

Альтернативные методы коррекции климактерических расстройств

Г.Ф. Рощина

Национальная академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Рассмотрена возможность и проведена оценка эффективности коррекции климактерических нарушений у женщин при использовании растительного препарата из красного клевера (Клеверол) как альтернативного метода лечения.

Ключевые слова: климактерические нарушения, изофлавоны, Клеверол.

Медицинские и социальные аспекты периода перименопаузы и постменопаузы в последнее время привлекают внимание широкого круга специалистов. Женщины, страдающие климактерическими/менопаузальными расстройствами, такими, как приливы, ищут альтернативу общепринятой заместительной гормональной терапии (ЗГТ), имея на то различные причины. В настоящее время доступно много различных препаратов, предназначенных для альтернативной ЗГТ, особое внимание в последнее время уделяется натуральным препаратам, содержащим фитоэстрогены [1–3, 7, 17, 24].

Возрастные аспекты в жизни женщины – этот, казалось бы, естественный физиологический процесс часто сопровождается резким ухудшением состояния здоровья женщины. С периодом менопаузы и дефицитом эстрогенов связана манифестация целого ряда патологических синдромов. Общепатологическая роль эндогенных эстрогенов не ограничивается контролем формирования и регуляцией репродуктивной сферы женского организма, а также антиандрогенной активностью, их влияние распространяется на все системы организма женщины [1–3, 17].

Климактерический период – естественный и закономерный переходный этап в жизни женщины, в течение которого происходят инволюционные процессы в репродуктивной системе, обусловленные постепенным снижением, а в дальнейшем и прекращением функции яичников. Даже при постепенном, физиологическом течении климактерического периода, у 40–70% женщин организм не успевает адаптироваться к этим изменениям, что сопровождается патологическими симптомами, которые обусловлены эстрогендефицитом [6, 7, 17].

В течение всей жизни женщины эстрогены постоянно оказывают влияние на различные органы, ткани и системы путем взаимодействия со специфическими эстрогенными рецепторами. Эти рецепторы локализируются, кроме матки и грудных желез, в урогенитальном тракте (мочеиспускательном канале, мочевом пузыре, клетках влагалища и мышцах тазового дна), в клетках мозга, сердца и артерий, костей, кожи, в слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктивы и пр. Эстрогены участвуют в образовании и поддержании прочности костной ткани, снижают ее резорбцию, нормализуют баланс между остеобластами и остеокластами, которые содержат рецепторы к эстрогенам. Именно поэтому нарушение продукции эстрогенов в организме в молодом возрасте сопровождаются нарушением формирования костной массы, в менопаузе или при хирургическом удалении яичников – усилением резорбции костной ткани, развитием остеопении, остеопороза и патологическими переломами [2–5, 17, 25].

Исходя из изложенного выше, основной целью терапии климактерических расстройств является ликвидация дефицита эстрогенов и его проявлений – нейровегетативных и ве-

гетососудистых нарушений, а также профилактика постменопаузального остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза и др.

В настоящее время методом выбора при лечении женщин в климактерии является проведение медикаментозной ЗГТ с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов в различных комбинациях с прогестинами.

На XIII Всемирном конгрессе по менопаузе (Рим, 2011) пересмотрены показания и противопоказания к применению ЗГТ. К климактерическим расстройствам, требующим коррекции, относятся:

- Вазомоторные симптомы.
- Вагинальные симптомы – наличие симптомов атрофии вульвы и влагалища (сухость влагалища, диспареуния или атрофический вагинит).
- Сексуальная дисфункция, обусловленная вагинальной атрофией.
- Нарушения состояния мочевой системы – различные формы недержания мочи, обусловленные эстрогендефицитом.
- Изменения массы тела, ассоциированные с происходящими гормональными изменениями при переходе к менопаузе.
- Изменения качества жизни, связанные с менопаузальными симптомами.
- Остеопороз.
- Влияние на сердечно-сосудистую систему.
- Атрофия кожи.
- Ментальные изменения.

