

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**акушерство
и
ГИНЕКОЛОГИЯ**

9 / 2023

■ Табеева Г.И., Сметник А.А., Ермакова Е.И.
Принципы применения негормональных средств с целью коррекции климактерических нарушений: до, вместо или вместе с менопаузальной гормональной терапией

Scientific and practical journal **AND**
OBSTETRICS
GYNECOLOGY
(Moscow)

■ Tabeeva G.I., Smetnik A.A., Ermakova E.I.
The use of non-hormonal medications for the correction of menopausal disorders: before, instead or together with menopausal hormone therapy

Репринт EST/RU/102023/732
«Репринт издания подготовлен по заказу компании ООО «Ацино Рус»



ООО "БИОНИКА МЕДИА"

©Коллектив авторов, 2023

Г.И. ТАБЕЕВА, А.А. СМЕТНИК, Е.И. ЕРМАКОВА

ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕГОРМОНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ: ДО, ВМЕСТО ИЛИ ВМЕСТЕ С МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Одним из значимых для женского организма периодов является прекращение функции яичников. Уже на этапе менопаузального перехода женщины отмечают вазомоторные симптомы (ВМС), нарушения сна, психоэмоциональные изменения, снижение метаболизма и ощущение сухости во влагалище. Для купирования этих симптомов наиболее эффективна менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Однако существуют группы женщин, которым следует рассмотреть вопрос об использовании альтернативных методов их коррекции. К таковым относятся женщины, не желающие принимать МГТ; имеющие абсолютные противопоказания или совокупность относительных противопоказаний к МГТ, когда ожидаемые риски становятся более значимыми, чем польза; испытывающие побочные эффекты на фоне МГТ; проходящие обследование перед назначением МГТ или при вынужденном прекращении приема МГТ; с климактерическим синдромом легкой степени тяжести; для снижения симптомов гипоэстрогении на фоне лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Также в статье рассматривается возможность применения альтернативных методов коррекции в дополнение к МГТ при недостаточной эффективности последней в отношении ВМС: в первые недели на фоне старта МГТ; при невозможности или нежелании повышать дозу МГТ – например, при наличии нежелательных эффектов при повышении дозы МГТ, относительных противопоказаний к МГТ, неполном купировании ВМС на фоне общей удовлетворенности от текущей дозировки МГТ, на фоне снижения дозы гормонов по мере увеличения возраста и длительности постменопаузы.

Заключение: Достаточная база данных литературы дает возможность рассмотреть изофлавоны сои в качестве эффективного средства растительного происхождения для данных категорий женщин. Удачное сочетание изофлавонов сои с другими растительными компонентами, микроэлементами и витаминами в виде БАД «Эстровэл» может применяться и для коррекции психоэмоционального фона, нейровегетативных изменений, оказывая профилактическое влияние на развитие метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин как в постменопаузе, так и в фазе менопаузального перехода, что подтверждено данными исследований.

Ключевые слова: менопауза, вазомоторные менопаузальные симптомы, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, дефицит эстрогенов, менопаузальный переход, перименопауза, изофлавоны сои, фитоэстрогены.

Вклад авторов: Табеева Г.И., Сметник А.А., Ермакова Е.А. – анализ литературы, написание текста, редактирование.

Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке ООО «Ацино Рус».

Для цитирования: Табеева Г.И., Сметник А.А., Ермакова Е.И. Принципы применения негормональных средств с целью коррекции климактерических нарушений: до, вместо или вместе с менопаузальной гормональной терапией. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 192-198
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.210>

©A group of authors, 2023

G.I. TABEEVA, A.A. SMETNIK, E.I. ERMAKOVA

THE USE OF NON-HORMONAL MEDICATIONS FOR THE CORRECTION OF MENOPAUSAL DISORDERS: BEFORE, INSTEAD OR TOGETHER WITH MENOPAUSAL HORMONE THERAPY

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The cessation of ovarian function is one of the most significant periods for the female organism. The stage of menopausal transition is already marked by vasomotor symptoms (VMS), sleep disorders, psycho-emotional changes, decreased metabolism and vaginal dryness. Menopausal hormone therapy (MHT) is most effective for

relieving these symptoms. However, there are groups of women who should consider using alternative methods of their correction. These patients include women who do not want to take MHT, who have absolute contraindications or some relative contraindications to MHT when the expected risks become more significant than the benefits, who experience side effects after taking MHT, who have examination before being prescribed MHT or when they have to stop taking MHT, who have mild menopausal syndrome, who want to reduce the symptoms of hypoestrogenism during the treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists. The article also highlights the possibility of using alternative methods of treatment in addition to MHT when the latter is not effective for vasomotor symptoms: during the first weeks of taking MHT; when it is impossible or not desirable to increase the dose of MHT, for example, in case of adverse effects after increasing the dose of MHT; when there are relative contraindications to MHT; when VMS are not completely controlled despite general satisfaction with the dosage of MHT; when the dose of hormones decreases while the woman's age and duration of postmenopausal period increase.

