

Менопаузальный синдром — терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов

В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, И. Г. Шестакова, А. А. Осьмакова

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель обзора: обобщение существующей доказательной базы терапевтической эффективности и безопасности фитоэстрогенов при их использовании с целью коррекции менопаузальных расстройств.

Основные положения. В последние десятилетия опубликованы результаты целого ряда рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке терапевтической эффективности изофлавонов при различных проявлениях менопаузального синдрома (приливы, урогенитальные расстройства, нарушения костного метаболизма у женщин в перименопаузе). Расширены существующие представления о положительном влиянии фитоэстрогенов на липидный спектр, жировой обмен; установлены их ангиопротекторные и антиоксидантные свойства; доказана безопасность изофлавонов в отношении гепатотоксичности, развития эстрогензависимых опухолей молочной железы и эндометрия.

Заключение. Доказанные терапевтические эффекты и безопасность применения фитоэстрогенов расширяют перспективы оказания лечебно-профилактической помощи женщинам в пери- и постменопаузе.

Ключевые слова: менопауза, фитоэстрогены, изофлавоны, генистеин, Менорил, дайдзеин, экстракт красного клевера, экстракт цимицифуги BNO 1056.

Menopausal Syndrome: Treatment and Prevention; Proven Properties of Phytoestrogens

V. E. Radzinskiy, M. B. Khamoshina, I. G. Shestakova, A. A. Osmakova

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To summarize the currently available evidence about the therapeutic efficacy and safety of phytoestrogens in women with menopausal disorders.

Key Points: A large body of randomized, placebo-controlled, clinical studies about the therapeutic efficacy of isoflavones in women with different manifestations of menopausal syndrome (flushing, urogenital disorders and impaired bone metabolism in perimenopause) have been published over the last few decades. This information has extended current knowledge about the positive effects of phytoestrogens on the lipid profile and lipid metabolism, proven antioxidant properties of these substances and their protective effects on vessels, and confirmed the safety of isoflavones in terms of hepatotoxicity and estrogen-dependent breast and endometrial tumors.

Conclusion: The proven therapeutic effects and safety of phytoestrogens provide more opportunities to prevent and treat various conditions in perimenopause and postmenopause.

Keywords: menopause, phytoestrogens, isoflavones, genistein, Menoril, daidzein, red clover extract, Cimicifuga extract BNO 1056.

В последние десятилетия во всем мире отмечается тенденция к увеличению средней продолжительности жизни, что сопровождается неуклонным постарением населения, прежде всего женского [5, 9]. По данным Росстата, доля лиц старше трудоспособного возраста в общей структуре населения страны к началу 2014 г. достигла 23,1%, средний возраст мужчин составил 36,64 года, а средний возраст женщин — 41,73 года. При этом еще в 2010 г. россиянки были на полгода моложе (41,1 года) [11]. С учетом сложившихся как в России, так и в большинстве стран мира стойких негативных демографических тенденций это объясняет глобальный интерес медицинской науки к феномену женского репродуктивного старения [5, 22].

Старение женского организма — длительный и весьма разнородный процесс, который по-особому протекает у различных индивидуумов, но в то же время имеет ряд общих принципиальных характеристик, выявленных в ходе крупных когортных проспективных исследований здоровья женщин

среднего возраста (35–60 лет), проведенных в последние 10 лет. Эти характеристики в 2011 г. были обобщены группой экспертов, усовершенствовавших критерии этапов репродуктивного старения женщин STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop), опубликованные в 2001 г., и предложивших шкалу STRAW+10 (десять лет спустя) [22].

