Фитоэстрогены и их влияние на здоровье женщины в период климактерия (Обзор литературы)

Г.Д. Гордеева[1], В.А. Товстановская[1], А.Г. Тер-Тумасова[2]
[1]Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев
[2]Медицинский центр «ХЕЛСИ ЭНД ХЕППИ», г. Киев

В статье представлен обзор литературы, посвященной проблеме влияния фитоэстрогенов (ФЭ) на здоровье женщины в период климактерия. Рассматриваются аспекты их механизма действия. Приведены данные об эффективности использования препаратов, содержащих ФЭ, в комплексном лечении климактерических расстройств.
Ключевые слова: *фитоэстрогены, климактерические расстройства у женщин.*

С конца XX в. продолжительность жизни прогрессивно увеличивается. Современная женщина в среднем треть своей жизни проживает после наступления менопаузы. Период жизни, в течение которого женщина постепенно переходит из репродуктивного состояния в пременопаузу, а затем в постменопаузу является неизбежным, поскольку связан с возрастными изменениями. Отклонения в физиологическом течении этого периода составляют понятие климактерического (менопаузального) синдрома (КС). Наиболее ранним и ярким проявлением КС является симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием вегетососудистых, нейроэндокринных, психоэмоциональных нарушений, а в более поздний период появляются другие отклонения (урогенитальные, сердечно-сосудистые, обменные нарушения, остеопороз) [13].

В ряде случаев прекращение функции яичников вызывается искусственно: хирургическая менопауза (после овариоэктомии) и медикаментозная (в связи с необходимостью назначения гормонотерапии, химиотерапии по поводу рака грудной железы, матки и др.), что приводит к значительным трудностям в выборе терапии климактерических расстройств у этого контингента пациенток. Интерес к лечению различных осложнений менопаузального синдрома не утрачивает своей актуальности не только в связи со стремлением улучшить качество жизни женщин, страдающих от данной патологии. Известно, что поздние осложнения менопаузального синдрома значительно влияют на здоровье женщины. Кроме того, следует учитывать, что психоэмоциональный статус женщин часто находится в прямой зависимости от их внешнего вида – состояния кожи, волос, ногтей и массы тела, которое в свою очередь зависит от уровня секреции гормонов яичниками [27, 28].

Суть патологии, которая развивается во всех случаях менопаузального синдрома, состоит в снижении концентрации циркулирующих в крови эстрогенов. Это является пусковым механизмом для развития многих симптомов. Разнообразие клинической симптоматики менопаузальных нарушений обусловлено тем, что эстрогеновые рецепторы локализуются в различных органах и тканях, которые можно разделить на две группы: «репродуктивные мишени» (половые органы, гипоталамус-гипофиз, грудные железы) и «нерепродуктивные мишени» (мозг, сердечно-сосудистая и костно-мышечная системы; мочеиспускательный канал и мочевой пузырь; кожа и волосы; толстый кишечник, печень) [14]. Кроме того, установлено существование двух типов эстрогеновых рецепторов (ЭР) – α и β [56], локализация которых различна в разных органах и тканях. Так, сочетание ЭР-α и ЭР-β обнаружено в строме яичников, матке, грудных железах, костях; только ЭР-β выявлены в коре головного мозга, супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, легких, кишечнике, мочевом пузыре, жировой ткани, эндотелии; только ЭР-α – в гипофизе, печени, почках [21]. Оба типа ЭР по-разному реагируют как на агонистов, так и антагонистов в разных органах и тканях.

В настоящее время исследователи интенсивно занимаются разработкой селективных модуляторов ЭР (SERMs – selective estrogen reseptor modulators) [41]. Препараты со свойствами SERMs играют важную роль в выборе терапии менопаузальных расстройств у пациенток с противопоказанием к проведению заместительной гормональной терапии (ЗГТ), а особенно с гиперпластическими процессами в матке и грудных железах, связывание ЭР которых нежелательно. В то же время очень желательно взаимодействие с ЭР коры головного мозга, гипоталамуса, мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, влагалища, костей. В отличие от эстрогенов, SERMs действуют как антагонисты эстрогенов в грудных железах и эндометрии и как агонисты в костях, жировой ткани и других указанных анатомических образованиях.

Восполнение дефицита эстрогенов в постменопаузе – серьезная клиническая проблема. Установлено, что ЗГТ может быть профилактикой многих возрастных изменений в организме женщины. Однако существуют факторы, снижающие приемлемость ЗГТ: объективные (наличие противопоказаний, побочных эффектов и даже осложнений) и субъективные (предубеждение к гормональной терапии, боязнь осложнений). Длительный прием ЗГТ, особенно с эстетической целью, требует трезвой оценки всех «за» и «против», для того чтобы риск побочных эффектов не превышал возможную пользу.

