

ГБОУ ВПО «Первый
Московский
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»,
Научно-
образовательный
клинический центр
женского здоровья

Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе

И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская

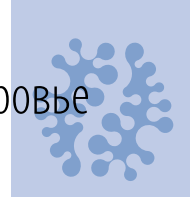
Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

В обзорной статье обсуждается проблема эффективности фитоэстрогенов в отношении коррекции ранних климактерических расстройств и профилактики поздних метаболических нарушений. На основании данных литературных источников показано, что изофлавоны сои отличаются наилучшим лечебным профилем среди всех фитоэстрогенов и могут применяться в качестве альтернативы менопаузальной гормональной терапии для уменьшения выраженности вазомоторных и депрессивно-тревожных расстройств, риска развития остеопороза, ишемической болезни сердца и других заболеваний, связанных со старением женской репродуктивной системы.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, фитоэстрогены, изофлавоны сои, заместительная гормональная терапия

С 37 лет в женском организме инициируется процесс старения репродуктивной системы – прогрессирующее, необратимое угнетение биологических функций, сопровождающееся снижением фертильности. В общем контексте старения организма инволюционные процессы в репродуктивной системе доминируют и клинически манифестируют в период менопаузального перехода, когда появляются первые признаки нарушения менструального цикла – так называемые пропущенные менструации. Именно в это время истощение фолликулярного аппарата яичников и снижение в них гормонального биосинтеза у значительной

части (~50–70%) женщин становятся причиной приливов жара и ночной потливости – симптомов, которые снижают качество жизни и вынуждают обращаться за медицинской помощью [1–4]. Помимо типичных вазомоторных проявлений климактерического синдрома, женщин беспокоят разнообразные психосоматические симптомы: раздражительность, вялость, утомляемость, депрессия, головные боли, нарушение памяти, прибавка в весе, бессонница, суставные боли, сердцебиение, истерические припадки, дизурия, снижение либидо. Симптомы климактерического синдрома могут сохраняться более 15 лет после наступления менопаузы, а по мере старения женщины к ним присоединяются и поздние менопаузальные расстройства. Проблемы с кожей и ее придатками (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос), урогенитальные расстройства (сухость влагалища, диспареуния, зуд и жжение, уретральный синдром,



цисталгия, недержание мочи), повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и болезни Альцгеймера [5] отражают как нарастающее снижение качества жизни, так и угрозу ее продолжительности.

Современная стратегия ведения женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе предусматривает эффективную коррекцию ранних климактерических расстройств (эмоционально-психических и вазомоторных), развивающихся в течение менопаузального перехода и первых лет менопаузы, и одновременно предотвращение метаболических нарушений, ведущих к поздним осложнениям климактерического периода – остеопорозу и атеросклерозу. Оптимальным методом терапии, оказывающей воздействие на симптомы и заболевания, ассоциированные с дефицитом эстрогенов, признана менопаузальная гормональная терапия. Применение менопаузальной гормональной терапии уменьшает выраженность вазомоторных и депрессивно-тревожных расстройств, снижает риск развития остеопороза, ишемической болезни сердца и других болезней, связанных со старением. Однако существует ряд противопоказаний и ограничений в отношении ее назначения и продолжительности применения [6–8]. Кроме того, многие женщины отказываются от приема препаратов менопаузальной гормональной терапии и ищут альтернативные способы облегчения приливов жара [9, 10], что определяет необходимость оценки негормональных средств купирования менопаузальных симптомов.

Наиболее часто выбор женщины склоняется в пользу приема средств растительного происхождения и биологически активных добавок (БАД), оказывающих положительный, хотя и значительно уступающий гормональному, терапевтический эффект, при отсутствии свойственных гормональной терапии рисков. Растительные экстракты с древ-

ности используются для лечения женских заболеваний, в том числе уменьшения жалоб, ассоциированных с менструальным циклом, обеспечения нормального течения беременности и рождения здорового ребенка, облегчения симптомов климакса.

