

# Фитоэстрогены экстракта красного клевера: механизм действия и клиническая эффективность

Г.Б. Дикке<sup>✉</sup>

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия  
✉ galadikke@yandex.ru

## Аннотация

**Основные положения.** Менопаузальные симптомы имеют очевидную связь с нарушениями выработки нейротрансмиттеров (серотонина и норадреналина), что позволяет эффективно использовать фитоэстрогены для лечения расстройств, ассоциированных с менопаузой. Изофлавоны красного клевера проявляют достаточную эффективность в дозе 40 мг на симптомы (редукция приливов у 47–85% пациенток, бессонницы – у 53%, тревоги и депрессии – у 76–81%, а также оказывает положительное действие на эндокринно-метаболические нарушения) при приеме в течение 3 мес. Показана безопасность их использования при длительном применении (3 года).

**Заключение.** Накопленные к настоящему времени сведения об эффективности и безопасности препаратов на основе экстракта красного клевера позволяют рекомендовать их в качестве альтернативы менопаузальной гормональной терапии для лечения расстройств, ассоциированных с involuntary изменениями женской репродуктивной системы в период пери- и постменопаузы.

**Ключевые слова:** менопауза, менопаузальный синдром, серотонин, норадреналин, фитоэстрогены, изофлавоны, генистеин, Феминал.

**Для цитирования:** Дикке Г.Б. Фитоэстрогены экстракта красного клевера: механизм действия и клиническая эффективность. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200249

Review

## Red clover extract phytoestrogens: action mechanism and clinical efficiency

Galina B. Dikke<sup>✉</sup>

Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia  
✉ galadikke@yandex.ru

## Abstract

**Key points.** Menopausal symptoms are clearly associated with impaired production of neurotransmitters (serotonin and norepinephrine), which allows the efficient use of phytoestrogens to treat disorders associated with menopause. Isoflavones of red clover show sufficient efficacy in a dose of 40 mg for symptoms (reduction of hot flashes in 47–85% of patients, insomnia in 53%, anxiety and depression in 76–81%, and also has a positive effect on endocrine and metabolic disorders) with admission for 3 months. The safety of their use during long-term use (3 years) is shown.

**Conclusion.** To date, information about the effectiveness and safety of drugs based on red clover extract allows us to recommend them as an alternative to menopausal hormone therapy for the treatment of disorders associated with involuntary changes in the female reproductive system during peri- and postmenopause.

**Key words:** menopause, menopausal syndrome, serotonin, norepinephrine, phytoestrogens, isoflavones, genistein, Feminal.

**For citation:** Dikke G.B. Red clover extract phytoestrogens: action mechanism and clinical efficiency. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200249

## Введение

Известно, что снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников, наступающее вследствие involutivных изменений в организме женщин в период пери- и постменопаузы, характеризуется многочисленными клиническими проявлениями, однако не все они, как продемонстрировано, являются следствием дефицита эстрогенов [1]. В зарубежных и отечественных клинических руководствах описывают три категории симптомов, связанных с менопаузой: ранние – вегетативно-сосудистые (приливы) и психоэмоциональные (нарушения сна/бессонница, лабильность настроения/депрессия, расстройства когнитивной функции), средневременные (генитоуринарный менопаузальный синдром) и поздние (эндокринно-метаболические нарушения и остеопороз) [2, 3]. Для недержания мочи, сексуальной дисфункции и других симптомов полученные данные свидетельствуют о неоднозначной связи с менопаузой и эффективности их лечения препаратами менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [1]. Иные, кроме применения МГТ, пути воздействия на механизмы возникновения менопаузальных симптомов и способов достижения их редукции представляются важными в ситуациях недостаточной эффективности МГТ, при наличии противопоказаний или ее неприемлемости (отказ пациентки) [4]. Кроме того, Британское общество менопаузы обращает внимание врачей на то, что многие женщины могут испытывать трудности с получением МГТ из-за текущей ситуации с коронавирусом [5].

Среди альтернативных методов лечения менопаузальных расстройств у женщин (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, габапентин, бисфосфонаты, селективные модуляторы рецепторов эстрогена) исследователи особо отмечают применение фитоэстрогенов [4].

## Фитоэстрогены и особенности их механизма действия

Фитоэстрогены – это нестероидные соединения растительного происхождения (биологически активные вещества или их предшественники), обладающие эстрогеноподобным действием и способные уменьшать тяжесть менопаузальных симптомов. Фитоэстрогены впервые обнаружены в 1926 г., но не было понятно, могут ли они оказывать какой-либо эффект на метаболизм человека. О способности растительных агентов устранять приливы стало известно в 1950-е годы. В 1992 г. описана четкая связь между потреблением сои, богатой фитоэстрогенами, и снижением частоты приливов, связанных с менопаузой, в странах с высоким потреблением этого продукта в рационе питания. Отмечено, что ежедневное потребление фитоэстрогенов в странах Восточной и Юго-Восточной Азии составляет около 20–50 мг на человека и менее 1 мг – в европейских странах и США [4].

