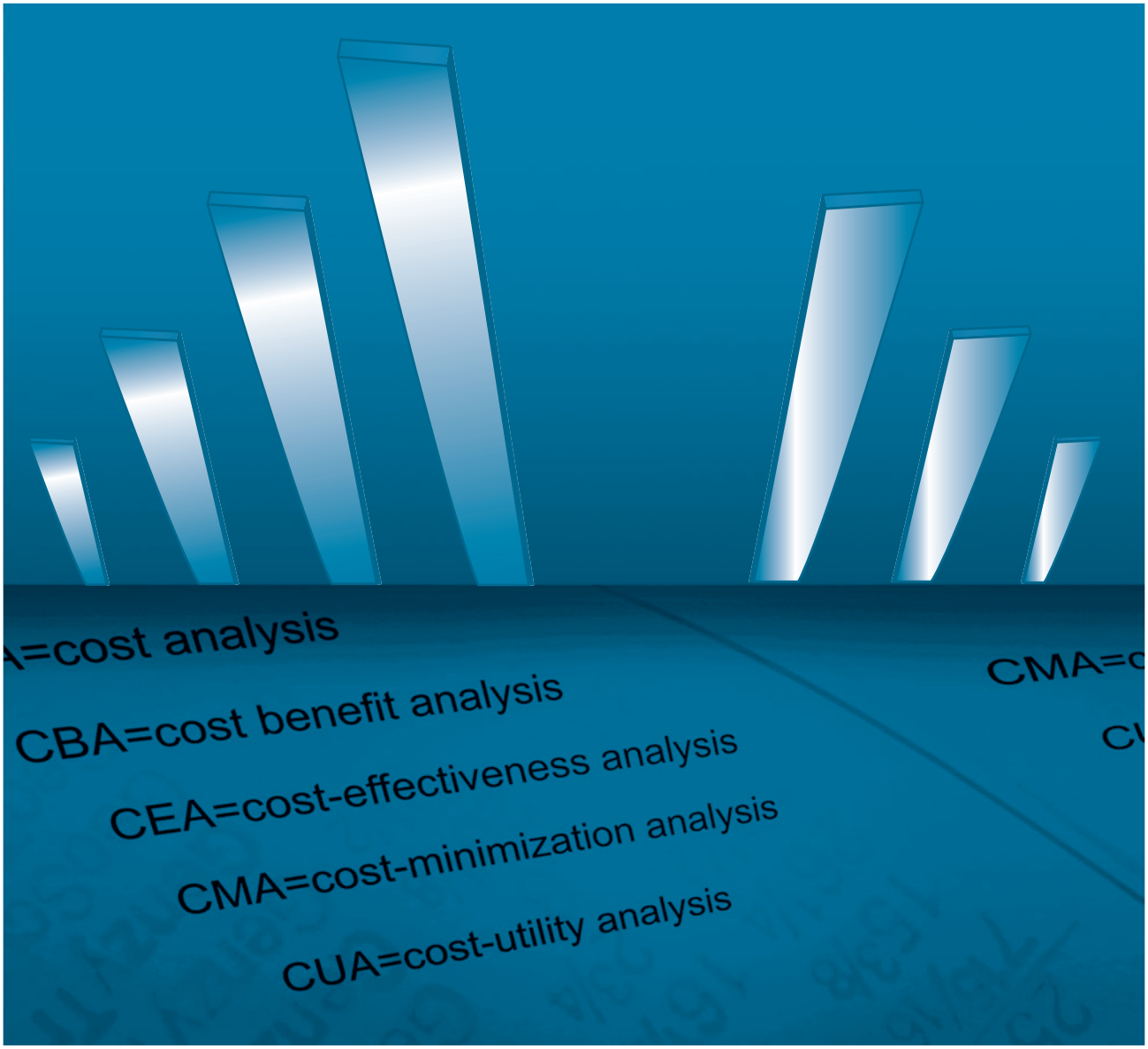
ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology
2020 Vol. 13 No2
www.pharmacoeconomics.ru

- Доступность генной терапии *in vivo*. Проблемы и решения
- Концепция ценностно-ориентированного здравоохранения
- Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе?

№2
Том 13
2020

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. **Не предназначено для использования в коммерческих целях.**
Информацию о репринтах можно получить в редакции. **Тел.**: +7 (495) 649-54-95; **эл. почта**: info@irbis-1.ru.