Применение средств, альтернативных ЗГТ, является актуальным аспектом профилактики и лечения менопаузального синдрома. Возможность достижения положительного эффекта без риска развития осложнений и побочных реакций привлекает внимание к растительным фитоэстрогенам.

Биологическая активность лекарственных средств из растений известна давно. Некоторые из них проявляют гормоноподобные, в частности эстрогенные, свойства и названы поэтому фитоэстрогенами (ФЭ). Эти вещества содержатся в составе некоторых растений в чистом виде (сое, горохе, чечевице и других бобовых, семенах подсолнечника, капусте, красном клевере, хмеле, диком ямсе и др.) или в качестве предшественников соединений с эстрогенной активностью (наружном слое зерен пшеницы, ржи, риса, семенах льна, чесноке, петрушке и др), которые изменяются в организме под влиянием биохимических преобразований и оказывают эстрогеноподобный эффект (эквол и др.) [3, 60, 69].

Современная классификация выделяет 7 групп ФЭ: изофлавоны, флавоны, флавонолы, флавононы, куместаны, лигнаны, стилбены, различных по источнику происхождения и механизму действия. Почти все эти вещества имеют одну характерную особенность – дифенольное кольцо, что делает их похожими на пространственную структуру 17β-эстрадиола [2, 5]. Бла-

годаря этому кольцу, ФЭ могут связываться с ЭР и оказывать гормоноподобное действие.

Механизм эстрогеноподобного действия ФЭ изучен в ряде исследований, однако нельзя сказать, что этот вопрос полностью решен. Установлено стимулирующее действие на синтез и высвобождение глобулина, связывающего половые стероиды (sex hormone binoling globuline – SHBG) [5, 23], а также конкурентное связывание с ним E_2 [33] и, как результат, снижение биодоступности эстрогенов. Из-за малого сродства ФЭ с SHBG этот протеин преимущественно связывается с эндогенным 17β-эстрадиолом и другими эндогенными эстрогенами, следствием чего является предотвращение их эффектов в эндометрии и грудных железах.

ФЭ ингибируют ароматазу – фермент, конвертирующий андростендион в эстрон и тестостерон в эстрадиол в жировых тканях [26, 44, 55], чем снижают риск развития опухолей грудных желез, особенно при ожирении [46, 59].

Эксперименты показали, что ФЭ способны связываться с теми же рецепторами, что и эстрогены [47]. При этом некоторые ФЭ способны блокировать действие эндогенных эстрогенов, связываясь с соответствующими рецепторами и проявляя, таким образом, антиэстрогенное действие. ФЭ очень слабо связываются с ЭР-α (в 1000–10 000 раз слабее натуральных эстрогенов), но с ЭР-β они связываются даже лучше эстрадиола. Предполагается, что антиэстрогенное действие ФЭ на органы репродуктивной системы может объясняться тем, что с ЭР-α они образуют неполноценный комплекс, занимая рецептор и мешая связываться с натуральными эстрогенами. Особенно заметен эстрогеноподобный эффект влияния ФЭ на ЭР-β при отсутствии или низком уровне естественных эстрогенов. Такое состояние развивается в период постменопаузы. При дефиците эстрогенов ФЭ обладают уникальным избирательным действием на ЭР-β, что приводит к селективной модуляции ЭР (SERMs) [49, 50]. Проявляется их желательное действие на ЦНС, включая гипоталамус, сердечно-сосудистую и урогенитальную системы, а также кости, кожу, волосы, без оказания эстрогеновых эффектов на грудные железы и эндометрий. Это отличает их от эндогенных эстрогенов и эстрогенов в составе ЗГТ, которые воздействуют на оба вида рецепторов (ЭР-α и ЭР-β) практически в равной степени, повышая риск развития гиперплазии эндометрия и рака грудной железы. ФЭ обладают потенциальной способностью модифицировать механизмы, регулирующие половой цикл и репродуктивный процесс у человека и животных [42, 69].

На сегодня наиболее изучены ФЭ, содержащиеся в сое. Изофлавоны присутствуют в сое в основном в виде гликозидов – соединений с сахарами. В кишечнике под действием микрофлоры гликозиды гидролизируются и распадаются на сахаристую часть и несахаристый компонент – агликон (генистеин), который способен связываться с эстрогеновыми рецепторами. Кроме эстрогеноподобного действия агликоны проявляют также антиоксидантное и противовоспалительное свойства [33, 57].