Фитоэстрогены подразделяют на 2 группы: производные гликозидов – флавоноиды, включающие изофлавоны и куместраны (по структуре относящиеся к гетероциклическим фенолам) и лигнаны (класс дифенолов) [6].

На сегодняшний день наиболее изучены изофлавоны генистеин, дайдзеин, эквол и глицитин, которые являются метаболитами формононетина и биоканина А, образующихся в кишечнике из Р-гликозидов. Они находятся в больших количествах в соевых бобах и красном клевере. Последний содержит наибольшее количество фитоэстрогенов – 10–25 мг/г сухого веса, тогда как в соевых бобах – примерно 1,5 мг/г [7].

*Механизм эстрогеноподобного (гормономодулирующего) действия изофлавонов.* Изофлавоны по своей структуре схожи с эстрогенами человека и связываются с эстрогеновыми рецепторами (ЭР), оказывая эстрогенный либо слабый антиэстрогенный эффекты в зависимости от насыщенности организма эстрогенами [6], т.е. действуют как селективные модуляторы ЭР, но в отличие от эндогенных эстрогенов не вызывают пролиферацию гормонозависимых тканей. Это связано с тем, что изофлавоны обладают более высоким сродством к ЭР-β, которые присутствуют в таких тканях и органах, как мозг, кости и артерии. ЭР-α экспрессируются преимущественно в репродуктивных органах – матке, яичниках и молочных железах. Так, например, генистеин связывается с ЭР-α с 4% аффинностью, а с ЭР-β – с 87%. Однако фитоэстрогены проявляют в сотни и тысячи раз более низкую биологическую активность по сравнению с эндогенными эстрогенами. Вместе с тем постоянное потребление человеком растительной пищи, молока и мяса травоядных животных либо пищевых добавок может приводить к значительной концентрации фитоэстрогенов в организме, что может компенсировать этот недостаток [6].

При дефиците эндогенных гормонов фитоэстрогены оказывают стимулирующее действие на ЭР, а при избытке – конкурентно связываются с ЭР, тем самым «защищая» от более мощного влияния эстрадиола [7]. Поскольку β-рецепторы широко представлены в гипоталамусе и лимбико-ретикулярном комплексе, основное действие фитоэстрогенов оказывают на сосуды и нервную систему за счет нормализации синтеза и обмена серотонина, дофамина и норадреналина и повышения уровней β-эндорфина и нейротензина [8].

Кроме того, изофлавоны оказывают влияние на организм человека другими способами. Под влиянием изофлавонов наблюдается ингибирование синтеза и активности некоторых ферментов, участвующих в метаболизме эстрогена, в результате чего изменяются его биологические эффекты. Изофлавоны могут ингибировать связывание андрогенов с глобулином, связывающим половые стероиды, увеличивая тем самым уровень свободно циркулирующих гормонов [8].

*Механизм антиоксидантного действия изофлавонов.* Обладая антиоксидантной активностью, они защищают организм от окислительного стресса, оказывая при этом прямое действие, подавляя действие свободных радикалов, и косвенное, повышая активность антиоксидантных ферментов – каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [9].

*Механизм цитостатического и противоопухолевого действия изофлавонов.* Изофлавоны подавляют активность фермента тирозинкиназы, который оказывает влияние на пролиферацию клеток и аномальный ангиогенез, путем ингибирования сигнальных путей, связанных с тирозинкиназными рецепторами. Активация ErRE-опосредованной индукции экспрессии генов и усиление клеточной защиты также могут быть связаны со снижением опухолевых рисков [10]. В уменьшении риска развития рака играют роль эпигенетические изменения под влиянием генистеина, приводящие к изменениям в экспрессии генов, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток: в исследованиях *in vitro* показано, что генистеин снижает метилирование нескольких генов-супрессоров опухолей, что может быть опосредовано ингибированием активности ДНК-метилтрансферазы и протеинкиназ [10].

## Факторы, влияющие на реализацию биологических эффектов фитоэстрогенов

Исследования прошлых лет, оценивающие эффективность добавок фитоэстрогенов в отношении менопаузальных симптомов, демонстрировали неоднозначные результаты и подвергались сомнению, поскольку ряд факторов (состав, дозировки, продолжительность приема), влияющих на ответ пациентов, недостаточно учитывались, на что обращали внимание эксперты Кокрановского сообщества [11]. В последующие годы выявлены наиболее значимые из них.

