симптомов климактерия. В статье M. Schmidt [62] – исследователя из Германии были опубликованы данные консенсуса Международного общества гинекологов-эндокринологов от 2015 г., на котором изофлавоны сои были определены препаратами первой линии для купирования симптомов в период менопаузального перехода.

ВЗГЛЯД ОТЕЧЕСТВЕННЫХ КЛИНИЦИСТОВ

Мнения исследователей в РФ в отношении методов альтернативной терапии симптомов климактерия и назначения комплексных препаратов БАД (изофлавонов и флавоноидов) в период менопаузального перехода схожи с точкой зрения иностранных коллег. Недавний обзор литературы О.В. Филипповой [63] по анализу возможности применения различных фитоэстрогенов в медицине показал, что, помимо всех вышеперечисленных положительных эффектов на фоне приема БАД (фитоэстрогенов), данная группа препаратов будет также эффективна в отношении ряда иммунных, метаболических и нейродегенеративных заболеваний, что делает данные комплексные препараты более привлекательными для назначения как врачу-клиницисту, так и для пациентки. О.В. Филиппова отмечает интересный факт о том,

что эффективность приема фитоэстрогенов зависит от состава микробиоты кишечника, участвующей в метаболизме эстрогенов, а также полиморфизма генов, отвечающих за метаболизм фитоэстрогенов и их эндогенный уровень. Коррекцию в сторону повышения эффекта фитоэстрогенов в организме женщины можно создать путем назначения комплексных препаратов, имеющих в своем составе вещества и компоненты, которые потенцируют явление синергии.

В.Е. Балан и соавт. [64] в своей статье о терапевтических возможностях фитоэстрогенов отмечает, что в ряде случаев существуют сомнения в назначении БАД (фитоэстрогенов), которые могут возникать в связи с недостатком проводимых исследований с большой выборкой. Тем не менее в отношении именно изофлавонов сои исследователь отмечает, что экспериментальные опубликованные данные исследований, проводимых на молекулярно-генетическом уровне, по эффективности их приема показывают снижение частоты возникновения рака молочной железы и рака толстого кишечника.

В целом отечественными учеными проведено немало исследований по эффективности изофлавонов сои при климактерическом синдроме [41, 42, 65–69]. Анализ современных российских данных по биологическим эффектам фитоэстрогенов показал, что исследователи не выработали единую точку зрения, касаемую безопасности их приема и эффективности. Возможно, это связано с широким спектром фитоэстрогенов БАД, представленных на российском фармакологическом рынке, отсутствием крупных полномасштабных исследований по их эффективности и безопасности, проведенных именно в РФ, и в связи с этим сложностью выбора для врача конкретного препарата для терапии.

Комплекс всегда лучше – эффективность выше!

Дополнительные компоненты комплексных фитопрепаратов на основе изофлавонов сои в виде витаминов и микроэлементов способствуют и решают разные проблемы, ассоциированные с периодом менопаузального перехода, – волнительного и тревожного этапа в жизни каждой женщины.

Биологически активная добавка Хепиклим® (Pharmacy Laboratories s.c., Польша) является оптимальным комплексным препаратом, эффективно восполняющим недостаток собственных эстрогенов за счет компонентов фитоэстрогенов (изофлавоны сои и флавоноиды), а также содержит вспомогательные компоненты: магний, витамины группы В и С в сочетании с экстрактом Melissa лекарственной. Данный комплекс с высокой эффективностью воздействует на организм женщины в период менопаузального перехода, облегчая симптомы климактерия, и может быть рекомендован пациенткам в качестве альтернативы МГТ.

Значение и место витаминов группы В в период перименопаузального перехода невозможно пересмотреть. Являясь кофакторами ферментов, участвующих в метаболизме белков, жиров и углеводов, они работают для поддержания функций нервной системы [70, 71]. Витамины группы В, входящие в состав Хепиклим® (В1, В6), участвуют

в метаболизме одноуглеродных фрагментов. При их дефиците возникает спад и сокращение процесса метилирования ДНК в соответствующих тканях, в результате таких изменений возникает состояние гипергомоцистеинемии, последствиями которой будет повышенный риск патологий сердечно-сосудистой системы [72]. Другими словами, первопричиной заболеваний сердечно-сосудистой системы, инсульта, когнитивных нарушений с развитием деменции и болезни Альцгеймера будет дефицит в организме женщины витаминов группы В. D.A. Smith и H. Refsum [73] провели метаанализ, и в своей работе показали, что оптимальное потребление витаминов группы В приводит к снижению уровня гомоцистеина, тем самым снижается риск инсульта на 19–24%. Доказана корреляционная связь между малыми уровнями витаминов группы В, гипергомоцистеинемией как значимыми в процессах, способствующих деменции в климактерическом периоде [74–77].