Conclusion: The analysis of the literature showed that it is possible to consider soy isoflavones as an effective plant-based remedy for these categories of women. A successful combination of soy isoflavones with other plant components, trace elements and vitamins in the form of the supplement Estrovel can also be used to correct the psycho-emotional condition and neurovegetative changes. According to research data, it can prevent metabolic disorders and cardiovascular diseases in women in the postmenopausal period as well as in the phase of menopausal transition.

Keywords: menopause, vasomotor menopausal symptoms, menopausal syndrome, menopausal hormone therapy, estrogen deficiency, menopausal transition, perimenopause, soy isoflavones, phytoestrogens.

Authors' contributions: Tabeeva G.I., Smetnik A.A., Ermakova E.A. – analysis of the literature, writing the text, editing the article.

Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.

Funding: The study was carried out with the support of Acino Rus LLC.

For citation: Tabeeva G.I., Smetnik A.A., Ermakova E.I.

The use of non-hormonal medications for the correction of menopausal disorders: before, instead or together with menopausal hormone therapy.

Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 192-198 (in Russian)

<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.210>

Одним из значимых для женского организма периодов является прекращение функции яичников. Однако изменения, которые достигают кульминации в постменопаузе, стартуют в ряде случаев уже за 4–8 лет до последней менструации (в фазе менопаузального перехода (МП)) [1, 2] и проявляются снижением фертильности, нарушением менструального цикла, вазомоторными симптомами (ВМС), нарушениями сна, психоэмоциональными изменениями, нарушениями метаболизма и ощущением сухости во влагалище, существенно влияя на качество жизни женщины [3]. Наиболее распространенные признаки дефицита женских половых гормонов – ВМС (приливы жара, повышенная потливость, ознобы) отмечают до 80% женщин в постменопаузе [4] и более 60% женщин уже в период МП [5]. ВМС могут продолжаться в течение длительного периода, в среднем в течение 7–9 лет, а у одной трети женщин – более 10 лет [4]. МП представляет собой физиологический этап, в течение которого у женщин на фоне возрастных изменений происходят постепенное снижение функции яичников и прекращение выработки эстрогенов [6]. Тяжесть менопаузальных симптомов в МП зависит от генетических особенностей, соматического состояния и образа жизни, степени выраженности и длительности гипозэстрогении. В связи с этим менопаузальные симптомы более ярко протекают в позднюю фазу МП. Более того, этот период является решающим в формировании кардиометаболических рисков [7, 8]. Нарушение липидного спектра крови, изменение композиционного состава тела в сторону накопления висцеральной жировой ткани, саркопения, гормональные изменения и сама по себе выраженность ВМС оказывают влияние на разви-

тие атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии и постменопаузального остеопороза. Поэтому МП по праву можно назвать особым периодом в жизни женщин, требующим повышенного внимания со стороны акушеров-гинекологов [7, 8].

Коррекция менопаузальных симптомов

Современная концепция ведения женщин с менопаузальными симптомами подразумевает ранний старт их коррекции с целью не только улучшения качества жизни, но и профилактики поздних осложнений дефицита эстрогенов. Согласно современным рекомендациям, наиболее эффективным средством борьбы с климактерическими расстройствами остается менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [9, 10], которая способствует также купированию признаков генитоуринарного менопаузального синдрома, предотвращению потери костной массы и переломов, значительно улучшая качество жизни женщин. Также есть данные о позитивном влиянии МГТ на кардиометаболические риски [10].

Однако в ряде случаев эффект от приема МГТ (в определенной дозировке) может оказываться недостаточным [11]. По данным клинического опыта, это может происходить на этапе старта гормональной терапии (первые 1–3 месяца), при недостаточном купировании ВМС на фоне общей удовлетворенности проводимой МГТ, при снижении дозы гормонов по мере увеличения возраста и длительности постменопаузы, на фоне низких доз эстрогенов в составе МГТ при отсутствии возможности их повышения (наличие нежелательных эффектов от стандартных доз, нали-

чие относительных противопоказаний, когда ожидаемые риски превышают пользу от увеличения дозы).

Из-за личных предпочтений, иногда — недостатка информации о преимуществах и рисках МГТ, возможных, как и для любого вида терапии, побочных эффектов многие женщины до сих пор воздерживаются от гормонального лечения. Кроме этого, МГТ имеет ряд противопоказаний, среди которых абсолютными являются рак молочной железы, эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки), тромбозы и тромбоземболии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения и ряд других [12]. В то же время ограничением для применения МГТ могут стать относительные противопоказания (ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания печени, мигрень, дислипидемия, неконтролируемая артериальная гипертензия, курение, миома матки, эндометриоз, отягощенный семейный анамнез по венозным тромбоземболиям, отягощенный акушерский анамнез, повышенный риск рака молочной железы, эпилепсия и др.), особенно их комбинации, когда ожидаемые риски становятся более значимыми, чем польза. К показаниям для МГТ не относятся ВМС легкой степени, а также другие симптомы дефицита эстрогенов, с которыми женщина периодически сталкивается в ранней фазе МП [12].