*Состав изофлавонов в препаратах.* Не все изофлавоны обладают высокой эстрогеноподобной активностью. Препараты с преимущественным содержанием дайдзеина и генистеина оказывают больший эффект, поскольку они проявляют максимальные среди фитогормонов эстрогеноподобные свойства [12]. В качестве источников изофлавонов, прежде всего генистеина, продукты красного клевера используются в производстве пищевых добавок. Сравнительное исследование показало уменьшение вазомоторных симптомов через 12 нед применения на 34% от исходной их частоты у женщин, получавших препарат на основе черного кокоша (цимицифуга рацемоза) и на 54% – красного клевера, при этом эффект плацебо в разных исследованиях наблюдался в пределах от 10 до 36% [13]. Эффект препаратов сои к концу 12-й недели в нескольких исследованиях, представленных в обзоре, составил от 40 до 57% [14].

Учеными Венского университета (V. Vesek и соавт., 2005) на основании биохимических и фармакологических данных в свете клинических аспектов показано, что действие комбинации изофлавонов красного клевера – биоканина А, формононетина, дайдзеина и генистеина (содержатся в средстве Феминал) – совпадает с действием эстрогена на женский организм в большей степени, чем действие цимицифуги или комбинации изофлавонов сои, которая содержит дайдзеин и генистеин и небольшие количества глицитина, который не обладает выраженным эстрогенным эффектом [15].

*Активная форма изофлавонов.* Изофлавоны из пищевых продуктов под действием ферментов пищеварения и процессов брожения преобразуются с образованием биологически активных агликонов. Агликоны изофлавонов относительно устойчивы к деградации в желудочно-кишечном тракте и в основном всасываются из толстой кишки. Недостаточность микробиоты кишечника у индивидов может препятствовать этому процессу. Создание синтетических препаратов в агликолевой форме (например, агликон генистин – активный метаболит изофлавонов) предполагает исключение этого недостатка [9]. Эстрогенная активность агликонов намного выше по сравнению с гликозидами изофлавонов, которые практически не способны вызвать эстрогенный ответ клеток [7].

*Доза изофлавонов.* Для того, чтобы обеспечить достаточный уровень генистеина, вдвое превышающий пороговый уровень воздействия, который необходим для облегчения приливов, в организм должно поступать не менее 30 мг/сут синтетического генистеина [16], а именно столько поступает в организм азиатских женщин, употребляющих традиционную пищу. Адекватная доза агликон генистеина в комбинации с другими изофлавонами в препарате (например, средство Феминал содержит 40 мг) имеет важное значение для обеспечения желаемого эффекта.

*Базовые клинические показатели.* Оценка эффективности добавок изофлавонов для облегчения приливов проведена на основании 13 исследований с участием более 1700 женщин. Выявлена статистически значимая связь ( $p=0,01$ ) между начальной частотой приливов и эффективностью лечения. Эффект составил 46% у пациенток с начальной частотой 5 эпизодов в день и дальнейшим повышением эффективности примерно на 5% для каждого дополнительного эпизода прилива в день, что было выше, чем в группе плацебо [17].

*Продолжительность лечения.* Восемь недель лечения может быть достаточно, чтобы судить о том, является ли вмешательство с использованием изофлавонов эффективным для облегчения вазомоторных симптомов [17]. Обычно к 3-му месяцу терапии достигается максимальный эффект, который стабилизируется на протяжении следующих 12 мес [13]. Через 4 нед после прекращения лечения наблюдается сохранение достигнутого эффекта [17].

Среди женщин в пери- и ранней постменопаузе (до 3 лет) в среднем возрасте 51,3 года с наличием менопаузальных симптомов средней степени тяжести, получавших Феминал, который содержит экстракт красного клевера, на протяжении 1 года, статистически значимое снижение модифицируемого менопаузального индекса достигнуто к 3 мес, оно сохранялось на протяжении 6 мес, но к 12 мес терапии достигнутый эффект оставался лишь у 1/4 пациенток. Авторами исследованы уровни гонадотропных гормонов в крови, которые не претерпевали значимых изменений, так же как и уровень эстрадиола среди женщин, принимавших Феминал, тогда как у пациенток, его не принимавших, концентрация эстрадиола снижалась ( $p=0,007$ ) [18].

*Влияние изофлавонов на уровень нейротрансмиттеров.* Изучение динамики уровней серотонина и дофамина в сыворотке крови, свидетельствующей о патогенетической составляющей действия экстракта красного клевера, показало, что к 3-му месяцу произошло повышение в плазме крови серотонина с  $116,8 \pm 43,5$  до  $136,0 \pm 71,8$  нг/мл ( $p=0,04$ ) и дофамина с  $0,063 \pm 0,02$  до  $0,088 \pm 0,03$  нг/мл ( $p=0,002$ ) в отличие от контроля, где эти изменения статистически незначимы. К 12-му месяцу достигнутые показатели оставались выше по сравнению с исходными [18].