Ключевым моментом новых положений послужил факт, что основным признаком, позволяющим разграничить периоды жизни женщины, ассоциированные с «этапами репродуктивного старения», является характер менструального цикла. Его типичные нарушения с последующим полным прекращением менструаций (аменорея в течение года — менопауза) позволяют выделить у женщин среднего возраста период менопаузального перехода, перименопаузу, раннюю постменопаузу и позднюю постменопаузу, впоследствии переходящую в старость. В STRAW+10 были упрощены критерии для ранней и поздней стадий переходного периода, основанные на оценке менструальных кровотечений; внесены

Осьмакова Анна Андреевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: pancy1808@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич — заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: doctor.ru@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: tbaх999@mail.ru

Шестакова Ирина Геннадьевна — доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, к. м. н. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21а. E-mail: i_shestakova@yahoo.com

корректирующие изменения в критерии для позднего этапа репродуктивного периода (стадия –3), а также для ранней постменопаузы (стадия +1); представлена информация о продолжительности поздней переходной стадии (стадия –1) и ранней постменопаузы (стадия +1), которую теперь разделяют на три фазы (+1a, +1b и +1c). Термин «перименопауза» остается правомочным, этот период начинается на стадии –2 и завершается через 12 месяцев с момента последней менструации, однако ранняя постменопауза, согласно критериям STRAW+10, продолжается в течение 6–8 лет [22].

Изменения, развивающиеся в организме женщины на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов в связи с генетически детерминированным процессом выключения функции репродуктивной системы, объединяют в понятие «менопаузальный синдром». Цель практического врача в контексте менопаузального синдрома — предупреждение и лечение заболеваний, сохранение и укрепление здоровья женщин среднего возраста, в том числе устранение симптомов менопаузальных расстройств, снижение риска болезней, ассоциированных с наступлением старости [5, 14].

Основной лечебно-профилактической технологией, имеющей патогенетическую направленность, служит менопаузальная гормонотерапия — предмет споров и опасений гормонофобов [5, 9, 13].

Различные проявления менопаузального синдрома (раздел МКБ-10: N95 — «Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде») в случае наступления естественной менопаузы имеют определенную закономерность: вначале, как правило в период менопаузального перехода, возникают ранневременные расстройства (обусловленные утратой обратной связи за счет снижения продукции эстрадиола яичниками), затем, как правило в период ранней постменопаузы, — средневременные расстройства (следствие утраты влияния эстриола). В большинстве клинических ситуаций можно купировать эти симптомы и даже на определенное время предупредить их прогрессирование, суть которого состоит в развитии со временем необратимых органических изменений в органах-мишенях, их «износе» на фоне существования без привычной поддержки эстрогенов — универсального фактора биологической пролиферации. Эти изменения — субстрат поздневременных нарушений, появление которых знаменует начало конца бесперебойного функционирования репродуктивно значимых органов и систем: ЦНС (нарушения когнитивной функции, памяти, болезнь Альцгеймера), сердечно-сосудистой (ИБС, атеросклероз, гипертензия, метаболический синдром) и костно-мышечной (остеопороз, остеоартроз) систем, слизистых оболочек [5, 12] (для мочевыделительной системы и половых путей предложены термины «урогенитальный синдром менопаузы», «генитоуринарный синдром») [13].

Вместе с тем у конкретной пациентки не обязательны все проявления — иногда это какой-то один синдром, иногда несколько; последовательность появления симптомов и их интенсивность также могут варьировать, особенно в случае искусственной менопаузы, когда шкалой STRAW пользоваться затруднительно ввиду невозможности оценить характер менструального цикла [22].

Наиболее распространенным проявлением климактерического синдрома являются «горячие приливы» (hot flashes) — приступообразно возникающий симптомокомплекс, в основе которого лежит дисфункция высшей вегетативной регуляции с развитием кардиоваскулярных, респираторных и температурных сдвигов [5, 13, 23]. Клинически значимые приливы