В связи с этим для данных категорий пациенток, женщин на этапе обследования перед назначением МГТ в течение первых месяцев приема или в отсутствие возможности увеличить дозу гормонов при неполном купировании симптомов на фоне проводимой МГТ, а также для облегчения симптомов на фоне лечения доброкачественных заболеваний органов репродуктивной системы агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона остается актуальным поиск альтернативных методов коррекции менопаузальных расстройств. Согласно современным руководящим документам, в настоящее время используют изменение образа жизни и диеты (к которым также относятся пищевые добавки), физические упражнения, негормональные препараты и поведенческие и альтернативные методы лечения [12, 13].

Альтернативные методы коррекции менопаузальных симптомов

Одними из наиболее изученных веществ растительного происхождения являются фитоэстрогены, среди различных групп которых для купирования гипоэстрогенных симптомов широко используют изофлавоны. Они присутствуют в таких пищевых продуктах, как соевые, зерновые и бобовые культуры, льняные семена, орехи, травы (красный клевер, куркума), но в менее биодоступных формах. Изофлавоны отличаются отсутствием токсичности, антиоксидантные свойства, а также способность связываться с эстрогеновыми рецепторами, действуя в различных тканях как агонисты или антагонисты эстрогенов [14, 15]. Селективная модуляция эстрогеновых рецепторов изофлавонами объясняет их обсуждаемые эффекты в

купировании менопаузальных симптомов, в профилактике кардиометаболических нарушений, а также в снижении риска некоторых эстроген-чувствительных видов рака [16, 17]. Антиэстрогенное действие изофлавонов проявляется, вероятно, в условиях высокой эстрогенной насыщенности. Результатами проведенного в 2022 г. метаанализа доказано, что потребление изофлавонов сои может снизить риск рака молочной железы у женщин в пери- и постменопаузе [18]. В ряде исследований проапоптотический и антипролиферативный эффекты объясняются способностью изофлавонов сои снижать рост раковых клеток за счет независимого от эстрогеновых рецепторов ингибирования ДНК-топоизомераз и тирозинкиназ [14, 18], а также антиангиогенными и противовоспалительными свойствами за счет регуляции экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и рецептора-2 сосудистого эндотелиального фактора роста [14, 19, 20].

В условиях эстрогенного дефицита изофлавоны реализуют свою гормоноподобную активность, не препятствуя связыванию с рецепторами остаточного эндогенного эстрадиола [21]. Причина эстрогеноподобной активности изофлавонов (генистеина и даидзеина) и их активных метаболитов заключается в структурном сходстве со стероидным ядром эстрогенов [17]. Кроме этого, известно, что изофлавоны имеют большее сродство с эстрогеновым рецептором β (в 83 раза больше), чем с эстрогеновым рецептором α , что объясняет низкий риск развития рака молочной железы на фоне применения даже высоких их доз [22].

Соевые изофлавоны обычно существуют в виде биологически неактивных форм — D-гликозида, генистеина и даидзина, имеют низкую биодоступность и плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте [16]. Попадая в кишечник, такие гликозидные формы могут быть деконъюгированы ферментами кишечных микроорганизмов — β -глюкозидазами — с образованием неконъюгированных (активных) форм, таких как даидзеин и генистеин [23]. Даидзеин может метаболизироваться далее в просвете кишечника бактериями в эквол и O-десметиланголензин. Наибольшее сродство с эстрогеновыми рецепторами имеет эквол [24]. Однако из-за существующих различий в кишечном микробиоме на сегодняшний день известно, что только 30–50% населения способны продуцировать эквол [25], что, вероятно, объясняет довольно разнородные результаты клинических исследований, оценивающих свойства изофлавонов [16]. Существуют данные, что курение и высокое потребление жиров с пищей могут оказать негативное влияние на способность кишечных бактерий вырабатывать эквол; тогда как пища, богатая углеводами, напротив, оказывает противоположное действие [26, 27]. По оценкам экспертов, существуют различия среди исследуемых популяций. Так, у азиатских женщин выявлена более низкая частота ВМС (10–25%) по сравнению с женщинами западных стран (60–90%), что объясняется более низкой продукцией активного метаболита в кишечнике и низким содержанием изофлавонов в рационе питания последних [28].