Исследования последних лет позволили накопить немало результатов по влиянию 30–50 мг изофлавонов на менопаузальные симптомы. Выводы, которые сделаны в 2018 г. на основании систематического обзора, объединившего исследования 2013–2017 гг. (25 статей, в том числе 7 метаанализов, 14 рандомизированных, 2 когортных и 2 перекрестных исследования), более не оставляют сомнений: фитоэстрогены, обладающие эстрогеноподобным эффектом, могут рассматриваться в качестве лечения для купирования симптомов менопаузы и улучшения качества жизни женщин [19].

### **Влияние изофлавонов красного клевера на клинические симптомы менопаузы**

*Приливы.* Метаанализ 10 исследований с общим числом 35 445 женщин показал, что до 85% пациенток имеют приливы со средней 4–5-летней длительностью, при этом они начинаются примерно за 1 год до последней менструации [13, 20]. Продолжительность их может быть до 10 или более лет [1].

Результаты изучения влияния синтетического генистеина в суточной дозировке 30 мг на симптомы менопаузы в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РКИ) продемонстрировали первые доказательства его эффективности. Показано, что он снижает частоту приливов с 9,4 до 4,7 эпизода в день к 12-й неделе лечения у 51% пациенток против 29% получавших плацебо (с 9,9 до 7,1;  $p=0,026$ ) [21].

В дальнейшем систематический обзор 2015 г. (11 РКИ) показал, что изофлавоны экстракта красного клевера способствуют уменьшению частоты и интенсивности приливов на 47–85% против оставшихся стабильными базовых показателей в группах плацебо. Максимальные изменения констатированы на 10-й неделе и после 12-й оставались стабильными. При сравнении экстракта красного клевера с препаратами МГТ эффект достигнут у 57 и 92% пациенток соответственно ( $p=0,01$ ). Процент пациенток с симптомами, сообщивших о ночной потливости, уменьшился с 96 до 30% в группе принимавших экстракт красного клевера против с 96 до 92% – плацебо ( $p<0,05$ ) [22]. В одном из исследований частота этого симптома снизилась еще больше – на 73% [23].



Эффективность применения Феминала у женщин, находящихся в хирургической менопаузе и медикаментозной псевдоменопаузе (при приеме агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона – аГнРГ), изучена российскими исследователями. Для устранения симптомов гипоестрогемии Феминал назначали по 1 капсуле (100 мг сухого экстракта красного клевера, стандартизованного до 40% изофлавонов, т.е. 40 мг) 1 раз в день в течение 3 мес с 7–10 сут послеоперационного периода или с конца 1-го месяца применения аГнРГ. Авторами выявлена высокая частота клинических проявлений менопаузального синдрома: в 1-й группе они появились у 77% пациенток на 5–7-е сутки послеоперационного периода, во 2-й – у 41% на 3–4-й неделе от начала приема аГнРГ. Эффект Феминала проявлялся уже через 2–4 нед и достигал максимума через 3 мес, что выражалось в исчезновении или уменьшении нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов у 57 и 68% пациентов соответственно ( $p$  – не указан) [24].

**Нарушения сна.** Более 50% женщин ко времени наступления постменопаузы сообщают о нарушении сна [25]. Фрагментация сна, связанная с частыми пробуждениями, коррелирует с высокой частотой умеренных/тяжелых приливов, что, в свою очередь, связано с повышением артериального давления (АД). При этом отмечена корреляция уровня ночного АД с цереброваскулярными и кардиальными осложнениями и повышением общей смертности [26]. На основании полисомнографии в одном РКИ показано значительное повышение эффективности сна в группе женщин, получавших препарат из изофлавонов в течение 4 мес, по сравнению с плацебо: число женщин с умеренной или интенсивной бессонницей снизилось с 89,5 до 36,9%, тогда как в группе плацебо – с 94,7 и 63,2% соответственно [27].

**Лабильность настроения, тревога и депрессия.** Несколько крупных когортных исследований показали повышенный риск лабильности настроения и тревоги во время менопаузального периода и приблизительно 3-кратное повышение риска развития депрессии во время постменопаузы по сравнению с пременопаузой (около 20% женщин страдают депрессией) [28]. Применение изофлавонов красного клевера в течение 3 мес связано со значительным снижением тревожности на 76% и депрессии на 78,3% по шкале HADS и 80,6% – по шкале депрессии Zung против плацебо – на 21,7% [29].