Среди изофлавонов сои наиболее полно изучены генистеин и дейдзеин, исследование которых активно продолжается до настоящего времени [17]. Генистеин тормозит тирозин-протеинкиназу. Эти рецепторные ферменты контролируют митогенез, регуляцию клеточного цикла, выживаемость и трасформации клеток. Тирозинкиназы контролируют факторы роста – эпидермальный (ЭФР), трансформирующий (ТФР-α), инсулиноподобный (ИПФР-1 и 2), которые влияют на рост опухолей [35]. Известно, что высокие концентрации ИПФР-1 (IGF-1) в сыворотке крови в период климактерия могут увеличивать риск рака грудной железы. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показали достоверное снижение концентрации IGF-1 после 1 мес приема 86 мг/сут экстракта красного клевера [29].

Возможные механизмы антипролиферативного влияния генистеина включают профилактику клеточной мутации посредством стабилизации клеточной ДНК и снижения клеточных оксидантов. Контроль эндотелиального фактора роста сосудов (ЭФРС) тормозит ангиогенез и способствует снижению способности злокачественных клеток метастазировать посредством неоангиогенеза и последующего роста опухоли [51]. Благодаря своей антипролиферативной и антиангиогенной активности изофлавоны препятствуют пролиферации эпителия грудной железы, вызванной эстрогенами, и могут способствовать снижению проявления побочных эффектов ЗГТ (таких, как нагрубание грудных желез или увеличение маммографической плотности), а также имеют протективные свойства в отношении рака грудной железы [32].

Появление «кровотечений прорыва» на фоне непрерывной ЗГТ, которые не ослабевают на фоне применения прогестагенов, объясняется стимуляцией ангиогенеза эндометрия. Добавление генистеина – основного изофлавона сои ингибирует ангиогенез в эндометрии и обеспечивает снижение частоты «кровотечений прорыва» после начала ЗГТ [20].

В литературе достаточно широко представлены данные об изучении свойств ФЭ в лечении КС.

Ранние менопаузальные расстройства (приливы, потливость, психоэмоциональные симптомы) появляются у 50–70% женщин [8] и могут продолжаться более 15 лет после наступления менопаузы [15]. До недавнего времени полагали, что приливы не наносят существенного ущерба здоровью женщины, а только снижают качество жизни. Однако при использовании современных нейровизуальных методик в момент прилива выявлено резкое снижение кровотока в отдельных областях головного мозга, что может внести свой вклад в развитие ишемических очагов и дегенеративных процессов в этих областях [37]. Кроме того, приливы могут являться индикаторами латентно протекающих сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при их наличии в более поздние фазы менопаузы [53].

Современная тактика ведения женщин в период менопаузального перехода требует коррекции указанных состояний, что одновременно предотвращает метаболические нарушения, ведущие к поздним осложнениям климактерического периода [16]. Оптимальным методом терапии, являющейся эффективным корректором отклонений, связанных с дефицитом половых гормонов, является ЗГТ. Однако, как указывалось, существует ряд противопоказаний и ограничений в отношении ее назначения [38]. Кроме того, многие женщины имеют предубеждение к приему гормонов и ищут альтернативные способы облегчения приливов [64]. При этом наиболее часто выбор пациенток склоняется в сторону растительных препаратов, которые уступают по гормональному терапевтическому эффекту, но не сопровождаются риском, свойственным ЗГТ.

Механизм действия ФЭ на вазомоторную симптоматику КС до конца не ясен. За последние 10 лет представлено достаточно много систематических обзоров и мета-анализов проведенных клинических исследований по оценке эффективности ФЭ, в частности изофлавонов, в терапии симптомов менопаузы. Большинство авторов сообщают об облегчении приливов, но результаты исследований разноречивы [23, 62, 63]. Предполагается, что основную роль играет преобладание в лимбико-ретикулярном комплексе и гипоталамусе ЭР-β, связываясь с которыми ФЭ нормализуют синтез и обмен катехоламинов головного мозга (серотонина, дофамина), повышают уровень β-эндорфина, нормализуют активность центра терморегуляции и тонус вегетативной нервной системы. Данные ряда сравнительных исследований констатируют наилучший лечебный эффект экстрактов сои и синтетических изофлавонов по сравнению с плацебо [62]. Применение ФЭ сои (генистеина и дайдзеина) в суточной дозе 80 мг в течение трех месяцев сопровождалось

уменьшением выраженности вазамоторных симптомов у 80,4–93,3% пациенток [9, 18].

Все изофлавоны – антиоксиданты, могут нейтрализовать свободные радикалы, что является важным аспектом предупреждения старения, так как именно окислительный стресс – одна из причин развития многих болезней старости [34]. Генистеин ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности и окисление, вызванное действием опухолевых промоторов, предотвращает повреждения, вызванные ишемией и гипоксией в разных органах и тканях [2].