Действующие вещества растительных препаратов и БАД, применяемых в климактерическом периоде, – фитоэстрогены – по структуре близки к эндогенным эстрогенам и представляют собой нестероидные вещества класса полифенольных соединений. Согласно эпидемиологическим данным, наблюдается значительная разница по распространенности климактерических симптомов в популяциях с высоким (20–150 мг/сут) и низким (менее 5 мг/сут) потреблением фитоэстрогенов, то есть жительницы Японии и Юго-Восточной Азии реже (5–10%) страдают от приливов жара, чем коренные представительницы Европы (70–80%) и их потомки в Северной Америке. Более того, количество и выраженность приливов у японок обратно зависят от количества потребляемой сои и концентрации изофлавонов, циркулирующих в крови [12, 13]. Наконец, в Японии значительно меньше распространены сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз, реже встречаются переломы шейки бедра.

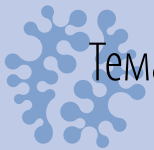
Эти данные положили начало многочисленным работам по изучению соединений, способных благодаря специфическому взаимодействию с эстрогеновыми рецепторами уменьшить выраженность симптомов, связанных с менопаузой. Несмотря на отсутствие однозначных доказательств эффективности фитоэстрогенов, международные эксперты полагают, что «у женщин, в рационе которых содержатся фитоэстрогены в больших количествах, особенно в соевых продуктах, меньше частота заболеваний сердечно-сосудистой системы, рака молочной железы и матки, а также выраженность климактерических симптомов по сравнению с жен-

щинами, находящимися на стандартной диете» [14].

К фитоэстрогенам относятся две группы химических соединений: изофлавоны, соответствующие по структуре гетероциклическим фенолам, и лигнаны, структурно относящиеся к классу дифенолов. Наиболее изучены к настоящему времени изофлавоны. В большом количестве они содержатся в соевых бобах, горохе, других бобовых культурах, гранатах, фениках, семенах подсолнечника, капусте, клевере. По структуре и оказываемому действию изофлавоны, особенно генистеин и дайдзеин, близки к основным эстрогенам – эстрадиолу и эстрону [15]. Генистеин (4',5,7-тригидрокси-изофлавоны) и дайдзеин (4',7-дигидрокси-изофлавоны) присутствуют в сое, главным образом, в форме Р-гликозидов (генистин, дайдзин), составляя соответственно 50 и 40% от общего содержания изофлавонов в соевых бобах. В кишечнике Р-гликозиды подвергаются гидролизу и дальнейшему метаболизму, в результате чего образуются агликаны, обладающие эстрогеноподобной активностью [16].

Изофлавоны способны вызывать проэстрогенный ответ или антиэстрогенный эффект, в зависимости от рецепторной характеристики ткани и уровня насыщенности организма эндогенными эстрогенами [17]. Аффинность генистеина к рецепторам эстрогенов (РЭ) типа альфа составляет только 5% от аффинности эстрадиола, но связывание генистеина с РЭ типа бета (36%) близко к таковому у эстрона [18]. В то же время, в отличие от эстрона, изофлавоны не способны превращаться в эстрадиол или 16-альфа-гидроксиэстрон, поэтому их низкий пролиферативный потенциал хорошо предсказуем. Исходя из этого становится понятным, почему фитоэстрогены безопасны с точки зрения гиперплазии гормонозависимых тканей и не требуют прогестагенного прикрытия: низкое сродство к РЭ типа альфа не позволяет фи-

эндокринология



Фитоэстрогены по структуре близки к эндогенным эстрогенам и представляют собой нестероидные вещества класса полифенольных соединений. Наиболее изучены к настоящему времени изофлавоны. По структуре и оказываемому действию изофлавоны, особенно генистеин и дайдзеин, близки к основным эстрогенам — эстрадиолу и эстрону.

тоэстрогенам осуществить ростовые функции. Обсуждается даже протективный эффект фитоэстрогенов в отношении эстрогензависимой, в том числе злокачественной, клеточной пролиферации тканей эндометрия и молочной железы.

Более слабое, по сравнению с эндогенными гормонами, действие изофлавонов не мешает им конкурировать с эстрадиолом за рецепторы и таким образом снижать его эффекты при избыточной эстрогенной насыщенности. Антиэстрогенное действие изофлавонов в условиях высокой эстрогенной насыщенности подтверждается в эксперименте: экстракты соевых бобов влияют на внутриутробное развитие самок крыс, уменьшая массу матки и яичников. В условиях эстрогенного дефицита изофлавоны реализуют свою гормональную активность, не препятствуя связыванию с рецепторами незначительных количеств эндогенного эстрадиола. Следовательно, фитоэстрогены действуют как селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, обеспечивая в зависимости от эстрогенной насыщенности слабое антиэстрогенное или эстрогенное воздействие [18, 19].