В исследовании И.Ю. Ильиной и соавт. у пациенток с типичными проявлениями менопаузального синдрома, применявших Феминал, степень депрессии по шкале Бека составила  $15,1 \pm 6,0$  балла – до лечения и  $3,2 \pm 3,4$  балла – после лечения против  $16,7 \pm 5,2$  и  $21,3 \pm 5,5$  балла соответственно среди не получавших лечения. Степень тревожности по шкале Спилберга снизилась с  $14,1 \pm 13,8$  до  $4,9 \pm 7,9$  балла против  $16,5 \pm 14,5$  и  $20,1 \pm 11,9$  балла соответственно [30].

Изменения когнитивной функции во время перименопаузы проявляются у 62–82% пациенток ухудшением памяти и концентрации внимания, причем эти симптомы более распространены в постменопаузе [31]. Они коррелируют с приливами, тревогой, депрессией, нарушением сна и негативным восприятием своего здоровья [32, 33].

Исследования, проведенные с изофлавонами сои и красного клевера в отношении их влияния на когнитивные функции, показали значительное улучшение невербальной кратковременной памяти и тестов исполнительной функции, а также умственной гибкости и способности планирования [34]. Тест зрительно-пространственной памяти при приеме экстракта красного клевера (содержание формонетина – 25 мг, биоханина – 2,5 мг и менее 1 мг дайдзеина и генистеина) в течение 6 мес улучшился на 12% против -3% при приеме плацебо ( $p < 0,01$ ), а изменение когнитивной деятельности составило +2,1 против -1,3 отн. ед. соответственно ( $p < 0,01$ ) [35].

**Качество жизни.** Изучение качества жизни по опроснику MENQoL (Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire),

состоящего из 4 доменов, проведено в РКИ у женщин с менопаузальными симптомами средней степени тяжести при приеме 45 мг изофлавонов красного клевера в течение 8 нед. Результаты показали значительное улучшение по сравнению с исходными значениями средней оценки общего качества жизни, а также вазомоторного, психосоциального и физического доменов [29].

**Состояние урогенитального тракта и сексуальная функция.** Интересен факт увеличения уровня свободного тестостерона на 22%, выявленный М. Imhof и соавт. в 2006 г., что позволяет предположить возможное влияние изофлавонов на состояние урогенитального тракта и сексуальную функцию. Действительно, позднее в исследовании М. Lirovas и соавт. показано увеличение либидо на 18% в группе принимавших 40 мг изофлавонов против 5% в группе плацебо (по шкале 0–100) через 3 мес. Индекс женской сексуальной функции (по опроснику FSFI) увеличился через 12 мес с 18,8 до 22,5 балла против снижения с 22,8 до 19,3 балла соответственно ( $p < 0,05$  для обеих групп). На мочевые симптомы, такие как недержание мочи и дизурия, изофлавоны влияния не оказали. Общая удовлетворенность женщин лечением составила 87,3% против 29,8% в группе плацебо ( $p < 0,05$ ) [36].

Эксперты Международного общества по менопаузе обращают внимание, что есть данные, которые демонстрируют полезную активность фитоэстрогенов при явлениях урогенитальной атрофии – всего 8 нед перорального применения 40 мг изофлавонов красного клевера привело к увеличению индекса созревания эпителия влагалища (снижение количества парабазальных и увеличение поверхностных клеток) [37].

В систематическом обзоре и метаанализе 2015 г. в отношении соевых изофлавонов положительные эффекты оказались неопределенными из-за неоднородности исследований (дозы и продолжительность лечения) [38]. В более позднем метаанализе продемонстрировано, что использование препаратов с изофлавонами сои в дозировке от 47 до 200 мг в день в течение 4–53 нед не привело к увеличению индекса созревания вагинального эпителия ( $p = 0,77$ ) [39].

**Кожа и волосы.** В двойном слепом РКИ изучено влияние 40 мг агликоновых изофлавонов продолжительностью приема 3 мес у женщин в постменопаузе на основании визуальной аналоговой шкалы. Показано улучшение состояния кожи с 6,2 до 18,6, волос – с 4,2 до 7,3, сухости и жжения в глазах – с 5,3 до 7,8 балла ( $p < 0,05$ ) [40]. Использование изофлавонов в течение 6 мес вызвало увеличение толщины эпителия кожи на 23,4%, количества эластических и коллагеновых волокон (у 75,8 и 86,2% женщин соответственно), а также количества кровеносных сосудов в дерме (у 70%);  $p < 0,01$  для всех показателей [41].