Вместе с тем, к применению ЗГТ имеется целый ряд серьезных противопоказаний – абсолютных или относительных:

- Рак грудной железы в анамнезе, в настоящее время или подозрение на него.
- Эстрогензависимые злокачественные опухоли – рак эндометрия или подозрение на эту патологию.
- Кровяные выделения из половых путей неясной этиологии.
- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Венозная тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия).
- Артериальная тромбоэмболическая болезнь в настоящее время – стенокардия, инфаркт миокарда.
- Заболевания печени в острой стадии или в период обострения.
- Аллергические проявления к активным веществам или к любому из наполнителей препарата.
- Некомпенсированная артериальная гипертензия, гипергликемия – относительное противопоказание.
- Кожная порфирия – абсолютное противопоказание.

Необходимость в альтернативных методах лечения и профилактики климактерических расстройств вызвана не только наличием противопоказаний к применению ЗГТ или нечувствительность к ЗГТ, к ним прибегают также пациентки, не желающие принимать синтетические гормональные препараты или имеющие опасения по поводу их. Неожиданные результаты исследования WHI привели к усиленному поиску новых гормональных препаратов, которые могли бы эффективно, селективно и физиологично влиять на ключевые органы-мишени [14, 19].

С этой целью используют лекарственные средства, изготовленные из природных компонентов, которые лишены побочных, аллергических и токсических эффектов и не вызывают синдрома отмены и привыкания. Растительные препараты, отвечающие натуропатическим требованиям и обладающие эстрогенной активностью, носят название фитоэстрогенов. Хотя идеального лечения не существует, клинический профиль фитоэстрогенов к этому приближается. Среди различных классов фитогормонов наибольшей эстрогенной активностью обладают изофлавоны [10, 18, 20]. Хотя они и не такие мощные, как общепринятые эстрогенсодержащие препараты, их селективное связывание с β -рецепторами эстрогенов ($P\alpha$ - β) оказывает позитивное воздействие на кости, влагалище, мозг и сердечно-сосудистую систему, при отсутствии влияния на матку и грудные железы, являясь, тем самым, великолепным альтернативным вариантом, особенно для женщин с высоким уровнем риска и отказывающихся от ЗГТ [9, 16, 21, 27].

К трем основным категориям фитоэстрогенов относятся изофлавоны, лигнаны и куместаны. Они содержатся в высоких концентрациях в красном клевере (*Trifolium pratense*) и в бобах сои и могут абсорбироваться из пищи в пищеварительном тракте [8, 12, 22]. Хотя исследования альтернативных видов лечения симптомов менопаузы сфокусированы в основном на изофлавонах сои, значительно возрос интерес и к экстракту красного клевера [11, 15, 28].

Интерес к изофлавонам красного клевера, относящимся к фитоэстрогенам, возрос как у исследователей, так и у женщин-пациенток в связи с сообщениями о положительных эффектах фитоэстрогенов, входящих в состав растения.

Соя является основным пищевым источником фитоэстрогенов, но она содержит небольшое количество эстрогеноактивных субстанций по сравнению с красным клевером. Именно экстракт красного клевера содержит сразу 4 изофлавона: биоканин А (Biochanin A), формононетин (Formononetin), дейдзин (Daidzein), генистеин (Genstein) и дополнительно глицитеин, в то время, как в сое содержится только две из этих субстанций (генистеин и дейдзин) [8, 12, 15, 30]. Генистеин является наиболее активным изофлавоном, содержащимся в красном клевере [8, 15, 30]. Он тормозит тирозин- и протеникиназу, что крайне важно, поскольку эти ферменты вовлечены в контроль митогенеза, регуляцию клеточного цикла, выживаемость клеток и трансформацию. Тирозинкиназы влияют на опухолевый рост, контролируя факторы роста ЭФР, ТФР- α , ФР тромбоцитов, ИПФР-1 и -2, чем и объясняется присущий изофлавонам антипролиферативный, противовоспалительный и антиоксидантный эффект.

Фитоэстрогены, включая изофлавоны красного клевера, демонстрируют различный положительный эффект на человека различными путями и оказывают влияние на различные ткани и типы клеток.

Фитоэстрогены благотворно влияют на синтез и метаболизм эстрогенов, включая различные механизмы. Анализируя данные литературных источников [8, 10–12, 18, 20, 22, 27, 30], можно выделить факторы, посредством которых проявляется действие фитоэстрогенов на молекулярном уровне:

1. Фитоэстрогены/изофлавоны имеют структуру, сходную с эстрадиолом, и могут прикрепляться к рецепторам эстрогенов.