(cc) BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.020.
ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Биологические эффекты фитоэстрогенов: клиническая эффективность и перспективы применения в терапии проявлений климактерического синдрома

Чернявская М. А., Наркевич И. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Проф. Попова д. 14, Санкт-Петербург 197376, Россия)

Для контактов: *Чернявская Мария Александровна, e-mail: mariya.chernyavskaya@pharminnotech.com*

РЕЗЮМЕ

Цель – анализ современных литературных данных о биологических эффектах различных видов фитоэстрогенов (ФЭ), применяемых для контроля проявлений климактерического синдрома.

Материалы и методы. Использовали подходы PRISMA. Поиск проводился в международных научных базах данных (МНБД): Кокрановской библиотеке, базе данных PubMed/MEDLINE, электронной библиотеке eLIBRARY.ru. Также проводили ручной поиск в библиографических списках релевантных публикаций.

Результаты. С учетом использованных фильтров отобрано 79 публикаций, из которых 26 вошли в итоговый обзор. Основным методом терапии проявлений климактерического синдрома является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Одним из альтернативных методов контроля его симптомов является использование ФЭ – в первую очередь изофлавонов, лигнанов и куместанов. Активные метаболиты ФЭ вырабатываются при участии кишечной микрофлоры, состав которой отличается у разных групп женщин, что может определять различие в эффективности. Учитывая разнонаправленный характер результатов исследований, а также большое количество работ низкого качества, пока невозможно сделать окончательное заключение об эффективности БАД на основе ФЭ в отношении снижения частоты и выраженности приливов, ночной потливости, нарушения когнитивных функций и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение. Очевидно, что ученые пока не могут прийти к единому мнению об их эффективности и безопасности. Вероятно, более перспективными средствами для контроля симптомов климактерического синдрома представляются БАД, содержащие изофлавоны красного клевера и сои в максимально эффективной концентрации. Учитывая свободный доступ потребителей к таким средствам, к ним должны предъявляться высокие требования по безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Климактерический синдром, менопауза, менопаузальная гормональная терапия, приливы, фитоэстрогены, фармацевтическое консультирование.

Статья поступила: 09.12.2019 г.; **в доработанном виде:** 25.03.2020 г.; **принята к печати:** 01.06.2020 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Чернявская М. А., Наркевич И. А. Биологические эффекты фитоэстрогенов: клиническая эффективность и перспективы применения в терапии проявлений климактерического синдрома. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 164–169. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.020.

Biological effects of phytoestrogens: clinical effectiveness and potential application in the treatment of climacteric syndrome

Chernyavskaya M. A., Narkevich I. A.

Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University (14 Prof. Popova Str., Saint-Petersburg 197376, Russia)

Corresponding author: *Mariya A. Chernyavskaya, e-mail: mariya.chernyavskaya@pharminnotech.com*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

SUMMARY

Aim. To review scientific publications on clinical effectiveness and potential application of phytoestrogens (PE) in the treatment of climacteric syndrome.

Materials and methods. The PRISMA approach was used. The systematic search was performed in three electronic scientific databases: Cochrane library, PubMed/MEDLINE, and eLIBRARY.ru. The publications were also manually searched for in the reference lists of the relevant articles.

Results. The filters were used to select 79 publications; 26 of them were included in the final review. The main method of treatment for the manifestations of the climacteric syndrome is menopausal hormonal therapy (MHT). One of the alternative methods for the control of its symptoms is the application of phytoestrogens (PE), primarily, isoflavones, lignans, and coumestans. Active metabolites of PE are expressed under the influence of gut microflora that is different in various groups of women, which can determine the differences in the effectiveness. Taking into account multidirectional character of the studies as well as numerous publications of low quality, it is still impossible to come to the final conclusion on the effectiveness of PE-containing food supplements (FS) when it comes to a decrease in the occurrence rate and expression of such symptoms as hot flushes, night sweats, and cognitive deterioration. The conclusions on the prevention of cardio-vascular diseases are not definite either.

Conclusions. The review showed that scientists could not come to the conclusion on the effectiveness and safety of PE-containing FS. Probably, the most prospective means of the control of climacteric syndrome are FS that contain isoflavones of red clover and soy in the maximum effective concentration. Considering free access to such FS on the market, they must meet high safety requirements.

