

Эффективность и безопасность применения фитоэстрогенов у женщин с климактерическими симптомами

Вдовиченко В.П.¹, Борисенко О.А.¹, Бронская Г.М.²,
Коршак Т.А.¹, Яколцевич В.М.¹, Василюк А.А.¹

¹Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь

Vdovichenko V.P.¹, Borisenok O.A.¹, Bronskaya G.M.²,
Korshak T.A.¹, Jakolcewicz V.M.¹, Vasiljuk A.A.¹

¹Grodno State Medical University, Belarus

²Gomel State Medical University, Belarus

Efficiency and safety of application of phytoestrogens in women with climacteric symptoms

Резюме. Рассмотрена доказательная база применения и переносимость фитоэстрогенов при менопаузальных расстройствах и предменструальном синдроме. Контролируемые исследования доказали рациональность такого назначения лишь для препаратов сои и витекса. Кроме того, у компонентов витекса (кастицин) и диоскореи (диосцин, диосгенин) обнаружены выраженные противоопухолевые свойства, а у диоскореи – антиостеопорозную активность. Учитывая индивидуальную вариабельность ответа на назначение различных фитоэстрогенов, представляется наиболее рациональным сочетание активных компонентов всех трех растений, то есть сои, витекса, диоскореи. Препарат «Эстровэл»[®] представляет собой именно такую оптимальную комбинацию. Достоинствами этого средства является и наличие в его составе веществ (витамины, микроэлементы и др.), способствующих коррекции метаболических дисбалансов в женском организме в период климактерия и лечению мастопатии, а также положительный опыт клинического применения у женщин в период менопаузы.

Ключевые слова: климактерические расстройства, предменструальный синдром, фитоэстрогены, соя, витекс, диоскорея, Эстровэл[®].

Медицинские новости. – 2020. – №7. – С. 18–21.

Summary. The evidence base for the use and tolerability of phytoestrogens in menopausal disorders and premenstrual syndrome is examined. Controlled trials have proved the rationality of such administration only for soy and chasteberry (vitex) preparations. In addition, pronounced antitumor properties were found in the components of vitex (casticine) and dioscorea (dioscin, diosgenin), and also in anti-osteoporotic activity in dioscorea. Given the individual variability of the response to the appointment of various phytoestrogens, it seems the most rational option to combine the active components of all three plants, i.e. soy, vitex, dioscorea. Estrovel[®] is just such an optimal combination. The advantages of this drug are the presence in its composition of other substances (vitamins, trace elements, etc.) that contribute to the correction of metabolic imbalances in the female body during menopause and the treatment of mastopathy, as well as the positive clinical experience in women during menopause.

Keywords: menopause disorders, premenstrual syndrome, phytoestrogens, soy, chasteberry, dioscorea, Estrovel[®].

Meditsinskie novosti. – 2020. – №7. – P. 18–21.

Менопауза, которая возникает примерно в 50-летнем возрасте, является прекращением менструации и окончанием репродуктивного периода женщины [38]. В это время у 75–80% женщин возникают характерные менопаузальные (климактерические) симптомы, которые у половины из них имеют настолько выраженный характер, что требуют фармакотерапевтической коррекции [1, 3, 33]. Прежде всего, вазомоторные симптомы, такие как приливы жара (они обычно длятся от 30 секунд до 10 минут и могут быть связаны с дрожью, потливостью и покраснением кожи). Другие симптомы могут включать сухость влагалища, проблемы со сном и изменения настроения. Для устранения этих симптомов назначается заместительная гормональная терапия, которую использует примерно 63% женщин стран Запада (и только 3% российских женщин) [6, 9, 33]. Несмотря на то, что гормонотерапия является высокоэффективным и быстродействующим