Фитоэстрогены реализуют свою биологическую активность, связываясь с рецепторами эстрогенов ($P\alpha$), при этом они демонстрируют наибольшее сродство к связыванию с рецепторами эстрогена β ($P\alpha$ - β) и являются слабыми агонистами $P\alpha$ - α [9, 16]. Этот положительный эстрогенный эффект оказывается главным образом в тканях, где преимущественно выражены $P\alpha$ - β – кости, сердечно-сосудистая сис-

Таблица 1

Распределение эстрогеновых α - и β -рецепторов в тканях

Органы-мишени	α	β
Матка	+	-
Грудные железы	+	+, -
Мозг	-	+
Кости	-	+
Сосудистая система	-	+
Мочевой пузырь	-	+

тема, влагалище и мозг, при отсутствии влияния на матку и грудные железы (табл. 1) [9, 10].

Этот механизм действия присущ препаратам, которые получили название селективных модуляторов рецепторов эстрогена (СМРЭ). И хотя механизм молекулярного действия фитоэстрогенов отличается от СМРЭ, результат этих действий явно положителен – избирательная связь с $P\alpha$ - β в определенных типах тканей, что не противодействует связи с $P\alpha$ обоих типов ($P\alpha$ - α $P\alpha$ - β) и эстрогенному эффекту в других тканях. Модулируя $P\alpha$, изофлавоны конкурируют за рецепторы с эстрадиолом вплоть до полной их блокировки, оказывая в 1000 раз менее выраженный по сравнению с эстрадиолом пролиферативный эффект [6]. Из четырех протестированных изофлавонов красного клевера, генистеин является веществом с самой высокой эстрогенной активностью по отношению к обоим рецепторам эстрогена. Эффективность всех четырех субстанций выше в отношении $P\alpha$ - β , чем в отношении $P\alpha$ - α . Это может быть причиной тканеспецифических эффектов экстрактов красного клевера при лечении симптомов менопаузы [8, 12, 22, 26].

2. Снижают активность ароматазы, способствуют повышению уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и смещают метаболизм эстрогенов.

Среди населения Азии заболеваемость раком грудной железы, эндометрия и предстательной железы так же, как и частота сердечно-сосудистых заболеваний, ниже по сравнению с этими показателями в странах Европы и США. Это может быть связано с употреблением в пищу большого количества растительного белка, особенно получаемого из сои, которая очень распространена в этих странах. Средний объем потребления изофлавонов японками составляет от 20 до 80 мг в день, в то время как американки потребляют от 1 до 3 мг изофлавонов [31].

Фитоэстрогены, включая изофлавоны красного клевера, демонстрируют положительный эффект на человека различными путями и оказывают влияние на различные ткани и типы клеток. Они способны подавлять пролиферацию клеток рака грудной железы за счет воздействия на процессы метаболизма витамина D_3 , сродства с $P\alpha$ - β и ингибирования ароматазы. Их эффективность подтверждается снижением маммографической плотности, которая является одним из диагностических критериев развития пролиферативных процессов в грудной железе и риска рака грудной железы [11, 15, 19].

К классическим геномным эффектам фитоэстрогенов относятся также такие эффекты, как регуляция клеточного цикла и антиоксидантная активность. Считается, что в основе развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний лежит воспалительный процесс. Важную роль в его развитии играет нуклеарный фактор NF- κ B, который влияет на выработку цитокинов и других протеинов острой фазы воспаления. Известно, что изофлавоны оказывают противовоспалительное, противосклеротическое и противоаллергическое

кое действие, которое реализуется за счет ингибирования нуклеарного фактора NF-κB. В частности, в исследованиях Мураока и соавторов было доказано такое ингибирующее действие у изофлавонов – генистеина. Изофлавоны оказывают положительный эффект на состояние сосудистой стенки артерий и уровень холестерина крови, тем самым снижая риск возникновения атеросклероза [21, 25, 28].