KEY WORDS

Climacteric syndrome, menopause, menopausal hormone therapy, hot flushes, phytoestrogens, pharmaceutical consultancy.

Received: 09.12.2019; **in the revised form:** 25.03.2020; **accepted:** 01.06.2020.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

The authors contributed equally to this article.

For citation

Chernyavskaya M. A., Narkevich I. A. Biological effects of phytoestrogens: clinical effectiveness and potential application in the treatment of climacteric syndrome. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (2): 164–169 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.020.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлено более 20 наименований БАД российского и иностранного производства, содержащих фитоэстрогены (ФЭ), которые применяются для контроля проявлений климактерического синдрома. По данным маркетингового агентства DSM Group, специализирующегося на исследованиях фармацевтического рынка, стабильный прирост продаж с 2015 по 2019 г. в упаковках демонстрируют БАД, содержащие в своем составе только изофлавоны клевера, либо соевые изофлавоны в сочетании с изофлавонами клевера. БАД, содержащие в качестве основного компонента для контроля вазомоторных симптомов климакса только изофлавоны сои, демонстрируют отрицательную динамику продаж в указанный период [1]. В связи с этим для оценки перспектив использования различных видов ФЭ был проведен анализ публикаций о биологических эффектах ФЭ с 2010 по 2020 г.

Цель – анализ современных литературных данных о биологических эффектах различных видов ФЭ, применяемых для контроля проявлений климактерического синдрома, их эффективности и безопасности. Также необходимо проанализировать последние данные о возможных ограничениях к применению ФЭ у женщин с хроническими заболеваниями. Это позволит обосновать предпочтения потребителей в использовании тех или иных видов ФЭ с точки зрения их биологических эффектов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Проведен систематический поиск научных публикаций по оценке биологических эффектов, эффективности и безопасности ФЭ, применяемых при климактерическом синдроме. Поиск осуществлялся в следующих международных научных базах данных (МНБД): Кокрановская библиотека (http://www.cochranelibrary.com/), PubMed/MEDLINE (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) и электронная библиотека eLIBRARY.ru (http://elibrary.ru/). Также ручной поиск проводился в библиографических списках релевантных публикаций. Временной диапазон поиска – 2010–2020 гг. Дата последнего обращения – 24 марта 2020 г. Поиск осуществлялся по ключевым словам и их сочетаниям: «soy phytoestrogens», «phytoestrogens», «genistein», «daidzein», «equol», «soy isoflavones», «isoflavones», «red clover», «фитоэстрогены», «изофлавоны», «генистеин», «дайдзеин». По итогам проведенного поиска было найдено 1736 первоисточников.

Были применены следующие фильтры: клиническое исследование (КИ), рандомизированное клиническое исследование (РКИ), метаанализ, систематический обзор (clinical trial, randomized clinical trial, meta-analysis, systematic review). Языки публикаций: английский и русский.

Применялись следующие критерии исключения: 1) дублирующие публикации; 2) исследования, содержащие данные, не подходящие для использования (неполнотекстовые публикации); 3) обзоры исследований низкого качества (работы с некорректно сформулированными задачами).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

С учетом использованных фильтров отобрано 79 публикаций, из которых 26 вошли в итоговый обзор.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) аналогами половых стероидов, назначенная в окно терапевтических возможно-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

стей, а именно в первые 5-10 лет с момента наступления менопаузы, является наиболее эффективным методом терапии проявлений климактерического синдрома, особенно вазомоторных симптомов. Это доказано многочисленными российскими и зарубежными клиническими исследованиями [2–5]. Тем не менее частота применения МГТ неуклонно снижается не только в США и Европе, где она традиционно находилась на высоком уровне – около 50%, но и в России. Только 0,2% российских женщин, имеющих показания к МГТ, принимают препараты этой группы [5]. Снижение использования МГТ за рубежом связано прежде всего с данными масштабного многолетнего исследования WHI (Womens Health Initiative), опубликованного в 2002 г. В результате исследования было показано, что риски от использования МГТ превышают пользу данного вида терапии. Особенно это касается женщин, начавших использование МГТ в возрасте старше 60 лет либо через 10 лет после начала менопаузы. Несмотря на то, что позднее учеными была установлена зависимость частоты возникновения ИБС, как одного из возможных рисков МГТ, от возраста пациентки, результаты исследования оказали негативное влияние на рынок препаратов МГТ в Европе, США и др. странах. Значительно снизилось количество первых назначений МГТ с целью профилактики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. На отказ от продолжения приема уже назначенных препаратов существенное влияние оказали средства массовой информации и медицинские специалисты. По результатам исследования было рекомендовано использовать МГТ в минимально возможных дозах и короткими курсами. Возраст пациенток должен быть менее 60 лет [6–8].