Еще один немаловажный компонент в составе комплекса Хепиклим® – витамин С. Этот биоконпонент здесь не случайно. Оценивая эффекты витамина С у женщин в периоде перименопаузального перехода, P. Milart et al. показали [78], что его потребление с пищей ассоциировано с биохимическими процессами в костной ткани. Оптимальный уровень витамина С положительно связан с Т-критерием шейки бедра, и оценка Т-критерия при проведении денситометрии позволяет видеть наличие дефицита костной ткани и прогнозировать возможные риски переломов костей вследствие остеопении и остеопороза в течение следующих нескольких лет жизни [79].

Зарубежные исследователи также показали еще одну немаловажную роль витамина С при его приеме в период менопаузы: он значительно снижает риски урогенитальных инфекций полового тракта [34, 78, 80].

Как мы видим, результаты исследований последних лет, посвященные анализу и проработке опубликованных данных по метаболизму отдельных витаминов, их работе в тканях женского организма в период перименопаузы [71, 72–74, 77–79, 81], доказали, что наличие витаминов в составе комплексных препаратов положительно влияет на разные системы организма при их целевых уровнях. Бесспорно наличие корреляции между концентрацией витаминов и частотой развития патологий, ассоциированных с периодом менопаузы.

Известно, что тревожные состояния часто встречаются у женщин на фоне климактерического синдрома. Низкая концентрация магния в сыворотке крови связана с субъективной тревогой [82]. Следовательно, прием препаратов, в составе которых есть магний, может ослаблять симптомы тревоги. H.B. Boyle et al. [82] провели систематический обзор по эффективности приема комплексных препаратов с магнием. Было показано положительное влияние от приема магния на субъективные показатели тревоги и стресса в тревожно-уязвимых группах, к одной из которых можно отнести пациенток с симптомами климактерия. Таким образом, прием магния способствует устранению психоэмоциональных расстройств: плаксивости, раздражительности, тревожности, повышает жизненный тонус и эмоциональный фон.

И совсем не лишним компонентом комплексной БАД Хепиклим® является экстракт Melissa лекарственной. M. Shirazi M. et al. [82, 83] из Тегеранского университета медицинских наук оценивали эффекты лекарственных растений, в т. ч. и Melissa. Они проводили двойное слепое контролируемое исследование, в которое были включены 60 женщин постменопаузального возраста, страдающих нарушениями сна. Рандомизированные группы получали разное лечение, в т. ч. одна группа женщин получала мелиссу 600 мг. В группе пациенток, получавших мелиссу, все пациентки отмечали улучшение качества сна. Именно по причине наличия нарушений в психоэмоциональном состоянии в период менопаузы и с целью восстановления сна был сделан вывод, что экстракт Melissa лекарственной может быть рекомендован для терапии нарушений сна у женщин в период перименопаузального перехода и в постменопаузе. Экстракт Melissa лекарственной нормализует психоэмоциональное состояние и восстанавливает сон, это совсем не лишнее в составе БАД Хепиклим®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В XXI в. рекомендации по терапии МГТ пациенткам в период перименопаузального перехода и в менопаузе – распространенная стратегия, направленная на коррекцию показателей здоровья женщины. Гормональная терапия оптимальна для назначения. Этот факт подтвержден большим числом научных исследований, и рекомендации по назначению закреплены в мировых гайдлайнах. Тем не менее МГТ нужна не всем женщинам по совокупности ряда причин, упомянутых в статье. Задача врача – донести до пациентки весь перечень возможных препаратов для терапии симптомов климактерия, обсуждать каждый пункт с пациенткой и в итоге выбрать оптимальный лекарственный препарат для длительного приема. Рекомендации по приему БАД на основе изофлавонов сои женщинам с симптомами климактерия имеют место быть наравне с МГТ. БАД Хепиклим® рекомендован для длительного приема группе женщин, кому противопоказана МГТ, или пациентка отказывается от гормонального лечения по своим убеждениям. Также БАД Хепиклим® может быть назначена в качестве альтернативной терапии у женщин с симптомами климактерия.