Согласно результатам исследования SOPHIA, изофлавоны значительно улучшают вербальную память у женщин в постменопаузе [43].

Снижение уровня эстрогенов является одной из причин развития сердечно-сосудистой патологии у женщин в период постменопаузы. В частности, дефицит эстрогенов рассматривается как один из механизмов развития атеросклероза. Исследования показали, что изофлавоны сои способствуют снижению уровня холестерина и сахара в крови, очищению стенок кровеносных сосудов от атеросклеротических наслоений, оказывают сосудорасширяющее и антитромботическое действие за счет активации синтеза азота, а также обладают непосредственным гипохолестеринемическим и гиполипидемическим эффектами [40, 63, 66, 70]. ФЭ могут непосредственно действовать на артериальную стенку и клетки, вовлеченные в атеросклеротический процесс (генистеин угнетает миграцию и пролиферацию тромбоцитов, тормозя развитие атеросклероза) [68]. Сообщается о снижении под действием ФЭ риска сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболических осложнений [36].

Доклинические и клинические исследования продемонстрировали улучшение липидного профиля плазмы крови, подавление процесса окисления липопротеидов низкой плотности после приема ФЭ. Было также установлено, что изофлавоны уменьшают ригидность артериальной стенки. В экспериментальных исследованиях активность ФЭ в отношении ЭР-β позволила подавить пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов сопоставимо с эффектом 17β-эстрадиола [30].

Усиливая выработку NO в эндотелии, экстракт красного клевера может оказывать потенциально важное противовоспалительное и антиатеросклеротическое влияние на эндотелий сосудов [40]. У пациенток, принимавших препараты красного клевера на протяжении 12 мес, установлено значительное снижение уровня триглицеридов, холестерина, рост липопротеинов высокой плотности (HDL) [48].

Все изофлавоны являются антиоксидантами, могут нейтрализовать свободные радикалы, что является важным аспектом предупреждения старения, так как именно окислительный стресс является одной из причин развития многих болезней старости [34].

Состояние постменопаузы с дефицитом эстрогенов способствует развитию остеопороза за счет ускоренной потери минералов костями, снижение минеральной плотности костной ткани (МПК). К пятому десятилетию жизни женщины неумолимо начинается потеря МПК, когда процессы резорбции опережают формирование костной ткани [25, 31]. Учитывая тот факт, что в костной ткани преобладают ЭР-β, предполагается положительное профилактическое воздействие ФЭ при остеопорозе. Постменопаузальный остеопороз пристально изучается, разрабатываются новые научные программы по выявлению ранних факторов риска, изучению возможностей профилактического патогенетического лечения.

В течение долгого времени препаратами выбора при развитии постменопаузального остеопороза были эстрогены. Длительное проспективное исследование [59] подтвердило, что использование ЗГТ снижает риск переломов бедренной кости и позвонков. Однако длительный прием эстрогенов часто сопровождался увеличением массы тела и повышением АД, а входящий в состав ЗГТ прогестин в отдельных случаях может вызывать раздражительность и перепады настроения, что требует уменьшения его дозы. У пожилых пациенток возрастает риск развития рака грудной железы. Так, в плацебо-контролируемом исследовании WHI (Women's Health Initiative), в котором участвовали 16 600 женщин в возрасте 50–79 лет, получавших ежедневно ЗГТ более 5 лет (дизайн исследования предусматривал продолжительность исследования в течение 8,5 года, но оно было остановлено преждевременно), показано отрицательное влияние длительно проводимой ЗГТ на разные системы организма (рак грудной железы, тромбоэмболии, ИБС). Вместе с тем зафиксировано снижение частоты возникновения рака прямой кишки [59].

Исходя из данных международных исследований, Российская ассоциация по остеопорозу сочла целесообразным рекомендовать использование ЗГТ для профилактики остеопороза только у женщин с тяжелым климактерическим синдромом, решая этот вопрос индивидуально для каждой пациентки [12].

В то же время сообщается о замедлении развития остеопороза у женщин в период менопаузы, принимающих изофлавоны сои без побочных эффектов влияния ЗГТ [31]. Изофлавоны, взаимодействуя с рецепторами эстрогенов, угнетают резорбцию костей, экскрецию биомаркера резорбции дезоксипиридинолина, стимулируют активность остеобластов [46]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании выявлено достоверное повышение маркеров образования кости: костной щелочной фосфатазы и N-пептида коллагена [47].

