

Альтернативная терапия климактерического синдрома для замедления процессов старения

Л.А. Марченкова ¹, Н.В. Котенко¹, Е.Н. Карева^{2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Систематизировать данные об оптимальных формах доставки молекулы ресвератрола, его дозировках, биодоступности, комбинированных схемах приема и возможных побочных эффектах при использовании для замедления старения у женщин в период менопаузы.

Основные положения. Ежегодно в Российской Федерации более 1 млн женщин вступают в менопаузу. Климактерический синдром как комплекс вазомоторных, психоэмоциональных, опорно-двигательных нарушений вследствие дефицита эстрогенов приводит к снижению качества жизни женщин старше 45 лет. В рамках обзорной статьи проведена оценка современных негормональных методов коррекции климактерического синдрома. Среди нового поколения фитоэстрогенов значимо выделяется транс-ресвератрол, нами рассмотрены мультитаргетные свойства молекулы с позиции замедления старения.

Заключение. Применение фитоэстрогенов имеет широкие возможности в персонализированной менопаузальной фитотерапии. Стратегия повышения биодоступности новых технологий фитотерапии способна очень эффективно влиять на эстрогенодефицитные состояния женщин. Транс-ресвератрол в сублингвальной форме представляет собой уникальное решение для коррекции климактерического синдрома благодаря высокой биодоступности, в такой форме он минует печеночный метаболизм. Способность транс-ресвератрола модулировать эстроген-зависимые пути, подавлять окислительный стресс и системное воспаление позволяет эффективно уменьшать выраженность вазомоторных симптомов, улучшать когнитивные функции и замедлять инволюционные процессы. Сублингвальное введение обеспечивает быстрое достижение терапевтических концентраций и потенцирует геропротекторные эффекты транс-ресвератрола, что делает данную форму препарата перспективной для комплексной антивозрастной терапии у женщин в менопаузе.

Ключевые слова: фитоэстрогены, климактерический синдром, постменопауза, транс-ресвератрол, геропротекторный эффект.

Для цитирования: Марченкова Л.А., Котенко Н.В., Карева Е.Н. Альтернативная терапия климактерического синдрома для замедления процессов старения. Доктр.Ру. 2025;24(5):101–109. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-101-109

Alternative Therapy of Menopausal Syndrome from the Perspective of Comprehensive Aging Prevention

L.A. Marchenkova¹ , N.V. Kotenko¹, E.N. Kareva^{2,3}

¹ National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology; Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To systematize data on optimal forms of delivery of the resveratrol molecule, its dosages, bioavailability, combined regimens and possible side effects when used to slow down aging in women during the menopausal transition.

Key points. Every year in the Russian Federation, more than 1 million women enter menopause. Climacteric syndrome as a complex of vasomotor, psychoemotional, musculoskeletal disorders due to estrogen deficiency leads to a decrease in the quality of life of women over 40 years old. Within the framework of the review article, an assessment of modern non-hormonal methods for correcting climacteric syndrome was carried out. Among the new generation of phytoestrogens, trans-resveratrol stands out significantly; we considered the multitarget properties of the molecule from the standpoint of slowing down aging.

Conclusion. The use of phytoestrogens has wide possibilities in personalized menopausal phytotherapy, the strategy of increasing the bioavailability of new phytotherapy technologies is able to influence estrogen-deficient conditions of women with greater efficiency. Trans-resveratrol in sublingual form is a unique solution for the correction of climacteric syndrome due to its high bioavailability, in this form it bypasses liver metabolism. The ability of trans-resveratrol to modulate estrogen-dependent pathways, suppress oxidative stress and systemic inflammation allows to effectively reduce the severity of vasomotor symptoms, improve cognitive functions and slow down involutional processes. Sublingual administration ensures rapid achievement of therapeutic concentrations and potentiates geroprotective effects, which makes this form of the drug promising for complex anti-aging therapy in women in menopause.

Keywords: phytoestrogens, menopausal syndrome, postmenopause, trans-resveratrol, geroprotective effect.

For citation: Marchenkova L.A., Kotenko N.V., Kareva E.N. Alternative therapy of menopausal syndrome from the perspective of comprehensive aging prevention. Doctor.Ru. 2025;24(5):101–109. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-101-109

 Марченкова Лариса Александровна / Marchenkova, L.A. — E-mail: lr-march@rambler.ru

Ожидаемая продолжительность жизни человека значительно возросла. По данным Росстата, средний возраст жизни женщин в России в 2023 году составлял 77,8 года. Эти сведения имеют прогностический характер, так почти половину жизни женщины проводят в постменопаузе. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года, в России он колеблется от 49 до 51 года [1].

У женщин в Российской Федерации наблюдается множество менопаузальных симптомов. Согласно результатам опроса РОСГЭМ, женщины в России сталкиваются с климактерическим синдромом средней и тяжелой степени гораздо чаще, чем считалось ранее [2].

Имеют значение ятрогенные формы менопаузы, которые могут быть вызваны лечением онкологических заболеваний или двусторонней сальпингоовариэктомией и наступить до среднего возраста естественной менопаузы [1]¹. Внезапное падение уровня эстрогена при ятрогенной менопаузе способно привести к быстрому возникновению вазомоторных симптомов. Примерно у 1% женщин репродуктивного возраста во всем мире наблюдается преждевременная недостаточность яичников, а примерно у 2–7,6% женщин наступает ранняя менопауза в возрасте от 40 до 45 лет, что требует своевременной диагностики и лечения для обеспечения долгосрочного здоровья [1].

Качество жизни после менопаузы может значительно снизиться. Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев — средней или тяжелой степени. Распространенность нарушений сна у женщин в перименопаузе колеблется от 39 до 47%, у женщин в постменопаузе — от 35 до 60%. Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в России остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43%.

У 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы вульвовагинальной атрофии или генитоуринарный менопаузальный синдром. Медицинские специалисты, занимающиеся вопросами менопаузального перехода и здорового старения женщин, должны качественно проводить диагностику состояний, связанных с менопаузой, устранять симптомы и предоставлять первичные профилактические рекомендации в отношении хронических состояний, таких как остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания [1]².