Данными исследований показано, что потребление изофлавонов ежедневно в течение 12 недель способствует снижению частоты и выраженности ВМС у женщин в перименопаузе на 20,4–42,5% [29, 30], в постменопаузе – на 33,1% [22]. Систематический обзор и метаанализ 2015 г. показали, что прием изофлавонов от 3 до 12 месяцев снижает частоту приливов у женщин в возрасте от 48 до 60,1 года без серьезных побочных эффектов [31]. В работе Kharree S. et al. также отмечено улучшение соматических и психологических симптомов, оцененных по Рейтинговой шкале менопаузы (MRS), на 42,5% на фоне приема изофлавонов у женщин в перименопаузе [22].

Снижая ВМС, изофлавоны сои действуют и на кардиометаболические нарушения. Выявлена способность даидзеина и эквола усиливать дифференцировку адипоцитов и активировать рецепторы PPAR (рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором), способствуя повышению чувствительности к инсулину жировой, мышечной и печеночной тканей в клеточных линиях мышц *in vitro* и *in vivo* [32]. Исследования показали, что добавки изофлавонов сои могут способствовать снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний за счет изменения липидного профиля, преимущественно снижая уровни общего холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [33], противовоспалительного и антиоксидантного действий [16].

Известно, что женщины в постменопаузе при регулярном потреблении в пищу продуктов, богатых соей, имеют более высокие показатели минеральной плотности кости (МПК) [34]. Максимальная потеря МПК происходит за 1 год до наступления менопаузы и в течение 2 лет после последней менструации, по сравнению с периодом между 2-м и 5-м годами постменопаузы [35]. Сигнальный путь RANK/RANKL/OPG контролирует костный метаболизм путем индукции синтеза RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В) остеобластами и подавляя продукцию OPG (остеопротегерина). Tousey Y. et al. показано, что изофлавоны сои могут способствовать снижению уровня RANKL и

повышению OPG [36], позитивно влияя на костный метаболизм и снижая резорбцию кости [37]. В исследовании Sathyapalan T. продемонстрировано значительное снижение уровня маркера костной резорбции β -cross laps (С-концевые телопептиды коллагена I типа) и маркера костеобразования PINP (проколлаген-N-пропептид I типа) через 6 месяцев приема биологически активных добавок (БАД) с изофлавоном сои [38]. Метаанализ 2008 г. показал значительное снижение потери МПК поясничного отдела позвоночника через 6 месяцев потребления 90 мг/день изофлавонов сои [39].

Возможности БАД «Эстровэл»

Для достижения большего терапевтического эффекта в лечении менопаузальных симптомов изофлавоны сои применяются в комплексе с экстрактами других растений, витаминами и микроэлементами в виде БАД. Одной из наиболее удачных комбинаций является БАД «Эстровэл». В его состав входят помимо семян сои, являющихся источником изофлавонов, экстракты плодов витекса священного, корневища с корнями диоскореи, L-5-гидрокситриптофан, индол-3-карбинол, фолиевая кислота, витамин В₆ и другие (таблица). Необходимо отметить, что, потенцируя действия друг друга, компоненты Эстровэла оказывают свои дополнительные эффекты.

Ряд компонентов проявляет выраженное антидепрессивное действие, что несомненно является важным аспектом в оказании помощи женщинам с менопаузальными симптомами. Так, аминокислота L-5-гидрокситриптофан, являясь предшественником серотонина, в сочетании с витамином В₆ способствует повышению устойчивости к стрессам, нормализации психоэмоционального состояния и сна [40]. Фолиевая кислота (витамин В₉) не синтезируется в организме, но, попадая в него, превращается в l-метилфолат [41], который проникает через гематоэнцефалический барьер и влияет на синтез моноаминов: серотонина, адреналина и норадреналина [42, 43]. Участвуя в продукции нейротрансмиттеров, фолиевая кислота также может оказывать антидепрессивный

Таблица. Состав активных веществ в 1 капсуле БАД «Эстровэл»

Наименование компонента	Количество	% норм потребления
Витамин В ₆	2 мг	100*
Витамин Е	15 мг	150*
Витамин К ₁	60 мкг	50**
Фолиевая кислота	200 мкг	100*
L-5-гидрокситриптофан	60 мг	20**
Индол-3-карбинол	25 мг	50**
Бор	1 мг	50**
Изофлавоны	не менее 25 мг	50**
Диосгенин	не менее 8 мг	–
Аукубин	не менее 240 мкг	–

* – % рекомендуемого уровня суточного потребления.

** – % адекватного уровня потребления.

эффект [42]. Ограниченное число данных свидетельствует о способности фолиевой кислоты купировать приливы жара у женщин в постменопаузе, вероятно, путем взаимодействия с моноаминовыми нейротрансмиттерами головного мозга [43–45].

Влияние экстракта плодов витекса священного на дофаминергическую нейромедиаторную систему у женщин с гипозэстрогенными симптомами определяет его положительный эффект на эмоциональное состояние женщин в виде снижения тревожности и раздражительности [46].