Механизм действия фитоэстрогенов на вазомоторную симптоматику климактерического синдрома до конца не ясен, наиболее вероятным объяснением является их воздействие на структуры головного мозга, где преобладают

РЭ типа бета. Связываясь с широко представленными в лимбико-ретикулярном комплексе и гипоталамусе РЭ типа бета, фитоэстрогены нормализуют синтез и обмен катехоламинов мозга (серотонин, дофамин, норадреналин), повышают уровень бета-эндорфина, нейротензина, нормализуют активность центра терморегуляции и тонус вегетативной нервной системы. Одновременно достигаются незначительное гипотензивное действие, стабилизация сердечного ритма, легкий седативный эффект и улучшение качества сна. Субъективное улучшение, связанное с уменьшением частоты и выраженности вазомоторных симптомов, достигается при использовании суточной дозы изофлавонов 50–60 мг.

За последние 20 лет были проведены десятки клинических исследований по оценке эффективности изофлавоносодержащих продуктов в облегчении симптомов менопаузы, опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов, но результаты их неоднозначны и противоречивы [20–29]. Большинство авторов сообщают об облегчении приливов жара при использовании продуктов, содержащих фитоэстрогены, но статистическая разница по сравнению с плацебо достигается редко. Другие данные свидетельствуют о способности фитоэстрогенов в виде БАД снижать выраженность и количество проявлений климактерического синдрома, в том числе приливы жара, нарушения сна, головные боли, ночную потливость [30], причем существует сильная отрицательная корреляция уровня экскреции изофлавонов с мочой и частоты приливов жара. Однако метаанализ исследований эффективности изофлавонов красного клевера не выявил достоверного снижения частоты приливов жара на фоне лечения. Аналогичный анализ эффективности изофлавонов сои дал противоречивые результаты. Неоднозначность результатов исследований клинической эффек-

тивности фитоэстрогенов обусловлена несколькими факторами. Один из них – различия между выборками пациентов. Некоторые авторы [20, 31] указывают на прямую зависимость эффективности терапии от исходной частоты приливов у наблюдаемой когорты, но эту точку зрения разделяют не все исследователи [22]. Обращает на себя внимание то, что значимое уменьшение частоты приливов на фоне приема изофлавонов наблюдалось в выборках пациентов, имевших умеренно выраженный климактерический синдром (7–10 приливов жара в сутки). Предположительно, достоверная оценка уменьшения частоты и выраженности симптомов климактерического синдрома затруднена по причине как отсутствия существенных жалоб, так и высокой степени тяжести проявлений, что не дает возможности почувствовать существенного облегчения, несмотря на уменьшение числа приливов.

Еще одна причина противоречивых результатов – разное содержание изофлавонов в препаратах и биодобавках, изучавшихся в различных исследованиях [22]. Так, в работах, где применялись пищевые соевые продукты, испытуемые обычно употребляли их в количестве, не обеспечивающем суточное поступление 50 мг изофлавонов, то есть не достаточном для облегчения приливов [32].

Необходимо принимать во внимание и возможные отличия в действии самих фитоэстрогенов, по поводу чего неоднократно проводились исследования, сравнивающие различные варианты фитоэстрогенов между собой, а также фитоэстрогены с плацебо или с традиционными лекарственными средствами для менопаузальной гормональной терапии. В одном из таких исследований, включавшем многочисленные растительные препараты, ни клопогон кистевидный, ни красный клевер не продемонстрировали эффективность, превышающую действие плацебо [33]. Схожий результат был полу-



чен в другом плацебоконтролируемом исследовании эффективности клопогона кистевидного [34]. В сравнительном исследовании, направленном на оценку действия препаратов клопогона кистевидного и диетотерапии с повышенным содержанием соевых продуктов в рационе питания, ни один из вариантов терапевтических вмешательств не сопровождался облегчением приливов [32]. Вместе с тем применение экстракта сои сокращает число приливов, возникающих в течение суток, более эффективно, чем прием экстракта красного клевера [35]. Данные ряда сравнительных исследований позволяют предположить, что изофлавоны сои отличаются наилучшим лечебным профилем среди всех фитоэстрогенов. Это подтверждает недавний систематический обзор и метаанализ, продемонстрировавший достоверно большую эффективность экстрактов сои и синтетических изофлавонов по сравнению с плацебо [21], при этом различия по уменьшению частоты приливов составили 20,6%, а тяжести приливов – 26,2%.