Приведенные данные, несомненно, позволяют обосновать использование комплексов с фитоэстрогенами для коррекции умеренно выраженных вазомоторных симптомов и отсрочить назначение МГТ.

Клинические исследования в этом направлении продолжают, несмотря на трудности в стандартизации и дизайне исследований, оценке доз изофлавонов, назначаемых клиницистами, и воздействию дополнительных компонентов препаратов на организм женщин, но сделать общие выводы о их положительном влиянии возможно.



Поступила / Received 02.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2023
Принята в печать / Accepted 21.08.2023

Список литературы / References

- El Hajj A, Wardy N, Haidar S, Bourgi D, Haddad ME, Chammas DE et al. Menopausal symptoms, physical activity level and quality of life of women living in the Mediterranean region. *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0230515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230515>.
- Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, Kagawa-Singer M. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med*. 2001;52(3):345–356. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(00\)00147-7](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(00)00147-7).
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>.
- Савельева ГМ, Бреусенко ВГ, Каппушева ЛМ. Постменопауза. Физиология и патология. *Вестник Российской ассоциации акушерства и гинекологии*. 1998;(2):45–49. Режим доступа: <https://medport.info/akusherstvo-i-ginekologiya/postmenopauza-fiziologiya-i-patologiya.html>.
- Savelieva GM, Breusenko VG, Kappusheva LM. Postmenopause. Physiology and pathology. *Vestnik Rossiyskoy Assotsiatsii Akusherstva i Ginekologii*. 1998;(2):45–49. (In Russ.) Available at: <https://medport.info/akusherstvo-i-ginekologiya/postmenopauza-fiziologiya-i-patologiya.html>.
- Hall JE. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):485–496. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.010>.
- Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1–15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>.
- Сухих ГТ, Сметник ВП, Андреева ВН, Балан ВЕ, Гависова АА, Григорян ОР и др. *Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2015. 54 с. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/01/menopauzalnaya-gormonoterapiya.pdf>.
- Сапрыкина ЛВ, Нариманова МР, Ибрагимова ДМ. Климактерический синдром. Нутрицевтический подход к лечению. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2020;(3):189–193. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Klimaktericheskiy_sindrom_Nutricevticheskiy_podhod_k_lecheniyu/?ysclid=ln1qe2by60154001188.
- Saprykina LV, Narimanova MR, Ibragimova DM. Climacteric syndrome. A nutritional approach to treatment. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;(3):189–193. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Klimaktericheskiy_sindrom_Nutricevticheskiy_podhod_k_lecheniyu/?ysclid=ln1qe2by60154001188.
- Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):585–597. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.002>.
- Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, von Känel R, Landsittel DP, Matthews KA. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause*. 2018;25(11):1354–1361. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001239>.
- van Dijk GM, Maneva M, Colpani V, Dhana K, Muka T, Jaspers L et al. The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women: a systematic review. *Maturitas*. 2015;80(2):140–147. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.11.016>.
- Юренева СВ, Аверкова ВГ. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(5):43–48. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>.
- Yureneva SV, Averkova VG. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Russian Bulletin of Obstetric-Gynecologist*. 2018;18(5):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>.
- The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976–992. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.
- Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063–1068. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000329>.
- Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas*. 2016;83:40–44. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001>.
- Юренева СВ, Ермакова ЕИ, Глазунова АВ. Диагностика и терапия генито-уринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология*. 2016;(5):138–144. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.138-144>.
- Wood LN, Anger JT. Urinary incontinence in women. *BMJ*. 2014;349:g4531. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4531>.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ, Ермакова ЕИ и др. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации*. М.; 2021. 86 с. <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.
- Хашукоева АЗ, Дмитрашко ТЕ, Носова ЛА, Маркова ЭА, Оверко АВ. Современная терапия вазомоторных симптомов климактерического синдрома. *Медицинский совет*. 2022;16(16):116–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-116-122>.
- Khashukoeva AZ, Dmitrashko TY, Nosova LA, Markova EA, Overko AV. Modern therapy for vasomotor symptoms of climacteric syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(16):116–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-116-122>.
- Ward K, Deneris A. An Update on Menopause Management. *J Midwifery Womens Health*. 2018;63(2):168–177. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12737>.
- Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):521–534. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.006>.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.
- Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context*. 2019;8:212551. <https://doi.org/10.7573/dic.212551>.
- Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:564781. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.564781>.
- Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, Gilles C. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101577. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101577>.
- Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):63–78. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>.
- Кузнецова ИВ. Применение фитоэстрогенов для улучшения качества жизни и сохранения здоровья женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2020;(10):182–188. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.10>.
- Kuznetsova IV. The use of phytoestrogens to improve quality of life and to preserve health in women during the menopausal transition and postmenopause. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(10):182–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.10>.
- Овсянникова ТВ, Макаров ИО, Куликов ИА. Клиническая эффективность негормональных методов терапии у женщин в перименопаузе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;7(3):26–29. https://www.gynecology.su/jour/article/view/22/0?locale=ru_RU.
- Ovsyannikova TV, Makarov IO, Kulikov IA. Clinical efficacy of non-hormonal methods of therapy in perimenopausal women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2013;7(3):26–29. (In Russ.) Режим доступа: https://www.gynecology.su/jour/article/view/22/0?locale=ru_RU.
- Доброхотова ЮЭ, Сапрыкина ЛВ. Тофизопам: возможность негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме. *Медицинский совет*. 2017;(2):88–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-88-91>.
- Dobrokhotova YE, Saprykina LV. Tofisopam: prospects for non-hormonal therapy of neuro-vegetative and psycho-emotional disorders associated with menopausal syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(2):88–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-88-91>.
- Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus*. 2015;4:65. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0808-y>.
- Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med*. 2019;24:2515690X19829380. <https://doi.org/10.1177/2515690X19829380>.
- Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol*. 2014;741:230–236. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.057>.
- Křizová L, Dadáková K, Kašparová J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules*. 2019;24(6):1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>.
- Rietjens ILMC, Louisse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1263–1280. <https://doi.org/10.1111/bph.13622>.
- Rowe JJ, Baber RJ. The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. *Climacteric*. 2021;24(1):57–63. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1863356>.
- Li H, Jia E, Jiao J. Phytoestrogens in NAFLD: Potential Mechanisms of Action. *Horm Metab Res*. 2020;52(2):77–84. <https://doi.org/10.1055/a-1089-7710>.
- Krishnan V, Heath H, Bryant HU. Mechanism of action of estrogens and selective estrogen receptor modulators. *Vitam Horm*. 2000;60:123–147. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(00\)60018-3](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(00)60018-3).
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estro-