Витамин К₁ также не синтезируется в организме человека, но оказывает влияние на костный метаболизм. Среди обсуждаемых его механизмов профилактики остеопороза и переломов – карбоксилирование остеокальцина, которое, в свою очередь, способствует связыванию кальция в костях и переходу остеобластов в остеоциты, подавляя остеокластогенез [47].

Антипролиферативное действие индол-3-карбинола обусловлено его способностью восстанавливать поврежденную ДНК, угнетать активность стимуляторов клеточного цикла, влиять на ядерные транскрипционные факторы и индуцировать апоптоз. На сегодняшний день накапливаются данные об эффективности использования индол-3-карбинола в лечении и профилактике гиперпластических процессов органов репродуктивной системы. Показано, что органами-мишенями могут быть молочная железа, миометрий, эндометрий и другие гормонозависимые ткани [48].

Эффективность уникального состава БАД «Эстровэл», сочетающего большое количество активных компонентов с доказанным механизмом действия, продемонстрирована рядом исследований. В нерандомизированном плацебо-неконтролируемом проспективном сравнительном исследовании терапия Эстровэлом в течение 2 месяцев способствовала снижению количества и интенсивности приливов, нормализации психоэмоционального фона в виде снижения нервозности и тревожности, повышению работоспособности, снижению масталгии, вздутия живота, гипергидроза, купированию головных болей, улучшению качества сна у 25 женщин в возрасте от 48 до 53 лет с явлениями климактерического синдрома средней степени тяжести. При оценке качества жизни все пациентки отметили «умеренную» и «высокую» степень удовлетворенности качеством жизни после курса лечения. Применение БАД привело к улучшению метаболических показателей. Так, уровни ХС и ЛПНП, а также масса тела имели тенденцию к снижению, а уровень триглицеридов (ТГ) стал статистически значимо ниже исходного уровня. Кроме этого, Эстровэл показал высокий профиль безопасности в виде отсутствия активации пролиферации эндометрия и эпизодов аномального маточного кровотечения, негативного влияния на свертывающую систему крови и серьезных нежелательных явлений на фоне курса лечения [49].

Эффекты комплекса «Эстровэл» на качество жизни, менопаузальные симптомы и кардиометаболический риск у женщин в пери- и постменопаузе были изучены в открытом рандомизированном контролируемом исследовании. Удовлетворенность

лечением отметили 83,3% женщин в связи с купированием психоэмоциональных и вазомоторных нарушений полностью или до уровня, не влияющего на качество жизни, почти у половины пациенток (46,67%), исчезновением жалоб на нехватку воздуха, повышенную утомляемость и нарушения сна у 60,7%, снижением уровня тревоги и улучшением показателей эмоционального пищевого поведения. Положительное действие БАД «Эстровэл» на липидный профиль (снижение уровня ХС, ЛПНП, ТГ), артериальное давление (тенденция к снижению систолического и диастолического артериального давления), а также отсутствие увеличения окружности талии на всем протяжении терапии свидетельствуют о профилактическом потенциале в отношении кардиоваскулярного риска при 12-месячном использовании Эстровэла [50].

Заключение

Таким образом, появление менопаузальных симптомов требует особого внимания со стороны врача и своевременного назначения необходимой терапии. Альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств целесообразно рассмотреть в следующих группах женщин:

- не желающие принимать МГТ;
- с абсолютными противопоказаниями к МГТ;
- с относительными противопоказаниями к МГТ или их комбинацией, когда ожидаемые риски становятся более значимыми, чем польза;
- с побочными эффектами на фоне МГТ;
- проходящие обследование перед назначением МГТ или на фоне вынужденной отмены МГТ;
- при старте приема МГТ, пока не реализовался полностью ее эффект;
- в качестве дополнительного к МГТ метода лечения при неполном купировании ВМС в следующих ситуациях:
 - на фоне общей удовлетворенности МГТ в принимаемой дозировке, но при наличии легких проявлений ВМС;
 - на фоне низких доз эстрогенов в составе МГТ при отсутствии возможности их повышения (наличие нежелательных эффектов от стандартных доз, относительных противопоказаний);
 - при снижении дозы гормонов по мере увеличения возраста и длительности постменопаузы и появлении легких ВМС на начальном этапе;
- с климактерическим синдромом легкой степени тяжести;
- в качестве терапии симптомов гипозэстрогении на фоне лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, когда отсутствует возможность или показания к добавлению МГТ.

Достаточная база данных литературы дает возможность рассматривать изофлавоны сои в качестве эффективного средства растительного происхождения для данных категорий женщин. Удачное сочетание изофлавонов сои с другими растительными компонентами, микроэлементами и витаминами в виде БАД «Эстровэл» может применяться и для коррекции психоэмоционального фона, нейровегетативных изменений, оказывая профилактическое влияние на

развитие метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин как в постменопаузе, так и в фазе МП.