Старение кожи – закономерный физиологический процесс, заключающийся в прогрессирующем снижении основных функций и резервных возможностей отдельных ее компонентов под воздействием хронобиологических, генетических и неблагоприятных внешних факторов [1, 27]. Как указывалось, благодаря наличию специфических рецепторов, кожа является органом-мишенью для половых стероидов, оказывающих значительное влияние на ее развитие, структурную целостность и функциональные возможности: эластичность, гигроскопические свойства, кровоток, толщину и др. [24, 65]. Возрастной дефицит эстрогенов ускоряет процессы старения кожи – появление морщин, истонченность и сухость, рост волос на лице, появление пигментных пятен. Вследствие резкого снижения уровня эстрогенов нарушается выработка глюкозаминогликанов в коже, что приводит к снижению синтеза коллагена – одного из ключевых компонентов кожи.

В первые 5 лет климактерия женщина может потерять до 30% этого белка. При недостаточности эстрогенов серьезно страдает функция задержки воды в коже, чему способствуют молекулы гиалуроновой кислоты, содержащейся между волокон коллагена. Дегенерация и фрагментирование эластина – второго ключевого белка кожи, уменьшение количества кровеносных сосудов также являются следствием недостатка эстрогенов [28]. Наибольшее количество эстрогеновых рецепторов имеет кожа лица, области таза и груди, поэтому изменения этих областей в менопаузе наиболее выражены. Такие изменения снижают внутреннюю самооценку женщин и качество их жизни, приводят к развитию психоэмоциональных расстройств, что отрицательно влияет на общее благополучие, усугубляет проявления менопаузального синдрома. Применение средств, альтернативных заместительной гормонотерапии, является актуальным аспектом профилактики и лечения гормонозависимого старения кожи.

Изофлафоны обладают антиандрогенным действием, блокируя фермент 5α-редуктазу, превращающую тестостерон в более активный и агрессивный дигидротестостерон (ДГТ). ДГТ вызывает постепенную атрофию волосяных фолликулов, которая провоцирует истончение и выпадение волос, а также стимулирует продукцию кожного сала, провоцируя развитие себореи

и акне. Изофлавоны, ингибируя 5α-редуктазу, уменьшают негативное влияние андрогенов на кожу и волосяные фолликулы женщин [11].

Влияние ФЭ, в частности на кожу, в период менопаузы (при низком содержании эндогенных эстрогенов) приводит к повышению содержания коллагена и эластина в коже [5, 24], оказывает антиандрогенный, антиоксидантный эффект, способствует увлажнению кожи, стимулируя митотическую активность клеток базального слоя [52]. Высокую эффективность ФЭ при косметической коррекции менопаузального старения кожи с отсутствием побочных эффектов ЗГТ отмечают многие исследователи [5, 10, 11, 19].

Исходя из изложенного выше, ФЭ, кроме положительного влияния на симптомы менопаузы, онкопрофилактических эффектов в отношении эндометрия и грудных желез, оказывают топическое действие на кожу, что приводит к косметической коррекции при отсутствии осложнений и побочных эффектов ЗГТ.

ФЭ могут быть рекомендованы при следующих патологических состояниях кожи в период перименопаузы: профилактика и коррекция гормонозависимого старения кожи у женщин с признаками дефицита эстрогенов в период перименопаузы или искусственной менопаузы (после операции овариоэктомии); профилактика и коррекция фотостарения кожи; лечение андрогенной аллопеции; восстановление и регенерация кожи после шлифовок, глубоких пилингов, хирургического лифтинга лица; в комплексной терапии сенильной гиперпигментации [10, 11].

Изучается также возможная роль ФЭ в профилактике онкологических заболеваний. Установлено, что безопасным и даже профилактическим является употребление ФЭ с пищевыми продуктами, которые исторически являются характерными для данной местности и этноса. В то же время ФЭ недостаточно изучены, для того чтобы рекомендовать их широкому кругу потребителей с целью профилактики онкологических заболеваний [7]. Напротив, в некоторых исследованиях установлен противораковый эффект изофлавонов сои [67]. Экспериментальными исследованиями выявлены противоопухолевые свойства генистеина сои [39, 45].

Подводя итог анализа данных литературы о роли ФЭ в поддержании здоровья женщин в период менопаузы, следует отметить, что до настоящего времени нет однозначной оценки этой роли. Многие аспекты молекулярных механизмов действия растительных экстрактов еще не ясны. Большинство авторов отмечают, что препараты данной группы оказывают общее благоприятное влияние на организм женщин в этот период: способствуют устранению или уменьшению проявлений вазомоторных и психопатологических симптомов, трофических изменений в слизистых оболочках и коже, являются профилактикой кардиоваскулярных нарушений, постменопаузального остеопороза. При оценке влияния ФЭ, в частности на кожу и волосы, следует отметить, что большинство авторов наблюдали улучшение состояния кожи у женщин с признаками дефицита эстрогенов: повышается уровень ее гидратации, увеличивается плотность и эластичность, улучшается цвет и тургор, уменьшаются гиперкератоз и глубина морщин.