- gen receptor beta. *Endocrinology*. 1998;139(10):4252–4263. <https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216>.
39. Chen LR, Chen KH. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3212. <https://doi.org/10.3390/ijms22063212>.
 40. Lamlerkittikul S, Chandeying V. Efficacy and safety of Pueraria mirifica (Kwao Kruea Khao) for the treatment of vasomotor symptoms in perimenopausal women: Phase II Study. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(1):33–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14971532>.
 41. Ших ЕВ, Гребенщикова ЛЮ. Рациональная дотация микронутриентов как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом. *Медицинский совет*. 2017;(13):166–171. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>. Shikh EV, Grebenshchikova LY. A rational grant of micronutrients as a way to improve quality of life of climacteric syndrome patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):166–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>.
 42. Тихомиров АЛ, Казенасhev ВВ, Юдина ТА. Современная негормональная коррекция менопаузальных нарушений. *Медицинский совет*. 2016;(12):102–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-102-105>. Tikhomirov AL, Kazenashev VV, Yudina TA. Contemporary nonhormonal correction of the menopausal disturbances. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(12):102–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-102-105>.
 43. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):260–269. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966241>.
 44. Chen LR, Chen KH. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3212. <https://doi.org/10.3390/ijms22063212>.
 45. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric*. 2007;10(3):197–214. <https://doi.org/10.1080/13697130601181486>.
 46. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer*. 2006;55(1):1–12. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5501_1.
 47. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms – A systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(9):1084–1097. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800552>.
 48. Bolaños R, Del Castillo A, Francia J. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2010;17(3):660–666. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20464785>.
 49. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12):CD001395. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001395.pub4>.
 50. 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>.
 51. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B, Imhof M. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(3):203–207. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.593671>.
 52. Siow RC, Mann GE. Dietary isoflavones and vascular protection: activation of cellular antioxidant defenses by SERMs or hormesis? *Mol Aspects Med*. 2010;31(6):468–477. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2010.09.003>.
 53. Basu P, Maier C. Phytoestrogens and breast cancer: In vitro anticancer activities of isoflavones, lignans, coumestans, stilbenes and their analogs and derivatives. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:1648–1666. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.100>.
 54. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, Thatcher NJ, Dargham SR, Kilpatrick ES, Atkin SL. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):691–697. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.007>.
 55. Gencel VB, Benjamin MM, Bahou SN, Khalil RA. Vascular effects of phytoestrogens and alternative menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Mini Rev Med Chem*. 2012;12(2):149–174. <https://doi.org/10.2174/138955712798995020>.
 56. Wei P, Liu M, Chen Y, Chen DC. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5(3):243–248. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60033-9](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60033-9).
 57. Zhang X, Gao YT, Yang G, Li H, Cai Q, Xiang YB et al. Urinary isoflavonoids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):1367–1375. <https://doi.org/10.1093/ije/dys130>.
 58. Benkhedda K, Boudraut C, Sinclair SE, Marles RJ, Xiao CW, Underhill L. Health Canada's Proposal to Accept a Health Claim about Soy Products and Cholesterol Lowering. *Int Food Risk Anal J*. 2014;4:33. <https://doi.org/10.5772/59675>.
 59. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, Thatcher NJ, Dargham SR, Kilpatrick ES, Atkin SL. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):691–697. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.007>.
 60. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(Suppl 1):423S–430S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071464>.
 61. 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>.
 62. Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, Genazzani AR, Gruber DM, Huber J et al. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(6):427–430. <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1152240>.
 63. Филиппова ОВ. Фитоэстрогены: перспективы применения. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(22):30–36. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-22-30-36>. Filippova OV. Phytoestrogens: Prospects of Use. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(22):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-22-30-36>.
 64. Балан ВЕ, Рафаэлян ИВ, Ковалева ЛА. Фитоэстрогены: терапевтические возможности. *Медицинский совет*. 2012;(7):16–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18048137>. Balan VE, Rafaelian IV, Kovaleva LA. Phytoestrogens and their therapeutic potential. *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(7):16–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18048137>.
 65. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М. Лечение климактерических расстройств в менопаузе. *РМЖ*. 2018;26(5(II)):37–40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie_klimaktericheskikh_rasstroystv_vmenopauze. Radzinsky VE, Ordiansky IM. Treatment of climacteric disorders in menopause. *RMJ*. 2018;26(5(II)):37–40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie_klimaktericheskikh_rasstroystv_vmenopauze.
 66. Юренева СВ, Ильина ЛМ. Эффективность и безопасность альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов в свете последних доказательных данных. *Медицинский совет*. 2015;(XX):14–19. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/466>. Yureneva SV, Ilyina LM. The efficacy and safety of alternative treatments for menopausal symptoms in light of recent evidence. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(XX):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/466>.
 67. Тарасова МА, Ярмолинская МИ. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе. СПб.: Издательство Н-Л; 2011. 64 с. Режим доступа: <https://www.rulit.me/books/principiy-individualnogo-vybora-gormonalnoj-zamestitelnoj-terapii-v-peri-i-postmenopauze-read-300926-1.html?ysclid=ln1u8d575w626298355>.
 68. Смирнова Т. В., Бриль Ю. А. Фитоэстрогены и онкопрофилактика. *Протективное действие изофлавонов на молочную железу: информационный бюллетень*. М.: StatusPraesens; 2016. 16 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/fitoestrogeny-i-onkoprofilaktika>.
 69. Хамошина М. Б., Бриль Ю. А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов: информационный бюллетень. М.: StatusPraesens; 2016. 20 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/bitrix/templates/presens-index/assets/files/Брошюры/Менопаузальные%20расстройства%20вариативность%20терапевтических%20подходов.pdf>.
 70. O'Connor DL, Blake J, Bell R, Bowen A, Callum J, Fenton S et al. Canadian Consensus on Female Nutrition: Adolescence, Reproduction, Menopause, and Beyond. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(6):508–554.e18. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.01.001>.
 71. Porter K, Hoey L, Hughes CF, Ward M, McNulty H. Causes, Consequences and Public Health Implications of Low B-Vitamin Status in Ageing. *Nutrients*. 2016;8(11):725. <https://doi.org/10.3390/nu8110725>.
 72. Araújo JR, Martel F, Borges N, Araújo JM, Keating E. Folate and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression. *Ageing Res Rev*. 2015;22:9–19. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.005>.
 73. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annu Rev Nutr*. 2016;36:211–239. <https://doi.org/10.1146/annurev-nu-071715-050947>.
 74. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmand B, McCaddon A et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(2):561–570. <https://doi.org/10.3233/JAD-171042>.
 75. Enneman AW, Swart KM, Zillikens MC, van Dijk SC, van Wijngaarden JP, Brouwer-Brolsma EM et al. The association between plasma homocysteine levels and bone quality and bone mineral density parameters in older persons. *Bone*. 2014;63:141–146. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.03.002>.
 76. Yang J, Hu X, Zhang Q, Cao H, Wang J, Liu B. Homocysteine level and risk of fracture: A meta-analysis and systematic review. *Bone*. 2012;51(3):376–382. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.05.024>.