Не менее важным эффектом фитоэстрогенов является их воздействие на метаболизм. При изучении молекулярных механизмов влияния изофлавонов на обмен липидов был обнаружен эффект значительного роста уровня мРНК-ферментов, принимающих участие в биосинтезе и деградации холестерина (Akr1d1, Hmgsc1 и Sc4mol). Генистеин и дайдзеин влияют на экспрессию в печени генов, участвующих в липогенезе и углеводном обмене. Генистеин и дайдзеин увеличивают экспрессию аполипопротеина А-I [36]. Доклинические и клинические исследования продемонстрировали улучшение липидного профиля плазмы крови на фоне приема фитоэстрогенов, а также подавление процесса окисления липопротеинов низкой плотности. Снижение уровня холестерина происходило при использовании 30–40 мг изофлавонов в сутки.

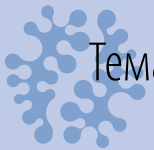
Было также показано, что изофлавоны нормализуют реактивность сосудистой ткани у приматов с дефицитом эстрогенов. В экспериментальных исследованиях активность фитоэстрогенов в отношении РЭ типа бета позволила подавить пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов сопоставимо с эффектом 17-бета-эстрадиола. Продемонстрировано уменьшение ригидности артериальной стенки при лечении изофлавонами женщин в постменопаузальном периоде. В экспериментальных работах на коронарных артериях генистеин и дайдзеин проявили свойства антагонистов кальция. Данные о положительном влиянии фитоэстрогенов на уровень липопротеинов, функцию эндотелия и артериальное давление [37] предполагают возможность использования этих соединений в качестве средств первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В США Агентство по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) одобрило применение пищевых продуктов и пищевых субстанций с высоким содержанием соевого белка для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из имеющихся на сегодняшний день сведений можно заключить, что одним из наиболее привлекательных методов негормональной терапии климактерических расстройств с точки зрения изученности положительных и отсутствия негативных эффектов является фитотерапия, основанная на применении растительных экстрактов или синтетических препаратов, содержащих изофлавоны (генистеин, дайдзеин).

К таким фитотерапевтическим методам относится применение БАД Иноклим®, содержащей генистеин и дайдзеин в дозе 40 мг (суточная доза – 80 мг). Использование Иноклима в течение 3 месяцев сопровождалось уменьшением выраженности вазомоторных

симптомов у 80,4–93,3% пациентов [38, 39]. Даже кратковременное назначение средства сопровождалось улучшением со стороны кожи [40] и тенденцией к улучшению профиля кардиометаболического риска [39]. Вместе с тем Иноклим® не оказывал влияния на состояние молочных желез [41] и матки [42] даже у больных с наличием миомазных узлов. Рекомендательный трехмесячный курс приема, разумеется, не может рассматриваться с позиций долговременной безопасности препарата, и исследования оценки соотношения пользы и риска должны быть продолжены, тем более что в Европе накоплено немало данных о пользе длительного приема изофлавонов сои при отсутствии рисков осложнений такой терапии.

Несмотря на то что исследования по долговременному отслеживанию вероятных побочных реакций приема растительных препаратов проводятся редко [43], серьезных нежелательных явлений не наблюдалось, и фитотерапия считается относительно безопасным методом лечения. Изофлавоны сои в большей мере, чем другие фитоэстрогены, проверены на возможное наличие побочных эффектов и осложнений [44–48]. Единственное пятилетнее исследование использования изофлавонов сои в суточной дозе 90 мг продемонстрировало достоверное увеличение частоты гиперплазии эндометрия по сравнению с плацебо [49]. Отметим, что суточная доза 90 мг является чрезмерной и обычно не рекомендуется к использованию (к примеру, Иноклим® содержит изофлавоны сои в расчете на суточную дозу 80 мг). Кроме того, корректность данного исследования вызвала сомнение у некоторых экспертов [50]. В частности, удивляло абсолютное отсутствие случаев гиперплазии в группе плацебо, и это обстоятельство, хотя и не было признано погрешностью дизайна исследования, все же указывало на то, что результаты могли носить случайный характер.