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КАК «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ»

В многонациональном проспективном анкетном опросе 7164 женщин в возрасте 45–55 лет (1005 из Великобритании, 1005 из Франции, 1007 из Германии, 1003 из Италии, 1033 из Польши, 1008 из Испании, 1103 из Австралии) проводилась оценка восприятия менопаузального перехода и необходимости участия и поддержки для повышения качества жизни. В наблюдательных исследованиях зафиксировано множество симптомов у женщин в период менопаузального перехода. Эти симптомы всегда негативно влияют на параметры качества жизни, связанные со здоровьем. Помимо культур-

ных различий, факторы, способные влиять на менопаузальный опыт, включают генетику, основное состояние здоровья, диету, стресс, социально-экономический статус, занятость и статус отношений [3].

В связи с этим врач-гинеколог, который принимает пациенток с климактерическими проявлениями, должен соблюдать необходимую последовательность действий для коррекции симптомов. Важны диагностический скрининг овариального резерва, менопаузальных проявлений в виде вазомоторных симптомов, когнитивной дисфункции и расстройства настроения, атрофических изменений слизистых, а также оценка личного и семейного анамнеза, образа жизни женщины. Следует учитывать анамнез и риски сердечно-сосудистых заболеваний, проводить онкологический скрининг рака молочных желез (РМЖ), органов малого таза, прямой кишки, проверять минеральную плотность костной ткани (МПКТ), выявляя остеопороз и риски переломов, и определять антропометрические параметры с учетом риска саркопении [3]³.

Нарушение женской сексуальной функции со снижением либидо в контексте модели и исследовательской структуры мультиморбидности является манифестирующим состоянием, предшествующим хроническим болезням женщин, таким как кардиометаболические, респираторные, почечные, неврологические и ревматические заболевания. В связи с этим важным диагностическим этапом становится оценка сексуального функционирования женщины, включающего шесть основных составляющих: половое влечение, чувствительность, возбудимость, лубрикация, оргастичность, удовлетворенность половой жизнью, дискомфорт/боль при коитусе или после него [4].

Для коррекции климактерического состояния необходимо ориентироваться на стратегии превентивности, персонализации, предиктивности и парсипативности (4П-медицина подразумевает включающий профилактику заболеваний комплексный подход, индивидуализацию рекомендаций, оценку рисков и ориентацию на мотивированность пациента в вопросах сохранения здоровья) [5].

Коррекция симптомов менопаузы должна включать⁴:

- предоставление информации о последствиях менопаузы;
- обсуждение изменения образа жизни;
- обсуждение потребностей в контрацепции у женщин в перименопаузе;
- принятие совместного с женщиной решения о наиболее подходящем терапевтическом вмешательстве с учетом преимуществ и рисков, личных потребностей и образа жизни.

Рекомендации по изменению образа жизни могут оказать значительное влияние на климактерические симптомы и стать самодостаточным фактором уменьшения выраженной или полного исчезновения ранних менопаузальных проявлений (вазомоторных симптомов, когнитивных и депрессивных расстройств, лабильности психоэмоционального состояния, нарушения сна) (табл.).

Первой линией коррекции долгосрочных симптомов менопаузы считается менопаузальная гормональная терапия

¹ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021. 85 с.

² Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...; Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации. 2022. 92 с.

³ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...; Патологические переломы, осложняющие остеопороз...

⁴ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...

Таблица. Рекомендации по образу жизни для коррекции симптомов менопаузы и профилактики хронических заболеваний, связанных со старением и менопаузой. Адаптировано по клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», 2021⁵

Table. Lifestyle recommendations for the correction of menopausal symptoms and the prevention of chronic diseases associated with aging and menopause. Adapted from the clinical guidelines “Menopause and climacteric state in women”, 2021

Коррекция питания	Дотация витаминов и минералов	Физическая активность	Психологическая релаксация
Повышение доли моно- и полиненасыщенных жирных кислот, сложных углеводов, белковых продуктов	• Кальций. • Хелатные формы железа, магния. • Жирорастворимые витамины (D, K2, E, A). • Водорастворимые витамины группы B. • Фитострогены при остаточной вазомоторной или другой климактерической симптоматике (транс-ресвератрол)	• Аэробные упражнения (≥ 150 мин в неделю умеренных или 75 мин в неделю интенсивных). • Высокоинтенсивный интервальный тренинг для укрепления мышц (> 2 раз в неделю). • Сокращение сидячего образа жизни	• Соблюдение режима сна. • Уменьшение стресса. • Контроль триггеров вазомоторных симптомов (употребления острой пищи и кофе, курения). • Техники релаксации (глубокое дыхание, управляемая визуализация, прогрессивная мышечная релаксация)

(МГТ). Общеизвестно, что МГТ — это наиболее эффективный и патогенетически обоснованный метод лечения климактерических расстройств, являющийся основой поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни [6].

Для женщин, у которых наступает менопауза после 45 лет, МГТ — терапия первой линии для коррекции ранних симптомов менопаузы (в первую очередь, приливов, неврологических симптомов и снижения либидо) как во время перименопаузы, так и после менопаузального перехода. Возможно назначение МГТ женщинам, у которых наблюдаются преимущественно симптомы вульвовагинальной атрофии (низкодозированных местных препаратов эстрогена или дегидроэпиандростерона) [2].

Рекомендовано назначение МГТ всем женщинам, у которых выявлены преждевременная недостаточность яичников или ранняя менопауза, если нет противопоказаний, по крайней мере до возраста естественной менопаузы.

МГТ можно рассматривать для лечения постменопаузального остеопороза, особенно если присутствуют климактерические симптомы и клинические факторы риска остеопороза и патологических переломов [2]⁶. МГТ имеет оптимальный баланс пользы/риска у женщин в перименопаузе или постменопаузе в течение 10 лет с момента последней менструации [2]⁷. МГТ, начатая в течение 10 лет после менопаузы, связана с уменьшением прогрессирования атеросклероза [6]. Согласно постанализу исследования Women’s Health Initiative Study, своевременный старт пероральной МГТ способствовал снижению смертности от всех причин на 31% [7].