лечением менопаузальных нарушений, сомнения в безопасности такой терапии, а именно возможное повышение риска развития рака эндометрия и молочной железы, маточных кровотечений, заметно повысили интерес к альтернативным методам лечения [16, 33, 35]. Одно из самых популярных направлений альтернативного лечения климактерических расстройств – это пищевые продукты или биологические активные добавки растительного происхождения (БАДы), содержащие химические соединения с эстрогенной активностью [27, 39]. Среди них наиболее известны витекс священный или целомудренник (*Vitex agnus-castus* L.), цемицифуга или клопогон ветвистый (*Cimicifuga racemosa* L.), красный (луговой) клевер (*Trifolium pratense* L.), соя (*Glycine max* L.), несколько видов растений рода Диоскорея (*Dioscorea*), известных также под русским названием ямс, хмель (*Humulus lupulus* L.), солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.) [5, 11; 20].

К настоящему времени накоплено достаточно опубликованных фактических данных для оценки эффективности и безопасности растительных фитоэстрогенов, особенно для таких растений, как цемицифуга (клопогон), красный клевер, диоскорея (ямс), соя и витекс. Вероятно, наиболее известен среди них цемицифуга или клопогон [18, 28, 29, 32]. Его влияние на симптомы менопаузы изучались в двух высококачественных рандомизированных контролируемых исследованиях.

В первом исследовании, опубликованном в 2006 году, женщины (n=351) в возрасте 45–55 лет, с жалобами на приливы жара днем и приступы потливости ночью, были включены в одну из пяти групп сравнения: 1) 160 мг в день цемицифуги (70% этанолового экстракта, стандартизированного для содержания 2,5% тритерпеновых гликозидов); 2) комбинированный растительный препарат, содержащий 200 мг цемицифуги, а также

элеутерококк, дудник китайский (донг кваи) и другие ингредиенты; 3) тот же мультиботанический препарат плюс две ежедневные порции соевых продуктов с 12–20 г соевого белка; 4) гормональная терапия (эстроген с прогестероном или без него); 5) плацебо. После 3, 6 и 12 месяцев приема добавок или плацебо количество и интенсивность приливов и ночных потов не различались между группами с фитокомпонентами и группой плацебо, за одним исключением. Через 12 месяцев у участников, принимавших мультиботанический препарат плюс соевые продукты, интенсивность симптомов была значительно выше, чем у тех, кто принимал плацебо.

В другом рандомизированном контролируемом исследовании, опубликованном в 2009 году, 88 женщин в перименопаузе (средний возраст – 53 года), у которых, по меньшей мере, еженедельно отмечалось 35 эпизодов горячих приливов и ночных потов, включались в одну из четырех групп: 1) 128 мг в день цимицифуги (75% этанолового экстракта, стандартизованного на содержание 5,7% тритерпеновых гликозидов); 2) 398 мг в день красного клевера (этанольный экстракт надземных частей стандартизован по 120 мг изофлавонов); 3) гормональная терапия (эстроген и прогестерон); 4) плацебо. Через 3, 6, 9 и 12 месяцев приема добавок или плацебо количество вазомоторных симптомов значительно уменьшилось во всех группах. Тем не менее, не выявлено статистически значимых различий между группами цимицифуги и красного клевера по сравнению с плацебо, за одним исключением: в группе цимицифуги интенсивность симптомов была более выражена через 6 и 9 месяцев. В этом исследовании также оценивались вторичные конечные точки, такие как соматические симптомы (например, бессонница и усталость), изменения настроения (например, депрессия и беспокойство) и сексуальная дисфункция (например, сухость влагалища). Для большинства из этих параметров не было обнаружено существенных различий между изучаемыми группами [31].

