

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ МЕНОПАУЗАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ: ФІТОЕСТРОГЕНИ (огляд літератури)*

Зайченко Г. В.¹, Карпенко Н. О.², Стрига О. А.¹, Сініцина О. С.³

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна;

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

³ Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна
anna.zajchenko@gmail.com

У нашому попередньому повідомленні висвітлено аспекти важливої медичної та соціальної проблеми розладів жіночого здоров'я, пов'язаних з гіпоестрогенними станами, які відмічаються у значній частині жіночого населення всього світу. Демографічні зміни, що пов'язані зі старінням населення, збільшення пенсійного віку вимагають від системи охорони здоров'я збереження працездатності, соціальної активності жінки. Разом з тим, сучасна популяція жінок близько третини життя проживає в умовах дефіциту статевих гормонів, що відбивається на стані здоров'я та якості життя. На теперішній час замісна гормональна терапія (ЗГТ) є найбільш ефективним заходом для усунення більшості проявів дефіциту естрогенів різної етіології. Однак тривала гормональна терапія може привести до розвитку серйозних ускладнень [1], серед яких підвищення ризику інсультів, інфарктів, тромбозів,

а також пухлин статевих органів і молочної залози [2, 3]. Окрім того, важливим є фактор часу, тому що відомо, що ЗГТ більш ефективна на ранніх термінах природної менопаузи, під час відкритого «терапевтичного вікна». Поза цим періодом призначення ЗГТ багаторазово підвищує ймовірність небажаних ускладнень, таких як макросудинні катастрофи та онкозахворювання [4, 5]. Через негативне відношення жінок до гормональних лікарських засобів або прагнення до альтернативної фітотерапії, частота призначення ЗГТ у країнах Європи не перевищує 30 %.

Попри довгу історію використання естрогенвмісних препаратів для лікування симптомів менопаузи, накопичення клінічних даних щодо їх ефективності, питання безпеки, зокрема за умов довготривалого використання, залишаються не до кінця вирішеною проблемою сучасної медицини [6]. Це обґрунтовує необхідність пошу-

* Автори гарантують відповідальність за об'єктивність опублікованої інформації.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 10.09.2018.

ку більш досконалих методів лікування та розробки нових ефективних і безпечних лікарських засобів для корекції розладів, пов'язаних з гіпоестрогенними станами.

З огляду на це важливою задачею сучасної фармацевтичної науки є дослідження сполук синтетичного і природного походження, які здатні доповнити або стати адекватною заміною ЗГТ, поєднуючи в собі ефективність гормональних препаратів, мінімум побічних ефектів та високу тропність до органів-мішеней. Даним критеріям певною мірою відповідають фітоестрогени (ФЕ), які відносяться до флавоноїдів, однак на ринку України вони представлені обмеженим асортиментом, а у вигляді вагінальних лікарських форм і зовсім відсутні.

Флавоноїди — природні поліфенольні сполуки рослинного походження [7]. На теперішній час відомо понад 8000 флавоноїдів, які в залежності від структури гетероциклічного кільця С розділяються на класи флавонолів, флавонів, катехинів, флаванонів, антоціанів та ізофлавононів, які вважають основним класом [8]. Структурна схожість деяких флавоноїдів з молекулою естрадіолу (E_2) об'єднала групу ФЕ, які після гідролізу у кишечнику утворюють аглікони зі слабкою естрогенною активністю (формононетин, дейдзеїн, геністеїн, біоканін-А, еквол) [9]. Джерела ФЕ представлені у таблиці. Знайдено, що 1 г соєвого протеїну містить до 1–2 мг ізофлавоноїдів (60 % геністеїну, 30 % дайдзеїну та 10 % ін.). Ці малотоксичні сполуки мають широкий спектр біологічної активності, діючи як слабкі естрогени або антиестрогени. Вони здатні зв'язуватись з рецепторами естрогенів (ER), причому більшість ФЕ ма-

ють більшу афінність до ER β , чим пояснюють відмінності естрогеноподібного ефекту у порівнянні з естрадіолом (E_2) [10].

На теперішній час існує великий масив, іноді суперечливих даних про вплив ФЕ на репродуктивну функцію осіб обох статей на різних рівнях регуляції [11–14]. При надмірному надходженні ФЕ з харчовими продуктами відмічено негативні зміни вмісту гонадотропних та статевих гормонів [15–17], їх патерну під час статевого циклу у самок [18], інгібування активності ароматази [11], порушення сперматогенезу та овогенезу, зміни статевої поведінки [19], подовшення тривалості менструального циклу, зменшення плідності [20]. Однак існують докази позитивного впливу ФЕ на здоров'я завдяки антиоксидантним властивостям [21], здатності зменшувати ризик розвитку пухлин через антиангіогенну та антипроліферативну активність [22]. Вважають, що під час функціонування власних гонад ФЕ діють як антиестрогени, конкурентно займаючи відповідні рецепторні місця. Цим вони послаблюють дію більш активних ендогенних естрогенів, що запобігає розвитку естроген-опосередкованих захворювань [11].