77. Zhang DM, Ye JX, Mu JS, Cui XP. Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2017;30(1):50–59. <https://doi.org/10.1177/0891988716673466>.
78. Milart P, Woźniakowska E, Wrona W. Selected vitamins and quality of life in menopausal women. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(4):175–179. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.81742>.
79. Kim YA, Kim KM, Lim S, Choi SH, Moon JH, Kim JH et al. Favorable effect of dietary vitamin C on bone mineral density in postmenopausal women (KNHANES IV, 2009): discrepancies regarding skeletal sites, age, and vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2015;26(9):2329–2337. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3138-6>.
80. Vijayakumar TM, Pavitra K, Muthunayanan L. Comparative assessment of methylcobalamin and ascorbic acid on cognitive function in post-menopausal women – A randomized, double-blind trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2017;8:175–180. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.10.006>.
81. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress – A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;9(5):429. <https://doi.org/10.3390/nu9050429>.
82. Shirazi M, Saedi N, Shariat M, Azadi F, Davari Tanha F. Comparison of melissa with citalopram and placebo in treatment of sleep disorders in menopausal women: clinical trial. *Tehran Univ Med J.* 2016;74(8):562–568. Available at: <http://tums.ac.ir/article-1-7747-en.html>.
83. Shirazi M, Jalalian MN, Abed M, Ghaemi M. The Effectiveness of Melissa Officialis L. versus Citalopram on Quality of Life of Menopausal Women with Sleep Disorder: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(2):126–130. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721857>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.З. Хашукоева, А.Э. Маркова, М.В. Бурденко