наблюдаются у 75% женщин климактерического возраста, причем у 25% они не прекращаются на протяжении всей ранней постменопаузы. Порой приливы настолько выражены, что резко снижают качество жизни [13, 14]. Особую остроту проблеме придает ситуация, когда в силу ряда причин женщина не может или отказывается использовать классическую терапию эстрогенсодержащими препаратами, эффективность которых в настоящее время безоговорочно доказана, а прием ограничен четко определенными относительными или абсолютными противопоказаниями. На долю таких страдалиц остаются немедикаментозная терапия (коррекция рациона, психотерапия, физиолечение, рефлексотерапия) либо медикаментозная негормональная терапия и/или симптоматическое лечение (тофизопам, клонидин, метаболические и гомеопатические средства), посиндромная терапия (направленная на коррекцию метаболического, остеопенического, астенического синдромов, депрессии). Промежуточную нишу между медикаментозной негормональной терапией и классической менопаузальной гормонотерапией традиционно занимают фитогормоны (ФЭ), обладающие активностью по отношению к эстрогеновым рецепторам органов-мишеней [5, 7, 8].

Цель обзора: обобщение существующей доказательной базы терапевтической эффективности и безопасности ФЭ при их использовании для коррекции менопаузальных расстройств.

К основным классам ФЭ относят:

- а) изофлавоны (генистеин, дайдзеин, биоханин, формонетин), которые содержатся в соевых бобах и клевере. Они наиболее близки по структуре и оказываемому действию к эстрогенам (особенно генистеин и дайдзеин);
- б) лигнаны (энтеролактон, энтеродиол) — содержатся в зерновых и овощах, частично в масличных;
- в) куместаны (кумэстрол) — содержатся в клевере и люцерне [6, 25].

В течение длительного периода мнение об эффективности ФЭ оставалось разноречивым, что неоднократно подчеркивалось в международных консенсусах по менопаузе [13, 14]. Существовавшие до недавнего времени представления о низкой — сопоставимой с плацебо (33–38%) — эффективности фитогормонов, применяемых для коррекции климактерических расстройств, были сформированы на основе довольно многочисленных клинических исследований разного уровня доказательности, выполненных с использованием лекарственных препаратов и биологически активных добавок, технология изготовления которых оставляла желать лучшего [6, 8]. Вместе с тем уже в прошлом десятилетии были подтверждены такие эффекты ФЭ, как коррекция вазомоторных расстройств, терапия проявлений уrogenитального синдрома менопаузы, ангиопротективное и антиатерогенное действие, благоприятное влияние на липидный спектр крови и костный метаболизм [3, 21, 35]. Исследования последних лет позволили некоторым препаратам получить доказательную базу и в отношении эффективности и безопасности лечения широкого спектра менопаузальных расстройств.

Приливы. В 2013 г. в 12-м выпуске Кокрановской библиотеки были опубликованы результаты систематического обзора, включавшего 43 рандомизированных контролируемых исследования продолжительностью не менее 12 недель, посвященных использованию ФЭ для лечения менопаузальных вазомоторных расстройств. В этих исследованиях приняли участие 4084 женщины с приливами в менопаузе, перименопаузе

или постменопаузе. Не было получено убедительных данных о снижении любыми ФЭ частоты и тяжести приливов. Вместе с тем в рамках мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было доказано влияние синтетического генистеина на частоту приливов (частота приливов в сутки снизилась вдвое, в среднем с 9,4 до 4,7, в то время как на фоне приема плацебо — лишь на 28,3%, с 9,9 до 7,1) [18]. Авторы систематического обзора отметили терапевтическую эффективность генистеина в дозах 30 мг/сут и выше в отношении снижения частоты приливов и не исключили наличия у него дозозависимого эффекта в плане влияния на их тяжесть [25]. Интересна информационная составляющая обзора, объясняющая причину низкой терапевтической эффективности многих ФЭ. Будучи по строению гликозидами, молекулы связываются с глюкозой в кишечнике при активном участии кишечной микробиоты и в результате становятся неактивными. Однако технологический прорыв, обеспечивший гарантированное качество сырья и высокую степень очистки синтетического генистеина, позволил получить агликолевую форму, благодаря чему молекула генистеина остается активной в результате метаболизма в кишечнике. В России агликолевый генистеин содержится в Менориле (30 мг в одной капсуле с режимом дозирования 1–3 раза в день).