Також існує багато доказів позитивного впливу ФЕ на організм при естрогеновій недостатності — віковій або штучній. Показано, що застосування ФЕ зменшує інтенсивність менопаузальних розладів, таких як приливи, кардіопатії, остеопороз, проатерогенні зміни ліпідного профілю крові [23], позитивно впливають на артеріальний тиск, функцію ендотелію, когнітивні характеристики [24], стан шкіри, та таке інше, хоча за ефективністю поступаються гормонам [25].

Таблиця

**Деякі джерела надходження похідних глікозидів —
фітоестрогенів до організму**

Клас фітоестрогенів	Джерело надходження
Ізофлавоноїди (гетероциклічні феноли)	Соє, червона конюшина, циміцифуга
Лігнани (діфеноли)	Поверхневий шар зернових, насіння льону, горіхи, ягоди, фрукти, овочі
Куместани (куместрол)	Соєві боби, люцерна
Пренілові феноли (8-пренілнаренгенін)	Хміль

На основі природних ФЕ створено декілька алопатичних, гомеопатичних та дієтичних добавок (Мастодинон, Клімадинон, Циклодинон, Іноклім, Клімаксан, Ременс, Естровел, Фемікапс, Онагрис та ін). До складу Клімадинону входить екстракт циміцифуги, який зв'язується з ER у лімбіко-ретикулярному комплексі. Препарат нормалізує синтез та обмін серотоніну, норадреналіну, дофаміну, підвищує рівень ендорфінів, нормалізує активність центру терморегуляції. За даними Балан В. Е. та Зайдієвої Я. З. (2000), ефективність препарату об'єктивно досягала 62,5 %, суб'єктивно — 85 %. У пацієнток з клімактеричним синдромом (КС) різного генезу по закінченні терапії знижувався рівень холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зростав рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), знижувався індекс атерогенності. При лікуванні КС різного ступеня важкості виявили найбільшу ефективність при КС легкої та середньої важкості відносно таких симптомів як головний біль, інсомнія, дратівливість, приливи жару [26]. Повідомляють про підвищення ефективності лікування Клімадиноном при додатковому призначенні препаратів магнію [27], а також про відсутність небажаних ускладнень.

Препарат Менорил (синтетичний геністеїн — 30 мг; ресвератрол — 30 мг; вітамін K_1 — 0,12 мг; вітамін D_3 — 0,01 мг) є дієтичною добавкою для полегшення симптомів КС. Важкість КС оцінювали за модифікованим менопаузальним індексом (ММІ), який враховував характер нейровегетативного реагування, ендокринні, метаболічні, психоемоційні розлади. Тривале, до 6 міс. вживання Менорилу приводило до майже 6-кратного зниження ММІ, зменшення вегетативних розладів, покращення самопочуття [28]

Застосування Інокліму, що містить 40 мг ізофлавононів сої, у жінок з вазомоторними та емоційно-вегетативними симптомами КС дозволило зменшити вираженість цих розладів, покращити самопочуття, зменшити частоту епізодів депресії, тривоги або страху, що відбувалося на фоні антиатерогенних змін ліпідів крові, що вважають важливим чинником запобігання серцево-

судинних розладів у постменопаузальному періоді [29]. Повідомляють, що більш виразний позитивний вплив Інокліму відмічався у жінок з природною менопаузою у порівнянні з жінками після операції і штучної менопаузи [30].

При лікуванні Естровелом, що містить екстракти циміцифуги, сої, кореню дикого ямсу, листя кропиви, індол-3-карбінол, бор, вітаміни Е, B_6 , фолієву кислоту, амінокислоти D, L-фенілаланін, 5-гідрокситриптофан, також відмічають усунення нейровегетативних та психоемоційних розладів при КС легкої та середньої важкості [31].

Специфічна активність препарату Онагрис пов'язана з естрогеноподібною дією похідних ізофлавоноїдів сої (геністеїн, даїдзеїн). У результаті лікування Онагрисом було досягнуто покращення стану ендометрію, відновлення інтенсивності кровотоку у статевих органах, зменшення рН вагінального секрету до 5,4–6,5 та відновлення сексуального здоров'я [32].

Хоча у досліджах на щурах доведена позитивна дія окремих ФЕ на стан кісткової системи, зокрема на проліферацію та диференціацію остеобластів [33], порівнюючи результати клінічного застосування ЗГТ, ФЕ та бісфосфонатів у жінок з естроген залежним остеопорозом (ОП), виявлено, що найменшу ефективність (зменшення втрати кісткової маси) виявляють ФЕ [34].