**Обменно-эндокринные нарушения.** В обновленном в 2018 г. метаанализе представлены результаты исследований о влиянии экстракта красного клевера на обменно-эндокринные функции организма у женщин в постменопаузе [42]. Так, у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа, которые принимали по 50 мг изофлавонов в течение 4 нед, отмечено снижение систолического (на 8 мм рт. ст.) и диастолического (на 3,4 мм рт. ст.) АД. У женщин в постменопаузе (но не в пременопаузе) уровень триглицеридов снижался на 9–10% при приеме в течение 3 мес (средневзвешенная разница 10,2 мг/дл), причем результаты значительно выше при базовых уровнях триглицеридов более 178 мг/дл. Продемонстрированы увеличение липопротеинов высокой плотности на 21% к 3-му месяцу (средневзвешенная разница 1,6 мг/дл), которое сохранялось на том же уровне через год при продолжении приема, и снижение концентрации липопротеинов низкой плотности и общего холестерина у женщин с избыточной массой тела (на 12,3 и 10,6 мг/дл соответственно). Не выявлено существенного влияния экстракта из красного клевера на резистентность к

инсулину и массу тела, даже если их употреблять в более высоких дозах (80 мг) в течение года [43].

Отечественными исследователями отмечено достоверное уменьшение скорости распространения пульсовой волны в аорте, свидетельствующей о жесткости сосудов, у 76,3% пациенток (с длительностью менопаузы  $3,02 \pm 1,4$  года в возрасте  $51,3 \pm 5,8$  года), получавших комплекс изофлавонов (Феминал 40 мг 1 раз в день в течение 12 мес). Средние значения скорости распространения пульсовой волны снизились на 17,6% ( $p < 0,05$ ) в группе лечения, тогда как в группе сравнения отмечалась тенденция к увеличению показателя на 7,4% [44].

Метаанализ показывает, что потребление фитоэстрогенов может предотвратить резорбцию кости (ослабление потери минеральной плотности костной ткани до 5% при приеме 40 мг экстракта красного клевера в течение года). Этот благоприятный эффект наблюдался даже в низких дозах и по крайней мере в течение 3 нед приема фитоэстрогенов [45].

### Побочные эффекты изофлавонов

Метаанализ побочных эффектов при сравнении групп пациенток, получавших лечение фитоэстрогенами, с плацебо или без лечения в 174 РКИ показал отличие только в частоте желудочно-кишечных расстройств (отношение шансов 1,28; 95% доверительный интервал – ДИ 1,1–1,5;  $p = 0,003$ ). Побочные эффекты со стороны органов полового тракта, опорно-двигательного аппарата и нервной системы, а также неспецифические побочные эффекты статистически значимо не различались между группами. Общая частота побочных эффектов составила 36,7 и 38% соответственно (отношение шансов 1,01; 95% ДИ 0,95–1,08;  $p = 0,2$ ) [46].

### Безопасность изофлавонов при длительном применении

Подтверждение долговременной безопасности применения 54 мг/сут генистеина длительностью до 3 лет получено в двойном слепом РКИ с участием 389 женщин в постменопаузе. Через 36 мес использования генистеина существенно не изменялась маммографическая плотность молочной железы, сохранялась экспрессия BRCA1 и BRCA2 (все  $p > 0,001$  по сравнению с исходным уровнем и плацебо), тогда как обмен сестринских хроматид уменьшался по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). В конце исследования в обеих группах наблюдалось значительное снижение толщины эндометрия (с 2,3 до 1,9 мм соответственно;  $p < 0,001$ ). Отмечалось увеличение минеральной плотности костей по сравнению с плацебо в течение первых 2 лет, без дальнейших изменений в течение 3-го года ( $p < 0,001$ ). Не наблюдалось никаких существенных изменений в параметрах общей безопасности (оценивались показатели свертывания крови, гемоглобин, общий сывороточный белок, креатинин в моче, печеночные и панкреатические ферменты). Ни один субъект не прекратил терапию из-за побочных эффектов [47].

Отсутствие влияния на толщину эндометрия подтверждается систематическим обзором, где показано незначительное статистически незначимое увеличение М-эхо (стандартизированная разница средних – 0,022; 95% ДИ от -0,380 до 0,424;  $p = 0,92$ ) либо снижение на -0,55 мм ( $p < 0,001$ ) по сравнению -0,18 мм ( $p = 0,15$ ) в контроле ( $p = 0,001$ ) [23].

Показаны механизмы, свидетельствующие о том, что раннее воздействие генистеина может иметь важное влияние для профилактики рака молочной железы [11]. Более того, рядом исследований продемонстрировано, что генистеин действует как химиотерапевтическое средство против различных типов рака, главным образом изменяя апоптоз, клеточный цикл, ангиогенез и подавляя метастазирование, а также обладает генотоксичностью и цитотоксичностью в отношении раковых клеток, проявляет синергизм с известными противораковыми препаратами в комбинированной терапии [48].