Фитоэстрогены также оказывают влияние на различные ферменты, регулирующие метаболизм стероидных гормонов. Ароматаза – фермент, который конвертирует андростендиол в эстрон и тестостерон в эстрадиол, ингибируется фитоэстрогенами. Ингибирование ароматазы фитоэстрогенами может отвечать за защитный эффект от рака молочной железы в популяциях, употребляющих пищу с высоким содержанием изофлавонов [25, 26, 30]. Другими ключевыми ферментами метаболизма эстрогенов и андрогенов являются различные типы 17β-гидроксистероид дегидрогеназ (17β-HSD) – эти ферменты отвечают за конверсию эстрогена в эстрадиол и андростендион в тестостерон. Самый высокий ингибирующий потенциал в отношении 17β-HSD имеет биоканин А, вещество из группы изофлавонов красного клевера [8, 12, 15, 22, 24].

3. Изофлавоны активно участвуют в обменных процессах костной ткани.

В частности дейдзин, содержащийся в экстракте красного клевера, может ингибировать дифференциацию и активность остеокластов в той же степени, что и 17β-эстрадиол. В ряде исследований показано, что изофлавоны способны стимулировать развитие остеобластов (клеток, отвечающих за рост костной ткани), свойство, нехарактерное для самих эстрогенов. Это позволяет предотвратить процесс резорбции костной ткани и развития остеопороза [17, 19].

4. Изофлавоны оказывают андрогеноподобный эффект.

Было продемонстрировано, что изофлавоны биоканин А и генистеин подавляют экспрессию генов, регулируемых андрогенами, что измеряется в виде снижения дигидротестостерона (ДГТ) – выработки простатоспецифического антигена (ПСА – биологического маркера рака предстательной железы) при раке молочной железы, но не в клеточной линии рака предстательной железы. Биоканин А, изофлавоны полученный из красного клевера, продемонстрировал тот же эффект на андрогенрегулируемую транскрипцию ПСА [11, 15].

Направляется логический вывод – изофлавоны могут быть адекватной альтернативой общепринятой ЗГТ. Они эффективны в плане купирования климактерических расстройств и обладают важным профилактическим действием

в отношении остеопороза, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

В свете изложенного выше значительный интерес представляет препарат Клеверол. Клеверол содержит изофлавоны красного клевера. Экстракт красного клевера содержит сразу 4 важнейших изофлавонов: генистеин, дейдзин, биоканин А и формонетин. В каждой капсуле Клеверола содержится не менее 40 мг чистых изофлавонов.

Нами было проведено клиническое изучение эффективности и безопасности применения препарата Клеверол (препарат «Клеверол»®, фармацевтическая компания «Ядран», Хорватия) в купировании перименопаузальных психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений. В задачи исследования входила оценка переносимости препарата его влияние на липидный профиль (триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), гормональные (эстрадиол, ФСГ) показатели крови, а также на состояние эндометрия (данные УЗИ органов малого таза) у женщин в перименопаузе. Из амбулаторных пациенток было отобрано 38 пациенток в возрасте от 38 до 49 лет с легкой и средней степенью выраженности климактерических симптомов, которые не имели эндокринных и онкологических заболеваний, патологии сердечно-сосудистой системы, органической патологии органов малого таза, заболеваний ЦНС.

Мы следовали общепринятой практике включения в группу исследуемых пациенток:

- женщины в период перименопаузы, впервые отметившие симптомы климактерического синдрома, – вегетососудистые и психоэмоциональные нарушения;
- отсутствие приема ЗГТ и фитоэстрогенов в анамнезе;
- отсутствие приема лекарственных препаратов, предназначенных для снижения уровня липидов.

Пациентки получали препарат Клеверол в дозе 1 капсула в день во время еды в течение 6 мес. Все обследования проводили пациенткам перед началом и через 6 месяцев исследования. Во время исследования пациенты заполняли опросные листы, где фиксировали динамику симптомов и нежелательные явления и оценивали результаты применения препарата. Оценку переносимости препарата Клеверол проводили с использованием шкалы побочной симптоматики, которая фиксировала дату и описание нежелательного явления, продолжительность, связь с исследуемым препаратом, тяжесть (легкая, средняя, тяжелая). Сразу следует отметить, что в течение всего времени наблюдения и приема препарата Клеверол побочных эффектов зарегистрировано не было. Не отмечено также явлений дискомфорта или боли в области грудных желез. Переносимость монотерапии препаратом оценена пациентками как отличная – 65%, хорошая – 33%, удовлетворительная – 2%.