Согласно метаанализу, проведенному К. Таки и соавт. (2012), назначение изофлавонов (в среднем 54 мг) на срок от 6 недель до 12 месяцев значимо снижает частоту приливов по сравнению с плацебо. Эффективными оказались дозы генистеина 18,8 мг и более (они в 2 раза более действенны, чем меньшие дозы) [33].

Результатам исследований с высоким уровнем доказательности не противоречат данные отечественного многоцентрового клинического исследования, в которое были включены 23 женщины с климактерическим синдромом различной степени тяжести, средний исходный показатель модифицированного менопаузального индекса (ММИ) составил $37,39 \pm 0,99$, средний индекс вегетативных расстройств — $41,39 \pm 2,13$ [4]. Все пациентки принимали синтетический активный генистеин (Менорил) в суточной дозе 60 мг в течение 6 месяцев. Установлена его высокая эффективность в коррекции менопаузальных расстройств легкой и средней степени тяжести: через 6 месяцев терапии было получено значимое снижение ММИ до $6,96 \pm 0,67$ ($p < 0,005$). Одновременно были отмечены снижение среднего индекса вегетативных расстройств до $9,65 \pm 0,47$ ($p < 0,005$) и положительная динамика самочувствия пациенток по данным анкеты MOS SF-36.

Дозозависимый эффект изофлавонов отметили также исследователи группы S. L. Crawford и соавт. (2013). По их данным, наилучшие результаты были достигнуты у женщин, получавших самые высокие дозы препарата (100–200 мг) и наиболее часто (2–3 раза в день), причем, хотя в этом исследовании были задействованы препараты разных производителей, результаты оказались идентичными [16]. Тем не менее одно из последних исследований китайских ученых не выявило значимого улучшения в отношении менопаузальных симптомов при назначении 40 г соевой муки, 40 г обезжиренного молока и 63 мг чистого дайдзеина или 40 г обезжиренного молока (плацебо) [26].

В последние годы опубликован ряд исследований эффективности препаратов, содержащих экстракт тритерпеновых гликозидов *Cimicifuga racemosa* (черный змеиный корень, клопогон кистевидный). В работе Т. S. Shams и соавт.

(2010) экстракт цимицифуги азиатской (черный змеиный корень) показал низкую эффективность в отношении менопаузальных симптомов (всего 26%), зато был признан безопасным [32]. Закономерно, что влияние азиатской цимицифуги на приливы и качество жизни женщин в перименопаузе особенно много изучают ученые Китая [36]. Но вопрос о реальной безопасности экстракта до сегодняшнего дня остается дискуссионным, так как были получены сведения о гепатотоксическом действии некоторых его метаболитов, вызывающих изменения печени, аналогичные повреждениям при аутоиммунном гепатите [17]. Тем не менее метаанализ, опубликованный в апреле 2011 г., опровергает предположение о гепатотоксичности препаратов черного змеиного корня [30]. Есть данные о более высокой эффективности экстракта красного клевера в отношении проявлений климактерических расстройств: по результатам одного из рандомизированных исследований его эффективность составила 57%, в то время как черного змеиного корня — лишь 36% [36].

Следует различать препараты цимицифуги в зависимости от сырья, обработки и технологии получения молекулы действующего вещества. Так, экстракт цимицифуги BNO 1055 (клопогон кистевидный), в отличие от своего азиатского собрата, имеет доказательную базу и высокий уровень безопасности, подтвержденный рандомизированными клиническими плацебо-контролируемыми исследованиями [1, 10]. По данным Д. В. Ельчанинова (2012), экстракт цимицифуги BNO 1055 снижает частоту приливов на 58% и благотворно влияет на психоэмоциональное состояние пациенток [2]. Заслуживают внимания данные отечественного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 105 пациенток, страдавших климактерическим синдромом средней степени тяжести, которые в течение года получали экстракты красного клевера и цимицифуги BNO 1055 [10]. Автором показано, что эффективность экстрактов красного клевера и цимицифуги BNO 1055 значимо превышает плацебо, а их терапевтическое воздействие обусловлено влиянием на нейромедиаторный обмен (статистически значимое повышение содержания серотонина, дофамина, снижение уровня норадреналина) и сохраняется у 59% женщин в течение 6 месяцев, у 27,5% пациенток — в течение года.