Литература/References

1. Butler L., Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids*. 2011; 76(7): 627-35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.026>.
2. Santoro N., Randolph J.F. Jr. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011; 38(3): 455-66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.004>.
3. Юренева С.В., Якушевская О.В., Комедина В.И. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом. Эффективная фармакотерапия. 2021; 13: 36-44. [Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Komedina V.I. Perimenopause – golden time for the prevention of diseases associated with age. *Effective Pharmacotherapy*. 2021; (13): 36-44. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-13-36-44>.
4. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B. et al. Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern. Med.* 2015; 175(4): 531-9. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.
5. de B Jaeger M., Miná C.S., Alves S., Schuh G.J., Wender M.C., Manfro G.G. Negative affect symptoms, anxiety sensitivity, and vasomotor symptoms during perimenopause. *Braz. J. Psychiatry*. 2021; 43(3): 277-84. <https://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0871>.
6. El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M., Hodis H.N., Johnson A.E., Langer R.D. et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142(25): e506-32. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>.
7. Okoth K., Chandan J.S., Marshall T., Thangaratnam S., Thomas G.N., Nirantharakumar K., Adderley N.J. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ*. 2020; 371: m3502. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3502>.
8. Zhu D., Chung H.F., Dobson A.J., Pandeya N., Brunner E.J., Kuh D. et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum. Reprod.* 2020; 35(8): 1933-43. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa124>.
9. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2022; 29(7): 767-94. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>.
10. Lambrinoudaki I., Armeni E., Goulis D., Bretz S., Ceausu I., Durmusoglu F. et al. Menopause, wellbeing and health: a care pathway from the European menopause and andropause society. *Maturitas*. 2022; 163: 1-14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.04.008>.
11. Flores V.A., Pal L., Manson J.E. Hormone therapy in menopause: concepts, controversies, and approach to treatment. *Endocr. Rev.* 2021; 42(6): 720-52. <https://dx.doi.org/10.1210/edrv/bnab011>.
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. М.: РОАГ; 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Menopause and menopause in a woman. Moscow; 2021. (in Russian)].
13. "The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2023; 30(6): 573-90. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000002200>.
14. Mayo B., Vázquez L., Flórez A.B. Equol: a bacterial metabolite from the daidzein isoflavone and its presumed beneficial health effects. *Nutrients*. 2019; 11(9): 2231. <https://dx.doi.org/10.3390/nu11092231>.
15. Ольховская М.А., Сметник А.А. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. *Акушерство и гинекология*. 2011; 6: 31-5. [Olkhovskaya M.A., Smetnik A.A. Selective estrogen receptor modulators. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; (6): 31-5. (in Russian)].
16. Leonard L.M., Choi M.S., Cross T.-W.L. Maximizing the estrogenic potential of soy isoflavones through the gut microbiome: implication for cardiometabolic health in postmenopausal women. *Nutrients*. 2022; 14(3): 553. <https://dx.doi.org/10.3390/nu14030553>.
17. Дренин А.А., Боти́ров Э.Х. Флавоноиды и изофлавоноиды растений рода trifolium L. Структурное разнообразие и биологическая активность. *Химия растительного сырья*. 2017; 3: 39-53. [Drenin A.A., Botirov E. Flavonoids and isoflavones of plants of the genus Trifolium L. Structural diversity and biological activity. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2017; (3): 39-53. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.14258/jcprm.2017031646>.
18. Boutas I., Kontogeorgi A., Dimitrakakis C., Kalantaridou S.N. Soy isoflavones and breast cancer risk: a meta-analysis. *In Vivo*. 2022; 36(2): 556-62. <https://dx.doi.org/10.21873/invivo.12737>.
19. Ujfálean A., Schneider S., Ionescu C., Lalk M., Iuga C.A. Soy isoflavones and breast cancer cell lines: molecular mechanisms and future perspectives. *Molecules*. 2015; 21(1): E13. <https://dx.doi.org/10.3390/molecules21010013>.
20. Yamagata K. Soy isoflavones inhibit endothelial cell dysfunction and prevent cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2019; 74(3): 201-9. <https://dx.doi.org/10.1097/FJC.0000000000000708>.
21. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе. Эффективная фармакотерапия. 2013; 55: 44-51. [Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B. Phytoestrogens during the menopausal transition and postmenopause. *Effective Pharmacotherapy*. 2013; (55): 44-51. (in Russian)].
22. Khapre S., Deshmukh U., Jain S. The impact of soy isoflavone supplementation on the menopausal symptoms in perimenopausal and postmenopausal women. *J. Midlife Health*. 2022; 13(2): 175-84. https://dx.doi.org/10.4103/jmh.jmh_190_21.
23. Soukup S.T., Engelbert A.K., Watzl B., Bub A., Kulling S.E. Microbial metabolism of the soy isoflavones daidzein and genistein in postmenopausal women: human intervention study reveals new metabolites. *Nutrients*. 2023; 15(10): 2352. <https://dx.doi.org/10.3390/nu15102352>.
24. Sekikawa A., Wharton W., Butts B., Veliky C.V., Garfein J., Li J. et al. Potential protective mechanisms of S-equol, a metabolite of soy isoflavone by the gut microbiome, on cognitive decline and dementia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(19): 11921. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms231911921>.
25. Chen P., Sun J., Liang Z., Xu H., Du P., Li A. et al. The bioavailability of soy isoflavones in vitro and their effects on gut microbiota in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem. *Food Res. Int.* 2022; 152: 110868. <https://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110868>.
26. Yoshikata R., Myint K.Z., Ohta H., Ishigaki Y. Inter-relationship between diet, lifestyle habits, gut microflora, and the equolproducer phenotype: Baseline findings from a placebo-controlled intervention trial. *Menopause*. 2019; 26(3): 273-85. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001202>.
27. Sublette M., Cross T.-W., Korcarz C., Hansen K., Murga-Garrido S., Hazen S. et al. Effects of smoking and smoking cessation on the intestinal microbiota. *J. Clin. Med.* 2020; 9(9): 2963. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9092963>.
28. Reed S.D., Lampe J.W., Qu C., Gundersen G., Fuller S., Copeland W.K. et al. Self-reported menopausal symptoms in a racially diverse population and soy food consumption. *Maturitas*. 2013; 75(2): 152-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.03.003>.
29. Ahsan M., Mallick A.K. The effect of soy isoflavones on the menopause rating scale scoring in perimenopausal and postmenopausal women: A pilot study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11(9): FC13-FC16. <https://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2017/26034.10654>.