В Кокрейновском обзоре 2012 года оценивалось 16 рандомизированных клинических исследований с 2027 женщинами (средний возраст – от 50,5 до 56,4 года) эффективности цимицифуги в уменьшении симптомов менопаузы, включая горячие приливы, ночные поты, сухость влагалища и комбинации

симптомов, измеренных с помощью стандартных шкал оценки [48]. Продолжительность исследования составляла в среднем 22,8 недели (вариации от 8 до 54 недель). Участницы исследования получали от 8 до 160 мг в день экстракта цимицифуги (в среднем – 40 мг в день). Исследования были весьма неоднородными в отношении таких факторов, как дизайн, продолжительность, тип и количество использованного препарата цимицифуги, а также результатов. Авторы обзора пришли к выводу, что в этих исследованиях было «недостаточно доказательств», чтобы «либо поддержать, либо выступить против использования цимицифуги для уменьшения симптомов менопаузы».

В систематическом обзоре и мета-анализе рандомизированных клинических испытаний, проведенных в 2016 году, были изучены четыре исследования цимицифуги (три из которых были рассмотрены в Кокрейновском обзоре, описанном выше) для лечения симптомов менопаузы [30]. В ходе испытаний было рандомизировано в общей сложности 511 женщин, которые получали от 6,5 до 160 мг в день экстракта цимицифуги или плацебо. Не было выявлено никаких корреляций между назначением цимицифуги и уменьшением числа вазомоторных симптомов, таких как горячие приливы. Кроме того, при использовании опроса женщин с помощью оценочных шкал также не обнаружено пользы в облегчении симптомов менопаузы. В результате Американский колледж акушеров и гинекологов в своих клинических рекомендациях по лечению симптомов менопаузы пришел к выводу, что «нет данных, что цимицифуга эффективна для лечения вазомоторных симптомов» [15]. Североамериканское общество менопаузы советует клиницистам не рекомендовать цимицифугу, потому что «она вряд ли будет полезна» (курсив в оригинале) для облегчения вазомоторных симптомов [46]. Следует добавить, что в последнем издании ежегодного переиздаваемого популярного справочника для врачей США указано, что «препараты клопогона неэффективны в уменьшении симптомов менопаузы» [52]. Кроме того, в этом же издании содержится предупреждение о возможной связи приема препаратов цимицифуги с 30 случаями повреждения печени [52]. Вместе с цимицифугой изучался и красный клевер. Есть также ряд исследований, где эффективность красного клевера оценивалась отдельно. В частности, в рандомизированном трой-

ном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании 72 женщины в период менопаузы, имеющие после 2 недель мониторинга не менее 15 баллов по индексу менопаузы Куппермана, были рандомизированы для приема в течение восьми недель, либо плацебо, либо 45 мг изофлавонов красного клевера. Перед лечением и в конце исследования в обеих группах была заполнена анкета о качестве жизни в период менопаузы (MENQOL). Обнаружено, что по влиянию на качество жизни женщин в период менопаузы препарат красного клевера не имел различий с плацебо, хотя его препараты безопасны и хорошо переносятся [27, 40]. Особо отмечено, что нет данных, свидетельствующих о том, препарат клевера красного (Променсил) вызывал эстрогенную стимуляцию эндометрия, влагалища или другие неблагоприятные эффекты при использовании в течение двух лет [46].

Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований в MEDLINE (с 1966 по июль 2014 года), Scopus (с 1990 по июль 2014 года) и в Кокрейновском центральном реестре контролируемых исследований (Кокрейновская библиотека, выпуск 1, 2014) позволил сделать вывод, что из-за методологических недостатков имеющихся исследований и большой гетерогенности среди них нельзя утверждать, что препараты красного клевера эффективны при менопаузе [32]. Также и в упоминаемом выше новейшем справочнике для американских врачей отмечено, что препараты красного клевера из-за противоречивых результатов контролируемых исследований, в целом, считаются неэффективными для облегчения постменопаузных вазомоторных симптомов [52].