В настоящее время известно несколько классов веществ, которые, не являясь стероидными гормонами, могут действовать как слабые эстрогены и антиэстрогены. Это в первую очередь изофлавоны, лигнаны и куместаны. К ФЭ относят также и микоэстрогены, продуцируемые грибами – паразитами растений. Характерной особенностью всех перечисленных веществ является их сходство с 17β-эстрадиолом [9].

Механизм действия гормонов заключается в связывании с рецепторами на поверхности клеток. Аналогичным образом действуют и молекулы ФЭ. По глубине воздействия ФЭ заметно уступают эндогенным женским стероидам, но при этом оказывают балансирующее действие как при гипо- так и при гиперэстрогенизме, то есть обладают модулирующим эффектом [9].

Применение БАД на основе ФЭ связано с устойчивым мнением пациентов и медицинских специалистов об их безопасности, отсутствии противопоказаний и побочных эффектов. Популярность данного вида контроля проявлений климактерического синдрома обусловила большой интерес к проблеме безопасности и эффективности ФЭ среди российских и зарубежных ученых в течение последних десяти лет.

Одним из факторов, который способствовал широкому применению ФЭ в мире, было наблюдение за течением климактерического периода у азиатских женщин. Ученые отметили, что для жительниц Азии характерно отсутствие ярко-выраженных вазомоторных симптомов климакса предположительно из-за традиционной диеты с высоким содержанием соевых продуктов [10].

По мнению некоторых ученых применение ФЭ у женщин с эстроген-зависимым раком молочной железы, а также у пациенток со склонностью к образованию опухолей молочной железы может быть опасным [11-13]. Другие специалисты, напротив, считают, что генистеин и дайдзеин способны воссоздать нормальный шаблон метилирования ДНК в генах-онкосупрессорах *BRCA1* и *BRCA2* и восстановить их активность у пациенток с выявленным раком молочной железы [14].

В случае наличия у пациента дефицита йода и субклинического гипотиреоза применение изофлавонов сои может нарушить функцию щитовидной железы. Также нет убедительных данных о положительном влиянии ФЭ на когнитивные функции и на способности предотвращать развитие сердечно-сосудистых заболеваний [11].

В растениях изофлавоны представлены в виде агликонов или бета-гликозидов, которые, абсорбируясь в кишечнике, попадают в кровь в виде агликонов или конъюгатов глюкуроновой кислоты. Метилированные изофлавоноиды, содержащиеся в клевере и других бобовых, подвергаются деметилированию под воздействием кишечной микрофлоры организма, превращаясь в активные метаболиты. Кишечная микрофлора, по мнению ученых, играет ключевую роль в активности ФЭ [15–16]. Только 50% азиатских женщин имеют специфическую кишечную микрофлору, способствующую превращению дайдзеина в эквол, доля среди женщин других национальностей – всего 25% [17].

Эквол обладает более выраженной эстрогеннной активностью, чем другие изофлавоны и их метаболиты [18]. Женщины, в организме которых ФЭ превращаются в эквол, отмечают значительное снижение симптомов климакса. Причем более выраженный эффект в отношении вазомоторных симптомов наблюдался у женщин с высокой частотой приливов жара в анамнезе [19–20]. Кроме того, эквол обладает мощным антиоксидантным действием. Известно, что антиоксиданты играют важную роль в предотвращении развития хронических заболеваний, в т.ч. онкологии [21].

На количество ФЭ в растениях непосредственное влияние оказывают условия произрастания, сбора и хранения растительного сырья [19].

Одним из перспективных ФЭ в настоящее время представляется ресвератрол. Доказано, что при низкой токсичности ресвератрол обладает мощными антиоксидантыми свойствами, влияя на различные стадии канцерогенеза [22–23].