Урогенитальный синдром менопаузы. В настоящее время доказано, что при лечении урогенитальной атрофии локальные формы эстрогенов имеют преимущества перед системной терапией [13]. В исследовании О. В. Карпович (2007) показано, что генистеин более эффективен в отношении сухости влагалища по сравнению с системной менопаузальной гормональной терапией (МГТ), выявлено снижение сухости влагалища в 5,8 раза ($p < 0,05$). Установлено, что его эффект проявляется через 2–3 недели терапии с дальнейшим снижением тяжести климактерического синдрома: на протяжении первых 6 месяцев — в 1,5 раза, в течение года — в 2 раза [3]. В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого и контролируемого конъюгированными эстрогенами исследования положительное эстрогеноподобное влияние на слизистую оболочку влагалища продемонстрировал и экстракт цимицифуги BNO 1055 [1]. Р. Fanti и соавт. (1998) в своем исследовании показали, что при атрофии слизистой влагалища на фоне постовариоэктомического синдрома эффективна доза генистеина 25 мкг, отметив дозозависимый эффект препарата [19].

Ангиопротективное и антиатерогенное действие. В ряде исследований установлено положительное влияние генистеина на сосудистую стенку, в эксперименте он подав-

лял клеточную пролиферацию, а также ангиогенез и рост опухолевых клеток [20, 35]. Способность к расширению просвета сосудов показали генистеин и эквимолар, в отличие от дайдзеина [35].

Влияние на костный метаболизм. В двойном слепом плацебо-контролируемом и контролируемом конъюгированными эстрогенами исследовании доказано, что экстракт цимицифуги BNO 1055 может препятствовать развитию остеопороза, о чем свидетельствуют значения суррогатных сывороточных маркеров метаболизма костной ткани (щелочной фосфатазы костной ткани и др.). Полученные данные о стабильной концентрации печеночных ферментов и показателей факторов свертывающей системы крови подтверждают отсутствие у экстракта цимицифуги BNO 1055 гепатотоксического действия [1].

В ряде работ были доказаны такие эффекты генистеина, как ингибирование костной резорбции и стимуляция остеогенеза. Исследовательской группой P. Fantì и соавт. (1998) обнаружено, что у женщин после овариозэктомии со сниженным исходным уровнем минеральной плотности костной ткани при приеме 5 и 25 мкг генистеина статистически значительно снижается степень деминерализации костной ткани [19]. В то же время в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования N. Morabito и соавт. (2002) отмечена статистически сходная эффективность МГТ и ФЭ, что подтверждено путем оценки минеральной плотности костной ткани, а также определения уровней пиридинолина и деоксипиридинолина в моче и др. [28]. Эффективность лечения генистеином нарушений минерального обмена костной ткани по сравнению с группой плацебо по данным лабораторных исследований (выделение пиридинолина и диоксипиридинолина в моче, увеличение уровня костно-специфической алкалин-фосфатазы, инсулиноподобного фактора роста 1) в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования была установлена также H. Marini и соавт. (2007) [27].

M. Yamaguchi (2012) показано, что генистеин в синергизме с цинком стимулирует синтез белка и образование остеобластов костной ткани. Таким образом, он подавляет остеокластогенез из стволовых клеток костного мозга и индуцирует апоптоз зрелых остеокластов, приводя к увеличению костной массы. Генистеин регулирует костный гомеостаз через воздействие на эстрогеновые рецепторы и влияние на экспрессию генов многих белков, связанных с метаболизмом костной ткани [37].