эндокринология



Одним из наиболее привлекательных методов негормональной терапии климактерических расстройств с точки зрения изученности положительных и отсутствия негативных эффектов является фитотерапия, основанная на применении растительных экстрактов или синтетических препаратов, содержащих изофлавоны (генистеин, дайдзеин).

Обычно сравнительные и плацебоконтролируемые исследования выявляют случаи спонтанной гиперплазии эндометрия в группах, использовавших плацебо. Сопоставляя процент гиперплазии на фоне применения фитоэстрогенов в работе V. Unfer и соавт. [49] с показателями развития гиперплазии на фоне плацебо в других исследованиях, равно как и в плацебоконтролируемых исследованиях комбинаций половых гормонов, можно сделать вывод о том, что различия между плацебо и изофлавонами не имеют статистической значимости. Это подтвердили более поздние работы [51], продемонстрировавшие отсутствие стимулирующего влияния на ткань эндометрия изофлавонов сои в течение первых трех лет использования. В других публикациях [52] отмечалось, что потребление соевых продуктов или смеси соевых изофлавонов связано со снижением риска рака эндометрия у женщин в постменопаузе.

Спорным моментом остается влияние фитоэстрогенов на печень. Причиной внимания к этой проблеме стали публикации о возможном гепатотоксическом эффекте цимицифуги (клопогон кистевидный). И хотя по результатам метаанализа пяти рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований применение цимицифуги в течение 3–6 месяцев не сопровождалось изменениями маркеров повреждения печени (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) [53], в системном обзоре эффектов лекарственных растений цимицифуга была отнесена к группе препаратов с тяжелыми неблагоприятными побочными явлениями со стороны печени и других органов [54]. В заключении Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health – NIH), несмотря на минимальное побочное число эффектов цимицифуги, рекомендовано мониторингирование функции печени при ее применении [55].

Какой именно из компонентов экстракта цимицифуги ответственен за вероятное повреждение печени, не ясно. Но механизм действия цимицифуги не связан с эстрогенной активностью. Цимицифуга воздействует на дофаминовые и серотониновые рецепторы и не оказывает эстрогеноподобных влияний [56]. Следовательно, экстраполировать ее эффекты на изофлавоны сои нельзя.

Напротив, в эксперименте у животных с фиброзом печени генистеин существенно снижал содержание коллагена в ткани печени

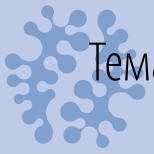
(на 73%) и оказывал положительное влияние на функцию гепатоцитов [57]. В другом экспериментальном исследовании у мышей генистеин ингибировал развитие фиброза и холестаза на фоне длительной билиарной обструкции. На фоне лечения генистеином отмечалась нормализация структуры печеночной ткани, содержания коллагена и биохимических маркеров повреждения печени [58]. Пищевые изофлавоны снижали уровень холестерина в печени и крови крыс на фоне высокохолестериновой диеты за счет повышения активности холестерин-7-гидроксилазы, ключевого фермента превращения холестерина в желчные кислоты [59].

Следовательно, применение изофлавонов сои не только не несет в себе гепатотоксического риска, но и может рассматриваться как потенциально защитная или лечебная стратегия, позволяющая улучшить показатели метаболизма и предотвратить фибротические процессы в печени.

Разнонаправленное благоприятное действие фитоэстрогенов продолжает изучаться. Коррекция приливов жара, по-видимому, является далеко не единственной целью применения фитоэстрогенов. Учитывая все накопленные на сегодняшний день данные, можно смело рекомендовать в качестве альтернативы менопаузальной гормональной терапии использование изофлавонов сои, в том числе БАД Иноклим®, для профилактики и лечения расстройств, ассоциированных со старением женской репродуктивной системы. ☺

Литература

1. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2 / под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 560 с.
2. Genazzani A.R., Gambacciani M., Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality // *Climacteric*. 2007. Vol. 10. № 2. P. 88–96.
3. Nelson H.D., Haney E., Humphrey L. et al. Management of menopause-related symptoms // *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ.)*. 2005. № 120. P. 1–6.
4. MacLennan A.H., Broadbent J.L., Lester S., Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. № 4. CD002978.
5. Сметник В.П., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе // *Климактерий*. 2009. № 1. С. 8–13.
6. Beral V.; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // *Lancet*. 2003. Vol. 362. № 9382. P. 419–427.