При использовании обогащенных продуктов, содержащих ФЭ, невозможно точно определить количество поступающих в организм ФЭ. Поэтому в настоящее время более целесообразно применение БАД, содержащих ФЭ в определенной дозировке [24]. Причем большинство современных средств содержит, помимо эстрогенного компонента, растительные экстракты с прогестагенной активностью, а также витамины, минералы и аминокислоты. Нередко в составе средств с ФЭ дополнительно присутствуют витамины группы В и фолиевая кислота – важные кофакторы для ферментов, участвующих в конъюгировании и метилировании эстрогенов. Витамины Е и С, обладающие антиоксидантной активностью, также присутствуют в большинстве БАД для коррекции симптомов климактерического синдрома [25–26].

Результаты кокрановского обзора, включающего 43 РКИ (4364 участника), позволили ученым сделать вывод о том, что пока невозможно дать окончательное заключение об эффективности БАД на основе ФЭ для снижения частоты и выраженности приливов, а также ночной потливости. Также необходимо дальнейшее изучение зависимости эффективности применения генистеина от его концентрации. Не было отмечено увеличения пролиферации (эстрогенный эффект) на фоне приема ФЭ продолжительностью до двух лет [27].

Средства с ФЭ для контроля проявлений КС на российском рынке представлены БАД (**табл. 1**) отечественного и иностранного производства [28]. Лидерами рынка среди данной группы БАД являются фитокомплексы на основе изовлафонов сои и красного клевера [1]. Основная форма выпуска – капсулы и таблетки. Большинство БАД представляют собой комбинацию ФЭ с витаминами, минералами и растительными экстрактами, обладающими дополнительными эффектами, например, успокаивающим, антиоксидантным, антипролиферативным и др. Особое внимание уделяется профилактике остеопороза посредством включения в БАД соединений кальция, витамина Д3, бора.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 1. Биологически активные добавки с фитоэстрогенами для коррекции симптомов менопаузы, представленные на фармацевтическом рынке России.

Table 1. Biologically active additives with phytoestrogens for the correction of the symptoms of climacteric syndrome presented on the Russian pharmaceutic market.

Наименование и количество в упаковке / Name and №	Страна происхождения / Country of origin	Содержание фитоэстрогенов / Content of phytoestrogens	Форма выпуска / Pharmaceutical form	Режим дозирования / Dosing	Цена, руб. (по данным Apteka.ru на 16.12.19 г) / Price, rub (data from Apteka.ru dated 16.12.19)
Lady's formula Менопауза День – Ночь №60 / Lady's formula Menopausa Day – Night №60	США / USA	50 мг красный клевер / 50 mg of red clover	Таблетки / Tablets	По 1 таблетке 2 раза в день / 1 tablet BID	715
Lady's formula Менопауза. Усиленная формула №30 / Lady's formula Menopausa. Enforced formula №30	США / USA	30 мг клевер луговой, 30 мг цимицифуга ветвистая / 30 mg of meadow clover, 30 mg of cimicifuga racemosa	Таблетки / Tablets	По 1 таблетке в день / 1 tablet OD	724
Bonisun №24	Россия / Russia	Экстракт изофлавонов сои Solgen, изофлавоны дайдзеин, генистеин, глицитеин – 58% / Soy isoflavons extract Solgen, isoflavons daidzen, genistein, glycitein – 58%	Капсулы / Capsules	По 1 капсуле в день / 1 capsule OD	390
Doppel herz aktiv Менопауза №30 / Doppel herz aktiv Menopausa. №30	Германия / Germany	50 мг изофлавоны сои / 50 mg of soy isoflavones	Таблетки / Tablets	По 1 таблетке в день / 1 Tablet OD	442
Иноклим №30 / Inoklim №30	Франция / France	Соевый экстракт с минимум 40% содержанием изофлавонов Novasoy 100 мг / Soy extract with minimum 40% of isoflavones Novasoy 100 mg	Капсулы / Capsules	По 1–2 капсуле в день / 1–2 capsules OD	794
Компливит Кальций Д3 Голд №30 / Complivit D3 Gold №30	Россия / Russia	30 мг генистеина Geni Vida / 30 mg of genistein Geni Vida	Таблетки / Tablets	По 1 таблетке в день / 1 tablet OD	428
Лигнариус №30 / Lignarius №30	Швеция / Sweden	30 мг лигнаны / 30 mg of lignans	Капсулы / Capsules	По 1 капсуле в день / 1 capsule OD	1426
Menopace plus №28 / Menopace plus №28	Великобритания / Great Britain	100 мг экстракта изофлавонов сои / 100 mg of soy isoflavone extract	Капсулы / Capsules	По 1 капсуле и 1 таблетке в сутки / 1 capsule and tablet OD	1038
Менорил №30 / Menpril №30	Россия / Russia	30 мг генистеин / 30 mg of genistein	Капсулы / Capsules	По 1 капсуле 1–3 раза в день / 1 capsule and tablet TID	364
Менсе №40 / Mense №40	Россия / Russia	25 мг изофлавоны сои / 25 mg of soy isoflavones	Капсулы / Capsules	По 1 капсуле 1–2 раза в день / 1 capsule OD or BID	370
Solgar Herbal female complex№50 / Solgar Herbal female complex №50	США / USA	Экстракт семян соевых изофлавонов Glycinemax 100 мг / Soy isoflavones extract Glycinemax 100 mg	Капсулы / Capsules	По 1-2 капсуле в день / 1–2 capsules OD	1532
Феминал №30 / Feminal №30	Хорватия / Croatia	100 мг сухого экстракта красного клевера, 40 мг чистых изофлавонов / 100 mg of red clover dry extract, 40 mg of clear isoflavones	Капсулы / Capsules	По 1 капсуле в день / 1 capsule OD	595
Фемо-Клим №60 / Femo-Clim №60	Россия / Russia	25 мг травы клевера красного / 25mg of red clover grass	Таблетки / Tablets	По 2 таблетки 2 раза в день / 2 tablets BID	350