Современные схемы гормонотерапии, соответствующие уровню надежности А («надежные или непротиворечивые научные доказательства») или уровню В («недостаточно надежные или противоречивые научные доказательства») [2]⁸:

- системная МГТ в виде монотерапии эстрогенами или комбинации эстрогенов с прогестагенами, наиболее эффективный метод лечения вазомоторных симптомов; предпочтительны низкодозированные и ультра-низкодозированные системные эстрогены, которые имеют наиболее благоприятный профиль безопасности;
 - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, моксонидин и габапентин снижают выраженность вазомоторных симптомов и являются альтернативой МГТ;
 - терапия локальными эстрогенами рекомендуется при изолированных симптомах вагинальной атрофии;
 - единственный негормональный препарат, одобренный Food and Drug Administration для лечения вазомоторных симптомов, — пароксетин;
 - селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ЭР), которые можно использовать в сочетании с терапией эстрогенами для защиты эндометрия у женщин в постменопаузе, могут быть назначены при противопоказаниях или непереносимости прогестагенов;
 - лечение фитоэстрогенами и растительными лекарственными средствами; в сочетании с модификацией образа жизни в коррекции климактерических расстройств может являться альтернативной терапией при противопоказаниях к МГТ;
 - неэстрогеновые препараты на водной или силиконовой основе с добавлением гиалуроновой кислоты и фитоэкстрактов; смазки или увлажнители могут быть рекомендованы для облегчения проявлений диспареунии, уменьшения выраженности вульвовагинальной атрофии и симптоматической терапии генитоуринарного менопаузального синдрома.
- Монотерапия прогестагенами нецелесообразна.

⁵ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...

⁶ Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации...

⁷ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...

⁸ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...; Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации...

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Минимизация рисков МГТ обусловлена учетом абсолютных и относительных противопоказаний, адекватным обследованием пациенток и правильной трактовкой диагностических данных.

Абсолютными противопоказаниями к назначению МГТ являются кровотечения из половых путей неясного генеза, РМЖ и рак эндометрия, острый гепатит и опухоли печени, острый тромбоз глубоких вен, острая тромбоэмболия, аллергические реакции на компоненты препарата, кожная порфирия. Относительные противопоказания связаны с наличием миомы матки, эндометриоза, мигрени, венозного тромбоза и эмболии в анамнезе, семейной гипертриглицеридемии, желчнокаменной болезни, эпилепсии и рака яичников в анамнезе.

Оценивая состояние здоровья женщины перед назначением МГТ, необходимо учитывать возраст, стадию репродуктивного старения, длительность постменопаузы, наличие ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета, хронических заболеваний печени, мигрени, дислипидемии. Кроме того, следует обращать внимание на такие факторы, как курение, неконтролируемая гипертензия, отягощенный личный или семейный анамнез по венозным тромбозам, отягощенный акушерский анамнез (преэклампсия, гестационный сахарный диабет), повышенный риск РМЖ, коллагеноз и эпилепсия [9, 10]⁹.

Альтернативная и дополнительная терапия

Показания к применению альтернативной терапии — абсолютные противопоказания к МГТ, сочетание относительных противопоказаний, отказ пациентки от гормонотерапии, климактерический синдром легкой и средней тяжести, предстоящее оперативное лечение, требующее отмены МГТ; период обследования перед назначением МГТ, add-back-терапия (возвратная терапия, или терапия прикрытия) на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, онкологические заболевания половых органов в анамнезе, высокий риск развития РМЖ и перенесенный РМЖ.

Альтернативная терапия максимально эффективна при назначении в период менопаузального перехода. К ней относятся фитоэстрогены, физиотерапия природными и преформированными физическими факторами, йога, акупунктура, гомеопатия, психотерапия (снижение стресса на основе осознанности, клинический гипноз и ритмичное дыхание).

Когнитивно-поведенческая терапия, изначально разработанная для пациентов, страдающих от депрессии и тревожности, в последнее время рассматривается как эффективное средство контроля проблем со здоровьем, таких как хроническая боль, бессонница, а также вазомоторные симптомы. Протоколы когнитивно-поведенческой терапии MENOS 1 и MENOS 2 рекомендованы для лечения депрессии и тревожности во время менопаузального перехода и постменопаузы [2].

К наиболее эффективным физиотерапевтическим факторам, уменьшающим вазомоторные симптомы, относятся воздействие экстремальным холодом (до -140°C) — общая криотерапия (ОКТ); транскраниальная магнитотерапия (ТКМТ),

ингаляционное воздействие ксеноно-кислородной смесью, гальванизация шейно-воротниковой зоны, электросон, а также комплексное применение природных факторов в виде пелоидотерапии, общих гидродинамических ванн с экстрактами фитоэстрогенов.

Наибольший эффект дают комплексные воздействия несколькими факторами, потенцирующими друг друга. Так, для лечения климактерического синдрома используют магнитотерапевтическое воздействие в виде ТКМТ в комплексе с ОКТ. При этом ОКТ проводят в общей трехкамерной криосауне. Температура первой камеры — -10°C , второй камеры — -60°C , третьей — -110°C . В первой и второй камере пациента находится по 40 секунд, а в третьей — от 1 до 3 минут. Курс составляет 10 процедур через день.

ТКМТ проводят с помощью 12 индукторов, которые располагают в виде оголовья и фиксируют ремешками. При ТКМТ применяют бегущее импульсное магнитное поле с индукцией 10 мТл, частотой 7 Гц. Длительность воздействия — 20 минут, через день, с чередованием с ОКТ. Курс — 10 процедур [8].

Для снижения выраженности вегетососудистых и психоэмоциональных симптомов эстрогенной недостаточности назначают и комплексное воздействие ОКТ и процедур ингаляционной терапии ксеноно-кислородной смесью (ИТКС). Процедуры ИТКС проводят утром с перерывом в 2 дня, на курс 5 процедур, в начале каждой процедуры осуществляют одновременную подачу ксенона и кислорода в дыхательный контур в течение 2 минут, завершают процедуру подачей для ингаляции 100% кислорода в течение 1 минуты в прерывистом режиме: на 2–3 вдоха 100% кислорода 2–3 вдоха обычного воздуха.

Во время процедур ИТКС используют следующие концентрации газов в ксеноно-кислородной смеси. В 1-й и 2-й дни ИТКС концентрации ксенона и кислорода — 30% : 70%, в 3-й, 4-й и 5-й дни ИТКС — 40% : 60%. Процедуры ОКТ чередуют с процедурами ИТКС по схеме: в 1-й, 4-й, 7-й, 10-й, 13-й дни курса — ИТКС, во 2-й, 3-й, 5-й, 6-й, 8-й, 9-й, 11-й, 12-й дни курса — ОКТ. Общая длительность курса лечения — 13 дней¹⁰.

Комбинированное применение пелоидотерапии сульфидно-иловой грязью и фитоароматических гидродинамических ванн с фитоэстрагенами обеспечивает быстрое устранение психоэмоциональных и вегетативных нарушений у женщин с климактерическими синдромами со второй-третьей процедуры курса.