Препараты диоскореи (ямса) содержат фитостероид диосгенин, который используется при производстве ряда стероидных гормонов, включая прогестерон [2, 36]. Влияние крема из дикого ямса на эндогенный стероидогенез, которое может быть полезно для устранения симптомов менопаузы, изучалось в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 23 женщин. После 3 месяцев лечения не было отмечено каких-либо значительных побочных эффектов при активном лечении или плацебо, а также не было изменений ряда лабораторных показателей, включая фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, сывороточный и слюнный прогестерон. Следует

принять во внимание, что безопасность лечения менопаузальных расстройств с помощью альтернативного лечения (включая назначение фитострогенов) трудно переоценить, так как именно опасения по поводу канцерогенного действия традиционных гормональных средств заставили искать им замену [35, 46]. В опытах *in vitro* обнаружено, что диосцин (предшественник диосгенина) обладает противораковыми свойствами и имеет потенциал применения в качестве антиинвазивного средства при раке молочной железы [17]. Различия между диосцином и диосгенином незначительны и касаются лишь фармакокинетики (в частности, диосцин лучше всасывается в кишечнике, чем диосгенин), поэтому они зачастую рассматриваются совместно [42]. Диосцин продемонстрировал противоопухолевую активность против самых разных видов опухолей, таких как рак легких, пищевода, желудка, толстой кишки, глиобластома, рак шейки матки, яичников, молочной железы, простаты, лейкоциты, меланома и др. [48, 50, 57, 58, 61]. Противоопухолевые эффекты диосцина осуществляются посредством собственного митохондриального апоптоза, включая активацию каспазы-9 и -3 и снижение антиапоптотических белков, таких как Bcl-2, Bcl-xl, cIAP-1 и Mcl-1 [22, 24, 60]. Противоопухолевые эффекты диосцина также включают ингибирование миграции, инвазии и ангиогенеза [49]. Диосцин может преодолевать множественную лекарственную устойчивость и усиливать противоопухолевую активность других лекарств. Ген множественной лекарственной устойчивости (MDR) кодирует р-гликопротеин (р-170), который расположен на клеточной мембране и удаляет лекарства из раковых клеток, что приводит к лекарственной устойчивости. Было обнаружено, что диосцин значительно ингибирует экспрессию мРНК и белка MDR1 и ингибирует сигнальный путь NF-κB [20, 25, 55, 56]. Кроме того, диосцин препятствует развитию остеопороза, который развивается в постклимактерическом периоде. Это осуществляется за счет усиления пролиферации и дифференцировки остеобластов посредством путей белка 5 (Lgr5) и рецепторов эстрогена (ER), связанных с рецептором липопротеина низкой плотности, в мышечных пре-остеобластоподобных клетках MC3T3-E1 и в клетках MG-63, подобных остеобластам человека [59].

Таким образом, препараты ямска (диоскорей) имеют научно обоснованный

потенциал использования для профилактики канцерогенеза и остеопороза в период климактерия. Изофлавоны сои были рекомендованы Североамериканским обществом менопаузы для устранения климактерических вазомоторных симптомов [46]. Для устранения вазомоторных симптомов менопаузы рекомендуется принимать ежедневно не менее 50 мг изофлавонов сои в течение минимум 12 недель [52]. Эти рекомендации имеют достаточную доказательную базу. Так, мета-анализ 19 исследований подтвердил, что добавки соевого изофлавона снизили тяжесть приливов на 26% по сравнению с плацебо [37]. Кокрейновский обзор 2013 года сделал заключение, что при менопаузальных симптомах, полезны БАДы с высоким содержанием генистеина, одним из основных изофлавонов, содержащихся в сое [39]. Мета-анализ 10 исследований растительных (включая сою) изофлавонов показал сокращение горячих приливов у женщин в климактерии на 11% при отсутствии побочных эффектов [25]. Особенностью фитострогенных препаратов, в том числе получаемых из сои, является более медленное устранение менопаузальных симптомов в сравнении с гормональной (эстрадиол) терапией. В частности, мета-анализ 16 контролируемых исследований препаратов сои показал, что требуется не менее 48 недель для достижения 80% их максимального эффекта для облегчения климактерических расстройств [41]. Витекс священный является одним из наиболее эффективных источников фитострогенов [39]. В мета-анализе 14 рандомизированных контролируемых исследований препаратов растения *Vitex agnus castus*, в 13 из них отмечено положительное влияние препаратов витекса на симптомы предменструального синдрома [53]. Безопасность и эффективность трех различных препаратов экстракта *Vitex agnus castus* оценивались в 8 контролируемых исследованиях при лечении предменструального синдрома и предменструального дисфорического расстройства. Систематический обзор литературы с использованием баз данных PubMed и Scielo был проведен двумя независимыми исследователями, которые достигли консенсуса по включенным испытаниям. Отмечено, что все препараты витекса были эффективны (хотя эффективность их варьировала в разных исследованиях) и хорошо переносились женщинами [23]. Безопасность витекса подтверждает специальное исследова-