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 1. Окончание.

Table 1. Ending.

Флавиа Ночь №30 / Flavia Night №30	Испания / Spain	54,4 мг изофлавоны сои / 54.4 mg of soy isoflavones	Капсулы / Capsules	По 1 капсуле в день / 1 capsule OD	393
Happy clim (Хепиклим) №30 / Happy clim №30	Польша / Poland	20 мг изофлавоны сои / 20 mg of soy isoflavones	Таблетки / Tablets	По 2 таблетки в день / 2 tablets OD	452
Эстровэл №30 / Estrowell №30	Россия / Russia	25 мг изофлавоны сои / 25mg of soy isoflavones	Капсулы / Capsules	По 1-2 капсуле в день / 1–2 capsules OD	449

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Анализ современных российских и международных литературных данных о биологических эффектах ФЭ показал, что ученые пока не могут прийти к единому мнению об их эффективности и безопасности. Вероятно, с учетом данных о продажах, более перспективными средствами для контроля симптомов климактерического синдрома представляются БАД, содержащие изофлавоны красного клевера и сои в максимально эффективной концентрации. При этом, учитывая свободный доступ потребителей к таким БАД, к ним должны предъявляться высокие требования по безопасности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Розничный аудит DSM.ru [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.dsm.ru/. Дата обращения: 24 марта 2020 г.
2. Baber R.J., Panay N., Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19 (2): 109–150.
3. Hodis H.N., Collins P., Mock W.J., et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric.* 2012; 12: 217–28.
4. Schierbeck L.L., Rejnmark L., Tofteng C.L., et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ.* 2012; 345: e6409.
5. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе. Практическое пособие для врачей. СПб. 2011; 5–6, 35–37.
6. Chester R.C., Kling J.M., Manson J.E. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol.* 2018; 41 (2): 247–252. DOI: https://doi.org/10.1002/clc.22891.
7. Pines A. Women's Health Initiative and rate of hormone use: a study that impacted a whole generation. *Menopause.* 2018; 25 (6): 586–588. DOI: https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001071.
8. Crawford S.L., Crandall C.J., Derby C.A., et al. Menopausal hormone therapy trends before versus after 2002: impact of the Women's Health Initiative Study Results. *Menopause.* 2018; 26 (6): 588–597. DOI: https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001282.
9. Юренева С.В., Ильина Л.М. Эффективность и безопасность альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов в свете последних доказательных данных. *Медицинский совет.* 2015; 20: 19–14.
10. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Лечение климактерических расстройств в менопаузе. *Российский медицинский журнал.* 2018; 5 (I): 40–37.
11. Rietjens IMCM, Louisse J., Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017; 174 (11): 1263–1280. DOI: 10.1111/bph.13622.
12. Jargin S.V. Soy and phytoestrogens: possible side effects. *Ger Med Sci.* 2014; 12: Doc18. DOI: https://doi.org/10.3205/000203.
13. Bilal I., Chowdhury A., Davidson J., Whitehead S. Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. *World J Clin Oncol.* 2014; 5 (4): 705–712. DOI: https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.705.
14. Смирнова Т.В., Бриль Ю.А. Фитоэстрогены и онкопрофилактика. Протективное действие изофлавонов на молочную железу. Информационный бюллетень. *Status Praesen.* 2016; 1–13.
15. Kolátorová L., Lapčík O., Stárka L. Phytoestrogens and the intestinal microbiome. *Physiol Res.* 2018; 67 (Suppl 3): S401–S408. DOI: https://doi.org/10.33549/physiolres.934022.
16. Landete J.M., Gaya P., Rodríguez E., et al. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 5939818. DOI: https://doi.org/10.1155/2017/5939818.