Написание текста – А.З. Хашукоева, А.Э. Маркова

Обзор литературы – А.Э. Маркова, Л.А. Носова

Перевод на английский язык – А.М. Соловьева, Е.А. Лукьянова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.З. Хашукоева

Contribution of authors:

Concept of the article – Asiyat Z. Khashukoeva, Eleonora A. Markova, Marina V. Burdenko

Text development – Asiyat Z. Khashukoeva, Eleonora A. Markova

Literature review – Eleonora A. Markova, Lilia A. Nosova

Translation into English – Anna M. Solovyova, Ekaterina A. Lukyanova

Approval of the final version of the article – Asiyat Z. Khashukoeva

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульфировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; <https://orcid.org/0000-0001-7591-6281>; azk05@mail.ru

Маркова Элеонора Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Бурденко Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0304-490>; bmv-0306@rambler.ru

Носова Лилия Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0925-3755>; karelina_lilia0@mail.ru

Соловьева Анна Михайловна, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; annasol02@yandex.ru

Лукьянова Екатерина Анатольевна, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0007-1229-3671>; yekaterina.lukyanova.99@bk.ru

Information about the authors:

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7591-6281>; azk05@mail.ru

Eleonora A. Markova, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Marina V. Burdenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0304-490>; bmv-0306@rambler.ru

Lilia A. Nosova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0925-3755>; karelina_lilia0@mail.ru

Anna M. Solovyova, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; annasol02@yandex.ru

Ekaterina A. Lukyanova, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-1229-3671>; yekaterina.lukyanova.99@bk.ru