Таблица 2

Менопаузальная рейтинговая шкала (MRS)

1	Приливы (усиливающееся чувство жара, внезапные приступы потливости)
2	Жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы (сердцебиение, тахикардия, аритмия, чувство сжатия сердца)
3	Нарушение сна (проблемы с засыпанием, тревожный сон, слишком раннее пробуждение, бессонница)
4	Жалобы на боль в суставах и мышцах (боль в области суставов, ревматическая боль)
5	Депрессивное настроение (уныние, грусть, плаксивость, апатичность, резкие перепады настроения)
6	Раздражительность (нервозность, внутреннее напряжение, агрессивность)
7	Боязливость (внутреннее беспокойство, паника)
8	Физическое и духовное истощение (общее снижение работоспособности, пониженная умственная работоспособность, слабая концентрация, забывчивость)
9	Сексуальные проблемы (изменение сексуального желания, поведения и удовлетворения)
10	Нарушение мочеиспускания (болезненное мочеиспускание, частое мочеиспускание, непроизвольное мочеиспускание)
11	Сухость влагалища (ощущение сухости или жжения во влагалище, болезненность при половых контактах)

Выраженность проявлений климактерического синдрома до и на фоне приема Клеверола

Симптомы, баллы	Визит 1 (до терапии)	Визит 2 через 3 мес	Визит 3 через 6 мес
Средний менопаузальный индекс по MRS	17 баллов	12 баллов	7 баллов

Тяжесть климактерического синдрома оценивался по опроснику [23] Менопаузальная рейтинговая шкала (MRS) (табл. 2).

Опросник включает в себя балльную оценку (от 0 до 4 баллов) нейровегетативных, метаболических, психоэмоциональных и урогенитальных проявлений климактерического синдрома. Пациенткам проводили ультразвуковое исследование органов малого таза, консультацию эндокринолога по показаниям. Оценка состояния пациенток и исследуемых показателей проводили до лечения и через 6 месяцев приема препарата Клеверол.

Практически все пациентки отметили улучшение памяти и настроения, повышение работоспособности, нормализовался сон. На фоне приема Клеверола, планомерно уменьшалась степень выраженности всех проявлений климактерического синдрома уже начиная со второго месяца (табл. 3), но в большей степени препарат влиял на нейровегетативные (приливы, потливость, сердцебиение) и психоэмоциональные (снижение повышенной возбудимости, уменьшая проявления лабильности эмоционального статуса и депрессивных расстройств) нарушения.

Пациентки отметили положительные изменения сексуального желания и поведения, что, очевидно, было связано с уменьшением проявлений климактерического синдрома, но не отметили изменений либидо, которое традиционно относят к андрогензависимой регуляции.

На основании полученных данных гормонального профиля крови можно сделать вывод о том, что в результате проведенной 6-месячной терапии препаратом Клеверол, появилась выраженная тенденция к снижению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и увеличению уровня эстрадиола (табл. 4).

При оценке липидограмм (табл. 5) обращает на себя внимание тот факт, что уровень триглицеридов был в пределах нормальных значений у всех пациенток до исследования. На фоне приема Клеверола не отмечено клинически значимых изменений показателей ЛПВП, уровня общего холестерина и ЛПОНП при сравнении данных показателей с исходными значениями.

В исследование были включены пациентки без органической патологии органов малого таза, т.е. при УЗИ отсутствовала какая-либо гинекологическая патология. За период приема препарата не зарегистрированы какие-либо изменения размеров и структуры матки и яичников, изменения толщины и структуры эндометрия.

ВЫВОДЫ

Многие женщины, страдающие климактерическими расстройствами, заинтересованы в альтернативных методах общепринятой заместительной гормональной терапии (ЗГТ), опасаясь риска развития онкологических заболеваний. Необходимо отметить, что у ряда пациенток имеются противопоказания к приему ЗГТ из-за сопутствующей соматической патологии.