30. Tranche S., Brotons C., Pascual de la Pisa B., Macías R., Hevia E., Marzo-Castillejo M. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: An open-label, crossover, randomized clinical trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(6): 477-82. <https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1132305>.
31. Chen M-N., Lin C-C., Liu C-F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric.* 2015; 18(2): 260-9. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2014.966241>.
32. Sakamoto Y., Naka A., Ohara N., Kondo K., Iida K. Daidzein regulates proinflammatory adipokines thereby improving obesity-related inflammation through PPAR. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014; 58(4): 718-26. <https://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201300482>.
33. Choi Y.R., Shim J., Kim M.J. Genistin: a novel potent anti-adipogenic and anti-lipogenic agent. *Molecules.* 2020; 25(9): 2042. <https://dx.doi.org/10.3390/molecules25092042>.
34. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 100(Suppl. 1): 423S-30S. <https://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.071464>.
35. Greendale G.A., Jackson N.J., Shieh A., Cauley J.A., Karvonen-Gutierrez C., Utiano K.R. et al. Leisure time physical activity and bone mineral density preservation during the menopause transition and postmenopause: a longitudinal cohort analysis from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Lancet Reg. Health Am.* 2023; 21: 100481. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2023.100481>.
36. Tousey Y., Ichimaru R., Kondo T., Inada M., Miyaura C., Ishimi Y. The combination of soy isoflavones and resveratrol preserve bone mineral density in hindlimb-unloaded mice. *Nutrients.* 2020; 12(7): 2043. <https://dx.doi.org/10.3390/nu12072043>.
37. Hooshiar S.H., Tobeiha M., Jafarnejad S. Soy isoflavones and bone health: focus on the RANKL/RANK/OPG pathway. *Biomed. Res. Int.* 2022; 2022: 8862278. <https://dx.doi.org/10.1155/2022/8862278>.
38. Sathyapalan T., Aye M., Rigby A.S., Fraser W.D., Thatcher N.J., Kilpatrick E.S., Atkin S.L. Soy reduces bone turnover markers in women during early menopause: A randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32(1): 157-64. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2927>.
39. Ma D.F., Qin L.Q., Wang P.Y., Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* 2008; 27(1): 57-64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2007.10.012>.
40. Javelle F., Lampit A., Bloch W., Häussermann P., Johnson S.L., Zimmer P. Effects of 5-hydroxytryptophan on distinct types of depression: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2020; 78(1): 77-88. <https://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuz039>.
41. Verstraete J., Kiekens F., Strobbé S., De Steur H., Gellynck X., Van Der Straeten D., Stove C.P. Clinical determination of folates: recent analytical strategies and challenges. *Anal. Bioanal. Chem.* 2019; 411(19): 4383-99. <https://dx.doi.org/10.1007/s00216-019-01574-y>.
42. Zhou Y., Cong Y., Liu H. Folic acid ameliorates depression-like behaviour in a rat model of chronic unpredictable mild stress. *BMC Neurosci.* 2020; 21(1): 1. <https://dx.doi.org/10.1186/s12868-020-0551-3>.
43. Ewies A., Ahmed I., Al-Azzawi F., Pitkin J., Gupta P., Persic M. et al. Folic acid supplementation in postmenopausal women with hot flashes: phase III randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG.* 2021; 128(12): 2024-33. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16739>.
44. Bani S., Hasanpour S., Farzad Rik L., Hasankhani H., Sharami S.H. The effect of folic acid on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *J. Caring Sci.* 2013; 2(2): 131-40. <https://dx.doi.org/10.5681/jcs.2013.016>.
45. Fereshteh J., Chamani M., Samani L., Haghani H., Mojab F. Comparing the effect of Omega3 and that of folic acid on menopause-related hot flashes. *Complement. Med. J.* 2018; 3: 2353.
46. van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med.* 2013; 79(7): 562-75. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1327831>.
47. Palermo A., Tuccinardi D., D'Onofrio L., Watanabe M., Maggi D., Maurizi A.R. et al. Vitamin K and osteoporosis: myth or reality? *Metabolism.* 2017; 70:57-71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.032>.
48. Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола. *Акушерство и гинекология.* 2020; 5: 65-9. [Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Ilyina I.Yu., Kerchelaeva S.A. Estrogen-dependent conditions of the female reproductive system: possibilities of nonhormonal therapy using indole-3-carbinol. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; (5): 65-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.65-69>.
49. Татарова Н.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. Стартовая терапия климактерического синдрома переходного менопаузального периода. *РМЖ.* 2017; 2: 98-103. [Tatarova N.A., Hayrapetyan M.S., Zhigalova E.V. Initial treatment of climacteric syndrome in the transitional menopausal period. *RMJ.* 2017; (2): 98-103. (in Russian)].
50. Кузнецова И.В., Войченко Н.А., Кириллова М.Ю. Качество жизни и кардиоваскулярный риск у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. *Медицинский алфавит.* 2020; 4: 39-45. [Kuznetsova I.V., Voichenko N.A., Kirillova M.Yu. Quality of life and cardiovascular risk in women during menopausal transition and postmenopause. *Medical Alphabet.* 2020; (4): 39-45. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-39-45>.