Заслуживают внимания данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования о положительном влиянии комбинации генистеина, полиненасыщенных жирных кислот и витаминов D₃ и K₁ на минеральную плотность костной ткани у женщин в постменопаузе. В этом шестимесячном двойном слепом исследовании 70 пациенток были рандомизированы и получали ежедневно либо только кальций, либо комбинацию генистеина (30 мг/сут), витамина D₃ (800 МЕ/день), витамина K₁ (150 мкг/день) и полиненасыщенных жирных кислот (1 г полиненасыщенных жирных кислот: соотношение эйкозапентаеновая кислота/докозагексаеновая кислота ≈ 2/1). Оценивались маркеры костной резорбции и минеральная плотность кости (в шейке бедра, поясничном отделе позвоночника, треугольнике Уорда) [24].

В настоящее время на российском рынке доступно комплексное средство Менорил плюс, которое содержит в одной капсуле генистеин в дозе 15 мг, ресвератрол 15 мг (активный антиоксидантный компонент с противоопухолевым, противовоспалительным, кардиопротекторным, сахаропонижающим

и гиполипидемическим действием), витамин D₃ 0,005 мг и витамин K₁ 0,06 мг. Рекомендованный режим дозирования — 2 капсулы в день. Такой состав активных веществ обуславливает комплексное действие: эстрогеноподобное, выраженное антиоксидантное с позитивным влиянием на работу, сердечно-сосудистую систему, а также протективное в отношении костной ткани.

Влияние на углеводный и жировой обмен. В рамках исследования K. Vedavanam (1999) обнаружено свойство изофлавонов сои оказывать антиоксидантное воздействие, влияя на уровень ЛПНП [34]. D. Goodman-Gruen, D. Kritzer-Silverstein (2003) выявили статистически значимую обратную связь между приемом генистеина и показателями массы тела и ИМТ [21]. В 2014 г. С. Moser и соавт. опубликовали работу, в которой была доказана положительная роль три-терпеновых гликозидов (*Cimicifuga racemosa* extract Ze 450) в лечении диабета 2 типа в эксперименте на животных [29].

Антипролиферативный эффект, отсутствие риска развития эстрогензависимых опухолей. В рамках исследования E. J. Choi, G. H. Kim (2014) продемонстрировано значительное антипролиферативное действие дайдзеина и генистеина против трех линий клеток. В эксперименте антипролиферативные эффекты были более выраженными у генистеина, чем у дайдзеина, что могло быть связано с большей выраженностью его эстрогенной активности, более сильным сродством генистеина к эстрогеновым рецепторам [15].

Интересны данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в рамках которого 401 пациентка (у каждой из них по меньшей мере одна из близких родственниц страдала раком молочной железы) в течение 3 лет принимала экстракт красного клевера или плацебо. Каждые 6 месяцев всем участницам проводили полный анализ биохимических показателей, ежегодно — маммографию, определение минеральной плотности костной ткани, а также УЗИ малого таза. Значимых межгрупповых различий обнаружено не было, но в группе, принимавшей ФЭ, наблюдали небольшое улучшение показателей денситометрии. Авторами сделан вывод, что экстракт красного клевера не повышает риск развития эстрогензависимых опухолей [31]. Этому выводу созвучны результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования И. В. Рафаэлян (2015), в котором показано, что экстракты красного клевера и цимицифуги BNO 1055 при их использовании 105 женщинами с климактерическим синдромом средней тяжести в течение года не оказывали негативного влияния на маммографическую плотность и состояние эндометрия [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема оказания лечебно-профилактической помощи женскому населению в пери- и постменопаузе сохраняет свою остроту и далека от окончательного решения. Клиффорд Саймак однажды сказал: «Ученый должен продвигаться вперед, прикладывая один кусочек знания к другому, и только тогда делать выводы». Данные последних лет в определенной степени носят новационный характер, открывая горизонты эры высоких технологий в изготовлении фитопрепаратов, в том числе фитогормонов [6]. Помимо высокого уровня доказательности, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значительном нереализованном пока еще лечебно-профилактическом потенциале различных фитострогенов последнего поколения. Учитывая тот факт, что старт классической менопаузальной гормонотерапии допустим лишь в пределах «окна терапевтических возможнос-

тей» — не позже 10 лет после наступления менопаузы, — особенно ценно для клинициста то, что терапия фитоэстрогенами возможна в разные периоды жизни женщины. К тому же при их применении, помимо уменьшения частоты приливов, можно добиться нормализации у пациентки артериального давления и либидо, купирования связанных с приливами астенических проявлений и цефалгий, улучшения настроения, получить эффект позитивного влияния на костную ткань и кожу.