17. Choi E.J., Kim G.H. The antioxidant activity of daidzein metabolites, Odesmethylangolensin and equol, in HepG2 cells. *Mol Med Rep.* 2014; 9 (1): 328–332. DOI: https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1752.
18. Wei X.J., Wu J., Ni Y.D., Lu L.Z., Zhao R.Q. Antioxidant effect of a phytoestrogen equol on cultured muscle cells of embryonic broilers. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2011; 47 (10): 735–741. DOI: https://doi.org/10.1007/s11626-011-9464-x.
19. Mayo B., Vázquez L., Flórez A.B. Equol: A Bacterial Metabolite from The Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. *Nutrients.* 2019; 11 (9): 2231. DOI: https://doi.org/10.3390/nu11092231.
20. Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. soflavones. *Molecules.* 2019; 24 (6): 1076. Published 2019 Mar 19. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules24061076.
21. Alfa H.H., Arroo R.R.J. Over 3 decades of research on dietary flavonoid antioxidants and cancer prevention: What have we achieved? *Phytochem Rev.* 2019; 18: 989–1004. DOI: https://doi.org/10.1007/s11101-019-09632-0.
22. Ko J.H., Sethi G., Um J.Y., et al. The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (12): 2589. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18122589.
23. Dull A.M., Moga M.A., Dimienescu O.G., Sechel G., Burtea V., Anastasiu C.V. Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Molecules.* 2019; 24 (4): 667. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules24040667.
24. Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. Информационный бюллетень. *Status Praesens.* 2014; 12–14.
25. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Юдина Т.А. Современная негормональная коррекция менопаузальных нарушений. *Медицинский совет.* 2016; 12: 105–102.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

26. Ших Е. В., Гребенщикова Л. Ю. Рациональная дотация микронутриентов как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом. *Медицинский совет*. 2017; 13: 171–166.

27. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H., Eden J., Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 12. Art. No.: CD001395. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD001395.pub4.

28. Apteka.ru. [Электронный ресурс]. URL: https://apteka.ru/. Дата обращения: 16.12.2019.

REFERENCES:

1. Retail audit DSM.ru [Elektronnyi resurs]. URL: http.//www.dsm.ru/. Accessed: 24 marta 2020 g.

2. Baber R. J., Panay N., Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109–150.

3. Hodis H. N., Collins P., Mock W. J., et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric*. 2012; 12: 217–28.

4. Schierbeck L. L., Rejnmark L., Tofteng C. L., et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ*. 2012; 345: e6409.

5. Tarasova M. A., Yarmolinskaya M. I. The principles of individual choice of hormone replacement therapy in peri- and postmenopausal women. Practical guide for doctors. SPb. 2011; 5–6, 35–37 (in Russ).

6. Chester R. C., Kling J. M., Manson J. E. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol*. 2018; 41 (2): 247–252. DOI: https://doi.org/10.1002/clc.22891.

7. Pines A. Women's Health Initiative and rate of hormone use: a study that impacted a whole generation. *Menopause*. 2018; 25 (6): 586–588. DOI: https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001071.

8. Crawford S. L., Crandall C. J., Derby C. A., et al. Menopausal hormone therapy trends before versus after 2002: impact of the Women's Health Initiative Study Results. *Menopause*. 2018; 26 (6): 588–597. DOI: https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001282.