7. Gompel A., Rozenberg S., Barlow D.H.; EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy // *Maturitas*. 2008. Vol. 61. № 3. P. 227–232.
8. Hill D.A., Hill S.R. Counseling patients about hormone therapy and alternatives for menopausal symptoms // *Am. Fam. Physician*. 2010. Vol. 82. № 7. P. 801–807.
9. Naftolin F., Schneider H.P., Sturdee D.W. et al. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond // *Climacteric*. 2004. Vol. 7. № 4. P. 333–337.
10. Tsai S.A., Stefanick M.L., Stafford R.S. Trends in menopausal hormone therapy use of US office-based physicians, 2000–2009 // *Menopause*. 2011. Vol. 18. № 4. P. 385–392.
11. Kronenberg F., Cushman L.F., Wade C.M. et al. Race/ethnicity and women's use of complementary and alternative medicine in the United States: results of a national survey // *Am. J. Public Health*. 2006. Vol. 96. № 7. P. 1236–1242.
12. Melby M.K. Chilliness: a vasomotor symptom in Japan // *Menopause*. 2007. Vol. 14. № 4. P. 752–759.
13. Melby M.K., Watanabe S., Whitten P.L., Worthman C.M. Sensitive high-performance liquid chromatographic method using coulometric electrode array detection for measurement of phytoestrogens in dried blood spots // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 2005. Vol. 826. № 1–2. P. 81–90.
14. Здоровье женщин и менопауза. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 528 с.
15. Carratù B., Sanzini E. Biologically-active phytochemicals in vegetable food // *Ann. Ist Super. Sanita*. 2005. Vol. 41. № 1. P. 7–16.
16. Munro I.C., Harwood M., Hlywka J.J. et al. Soy isoflavones: a safety review // *Nutr. Rev.* 2003. Vol. 61. № 1. P. 1–33.
17. Rimbach G., Boesch-Saadatmandi C., Frank J. et al. Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease – a molecular perspective // *Food Chem. Toxicol.* 2008. Vol. 46. № 4. P. 1308–1319.
18. Oseni T., Patel R., Pyle J., Jordan V.C. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens // *Planta Med.* 2008. Vol. 74. № 13. P. 1656–1665.
19. Ohmichi M., Tasaka K., Kurachi H., Murata Y. Molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulator in target tissues // *Endocr. J.* 2005. Vol. 52. № 21. P. 61–67.
20. Howes L.G., Howes J.B., Knight D.C. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis // *Maturitas*. 2006. Vol. 55. № 3. P. 203–211.
21. Taku K., Melby M.K., Kronenberg F. 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. № 7. P. 776–790.
22. Williamson-Hughes P.S., Flickinger B.D., Messina M.J., Empie M.W. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies // *Menopause*. 2006. Vol. 13. № 5. P. 831–839.
23. Jacobs A., Wegewitz U., Sommerfeld C. et al. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms – A systematic review // *Mol. Nutr. Food Res.* 2009. Vol. 53. № 9. P. 1084–1097.
24. Lethaby A.E., Brown J., Marjoribanks J. et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 4. CD001395.
25. Nelson H.D., Vesco K.K., Haney E. et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2006. Vol. 295. № 17. P. 2057–2071.
26. Krebs E.E., Ensrud K.E., MacDonald R., Wilt T.J. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. № 4. P. 824–836.
27. Nedrow A., Miller J., Walker M. et al. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. № 14. P. 1453–1465.
28. Tempfer C.B., Bentz E.K., Leodolter S. et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 87. № 6. P. 1243–1249.
29. 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. Vol. 17. № 3. P. 660–666.
30. Philp H.A. Hot flashes – a review of the literature on alternative and complementary treatment approaches // *Altern. Med. Rev.* 2003. Vol. 8. № 3. P. 284–302.
31. Messina M., Hughes C. Efficacy of soyfoods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency // *J. Med. Food*. 2003. Spring. Vol. 6. № 1. P. 1–11.
32. Newton K.M., Reed S.D., LaCroix A.Z. et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 145. № 12. P. 869–879.
33. Geller S.E., Shulman L.P., van Breemen R.B. et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial // *Menopause*. 2009. Vol. 16. № 6. P. 1156–1166.
34. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 22. P. 2338–2247.
35. Nelson H.D. Menopause // *Lancet*. 2008. Vol. 371. № 9614. P. 760–770.
36. Chan M.Y., Wai Man G., Chen Z.Y. et al. Oestrogen receptor alpha is required for biochanin A-induced apolipoprotein A-1 mRNA expression in HepG2 cells // *Br. J. Nutr.* 2007. Vol. 98. № 3. P. 534–539.
37. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs / Ed. by M. Blumenthal, A. Goldberg, J. Brinckmann. Newton, MA: Integrative Medicine Communications, 2003.
38. Мальцева Л.И. Фитоэстрогены сои в лечении климактерического синдрома // *Практическая медицина*. 2009. № 2. С. 119–121.