1. Применение препарата на основе экстракта красного клевера (Клеверол) в нашем исследовании на протяжении

Таблица 4

Динамика уровня гормонов крови (среднее значение)

Показатели	Визит 1 (до терапии)	Визит 2 через 6 мес
ФСГ, мМЕ/мл	67,63±3,2	29,52±1,3
Эстрадиол, пмоль/л	19,58±7,3	53,86±3,6

Таблица 5

Оценка данных липидограммы (среднее значение)

Показатели	Визит 1 (до терапии)	Визит 3 через 6 мес
ЛПОНП, г/л	3,86±0,11	3,21±0,13
ЛПВП, г/л	1,69±0,01	1,67±0,03
Общий холестерин ммоль/л	5,2±0,31	6,34±0,28
ТГ, г/л	1,43±0,01	1,38±0,03

6 месяцев оказало положительное влияние на купирование климактерического синдрома, положительные изменения гормонального профиля, не оказывая негативного влияния на липидный спектр и состояние эндометрия.

2. Препарат Клеверол является эффективным альтернативным методом лечения климактерического синдрома, особенно легкой и средней тяжести, что позволяет значительно улучшить качество жизни женщин данной возрастной группы.

3. Изофлавоны, входящие в состав Клеверола, благодаря их селективному связыванию с β-рецепторами эстрогенов (РЭ-β) оказывают позитивное воздействие на кости, влагалище, мозг и сердечно-сосудистую систему, при отсутствии влияния на матку и грудные железы.

4. Применение препарата Клеверол также является вликопленным альтернативным вариантом для женщин с высоким уровнем риска и отказывающихся от ЗГТ.

Альтернативні методи корекції клімактеричних розладів

Г.Ф. Рощина

Розглянута можливість та проведено оцінювання ефективності застосування ізофлавонів червоної конюшини у корекції клімактеричних розладів у жінок за допомогою натурального засобу з червоного клеверу (Клеверол) як альтернативного методу лікування.

Ключові слова: клімактеричні розлади, ізофлавоони, Клеверол.

Alternative methods for the correction of menopausal disorders

G.F. Roshchina

The opportunity and assess the effectiveness of the correction of menopausal disorders in women in the application of the herbs from red clover (Kleverol) as an alternative method of treatment.

Key words: menopausal disorders, isoflavones Kleverol.

Сведения об авторе

Рощина Галина Федоровна – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. (044) 489-35-64.

АЛЬТЕРНАТИВА ЗАМІСНІЙ ГОРМОНАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ²



Клеверол®

Поліпшення самопочуття при клімактеричних розладах^{1, 2}



«Ядран – Галенська Лабораторія д. д.», Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул. Інститутська, 28, блок Е. Тел. (044) 377-54-16. www.jadran.com.ua
Висновок ДСЄЕ №05.03.02-03/128991 від 25.12.2012 р. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Перед використанням обов'язково ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Не є лікарським засобом.

¹ L. A. Hidalgo, P. A. Chedraui et al // The effect of red clover isoflavones on menopause symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: A randomized, double – blind, placebo – controlled study / Gynecological Endocrinology, 2005, 21 (5), 57-264.