Индивидуальный выбор средств и технологий (или их сочетаний) для терапии менопаузальных расстройств, наряду со знаниями и умениями, требует от врача искусства работы с конкретной пациенткой, «чувства меры», «соблюдения пропорций». В клинической практике это в значительной степени достигается путем применения препарата в соответствии с инструкцией. Тогда лечение будет безопасным не только для пациентки, но и для врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вуттке В., Горков К., Сейдлова-Вуттке Д. Влияние цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) на метаболизм в костной ткани, состояние слизистой оболочки влагалища и различные параметры анализа крови у женщин в постменопаузе: двойное слепое плацебо-контролируемое и контролируемое конъюгированными эстрогенами исследование // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 20. С. 1363–1372.
2. Ельчанинов Д. В. Климатический синдром в ранней постменопаузе: системные метаболические изменения и их негормональная коррекция: Дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2012. 132 с.
3. Карпович О. В. Применение фитоэстрогенов в терапии климактерических расстройств у женщин в пременопаузе: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 111 с.
4. Лаврова Л. В., Коновалов В. А., Левочкина Л. Н., Копейкина Е. А. и др. Терапия климактерического синдрома с помощью синтезированного генистеина в активной форме // Акушерство и гинекология. 2015. № 2. С. 81–87.
5. Медицина климактерия / Под ред. В. П. Сметник. Ярославль: Литера, 2006. 848 с.
6. Радзинский В. Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. М.: Эксмо, 2008. 320 с.
7. Радзинский В. Е., Радзинская Е. В., Хамошина М. Б. Фитоэстрогены в комплексной терапии предменструального синдрома // Фарматека. 2009. Т. 188. № 14. С. 59–61.
8. Радзинский В. Е., Симоновская Х. Ю. Фитотерапия в акушерстве и гинекологии. Новый век — новая идеология. Концепция фитонинга как следующий этап развития фитотерапии // Информ. бюлл. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: StatusPraesens, 2015. 16 с.
9. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Мельникова Г. Г., Кайгородова Л. А. и др. Современный подход к лечению и профилактике последствий хирургической менопаузы // Здоровье женщины. 2009. Т. 7. № 43. С. 106–110.
10. Рафаэлян И. В. Эффективность различных видов негормональной терапии климактерического синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 23 с.
11. Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b14_111/Main.htm (дата обращения — 01.08.2015).
12. Хамошина М. Б., Мельникова Г. Г., Невмержицкая И. Ю. Правила «противопожарной безопасности» (Менопаузальный метаболический синдром в практике акушера-гинеколога) // StatusPraesens. 2009. Т. 11. № 1 (2). С. 63–71.
13. 14th World Congress of the International Menopause Society 2014, Cancun, Mexico.
14. 9th World Congress of the International Menopause Society 1999, Yokohama, Japan.
15. Choi E. J., Kim G. H. Antiproliferative activity of daidzein and genistein may be related to ER α /c-erbB-2 expression in human breast cancer cells // Exp. Ther. Med. 2014. Vol. 8. N 2. P. 454–458.
16. Crawford S. L., Jackson E. A., Churchill L., Lampe J. W. et al. Impact of dose, frequency of administration, and equol production on efficacy of isoflavones for menopausal hot flashes: a pilot randomized trial // Menopause. 2013. Vol. 20. N 9. P. 911–921.
17. Enbom E. T., Le M. D., Oesterich L., Rutgers J. et al. Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation // Exp. Mol. Pathol. 2014. Vol. 96. N 3. P. 279–283.
18. Evans M., Elliott J. G., Sharma P., Berman R. et al. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study // Maturitas. 2011. Vol. 68. N 2. P. 189–196.