39. Тихомиров А.Л. Изофлавоны сои в лечении климактерического синдрома // Гинекология. 2008. № 2. С. 44–46.
40. Турова Е.А., Королевская Л.И. Изофлавоны в коррекции возрастных изменений кожи // Гинекология. 2008. № 5. С. 80–83.
41. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Фитоэстрогены и изофлавоноиды сои в лечении климактерического синдрома // Фарматека. 2012. № 12. С. 14–18.
42. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А. Эффективность фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома у женщин с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Т. 58. № 1. С. 71–77.
43. Roemheld-Hamm B. Chasteberry // Am. Fam. Physician. 2005. Vol. 72. № 5. P. 821–824.
44. Marini H., Minutoli L., Polito F. et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. № 12. P. 839–847.
45. Marini H., Minutoli L., Polito F. et al. OPG and sRANKL serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2-year genistein administration // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 5. P. 715–720.
46. Marini H., Bitto A., Altavilla D. et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. № 12. P. 4787–4796.
47. Hooper L., Ryder J.J., Kurzer M.S. et al. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2009. Vol. 15. № 4. P. 423–440.
48. Tempfer C.B., Froese G., Heinze G. et al. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials // Am. J. Med. 2009. Vol. 122. № 10. P. 939–946.
49. Unfer V., Casini M.L., Costabile L. et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Fertil. Steril. 2004. Vol. 82. № 1. P. 145–148.
50. Foth D., Nawroth F. Effect of phytoestrogens on the endometrium? // Fertil. Steril. 2005. Vol. 83. № 1. P. 256–257.
51. Alekel D.L., van Loan M.D., Koehler K.J. et al. The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women // Am. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 91. № 1. P. 218–230.
52. Horn-Ross P.L., John E.M., Canchola A.J. et al. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk // J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. № 15. P. 1158–1164.
53. Naser B., Schnitker J., Minkin M.J. 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. № 4. P. 366–375.
54. Posadzki P., Watson L.K., Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews // Clin. Med. 2013. Vol. 13. № 1. P. 7–12.
55. National Institutes of Health. Workshop on the safety of black cohosh in clinical studies. Washington, DC: National Center for Complementary and Alternative Medicine. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. 2004.
56. Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice // Climacteric. 2012. Vol. 15. № 2. P. 115–124.
57. Salas A.L., Montezuma T.D., Fariña G.G. et al. Genistein modifies liver fibrosis and improves liver function by inducing uPA expression and proteolytic activity in CCl4-treated rats // Pharmacology. 2008. Vol. 81. № 1. P. 41–49.
58. Salas A.L., Ocampo G., Fariña G.G. et al. Genistein decreases liver fibrosis and cholestasis induced by prolonged biliary obstruction in the rat // Ann. Hepatol. 2007. Vol. 6. № 1. P. 41–47.
59. Kawakami Y., Tsurugasaki W., Nakamura S., Osada K. Comparison of regulative functions between dietary soy isoflavones aglycone and glucoside on lipid metabolism in rats fed cholesterol // J. Nutr. Biochem. 2005. Vol. 16. № 4. P. 205–212.

Phytoestrogens during the menopausal transition and postmenopause

I.V. Kuznetsova, Yu.B. Uspenskaya

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University', Research Educational Clinical Center for Women's Health

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

The article discusses phytoestrogens impact on early menopausal symptomatology and late menopausal metabolic disturbances. According to the literature data, soy isoflavones are characterized by optimal therapeutic profile among phytoestrogens and may be used as an alternative to hormone replacement therapy during menopause in order to reduce symptoms of vasomotor and depressive/anxiety disorders, risk of osteoporosis, ischemic heart disease and other ageing-related health problems.

Key words: menopause, menopausal syndrome, phytoestrogens, soy isoflavones, hormone replacement therapy

Эндокринология