9. Yureneva S. V., Il'ina L. M. The efficacy and safety of alternative treatments for menopausal symptoms in the light of recent evidence. *Meditsinskii sovet*. 2015; 20: 19–14 (in Russ).

10. Radzinskii V. E., Ordiyants I. M. Treatment of menopausal menopause. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2018; 5 (I): 40–37 (in Russ).

11. Rietjens IMCM, Louisse J., Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*. 2017; 174 (11): 1263–1280. DOI: https://doi.org/10.1111/bph.13622.

12. Jargin S. V. Soy and phytoestrogens: possible side effects. *Ger Med Sci*. 2014; 12: Doc18. DOI: https://doi.org/10.3205/000203.

13. Bilal I., Chowdhury A., Davidson J., Whitehead S. Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. *World J Clin Oncol*. 2014; 5 (4): 705–712. DOI: https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.705.

14. Smirnova T. V., Bril' Yu. A. Phytoestrogens and cancer prevention. The protective effect of isoflavones on the mammary gland. News bulletin. *Status Praesen*. 2016; 1–13 (in Russ).

15. Kolátorová L., Lapčík O., Stárka L. Phytoestrogens and the intestinal microbiome. *Physiol Res*. 2018; 67 (Suppl 3): S401–S408. DOI: https://doi.org/10.33549/physiolres.934022.

16. Landete J. M., Gaya P., Rodríguez E., et al. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 5939818. DOI: https://doi.org/10.1155/2017/5939818.

17. Choi E. J., Kim G. H. The antioxidant activity of daidzein metabolites, O desmethylangolensin and equol, in HepG2 cells. *Mol Med Rep*. 2014; 9 (1): 328–332. DOI: https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1752.

18. Wei X. J., Wu J., Ni Y. D., Lu L. Z., Zhao R. Q. Antioxidant effect of a phytoestrogen equol on cultured muscle cells of embryonic broilers. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2011; 47 (10): 735–741. DOI: https://doi.org/10.1007/s11626-011-9464-x.

19. Mayo B., Vázquez L., Flórez A. B. Equol: A Bacterial Metabolite from The Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. *Nutrients*. 2019; 11 (9): 2231.DOI: https://doi.org/10.3390/nu11092231.

20. Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules*. 2019; 24 (6): 1076. DOI: 10.3390/molecules24061076.

21. Alfa H. H., Arroo R. R.J. Over 3 decades of research on dietary flavonoid antioxidants and cancer prevention: What have we achieved? *Phytochem Rev*. 2019; 18: 989–1004. DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11101-019-09632-0.

22. Ko J. H., Sethi G., Um J. Y., et al. The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (12): 2589. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18122589.

23. Dull A. M., Moga M. A., Dimienescu O. G., Sechel G., Burtea V., Anastasiu C. V.. Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Molecules*. 2019; 24 (4): 667. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules24040667.

24. Khamoshina M. B., Bril' Yu. A. Menopausal disorders: the variability of therapeutic approaches. *News bulletin. Status Praesens*. 2014; 12–14 (in Russ).

25. Tikhomirov A. L., Kazenashev V. V., Yudina T. A. Modern non-hormonal correction of menopausal disorders. *Meditsinskii sovet*. 2016; 12: 105–102 (in Russ).

26. Shikh E. V., Grebenshchikova L. Yu. Rational subsidization of micronutrients as a way to improve the quality of life in patients with menopausal syndrome. *Meditsinskii sovet*. 2017; 13: 171–166.

27. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H., Eden J., Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 12. Art. No.: CD001395. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD001395.pub4.

28. Apteka.ru. [Elektronnyi resurs]. URL: https://apteka.ru/. Accessed: 16.12.2019.

Сведения об авторах:

Чернявская Мария Александровна – аспирант кафедры управления и экономики фармации, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4532-5701. E-mail: mariya.chernyavskaya@pharminnotech.com.

Наркевич Игорь Анатольевич – д. фарм. н., профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5483-6626.

About the authors:

Maria A. Chernyavskaya – graduate student of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4532-5701. E-mail: mariya.chernyavskaya@pharminnotech.com.

Igor A. Narkevich – Dr Sci (Pharmaceutical Sciences), Professor, Rector & Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5483-6626.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. **Не предназначено для использования в коммерческих целях.**
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; **эл. почта**: info@irbis-1.ru.