Несмотря на отсутствие однозначных доказательств эффективности ФЭ, международные эксперты полагают, что «у женщин, в рационе которых содержатся фитоэстрогены в больших количествах, особенно в соевых продуктах, наблюдается снижение частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы, рака грудной железы и матки, а также выраженности климактерических симптомов по сравнению с женщинами, находящимися на стандартной диете» [6].

Для женщин, вступивших в период менопаузы, которые имеют противопоказания к ЗГТ или считают ее по разным причинам неприемлемой, препараты на основе ФЭ являются оправданным выбором, решающим проблемы этого периода их жизни без риска осложнений и побочных эффектов. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки возможных рисков и эффективности длительного применения ФЭ.

Фітоестрогени та їхній вплив на здоров'я жінки у період клімактерію (Огляд літератури)

Г.Д. Гордєєва, В.О. Товстановський, Г.Г. Тер-Тумасова

У статті наведений огляд літератури, який присвячений проблемі впливу фітоестрогенів (ФЕ) на здоров'я жінки у період клімактерію. Розглядаються аспекти їхнього механізму дії. Наведено дані щодо ефективності використання препаратів, які містять ФЕ, у комплексному лікуванні клімактеричних розладів.

Ключові слова: *фітоестрогени, клімактеричні розлади у жінок.*

Phytoestrogens and their effect on the health of women in the period of menopause (Literature review)

G.D. Gordeeva, V.A. Tovstanovskaya, A.G. Ter-Tumasova

The article contains a review of the literature devoted to the problem of the effect of phytoestrogens (PE) on the health of a woman during menopause. The aspects of their mechanism of action are considered. Data on the effectiveness of the use of preparations containing PE in the complex treatment of climacteric disorders are given.

Key words: *phytoestrogens, climacteric disorders in women.*

Сведения об авторах

Гордеева Галина Дмитриевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01030, г. Киев, бул. Тараса Шевченко, 17; тел.: (044) 235-76-66

Товстановская Валентина Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01030, г. Киев, бул. Тараса Шевченко, 17; тел.: (044) 235-76-66

Тер-Тумасова Анна Григорьевна – Медицинский центр «ХЕЛСИ ЭНД ХЕППИ», 01033, г. Киев, ул. Саксаганского, 39А; тел.: (044) 501-02-03

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахтямов С.Н., Гетлинг З.М., Бутов Ю.С. Старение кожи // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2004. – № 5. – С. 2–10.

2. Барабой В.А. Изофлавоны сои: биологическая активность и применение // Биотехнология. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 44–54.

3. Ботоева Е.А. К вопросу о фитоэстрогенах // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 2 (72). – С. 234–237.

4. Ботоева Е.А., Убеева И.Т. Биологическая роль фитоэстрогенов // Вестник бурятского госуниверситета. – 2009. – № 12.

5. Бухарина Е. Фитоэстрогены – мнение гинеколога // J.Les Nouvelles Esthetic. – 2007. – № 1. – С. 10–17.

6. Здоровье женщин и менопауза /Пер.с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 528 с.

7. Зотов О.С., Поступаленко О.В., Верещако Р.И. Фітоестрогени: молекулярні механізми дії в онкологічному аспекті // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2015. – № 3 (51). – С. 7–16.

8. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 6 (55). – С. 44–51.

9. Мальцева Л.И. Фитоэстрогены сои в лечении климактерического синдрома // Практическая медицина. – 2009. – № 2. – С. 119–121.