Пелоидотерапия иловой сульфидной грязью заключается в аппликационном нанесении грязи местным способом на область «трусцов». Температурный режим для сульфидных иловых грязей — $38-42^{\circ}\text{C}$. Продолжительность и количество процедур — 15–20 минут, 10 процедур через день с чередованием с 10 процедурами фитоароматических ванн. Водолечение проводится с помощью общих гидродинамических фитоароматических ванн. Температурный режим — индифферентный ($34-36^{\circ}\text{C}$). Общий курс лечения составляет 20 дней [9].

Применение вагинальных биоадгезивных увлажнителей и лубрикантов показано при вульвовагинальной атрофии. Рекомендуются средства с pH и осмоляльностью, аналогичными pH и осмоляльности вагинальных выделений. Увлажнители

⁹ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...

¹⁰ Фесюн А.Д., Кульчицкая Д.Б., Кончужова Т.В., Гущина Н.В. и др. Способ лечения климактерического синдрома. Патент на изобретение RU 2740267 C1, 12.01.2021 г. Заявка № 2020119488 от 11.06.2020 г.; Марченкова Л.А., Молдованова М.В., Юрова О.В., Фесюн А.Д. Способ лечения климактерического синдрома комбинацией ксенонотерапии и общей криотерапии. Патент на изобретение RU 2804583 C1, 02.10.2023 г. Заявка № 2023120166 от 01.08.2023 г.

требуют частого использования для эффективного контроля симптомов, в то время как лубриканты можно использовать реже и по мере необходимости во время половой активности. Имеются доказательства улучшения регенерации, увлажнения и локальной микроциркуляции слизистой оболочки наружных половых органов при применении увлажняющего биоорганического геля, который был разработан на базе ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России [10]¹¹.

ФИТОЭСТРОГЕНЫ

Эстрогены — ключевые стероидные гормоны, играющие важную роль в регуляции репродуктивной функции, метаболизма, функционировании сердечно-сосудистой системы, костной ткани и центральной нервной системы у женщин. Биологическое действие эстрогенов опосредуется через их связывание со специфическими ядерными и мембранными рецепторами. В организме женщины идентифицированы два основных типа ядерных ЭР — ЭР-α и ЭР-β, которые, несмотря на структурное сходство, выполняют разные функции и распределены в тканях неравномерно [11]. ЭР-α преимущественно экспрессируются в матке, молочных железах, гипоталамусе и печени. Они опосредуют пролиферативные эффекты эстрогенов, включая рост эндометрия и развитие вторичных половых признаков.

ЭР-β более широко представлены в яичниках, костной ткани, сосудах, головном мозге и легких. Они часто оказывают противоположное ЭР-α действие, в частности подавляют избыточную пролиферацию клеток в молочной железе и эндометрии [12].

Разнообразие эффектов эстрогена объясняется тканеспецифичной экспрессией (разным соотношением ЭР-α/ЭР-β в органах) и различной аффинностью к лигандам (к примеру, изофлавоны сои имеют большее сродство к ЭР-β) [12].

Дисбаланс в работе ЭР-α/ЭР-β ассоциирован с патологиями, такими как эстроген-зависимые опухоли (РМЖ, рак эндометрия), остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания. Селективные модуляторы ЭР (например, тамоксифен) избирательно активируют или блокируют ЭР в разных тканях, что используется в медицине [11, 12].

Таким образом, синергизм работы ЭР (ЭР-α/ЭР-β) обеспечивает тонкую регуляцию многообразных эффектов эстрогена, а их дифференциальная экспрессия и взаимодействие определяют тканеспецифичный ответ на гормон. Выявлено, что воздействие на оба типа ЭР позволяет получить полный спектр эстрогеноподобного влияния. Этот клинический эффект в контексте коррекции климактерических расстройств важно получить для достижения максимальной эффективности проводимого лечения.

В качестве действенных альтернативных методов при противопоказаниях для МГТ предпочтительно использовать препараты фитоэстрогенов, влияющих на оба вида ЭР [13, 14]¹².

Изофлавоны — генистеин, глицитеин, диадзеин — присутствуют в фасоли, красном луговом клевере, люцерне, нуте и, в меньших количествах, в растительных продуктах. Антипролиферативный эффект изофлавонов может быть связан с воздействием на ЭР-β, к которым эти фитоэстрогены имеют большее сродство, чем к ЭР-α. Считается, что ЭР-β участвуют в дифференцировке клеток, что противодейству-

ет индуцируемой активацией ЭР-α пролиферации клеток. В тканях с высокой экспрессией ЭР-α (молочной железе, эндометрии) изофлавоны могут стимулировать пролиферацию клеток, способствуя росту гормон-чувствительных опухолей [15].

По данным исследования Shanghai Breast Cancer Survival Study, потребление изофлавонов сои ассоциировано с увеличением частоты рецидивов РМЖ у женщин с ЭР-негативным статусом [16]. Важно учитывать особенности метаболизма и биодоступности изофлавонов сои. Согласно позиции North American Menopause Society (2023), лишь 30% женщин европеоидной расы обладают способностью эффективно метаболизировать изофлавоны сои [17].

Японские ученые выяснили, что препараты с изофлавонами дают заметный положительный эффект только у 50% пациенток азиатского происхождения и не более чем у 30% европейских женщин. Основным изофлавоном сои — даидзеин, он усваивается в организме с помощью кишечных бактерий, которые преобразуют его в эквиол. Наличие или отсутствие этих бактерий и определяет эффект: если эквиол не образуется, гормонозаместительное действие соевых изофлавонов не проявляется в полной мере.

Производные стильбена (транс-ресвератрол) являются уникальными природными фитоэстрогенами, так как они могут воздействовать на оба вида рецепторов ЭР-α и ЭР-β [13, 14].

Эффективность ресвератрола при применении для облегчения менопаузальных симптомов и замедления естественного старения

Ресвератрол существует в двух изомерных формах: цис- и транс-ресвератрол; из них именно транс-форма имеет выраженную биологическую активность и высокую химическую стабильность. Благодаря возможности воздействия на оба вида эстрогеновых рецепторов ЭР-α и ЭР-β транс-ресвератрол обладает выраженным эстрогеноподобным эффектом. Эффективность применения ресвератрола в постменопаузе, в том числе в комбинации с эквиолом, много исследовалась [13, 14, 18].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали влияние 12-дневного курса приема добавок эквиола и ресвератрола на качество жизни, связанное со здоровьем, у женщин в период менопаузы [18].