² V.Beck, U.Rohr, A.Jungbauer. Phytoestrogens derived from red clover: An alternative to estrogen replacement therapy? Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 94 (2005), 499-518.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балан Б.Е. Применение фитопрепаратов для лечения климактерических расстройств / Балан Б.Е. // Здоровье женщины. – 2008. – 32 (34). – С. 101–105.
2. Кулаков В.И., Сметник В.П. // Руководство по климактерию. – М., 2001.
3. Медицина климактерия. Под редакцией Сметник В.П. – М., 2006. – 848 с.
4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. // Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – М., 2003.
5. Серов В.Н. Климактерий: возрастные изменения и способы их коррекции / Серов В.Н., Соколова Ю.Ю. // Русский мед. журнал. – 2007. – Т. 15, № 17. – С. 1274–1277.
6. Татарчук Т.Ф. и соавт. Фитоэстрогены в лечении ранних перименопаузальных нарушений // Здоровье женщины. – 2008. – № 2 (34). – С. 106–109.
7. Татарчук Т.Ф. Заместительная гормональная терапия. Вопросы и ответы // Межд. эндокрин. журнал. – 2007. – № 4 (10). – С. 21–27.
8. Atkinson C, Warren RM, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, Runswick S, Day NE, Bingham SA. // Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res.* – 2004;6(3):140–142.
9. Barkhem T., Karlsson B., Nilsson Y., et al. Differential response of estrogen receptor α and estrogen receptor β to partial estrogen agonist and antagonist // *Mol. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 12. – P. 667–690.
10. Cassidy A. Potential tissue selectivity of dietary phytoestrogens and estrogens. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:47–52.
11. Clifton-Bligh P.B., Barber R.L., Fulcher G.R., et al. The effect of isoflavones extracted from red clover (rimostril) on lipid and bone metabolism // *Menopause.* – 2001. – Vol. 8. – P. 259–265.
12. Clifton-Bligh P.B., Barber R.L., Fulcher G.R., et al. / The effect of isoflavones extracted from red clover (rimostril) on lipid and bone metabolism // *Menopause.* – 2001. – Vol. 8. – P. 259–265.
13. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J. Natl Cancer Inst* 1998; 90(11):814–823.
14. Health Plan for the Adult Woman / [M.H. Birkhuder, D.H. Barlow, M. Notelovitz, M.C. Rees]. – London and New York : Taylor & Francis, 2005. – 248 p. – (International Menopause Society).
15. Hidalgo L.A., Chedraui P.A. et al // The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study / *Gynecological Endocrinology*, 2005, 21 (5):257–264.
16. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology* 1998; 139 (10): 4252–63.
17. Menopause. – Current Concepts, FOGSI, 2006. – P. 227.
18. Murkies A.L., Wilcos A., Danis S.R. Phytoestrogens // *J. Clin Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 297–303.
19. Muti P, Bradlow HL, Micheli A, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16 @hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology* 2000; 11(6):635-40.
20. Seidlova-Wuttke D., Jarry H., Becker T., et al. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus // *Maturitas.* – 2003. – Vol. 44(Suppl.1). – P. 39–50.
21. Simoncini T, Garibaldi S, Fu XD, Pisaneschi S, Begliuomini S, Baldacci C, Lenzi E, Goglia L, Giretti MS, Genazzani AR // Effect of phytoestrogens derived from red clover on atherogenic adhesion molecules in human endothelial cells.
22. Simoncini T, Fornari L, Mannella P, Caruso A, Garibaldi S, Baldacci C, Genazzani AR. // Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells by red clover extracts. *Menopause*, 2005
23. Schneider H.P.G., Heinemann L.A.J., Rosemeier H.P. et al. The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints // *Climacteric.* – 2000. – Vol. 3. – P. 59–64.
24. Schnaider H.P.G. The view of The International Menopause Society on the Women's Health Initiative / Schnaider H.P.G. // *Climacteric.* – 2002. – № 5. – P. 211–216.
25. The effect of red clover isoflavones on menopause symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study / L.A. Hidalgo, P.A. Chedraui [et al.] // *Gynecological Endocrinologi.* – 2005. – Vol. 21, № 5. – P. 499–518.
26. The effect of a red clover extract (MF 11 RCE) on endometrium and sex hormones / M. Imhof, A. Gogan [et al.] // *The European menopause journal.* – 2006. – Vol. 21, № 5. – P. 499–518.
27. Whitten P.L., Naftolin F. Reproductive effects of phytoestrogens // *Bailliere's clin., Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 12. – P. 667–672.
28. Wuttke W., Seidlova-Wuttke D., Batzer I. Phytoestrogens: dangerous drugs or soft hormones? – *Menopause. The state of the art – in research and managements.* – The parthenone Publishing Group, 2003. – P. 295–306.
29. Wuttke W., Jarry H., Becker T., et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters of replacement for hormone replacement therapy? // *Maturitas.* – 2003. – Vol. 44 (Suppl. 1). – P. 9–20.
30. Xu X, Duncan AM, Merz BE, et al. Effect of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9 (8):781–86.
31. Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* 1996;36:203–32.
32. Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* 1996;36:203–32.

Статья поступила в редакцию 26.09.2013