Таким образом, к факторам, которые необходимо учитывать при выборе между МГТ и фитотерапией, относятся: наличие гормонально зависимых заболеваний органов репродуктивной системы, факторов риска тромбозов и онкологических заболеваний, нарушений липидного спектра крови и других факторов риска, желание пациентки, а также выраженность и продолжительность симптомов. Рекомендуется принимать 40 мг/сут изофлавонов в течение от 3–6 до 12 мес. Количество изофлавонов красного клевера в каждой капсуле средства Феминал соответствует суточной потребности организма европейской женщины. Возможна длительная терапия до 2–3 лет (с перерывами по 2–3 нед через каждые 2 мес) при длительном течении ранних симптомов, средневременных симптомах и/или высоком риске поздневременных нарушений. Показаниями к применению являются менопаузальные симптомы у женщин, находящихся в периоде до и во время менопаузы. В отличие от препаратов МГТ допустимо применение фитоэстрогенов у женщин с раком молочной железы в анамнезе.

### Заключение

Накопленные к настоящему времени сведения об эффективности и безопасности препаратов на основе экстракта красного клевера позволяют рекомендовать их в качестве альтернативы МГТ для лечения расстройств, ассоциированных с инволютивными изменениями женской репродуктивной системы в период пери- и постменопаузы.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

### Литература/References

- Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44 (3): 497–515. DOI:10.1016/j.ecl.2015.05.001
- Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15 (2): 105–14. DOI: 10.3109/13697137.2011.650656
- Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации РОАГ и РАМ. М., 2016. [Menopause and menopause in women. Clinical recommendations ROAG and RAM. Moscow, 2016 (in Russian).]
- Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context* 2019; 8: 212551. DOI: 10.7573/dic.212551
- British Menopause Society further update on HRT supply shortages (30 April 2020). <https://thebms.org.uk/>
- Nikolić IL, Savić-Gajić IM, Tačić AD, Savić IM. Classification and biological activity of phytoestrogens: a review. *Advanced Technologies* 2017; 6 (2): 96–106. UDC: 577.175.6:615.322.07
- Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules* 2019; 24 (6): 1076. DOI: 10.3390/molecules24061076
- Кузнецова И.В. Эффективность и безопасность генистеина в лечении вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе (обзор исследований). *Гинекология*. 2013; 15 (3): 4–9. [Kuznetsova I.V. Efficacy and safety of genistein in the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women (research review). *Gynecology*. 2013; 15 (3): 4–9 (in Russian).]
- Yoon G, Park S. Antioxidant action of soy isoflavones on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in exercised rats. *Nutr Res Practice* 2014; 8 (6): 618–24. DOI: 10.4162/nrp.2014.8.6.618
- Rietjens IMCM, Louisse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol* 2017; 174 (11): 1263–80. DOI: 10.1111/bph.13622
- Pabich M, Materska M. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. *Nutrients* 2019; 11: 1660. DOI: 10.3390/nu11071660
- Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4
- Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16 (6): 1156–66. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181ace49b
- Chen Li-Ru, Ko Nai-Yu, Chen Kuo-Hu. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients* 2019; 11: 2649. DOI: 10.3390/nu11112649
- Beck V et al. Phytoestrogens derived from red clover: An alternative to estrogen replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 94: 499–518.

16. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 2009; 16: 453–7. DOI: 10.1097/gme.0b013e31818d414e
17. Mattawanon N, Khunamornpong S. Short-Term Isoflavone Intervention in the Treatment of Severe Vasomotor Symptoms after Surgical Menopause: A Case Report and Literature Review. *Case Reports Obstet Gynecol* 2015. DOI: 10.1155/2015/962740
18. Балан В.Е., Рафаэлян И.В., Левкович Е.А. и др. Особенности длительного применения фитостероидов для лечения пациенток с климактерическим синдромом. *Рос. вестн. акушер-гинеколога*. 2013; 13 (5): 58–62.  
[Balan V.E., Rafaelian I.V., Levkovich E.A. et al. Osobennosti dlitel'nogo primeneniia fitosteroidov dlia lecheniia patsientok s klimaktericheskim sindromom. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2013; 13 (5): 58–62 (in Russian).]
19. Keshavarz Z, Golezar S, Hajifoghaha M, Alizadeh S. The effect of phytoestrogens on menopause symptoms: A systematic review. *J Isfahan Med Sch* 2018; 36 (477): 446–59. DOI: 10.22122/jims.v36i477.9503
20. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Int Med* 2008; 23: 1507–13.
21. Evans M, Elliott JG, Sharma P et al. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas* 2011; 68 (2): 189–96. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.11.012
22. Chen MN, Lin CC, Liu C. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2015; 18 (2): 260–9. DOI: 10.3109/13697137.2014.966241
23. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Latifnejad Roudsari R et al. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed* 2015; 5 (6): 498–511.
24. Буянова С.Н., Юдина Н.В. Эффективность применения феминала в послеоперационном периоде у женщин, находящихся в хирургической менопаузе и медикаментозной псевдоменопаузе. *Рос. вестн. акушер-гинеколога*. 2014; 4: 81–7.  
[Buyanova S.N., Yudina N.V. The effectiveness of feminine use in the postoperative period in women who are in surgical menopause and drug pseudomenopause. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. 2014; 4: 81–7 (in Russian).]
25. Kligman L, Younus J. Management of hot flashes in women with breast cancer. *Curr Oncol* 2010; 17: 81–6.
26. Boggia J, Thijs L, Hansen TW et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011; 57: 397–405. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156828
27. Nachul H, Brandão LC, D'Almeida V et al. Isoflavones decrease insomnia in postmenopause. *Menopause* 2011; 18 (2): 178–84. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181ecf9b9
28. Earley CJ. Latest guidelines and advances for treatment of restless legs syndrome. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: e08. DOI: 10.4088/JCP.12074nr3c
29. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C et al. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas* 2010; 65 (3): 258–61. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.10.014
30. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М. Альтернативные методы лечения климактерического синдрома. *PMЖ. Мать и дитя*. 2018; 2 (1): 8–12.  
[Iilina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M. Alternative treatments for menopausal syndrome. *Russian Medical Journal. Mother and Child*. 2018; 2 (1): 8–12 (in Russian).]
31. Sliwinski JR, Johnson AK, Elkins GR. Memory decline in peri- and post-menopausal women: the potential of mind-body medicine to improve cognitive performance. *Integr Med Insights* 2014; 9: 17–23. DOI: 10.4137/IMI.S15682
32. Mitchell ES, Woods NF. Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause. *Climacteric* 2011; 14: 252–61.
33. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE et al. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause* 2013; 20: 1236–42. DOI: 10.1097/GME.0b013e318291f5a6
34. Lamporta DJ, Dyeb L, Wightman JD, Lawtonb CL. The effects of flavonoid and other polyphenol consumption on cognitive performance: A systematic research review of human experimental and epidemiological studies. *Nutr Aging* 2012; 1: 5–25. DOI: 10.3233/NUA-2012-0002
35. *Nutrition and Diet in Menopause*. Ed.: CJ Hollins Martin, RR Watson, VR Preedy. Springer Science & Business Media; 2013.
36. Ehsanpour S, Salehi K, Zolfaghari B, Bakhtiari S. The effects of red clover on quality of life in postmenopausal women. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2012; 17 (1): 34–40.
37. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13 (6): 509–22. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875
38. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Roudsari RL. The application of soy isoflavones for subjective symptoms and objective signs of vaginal atrophy in menopause: A systematic review of randomized controlled trials. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36 (2): 160–71. DOI: 10.3109/01443615.2015.1036409
39. Saghafi N, Ghazanfarpour M, Sadeghi R et al. Effects of Phytoestrogens in Alleviating the Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Pharm Res* 2017; 16 (Suppl.): 99–111.
40. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C et al. Effect of Red Clover Isoflavones over Skin, Appendages, and Mucosal Status in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol Int* 2011; 2011: 949302.
41. Aifeu A-N, Mauro H, Ricardo S et al. Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study. *Clinics* 2009; 64 (6): 505–10. DOI: 10.1590/S1807-59322009000600004
42. Luis A, Domingues F, Pereira L. Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric* 2018; 21 (5): 446–53. DOI: 10.1080/13697137.2018.1501673
43. Lee CC, Bloem CJ, Kasa-Vubu JZ, Liang LJ. Effect of oral phytoestrogen on androgenicity and insulin sensitivity in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (4): 315–9. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01532.x
44. Журавель А.С., Балан В.Е. Возможности фитотерапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в пери- и постменопаузе. *PMЖ. Мать и дитя*. 2017; 15.  
[Zhuravel A.S., Balan V.E. The possibilities of herbal medicine in the prevention of cardiovascular diseases in peri- and postmenopausal women. *Russian Medical Journal. Mother and child*. 2017; 15 (in Russian).]
45. Salari SP, Nikfar S, Abdollahi M. Prevention of bone resorption by intake of phytoestrogens in postmenopausal women: a meta-analysis. *Age (Dordr)* 2010; 33 (3): 421–31. DOI: 10.1007/s11357-010-9180-6
46. Tempfer CB, Froese G, Heinze G. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2009; 122: 939–46. e9.
47. Marini H, Bitto A, Altavilla D et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (12): 4787–96. DOI: 10.1210/jc.2008-1087
48. Spagnuolo C, Russo GL, Orhan IE et al. Genistein and cancer: current status, challenges, and future directions. *Adv Nutr* 2015; 6 (4): 408–19. DOI: 10.3945/an.114.008052

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Дикке Галина Борисовна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, доц. ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9524-8962

**Galina B. Dikke** – D. Sci. (Med.), Prof., Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9524-8962

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020