При сравнении с группой плацебо зафиксировано значимое уменьшение числа жалоб на сухость слизистой влагалища (–85,7%; $p < 0,001$), кардиалгию (–78,8%; $p < 0,001$), снижение либидо (–73,3%; $p < 0,001$). При оценке по шкале депрессии Гамильтона наблюдали значимые улучшения на 12-й неделе: уменьшение тревожности по сравнению с исходным уровнем и повышение интереса к окружающему миру, а также готовности к социальной активности ($p < 0,001$). У испытуемых, получавших эквиол и ресвератрол, также значительно повысилось качество сна ($p < 0,001$), по данным опросника профиля здоровья Ноттингема [18].

Сублингвальные формы ресвератрола

Биодоступность ресвератрола в конвенционной форме — в виде таблетированных форм для перорального приема —

¹¹ Фесюн А.Д., Кончугова Т.В., Котенко Н.В., Гильмутдинова И.Р. и др. Способ использования увлажняющего геля для интимной гигиены. Патент на изобретение RU 2765823 C1, 03.02.2022 г. Заявка № 2021116779 от 09.06.2021 г.

¹² Фесюн А.Д., Кончугова Т.В., Котенко Н.В., Гильмутдинова И.Р. и др. Гель увлажняющий для интимной гигиены. Патент на изобретение RU 2767694 C1, 18.03.2022 г. Заявка № 2021116768 от 09.06.2021 г.

низкая, широко варьирует и зависит от метаболизма в кишечнике, циркадных ритмов и первичного прохождения через печень. Низкая биодоступность ресвератрола при пероральном приеме (менее 1%) ограничивает его терапевтическую эффективность. Проблемы перорального приема заключаются в низкой растворимости и нестабильности — транс-ресвератрол быстро метаболизируется в печени (процессы глюкуронизации и сульфатирования) [19].

Рациональный путь доставки вещества в кровь обеспечивается использованием сублингвальных форм [19]. Слизистая подъязычной области богата капиллярами, что обеспечивает быстрое поступление (пиковая концентрация достигается за 5–15 минут), при этом удается избежать пресистемного печеночного метаболизма — молекула попадает в системный кровоток, минуя портальную вену [19].

Разработаны инновационный сублингвальный спрей и таблетки для рассасывания на основе транс-ресвератрола с целью оптимизации его эффектов, повышения биодоступности, возможности комбинированного применения с витаминами D3 и E (Феминатабс и Феминаспрей) [20, 21]. Результаты клинических исследований подтвердили, что сублингвальная форма транс-ресвератрола адекватна для значительного повышения качества жизни женщин в период менопаузы за счет поступления препарата непосредственно в системный кровоток через слизистую ротовой полости благодаря инновационной запатентованной технологии доставки компонентов NANOEMULSION DELIVERY SYSTEM, что позволяет избежать метаболизма в печени при первичном прохождении [20, 21].

Были проведены исследования, цель которых — установить эффективность нового нутрицевтического продукта на основе транс-ресвератрола в коррекции симптомов, связанных со снижением уровней эстрогенов у женщин в постменопаузе, в частности приливов жара [18, 20, 21]. В работе R. Milia определяли динамику наиболее распространенных проявлений климактерического синдрома с помощью анализа общего балла по шкале оценки менопаузальных симптомов (Menopause Rating Scale) на фоне приема транс-ресвератрола в сочетании с витаминами D и E в виде сублингвально-

го спрея (Феминаспрей). Режим приема — 4 впрыскивания дважды в день в течение 3 месяцев. Зафиксировано статистически значимое снижение общего балла по шкале оценки менопаузальных симптомов, а также среднего балла при оценке приливов ($p = 0,01$) [20].

Сублингвальная форма доставки транс-ресвератрола нового поколения Феминаспрей эффективна в качестве средства скорой помощи при приливах жара. Основным преимуществом сублингвального применения наноспрея является высокая скорость купирования вазомоторных эпизодов при использовании как изолированно, так и в дополнение к МГТ.

Феминатабс — оптимальная комбинация фитоэстрогенов и витаминов с эстрогеноподобным эффектом для комплексной поддержки женского организма в период менопаузального перехода [14, 20]¹³. В отличие от Феминаспрея таблетки могут быть использованы в качестве средства базовой помощи пациенткам — ежедневно сублингвально в профилактическом режиме.

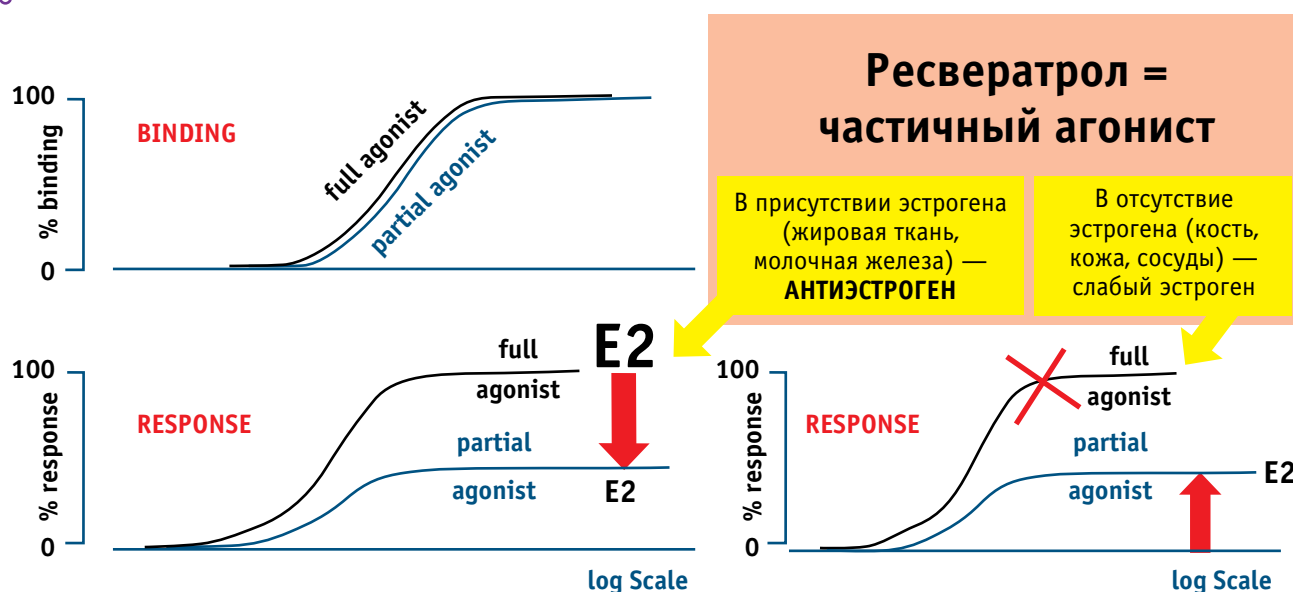
Мультитаргетные эффекты транс-ресвератрола