ние, которое подвергло анализу данные клинических испытаний, постмаркетинговых исследований, опросов, спонтанных схем отчетности фармпроизводителей и фитотерапевтических организаций. Обнаружено, что побочные эффекты, вызванные лечением препаратами витекса, незначительны и полностью обратимы. Наиболее частыми жалобами являются тошнота, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, нарушения менструального цикла, зуд и эритематозная сыпь [26]. Эффективность витекса подтверждена и в новейшем контролируемом исследовании женщин в период менопаузы [43]. После назначения препарата витекса средние показатели общих менопаузальных расстройств, тревожности и вазомоторной дисфункции были значительно ниже в группе витекса, чем в группе плацебо. Средние значения переменных соматических осложнений, депрессии и сексуальной дисфункции не показали значительных различий между группами витекса и плацебо ($p > 0,05$).

Сделан вывод, что введение экстрактов *Vitex agnus castus* в качестве фитострогенного лекарственного средства полезно для смягчения симптомов менопаузы у женщин [43]. Этот вывод подтверждает ранее сделанное заключение, что экстракт витекса при менопаузальных симптомах имеет достаточную доказательную базу [34]. У кастицина, компонента витекса, обнаружены противораковые свойства [47].

Таким образом, можно сделать несколько выводов:

1) при климактерических расстройствах / предменструальном синдроме наибольшую доказательную базу имеют препараты сои и витекса;

2) компоненты диоскорей (диосцин, диосгенин) и витекса (кастицин) обладают противоопухолевым действием при самых разнообразных видах злокачественных новообразований;

3) компоненты диоскорей (диосцин, диосгенин) препятствуют развитию остеопороза в постклимактерическом периоде.

Учитывая такие свойства фитострогенов, как упомянутые выше индивидуальную вариабельность ответа на назначение фитострогенов и сравнительно медленное развитие их терапевтического эффекта, представляется рациональным использовать не монотерапию, а комплекс фитострогенов из разных растений. Удачным препаратом такого рода является Эстровэл®, так как

он содержит только компоненты с доказанной эффективностью, применяемые в развитых странах (в частности, в США). Этот препарат также содержит индол-3-карбинол, используемый при мастопатиях [8, 10, 12]. Индол-3-карбинол обладает также и прямым противоопухолевым действием. Например, при папилломах гортани индукция 2-гидроксилирования индол-3-карбинолом (I3C) приводила к ингибированию роста опухоли в то время, когда пациенты потребляли продукты, богатые этим соединением [21]. Роль бора в процессах остеогенеза определяется его прямым влиянием на метаболизм витамина D, а также участием в регуляции активности паратиреоидного гормона, который, в свою очередь, отвечает за обмен кальция, фосфора и магния. Поэтому можно предполагать, что влияние бора на метаболизм костной ткани сопоставимо с действием витамина D [7, 45]. В состав препарата «Эстровэл»® входит также L-5-гидрокситриптофан, являющийся предшественником серотонина, так называемого «гормона настроения», а также витамины B₆ (участвует в белковом обмене, в том числе синтезе многих медиаторов ЦНС (кофермент трансминаз, деаминаз и декарбоксилаз), фолиевая кислота (регулирует синтез нуклеиновых кислот (переносчик формильных и метильных групп)), K₁ (необходим для синтеза в печени протромбина и факторов свертывания крови VII, IX, X), E (регуляция деятельности репродуктивных органов), которые предназначены для коррекции самых разнообразных метаболических дисбалансов, нередко присутствующих в организме женщин в период климактерия [4, 19].