Поступила 28.08.2023

Принята в печать 07.09.2023

Received 28.08.2023

Accepted 07.09.2023

Сведения об авторах:

Табеева Гюзаль Искандеровна, к.м.н., с.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, научный секретарь Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе, +7(495)531-44-44, g_tabeeva@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1498-6520>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сметник Антонина Александровна, к.м.н., заведующая отделением гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе, +7(495)531-44-44, a_smetnik@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ермакова Елена Ивановна, к.м.н., с.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, вице-президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе, +7(916)848-37-46, e_ermakova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Gyuzal I. Tabeeva, PhD, Senior Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, scientific secretary of the Russian Society of specialists in gynecological endocrinology and menopause, +7(495)-531-44-44, g_tabeeva@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1498-6520>, 117997, Russia, Moscow, Ak. Oparina str., 4.

Antonina A. Smetnik, PhD, Head of the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, President of the Russian Society of specialists in gynecological endocrinology and menopause, +7(495)-531-44-44, a_smetnik@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>, 117997, Russia, Moscow, Ak. Oparina str., 4.

Elena I. Ermakova, PhD, Senior Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Vice-president of the Russian Society of specialists in gynecological endocrinology and menopause, +7(916)848-37-46, e_ermakova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>, 117997, Russia, Moscow, Ak. Oparina str., 4.

ООО "БИОНИКА МЕДИА"

ЭСТРОВЭЛ®



НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС
ФИТОЭСТРОГЕНОВ, ВИТАМИНОВ
И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ.

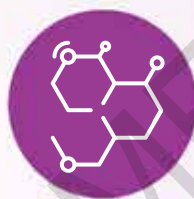
АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА СПОСОБСТВУЮТ
СНИЖЕНИЮ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИЗНАКОВ
КЛИМАКСА¹



ФИТОЭСТРОГЕНЫ¹



АНТИОКСИДАНТЫ¹



ВИТАМИНЫ¹

Рекомендации
по применению¹



1-2

КАПСУЛЫ В ДЕНЬ
ВО ВРЕМЯ ЕДЫ



2

МЕСЯЦА
КУРС ПРИЕМА



1. Листок-вкладыш Эстровэл® СРГ № RU.77.99.88.003.R.004621.12.19 от 18.12.2019 г.
Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей РФ:
ООО «Ацино Рус», 129110, Россия, г. Москва, просп. Олимпийский, д. 16, стр. 5, этаж 5, пом. 1
Тел. +7 (495) 502-92-47
E-Mail: medinfo_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss, quality_rus@acino.swiss
EST/RU/092023/697

Реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