10. Марголина А.А., Эрнандес Е.И. Новая

косметология. – М.: Косметика и медицина, 2001. – 204 с.
11. Мирзоева П.Н., Матушевская Е.В., Зайдиева Я.З. Топические фитоэстрогены в коррекции инволюционных изменений кожи //Вестн. дерматол. и венерол. – 2009. – № 3. – С. 87–92.
12. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации /Под ред. Беневоленской Л.И., Лесняк О.М. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
13. Сметник В.П. Биология и патобиология климактерия // В кн. «Руководство по климактерию». – М.: МИА, 2001. – С. 9–35.
14. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии/ В кн. «Медицина климактерия». – М.: ООО Издво Литера, 2006. – С. 166–86.
15. Сметник В.П. Приливы: загадка климактерия. Климактерий // Медицинский научно-реферативный журнал Российской ассоциации по менопаузе. – 2009. – № 1. – С. 3–4.
16. 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.
17. Тарумов Р.А., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Ковтун В.Ю. Биологические свойства фитоэстрогена генистеина// Медицина экстремальных ситуаций. – 2014. – № 2 (48). – С. 55–68.
18. Тихомиров А.Л. Изофлавоны сои в лечении климактерического синдрома // Гинекология. – 2008. – № 2. – С. 44–46.
19. Турова Е.А., Королевская Л.И. Изофлавоны в коррекции возрастных изменений кожи // Гинекология. – 2008. – № 5. – С. 80–83.
20. Шишкова В.Н. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 2. – С. 420–447.
21. Agnusdei D., Comston J. SERMs - A novel Option to Maintain Health in the Postmenopause // M. Dutitz, 2000. – Vol. 161. – P. 21.
22. Atkinson C., Compston J., Day N.E. The effects phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized-controlled trial. //Am J Clin Nutr, 2004. – № 79. – P. 326–333.
23. Bolanos 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.
24. Brincat M.P., Baron Y., Galea R. Estrogens and the skin //Am. Climacteric, 2005 – Vol. 8. – P. 110–123.
25. Brown S., Rosen S.J., Osteoporosis // Med Clin North Am, 2003. – Vol. 87. – P. 1039–1063.
26. Brueggemeier R.W., Gu X., Mobley J.A. et al. Effects of phytoestrogens and synthetic combinatorial libraries on aromatase, estrogen biosynthesis, and metabolism // Ann.N.Y. Acad.Sci., 2001. – № 948. – P. 51–66.
27. Calleja-Agius J., Brincat M.P. The effect of menopause on the skin and of the connective tiissues // Gynecol Endocrinol, 2011. – Vol. 28 (4). – P. 273–277.
28. Calleja-Agius J., Muscat-Baron Y., Brincat M.P. Skin ageing // Review Menopause International, 2007. – Vol. 13. – P. 60–64.
29. Campbell M.J., Woodside J.V., Honour J.W. et al. Effect of red clover-derived isoflavone supplementation on insulin-like growth factor, lipid and antioxidant status in healthy female volunteers: a pilot study// European J of Clinical Nutrition, 2004. – № 58. – P. 173–179.
30. 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.
31. Chen Y.M., Ho S.C., Lam S.S. et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial// J.Clin Endocrinol Metabol., 2003. – Vol. 88. – P. 4740–4747.
32. Dai Q., Shu X.O., Jin F. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai // Br J Cancer, 2001. – Vol. 85. – P. 372–378.
33. Dechaud H., Ravard C., Claustrat F. et al. Xenoesrogen interaction with human sex hormone-binding globulin (hSHBG)// Steroids, 1999. – № 63. – P. 328–324.
34. Djuric Z., Chen G., Doenge D.R. et al. Effect of soy isoflavone supplementation on oxidative stress in men and women // Cancer Lett., 2001. – Vol. 172. – P. 1–6.
35. Fang M., Chen D., Sun Y. et al. Reversal of hypermethylation and reactivation of p16INK4a, RARbeta and MGMT genes by genistein and other isoflavones from soy // Clinical Cancer Research, 2005. – Vol. 11. – P. 7033–7041.
36. Gencel V.B., Benjamin M.M., Bahou S.N. et al. Vascular effect of phytoestrogens and alternative menopausal hormone therapy in cardiovascular disease // Mini Rev. Med. Chem., 2012. – 12 (2). – P. 149–174.
37. Green R.A. Measurement of estrogens effect on the brain using modern imaging techniques // Menopausal Med., 1999. – Vol. 7. – P. 9–12.
38. Hill D.A., Hill S.R. Counseling patient about hormone therapy and alternatives for menopausal symptoms // Am. Fam. Physician, 2010. – Vol. 82, № 7. – P. 801–807.
39. Hillman G.G. et al. Soy isoflavones radiosensitize lung cancer while mitigating normal tissue injury // Radiotherapy and Onclogy, 2011. – Vol. 13, № 2. – P. 329–336
40. Hwang J., Wang J., Morazzoni P. et al. The phytoestrogen equol increases nitric oxide availability by inhibiting superoxide production: an antioxidant mechanism for cell-mediated LDL modification// J.Biol.Med., 2003. – Vol. 34. – P. 1271–1282.
41. Jordan V.C. The past, present and future of selective estrogen receptor modulation // New York Acad Sci, 2001. – 949: 72–79.