Следует отметить, что к настоящему времени уже накоплен положительный опыт применения препарата «Эстровэл»® для коррекции эстрогензависимых расстройств у женщин в периоде климактерия [13, 14]. В частности, отмечено, что Эстровэл® эффективно устраняет невроvegetативные и психоэмоциональные нарушения при климактерическом синдроме легкой и средней степени тяжести, при этом он не вызывает метаболических нарушений и хорошо переносится пациентками [14].

Таким образом, препарат «Эстровэл»® – это эффективное, доступное по цене и безопасное комбинированное фитостероидное средство, альтернативное гормональной терапии (не создающее риск канцерогенеза), для устранения менопаузальных (климактерических) рас-

стройств. Этот препарат содержит также компоненты, обладающие противоопухолевым действием, препятствующим развитию остеопороза, и устраняющие метаболический дисбаланс, который возможен в период климактерия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Араkelов С.Э., Дмитриева Е.В., Ординец И.М. // Акуш. и гинеколог. – 2014. – Т.1, №11. – С.16–20.
2. Васильева И.В., Пасешиченко В.А. // Успехи биологии и химии. – 2000. – №40. – С.153–204.
3. Вихляева Е.М. Климактерический синдром. Руководство по эндокринной гинекологии. – М., 2000. – С.396–436.
4. Вдовиченко В.П. Фармакология и фармакотерапия: Справочник. – Гродно, 2018. – С.750–771.
5. Государственный реестр лекарственных средств. – М., 2008. – 1202 с.
6. Дзугаева И.О. и др. // Вестник Рос. универ. дружбы народов. – 2008. – №5. – С.220–226.
7. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Алексеева О.Г. // Эндокринология. Спецвыпуск №2 «Остеопороз». – 2013. – Т.38. – С.42–49.
8. Зулькарнаева Э.Т. и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – №3. – С.50–54.
9. Карпович О.В. и др. // Вестник Рос. универ. дружбы народов. – 2008. – Т.5. – С.227–233.
10. Киселев И.В., Ляшенко А.А. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. – М., 2008. – 48 с.
11. Обольский Д.М., Сокольская Т.А., Денисов А.А. // Фармация. – 2007. – №1. – С.52–56.
12. Рахимжанова Р.И. и др. // Организационные, медицинские и технические аспекты клинической маммологии: Матер. V Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2007. – С.130–132.
13. Татарова Н.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – №2. – С.98–103.
14. Хаматдинов У.Р., Саубанова Т.В., Хаматдинова С.У. // Практическая медицина. – 2009. – Т.2, №34. – С.103–105.
15. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol.123. – P.202–216.
16. Aidsburger P. [et al.] // GMS Health Technol. Assess. – 2012. – Vol.8. – Doc03.
17. Aumswan P. [et al.] // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2016. – Vol.591. – P.98–110.
18. Betz J.M. [et al.] // Nutr. Today. – 2009. – Vol.44. – P.155–162.
19. Birdsall T. // Alternative Medicine Review. – 1998. – Vol.3, N4. – P.271–280.
20. Booth N.L. [et al.] // J. Agric Food Chem. – 2006. – Vol.54, N4. – P.1277–1282.
21. Bradlow H.L. [et al.] // J. Endocrinol. – 1996. – Vol.150. – S.259–265.
22. Cai J., Liu M., Wang Z., Ju Y. // Biological & Pharmaceutical Bulletin. – 2002. – Vol.25, N2. – P.193–196.
23. Cerqueira R.O. [et al.] // Arch Womens Ment. Health. – 2017. – Vol.20, N6. – P.713–719.
24. Chen J.H. [et al.] // Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences). – 2014. – Vol.34, N1. – P.125–130.
25. Chen M.N., Lin C.C., Liu C.F. // Climacteric. – 2014. – Vol.18, N2. – P.260–269.