19. Fanti P., Monier-Faugere M. C., Geng Z., Schmidt J. et al. The phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats // Osteoporos. Int. 1998. Vol. 8. N 3. P. 274–281.
20. Fotsis T., Pepper M., Adlercreutz H., Hase T. et al. Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis // J. Nutr. 1995. Vol. 125. Suppl. 3. P. S790–797.
21. Goodman-Gruen D., Kritz-Silverstein D. Usual dietary isoflavone intake and body composition in postmenopausal women // Menopause. 2003. Vol. 10. N 5. P. 427–432.
22. Harlow S. D., Gass M., Hall J. E., Lobo R. et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // Menopause. 2012. Vol. 19. N 4. P. 387–395.
23. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology // Ann. NY Acad. Sci. 1990. Vol. 592. P. 52–86.
24. Lappe J., Kunz I., Bendik I., Prudence K. et al. Effect of a combination of genistein, polyunsaturated fatty acids and vitamins D3 and K1 on bone mineral density in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study // Eur. J. Nutr. 2013. Vol. 52. N 1. P. 203–215.
25. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H. et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. 12: CD001395. doi: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
26. Liu Z. M., Ho S. C., Woo J., Chen Y. M. et al. Randomized controlled trial of whole soy and isoflavone daidzein on menopausal symptoms in equal-producing Chinese postmenopausal women // Menopause. 2014. Vol. 21. N 6. P. 653–660.
27. Marini H., Minutoli L., Polito F., Bitto A. et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. N 12. P. 839–847.
28. Morabito N., Crisafulli A., Vergara C., Gaudio A. et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study // J. Bone Miner. Res. 2002. Vol. 17. N 10. P. 1904–1912.
29. Moser C., Vickers S. P., Brammer R., Cheetham S. C. et al. Antidiabetic effects of the *Cimicifuga racemosa* extract Ze 450 in vitro and in vivo in ob/ob mice // Phytomedicine. 2014. Vol. 21. N 11. P. 1382–1389.
30. Naser B., Schnitker J., Minkin M. J., de Arriba S. G. et al. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract // Menopause. 2011. Vol. 18. N 4. P. 366–375.
31. Powles T. J., Howell A., Evans D. G., McCloskey E. V. et al. Red clover isoflavones are safe and well tolerated in women with a family history of breast cancer // Menopause Int. 2008. Vol. 14. N 1. P. 6–12.
32. Shams T., Setia M. S., Hemmings R., McCusker J. et al. Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis // Altern. Ther. Health Med. 2010. Vol. 16. N 1. P. 36–44.
33. Taku K., Melby M. K., Kronenberg F., Kurzer M. S. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Menopause. 2012. Vol. 19. Vol. 7. P. 776–790.
34. Vedavanam K., Srijayanta S., O'Reilly J., Raman A. et al. Antioxidant action and potential antidiabetic properties of an isoflavonoid-containing soybean phytochemical extract (SPE) // Phytother. Res. 1999. Vol. 13. N 7. P. 601–608.
35. Walker H. A., Dean T. S., Sanders T. A., Jackson G. et al. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17 β -estradiol // Circulation. 2001. Vol. 103. N 2. P. 258–262.
36. Xia Y., Zhao Y., Ren M., Zhang J. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a Chinese herbal medicine preparation (Jiawei Qing'e Fang) for hot flashes and quality of life in perimenopausal women // Menopause. 2012. Vol. 19. N 2. P. 234–244.
37. Yamaguchi M. Nutritional factors and bone homeostasis: synergistic effect with zinc and genistein in osteogenesis // Mol. Cell. Biochem. 2012. Vol. 366. N 1–2. P. 201–221. ■

Библиографическая ссылка:

Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Шестакова И. Г., Осьмакова А. А. Менопаузальный синдром — терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 14 (115). С. 32–37.