Модулирующее влияние ресвератрола реализуется за счет нескольких механизмов действия. Первый заключается в вазопротекторном влиянии, включающем вазодилатацию за счет усиления синтеза оксида азота и увеличение концентрации липопротеинов высокой плотности в крови. Кроме того, ресвератрол снижает выработку эндотелина, что модифицирует ангиогенез, проявляет антиатеросклеротическое, антиагрегантное действие [14]. Таким образом, продемонстрированы потенциальные эффекты ресвератрола в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Второй механизм реализуется за счет уменьшения экспрессии транскрипционного ядерного фактора κB (nuclear factor κ light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κB), опосредованно, через активацию сиртуинов [14]. Антивозрастное действие ресвератрола доказано в связи с возможностью медиации активности одного из белков семейства сиртуинов (Sirt1) и уменьшения выраженности окислительного стресса. Сиртуины оказывают защитное действие при заболеваниях,

Рис. Ресвератрол — частичный агонист эстрогеновых рецепторов = агонист-антагонист в зависимости от тканевого контекста

Fig. Resveratrol — partial estrogen receptor agonist = agonist-antagonist depending on the tissue context



¹³ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации...

ассоциированных со старением и обменными нарушениями. Предполагается, что повышение функциональной активности сиртуинов способно повлиять на продолжительность жизни [13, 14], и это вызывает интерес к потенциальным геропротективным эффектам молекулы транс-ресвератрола.

Третий механизм действия ресвератрола заключается в снижении экспрессии генов липогенеза и уменьшении выраженности инсулинорезистентности. Кроме того, при диете, богатой жирами, ресвератрол способствовал снижению уровней липидов в крови и печени. Данные гепатопротективные и липолитические механизмы действия ресвератрола имеют терапевтическое значение для пациентов обоего пола с избыточной массой тела, метаболическими нарушениями, составляющих группу риска по развитию артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа [22, 23].

Ресвератрол модулирует мозговой кровоток через несколько установленных путей, включая сиртуины и аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу. Будучи структурно похожим и имитирующим активность 17β -эстрадиола, ресвератрол также может действовать на ЭР- α и ЭР- β , которые в избытке экспрессируются на эндотелии гиппокампа и фронтальных отделах коры, для оптимизации мозгового кровотока и модуляции когнитивных функций мозга [13, 24].

Имеются данные о благоприятном влиянии низких доз транс-ресвератрола на когнитивную функцию у женщин в постменопаузе при применении молекулы в течение 24 месяцев. Согласно данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного интервенционного исследования RESHAW с участием 146 женщин в возрасте 45–85 лет, транс-ресвератрол (75 мг, капсулы для перорального применения) оказывал благоприятное действие на общую когнитивную производительность (увеличение на 33% по сравнению с показателем группы плацебо, $p = 0,005$). Анализ подгрупп показал, что у женщин старше 65 лет наблюдалось относительное улучшение вербальной памяти при приеме ресвератрола ($SD = 0,17 \pm 0,11$) в сравнении с таковой у женщин 45–65 лет ($p = 0,031$) [24].

Влияние фитоэстрогенов на биомаркеры минеральной плотности костной ткани и кардиопротекторные эффекты

Данные исследований влияния биофлавоноидов на МПКТ неоднозначны [25]. Так, 24-месячное рандомизированное контролируемое исследование в большой когорте женщин с остеопенией в постменопаузе убедительно доказало, что существуют клинические показания для назначения изофлавонов сои с целью уменьшения костной резорбции и профилактики остеопороза. Отмечено прогрессивное увеличение МПКТ шейки бедренной кости: с 3,5% за 12 месяцев до 9,3% к концу исследования при ежедневном приеме 56 мг генистеина, 500 мг карбоната кальция и 400 МЕ витамина D [26]. Изменения МПКТ были связаны с возрастанием уровня остеопротегерина, растворимого рецептора-ловушки для рецепторного активатора лиганда NF- κ B (RANKL), который подавляет дифференциацию и функцию остеокластов. Показано, что изофлавоны сои улучшают функцию эндотелия; однако ни один из исследователей не связывал пользу для костной ткани с улучшением функции сосудов [25, 26].

Лонгитюдное исследование пожилых жителей города Даббо в Новом Южном Уэльсе Австралии выявило ежегодное снижение МПКТ шейки бедренной кости на $0,96 \pm 4,08\%$ и МПКТ поясничного отдела позвоночника на $0,04 \pm 3,09\%$ у женщин старше 60 лет [27]. Результаты параллельного ана-

лиза показали уменьшение МПКТ шейки бедренной кости на 1% в группе плацебо, что соответствует ежегодному темпу снижения в популяции. В группе ресвератрола МПКТ шейки бедренной кости уменьшилась от исходного значения на 0,34% после 12 месяцев приема добавок, что свидетельствовало о возможности замедления снижения МПКТ посредством регулярного приема добавок ресвератрола.

С другой стороны, благоприятные сердечно-сосудистые эффекты ресвератрола хорошо известны [28]. В исследовании зависимости реакции от дозы у взрослых с сахарным диабетом 2 типа обнаружено, что ресвератрол в дозе 75 мг был столь же или более эффективен, чем в дозах 150 мг и 300 мг, для усиления церебральной вазодилатации и улучшения устойчивого внимания [27, 28]. Сообщали об улучшении цереброваскулярной функции у женщин в постменопаузе после 14 недель приема ресвератрола, что объяснялось частичной опосредованной активацией ЭР на эндотелиальных клетках для облегчения вазодилатации.

Антипролиферативное действие транс-ресвератрола

Внимание к препарату транс-ресвератрола значительно возросло после проявления в исследованиях его терапевтического влияния на онкологические процессы — ресвератрол ингибирует появление опухоли и препятствует ее распространению и прогрессированию, оказывая антипролиферативное действие на клетки опухолей [14, 29]. Первые данные об антипролиферативном эффекте ресвератрола получены на клетках карциномы молочной железы человека. Клинические исследования показывают, что химиопрофилактические свойства транс-ресвератрола обусловлены апоптотическими и антиангиогенными свойствами, остановкой клеточного цикла, ингибированием киназы [29].

В ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования у женщин с повышенным риском РМЖ [11] выявлено, что ресвератрол вызывает независимые от ЭР антипролиферативные эффекты, которые, вероятно, опосредованы активацией клеточного апоптоза [14]. Более того, есть данные о том, что ресвератрол оказывает протективное воздействие на ткани молочной железы у женщин группы высокого риска.

Поскольку процессы пролиферации имеют отношение к патофизиологии эндометриоза, в последние годы возрос интерес к применению транс-ресвератрола при этой патологии. Тщательно исследованы его основные молекулярные и клеточные механизмы. Описаны защитные эффекты ресвератрола, которые опосредованы сетью нескольких сигнальных путей клеток, вызывающих подавление пролиферации в эндометриоидных поражениях, индукцию апоптоза, уменьшение воспаления, ангиогенеза и окислительного стресса, а также ингибирование адгезии и инвазии [15].

Биологическое влияние комбинации ресвератрола и витамина D3 на ткани яичников

Итальянские исследователи продемонстрировали, что транс-ресвератрол оказывает более выраженное действие при введении в сочетании с витамином D в клетки яичников. В клетках яичников отмечены двухфазные биологические эффекты, увеличение количества жизнеспособных клеток. Результаты подтвердили антиоксидантные свойства ресвератрола, опосредованные модуляцией супероксиддисмутазы.

Более того, следует отметить, что кооперативные эффекты комбинации ресвератрола и витамина D стали возможными благодаря одновременному действию на ЭР и на рецепторы витамина D. Это имеет большое значение для тропизма к яичникам, поскольку в яичниках ресвератрол оказывает антипролиферативное и снижающее уровни андрогенов действие на тека-интерстициальные клетки и цитостатическое влияние на гранулезные клетки [30].

Кроме того, выявлено, что ресвератрол может увеличивать фолликулярный резерв и продлевать продолжительность жизни яичников как антивозрастной агент. На основании полученных благоприятных данных в отношении модуляции эндометриоидных гетеротопий в вышедших в 2021 г. «Алгоритмах ведения пациенток с эндометриозом» рассмотрена возможность использования сублингвального транс-ресвератрола у женщин с климактерическим синдромом и эндометриозом в анамнезе [31].

Безопасность ресвератрола

Поскольку свойства ресвератрола весьма многообразны, вполне закономерно возникает вопрос о наличии возможных неблагоприятных эффектов при его применении. Опубликованы результаты исследований, свидетельствующие, что прием ресвератрола, как правило, хорошо переносится и относительно безопасен [5, 6]. При исследовании у добровольцев, которым назначали возрастающие дозы препарата, отмечалась лишь преходящая головная боль (2,5%). Серьезных нежелательных явлений не было¹⁴. Ресвератрол не

имеет побочных эффектов при дозах, не превышающих 1 г в сутки [11, 13]¹⁵.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение климактерических проявлений у женщин должно быть комплексным и индивидуализированным с учетом потребностей каждой пациентки, превентивно снижающим риски поздних проявлений менопаузы, повышающим качество жизни женщин и мотивирующим к сохранению здоровья.

В современных исследованиях продемонстрированы различные механизмы воздействия транс-ресвератрола и комплексных препаратов, определена их высокая эффективность в отношении вегетососудистых, неврологических и психоэмоциональных симптомов, а также других состояний, связанных со снижением уровней эстрогенов у женщин в перименопаузе.

Применение фитоэстрогенов имеет широкие возможности в персонализированной менопаузальной фитотерапии, стратегия повышения биодоступности новых технологий фитотерапии способна влиять на эстрогенодефицитные состояния женщин с большей эффективностью.

Очевидным достоинством сублингвальных форм транс-ресвератрола является то, что их состав стандартизирован, они имеют более выраженную активность, и существует обширная обоснованная доказательная база, подтверждающая их пользу.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Марченкова Л.А. — разработка концепции статьи, обзор и систематизация материала, утверждение рукописи для публикации; Котенко Н.В., Карева Е.Н. — поиск и систематизация материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Marchenkova, L.A. — development concepts of the article, review and systematization of the material, manuscript approval; Kotenko, N.V., Kareva, E.N. — search and systematization of the material.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Марченкова Лариса Александровна / Marchenkova, L.A. — к. м. н., заведующая отделением реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями, заведующая отделом соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-1886-124X>. E-mail: lr-march@rambler.ru

Котенко Наталья Владимировна / Kotenko, N.V. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, врач-гинеколог ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8216-2780. <https://orcid.org/0000-0001-6501-791X>. E-mail: doktorkot@gmail.com

Карева Елена Николаевна / Kareva, E.N. — д. м. н., профессор кафедры фармакологии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>. E-mail: kareva_e_n@staff.sechenov.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lambrinoudaki I., Armeni E., Goulis D., Bretz S. et al. Menopause, wellbeing and health: a care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas*. 2022;163:1–14. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.04.008
- Менопаузальная гормональная терапия: междисциплинарная проблема — совместное решение. Инновационная фармакотерапия. 2024;6(24):16–24. *Menopausal hormone therapy: interdisciplinary problem — joint solution. Innovative Pharmacotherapy*. 2024;6(24):16–24. (in Russian)
- Panay N., Palacios S., Davison S., Baber R., Women's perception of the menopause transition: a multinational, prospective, community-based survey. *GREM*. 2021;2(3):178–83. DOI: 10.53260/GREM.212037
- Di Stasi V., Verde N., Maseroli E., Scavellio I. et al. Female sexual dysfunction as a warning sign of chronic disease development. *Curr. Sex. Health Rep*. 2019;11:307–19 DOI: 10.1007/s11930-019-00229-4
- Лунева О.И., Казакова А.В., Казаков В.Ф., Спиридонова Н.В. и др. Концепция «4П» — медицины будущего: пути реализации.

¹⁴ Фесюн А.Д., Кончужова Т.В., Котенко Н.В., Гильмутдинова И.Р. и др. Способ использования увлажняющего геля для интимной гигиены. Патент на изобретение RU 2765823 C1, 03.02.2022 г. ...

¹⁵ Там же.

- Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020;2:43–7. Lineva O.I., Kazakova A.V., Kazakov V.F., Spiridonova N.V. et al. Conception “4P” — medicine of the future: ways of implementation. *Kremlin Medicine Journal*. 2020;2:43–7. (in Russian). DOI: 10.26269/6hvg-6n25
6. Серов В.Н., Юренина С.В., ред. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:210–21. Serov V.N., Yureneva S.V., eds. Algorithms for menopausal hormone therapy during the period of peri- and postmenopause. Joint position statement of RSOG RAM, AGE, RAOP experts. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;3:210–21. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.3.210-221
7. Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Anderson G.L. et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the women's health initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–38. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
8. Альтернативная терапия климактерического синдрома. Инновация для поддержки здоровья женщины в периоде менопаузы. II Национальный конгресс по менопаузе. Сателлитный симпозиум компании «Эбботт». Эффективная фармакотерапия. 2021;17(19):68–75. Alternative therapy of menopausal syndrome. Innovation to support women's health during menopause. II National Menopause Congress. Abbott Satellite Symposium. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(19):68–75. (in Russian)
9. Молдованова М.В., Марченкова Л.А. Эффективность комбинированного применения ингаляций ксенона и общей криотерапии в лечении климактерического синдрома. Остеопороз и остеопатии. 2024;27(S1):14–15. Moldovanova, M.V., Marchenkova, L.A. Efficacy of a Combination of Xenon Inhalations and General Cryotherapy in the Management of Menopausal Syndrome Osteoporosis and Bone Diseases. 2024;27(S1):14–15. (in Russian). DOI: 10.14341/oste020242715
10. Котенко Н.В., Барашков Г.Н., Саламадина Г.Е., Борисевич О.О. Оценка эффективности физиотерапевтических методов лечения ранних менопаузальных расстройств. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(4):58–62. Kotenko N.V., Barashkov G.N., Salamadina G.E., Borisevich O.O. Assessment of the effectiveness of physiotherapeutic methods for management of early menopause disorders. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(4):58–62. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-58-62
11. Dahlman-Wright K., Cavaillès V., Fuqua S.A., Jordan V.C. et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol. Rev.* 2006;58(4):773–81. DOI: 10.1124/pr.58.4.8
12. Heldring N., Pike A., Andersson S., Matthews J. et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol. Rev.* 2007;87(3):905–31. DOI: 10.1152/physrev.00026.2006. PMID: 17615392.
13. Винокурова Е.А., Исмаилова Д.Х., Хвоцина Т.Н. Новые возможности персонализированной менопаузальной фитотерапии ресвератролом. *Доктор.Ру*. 2021;20(6):92–6. Vinokurova E.A., Ismailova D.Kh., Khvoschina T.N. New possibilities of personalised menopausal phytotherapy with resveratrol. *Doctor.Ru*. 2021;20(6):92–6. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-92-96
14. Карева Е.Н., Сметник А.А. Эстрогеноподобные и антиоксидантные свойства ресвератрола с позиций клинического фармаколога и клинициста. *Акушерство и гинекология*. 2021;12:37–84. Kareva E.N., Smetnik A.A. Estrogen-like and antioxidant properties of resveratrol in clinical pharmacology and therapeutic use. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;12:37–48 (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.12.37-48
15. Messina M.J., Persky V., Setchell K.D., Barnes S. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr. Cancer*. 1994;21(2):113–31. DOI: 10.1080/01635589409514310
16. Nechuta S.J., Caan B.J., Chen W.Y., Lu W. et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;96(1):123–32. DOI: 10.3945/ajcn.112.035972
17. “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–90. DOI: 10.1097/GME.0000000000002200
18. Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F., Nobile V. et al. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2017;96:77–83. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.016
19. Asensi M., Ortega A., Mena S., Feddi F. et al. Natural polyphenols in cancer therapy. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2011;48(5–6):197–216. DOI: 10.3109/10408363.2011.631268
20. Milia R. Improvement of climacteric symptoms with a novel sublingual product containing trans-resveratrol. *Prog. Nutr.* 201517(1):68–72.
21. Leo L., Surico D., Deambrogio F., Scatuzzi A. et al. Dati preliminari sull'efficacia del resveratrolo in una nuova formulazione nel trattamento delle hot flushes. Preliminary data on the effectiveness of resveratrol in a new formulation in treatment of hot flushes. *Minerva Ginecol.* 2015;67(5):475–83. (in Italian)
22. Méndez-del Villar M., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Pérez-Rubio K.G. et al. Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014;12(10):497–501. DOI: 10.1089/met.2014.0082
23. Wong R.H., Raederstorff D., Howe P.R. Acute resveratrol consumption improves neurovascular coupling capacity in adults with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2016;8(7):425. DOI: 10.3390/nu8070425
24. Thang Zaw J.J., Howe P.R., Wong R.H. Long-term effects of resveratrol on cognition, cerebrovascular function and cardiometabolic markers in postmenopausal women: a 24-month randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin. Nutr.* 2021;40(3):820–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.025
25. Uberti F., Morsanuto V., Aprile S., Ghirlanda S. et al. Biological effects of combined resveratrol and vitamin D3 on ovarian tissue. *J. Ovarian Res.* 2017;10(1):61. DOI: 10.1186/s13048-017-0357-9
26. Asis M., Hemmati N., Moradi S., Nagulapalli Venkata K.C. et al. Effects of resveratrol supplementation on bone biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019;1457(1):92–103. DOI: 10.1111/nyas.14226
27. Martiniakova M., Babikova M., Omelka R. Pharmacological agents and natural compounds: available treatments for osteoporosis. *J. Physiol. Pharmacol.* 2020;71(3). DOI: 10.26402/jpp.2020.3.01
28. Wong R.H., Thang Zaw J.J., Xian C.J., Howe P.R. Regular supplementation with resveratrol improves bone mineral density in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 2020;35(11):2121–31. DOI: 10.1002/jbmr.4115
29. Zhu W., Qin W., Zhang K., Rottinghaus G.E. et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr. Cancer*. 2012;64(3):393–400. DOI: 10.1080/01635581.2012.654926
30. Kolahdouz Mohammadi R., Arablou T. Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms (review). *Biomed. Pharmacother.* 2017;91:220–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.078
31. Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Dubrovina S.O., Baranov I.I. et al. Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study. *Fertil. Steril.* 2021;116(3 suppl.):E474. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.028

Поступила / Received: 20.05.2025

Принята к публикации / Accepted: 12.06.2025