26. Daniele C. [et al.] // Drug Saf. – 2005. – Vol.28, N4. – P.319–332.
27. Ehsanpour S., [et al.] // Iran J. Nurs. Midwifery Res. – 2012. – Vol.17, N1. – P.34–40.
28. Foster S. // Herbal Gram. – 1999. – Vol.45. – P.35–50.
29. Foster S. // Herbal Gram. – 2013. – Vol.98. – P.32–51.
30. Franco O.H. [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol.315. – P.2554–2563.
31. Geller S.E. [et al.] // Menopause. – 2009. – Vol.16. – P.1156–1166.
32. Ghanzafarpour M. [et al.] // Avicenna J. Phytomed. – 2015. – Vol.5, N6. – P.498–511.
33. Grant M.D. [et al.] // Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness of Therapies. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015.
34. Izzo A.A. [et al.] // Phytother. Res. – 2016. – Vol.30, N5. – P.691–700.
35. Katzung B.G. Basic & Clinical Pharmacology. – McGraw-Hill, 2018. – P.727.
36. Komesaroff P.A. [et al.] // Climacteric. – 2001. – Vol.4, N2. – P.144–150.
37. Kyoko T. [et al.] // Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. – 2012. – Vol.19, N7. – P.776–790.
38. Leach M.J., Moore V. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – CD007244.
39. Lethaby A. [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – CD001395.
40. Lipovac M. [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – Vol.28, N3. – P.203–207.
41. Lujin Li [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2015. – Vol.79, N4. – P.593–604.
42. Manda V.K. [et al.] // Planta Med. – 2013. – Vol.79, N15. – P.1421–1428.
43. Naseri R. [et al.] // Korean J. Fam. Med. – 2019. – Vol.40, N6. – P.362–367.
44. Newton K.M. [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol.145. – P.869–879.
45. Nielsen EN. Other elements // Trace Elements in Human and Animal Nutrition. 5th ed. – New York, 1986. – P.420–427.
46. Nonhormonal Management of Menopause-Associated Vasomotor Symptoms: 2015 Position Statement of The North American Menopause Society // Menopause. – 2015. – Vol.22, N11. – P.11–18.
47. Rasul A. [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – Vol.15, N21. – P.9049–9058.
48. Si L.L. [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2017. – Vol.174, N7. – P.553–568.
49. Si L.L. [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2016. – Vol.774. – P.105–117.
50. Song X. [et al.] // International Journal of Biological Sciences. – 2017. – Vol.13, N6. – P.782–793.
51. Sun B.T. [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2011. – Vol.654, N2. – P.129–134.
52. Tarascon Pharmacopoeia. – Jones & Bartlett Learning, 20th Ed., 2019. – P.285–296.
53. Verkaik S. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol.217, N2. – P.150–166.
54. Wang C. [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – Vol.6, N1.
55. Wang L. [et al.] // Journal of Natural Products. – 2013. – Vol.76, N5. – P.909–914.
56. Wang L.C. [et al.] // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2014. – Vol.277, N2. – P.146–154.
57. Xiao J.G. [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol.8, N1. – P.798–807.
58. Xu X. [et al.] // Molecules. – 2016. – Vol.21, N10. – P.1326.
59. Zhang C.J. [et al.] // Journal of Biomedical Science. – 2014. – Vol.21. – P.30.
60. Zhao X., Tao X., Xu L. // Molecules. – 2016. – Vol.21, N6. – P.730.
61. Zhou Q., Song W., Xiao W. // EXCLI Journal. – 2017. – Vol.16. – P.101–112.

Поступила 24.04.2020 г.