42. Kaldas R.S., Hughes G.L. Reproductive and general effects of phytoestrogens in mammals // Reprod.Toxicol. Rev, 2009. – Vol. 3. – P. 81–89.
43. Kritz-Silverstein D., Von Muhlen D., Barret-Connor E. et al. Isoflavones and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study // Menopause, 2003;10:196–202.
44. Le Bail J.C., Champavjer Y., Chulia A.J. et al. Effects of phytoestrogens on aromatase, 3 beta and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activites and human breast cancer cells// Life Sci., 2000. – № 66. – P. 1282–1291.
45. Li Z., Zhang Z., Hill D. et al. Genistein, a dietary isoflavone, down-regulates the MDM2 oncogene at both transcriptional and posttranscriptional levels // Cancer Research, 2005. – Vol. 65, № 18. – P. 8200–8208.
46. Mahadi G.B. Soy isoflavones cause endometrial hyperplasia? // Nutr.Revs., 2005. – Vol. 63. – P. 392–397.
47. Markaverich B.M. Effects of coumestrol on estrogen receptor function and uterine growth in ovariectomized rats// Environ. Helth Persp., 2005. – Vol. 103. – P. 574–581.
48. Milan M.T., Dotlic J., Maricic S. Influence of red clover-derived isoflavones on serum lipid profile in postmenopausal women // J. Obstet. Gynaecol. Res., 2009. – Vol. 35. – № 6. – P. 1091–1095.
49. Oseni T., Patel R., Pyle J. et al. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogenes // Planta Med., 2008. – Vol. 74, № 13. – P. 1656–1665.
50. Ohmichi M., Tasaka K., Kurachi H. et al. Molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulator in target tissues // Endocr. J., 2005. – Vol. 52, № 21. – P. 61–67.
51. Pietras R.J., Weinberg O.K. Antiangiogenic steroids in human cancer therapy // Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2005. – Vol. 13, № 1. – P. 49–57.
52. Pinell S.R.Cutaneous photodamage, oxidative stress and topical antioxidant protection // J Am Acad Dermatol, 2003. – Vol. 48, № 1. – P. 1–19.
53. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk // Climacteric, 2011. – Vol. 14. – P. 535–536.
54. Rice S., Whitehead S.A. Phytoestrogens oestrogen synthesis and breast cancer //J. Steroid. Biochem. Mol. Biol, 2008. – Vol. 108. – P. 186–195.
55. Rice S., Mason H.D., Whitehead S.A. Phytoestrogens and their low dose combinations inhibit mRNA exspression and activity of aromatase in human granulosa-luteal cells // J. Steroid Biochem Mol Biol, 2006. – Vol. 101 (4–5). – P. 216–225.
56. Rissman E.F. Roles of oestrogen receptors alpha and beta in behavioural neuroendocrinology // J. Neuroendocrinol., 2006. – Vol. 20. – P. 873–879.
57. Robb E.L., Page M.M., Wiens B.E. et al. Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: specific and progressive induction of MnSOD // Biochem.Biophys. Res. Commun., 2008. – 367. – P. 406–417.
58. Rimbach G., Boesch-Saadatmandi C., Frank J. Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease – a molecular perspective //Food. Chem. Toxicol, 2008. – Vol. 46. – P. 1308–1319.
59. Roussow J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. Writing group for the womens health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen + progestin in healthy postmenopausal women // JAMA, 2002. – Vol. 228. – P. 321–333.
60. Shutt D.A. The effect of plant oestrogens on animal reproduction // Endeavor., 2006. – Vol. 35. – P. 110–113.
61. Simoncini T., Fomari L., Mannella P. Activation of nutric oxide synthesis in human endothelial cells by red clover extracts// Menopause, 2005. – Vol. 12, № 1. – P. 69–77.
62. Taku K., Melby M.K., Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and mete-analysis of randomized controlled trials // Menopause, 2012. – Vol. 19, № 7. – P. 776–790.
63. 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.
64. 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.
65. Verdier-Servrain S., Bonter F., Gilchrest B. Bioligy of estrogens in skin: implications for skin aging //Experimental Dermatology, 2006. – Vol. 15. – P. 83–94.
66. Walker S.E., Register T.S., Appt S.E. et al. Plasma lipid-dependent and –independent effects of dietary soy protein and social status on atherogenesis in premenopausal monkeys: implications for postmenopausal atherosclerosis burden // Menopause, 2008. – 15 (4). – P. 256–263.
67. Warri A., Saarinen N., Makela S., Hilakivi-Clarke L. The role of early life genistein exposures in modifying breast cancer risk // Br.J.Cancer., 2008 – Vol. 98. – P. 1485–1493.
68. Witztum J.L., Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? // Trends Cardiovasc. Med., 2001. – № 11. – P. 93–102.
69. Whitten P.L., Russel E., Naftolin F. Effects of normal, human-concentration, phytoestrogen diet on rat uterine growth// Steroids, 2002. – Vol. 57. – P. 98–102.
70. Xiao C.W. Health effect of soy protein and isoflavones in humans// J.Nutr., 2008. – Vol. 138. – P. 1244–1249.

Статья поступила в редакцию 12.12.17