Тобто, лікарські засоби з ФЕ покращують якість життя жінок з КС, зменшують ризик розвитку пухлин молочної залози, їх можна застосовувати як альтернативну терапію КС при наявності протипоказань до ЗГТ. Крім того, вони нетоксичні, що робить їх ідеальними агентами для тривалого застосування та профілактики пізніх симптомів КС [29].

Ресвератрол (3,5,4-тригідростільбен) — це природний фітоалексин групи рослинних поліфенолів. Ця сполука синтезується в листях винограду у відповідь на інфікування патогенними грибами роду *Botrytis* та ін. і є рослинним антибіотиком, але не є необхідним метаболітом винограду [35]. Ресвератрол існує у вигляді цис- та транс-ізомеру, а в природі частіше перебуває у вигляді глікозидованих форм (рис. 1) [36].

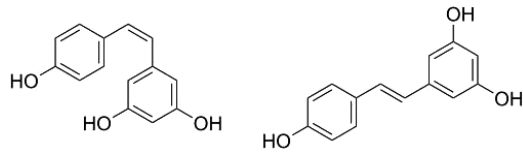


Рис. 1. Структурна формула ресвератролу (цис- та транс-ізомери).

Ресвератрол виявляє естрогеноподібну активність, зв'язуючись з тими ж рецепторами, що й естрадіол (E_2). На відміну від E_2 та диетилстільбестролу, які стимулюють розвиток пухлинного процесу, ресвератрол має цитотоксичну дію завдяки інгібуванню рибонуклеотидредуктази та здатності пригнічувати синтез ДНК. В високих дозах ресвератрол є агоністом рецептора E_2 . Ресвератрол зменшує патологічні прояви дефіциту естрогенів, зокрема приводить до редукції неврологічних симптомів, розладів серцево-судинної системи, гальмує розвиток остеопорозу. При цьому також змінюється стан шкіри і слизової оболонки статевих органів, уповільнюється розвиток атрофічного вульвовагініту [37]. Разом з тим рекомендують вітамінні засоби (препарати вітамінів D, E) та рослинні засоби, в тому числі ресвератрол завдяки його антиоксидантній, антибактеріальній, протизапальній, протипухлинній дії [38].

Фітоестрогенна активність ресвератролу обумовлює його призначення при остеопорозі, при менопаузі. Препарат підвищує кількість остеобластів в кістковій тканині, інтенсифікує остеогенез на фоні зменшення адипоцитів [39]. Ресвератрол виявляє антипроліферативну дію на гіперпластичних процесах, запобігає окисненню ЛПНЩ (антиатерогенна дія), виявляє кардіо- й нейропротекторну і протизапальну види активності. Зменшуючи вегетативні прояви менопаузи, ресвератрол гальмує розвиток процесів старіння [40].

Позитивний ефект ресвератролу при серцево-судинних захворюваннях значною мірою пов'язаний з ендотеліязалежною вазодилатацією, пониженням артеріального тиску, попередженням гіпертрофії міокарду внаслідок зменшення гемодинамічних навантажень. В клінічних дослідженнях встановлено, що при вживанні ресвератролу (дозами 150 мг/добу та вище) знижується

сistolічний артеріальний тиск, а діастолічний — не змінюється [41].

Плейотропні ефекти ресвератролу на серцево-судинну систему також пов'язують з впливом на аденозинмонофосфат активуючу протеїнкіназу, потужною антиоксидантною активністю, здатністю стимулювати утворення оксиду азоту. Встановлено, що ресвератрол відіграє важливу роль у процесах ішемічного прекодиціювання міокарду, що має істотне значення для боротьби з ішемічними процесами, надмірним ПОЛ та ушкодження міокарду шляхом активації сигнального шляху Akt та Bcl-2 [42]. Застосування ресвератролу в експерименті на моделі інфаркту міокарду внаслідок оклюзії лівої передньої низхідної коронарної артерії зменшує розміри інфаркту і поліпшує скорочувальну функцію серця [43].

Ефективність ресвератролу при ішемії пояснюють інгібуванням агрегації тромбоцитів, прекодиціюванням міокарду, впливом на регенерацію тканин в зоні інфаркту [44]. Експериментально показано, що ресвератрол захищає від шкідливого впливу реперфузії міокарду після ішемії, зменшуючи розміри інфаркту та понижуючи аритмію [45, 46].

В досліджах *in vitro* при відтворюванні ішемії-реперфузії ресвератрол статистично знижував апоптоз кардіоміоцитів у порівнянні з контролем. Паралельно виявили пониження експресії генів, які відповідають за утворення кардіоміоцитами *in vitro* мозкового натрійуретичного пептиду, ядерного фактора NF- κ B2, E-селектину, тропоніну та фактору некрозу пухлин-альфа [47].

Певне значення мають дослідження впливу ресвератролу на нервову систему, зокрема його нейропротективні властивості. Встановлено, що лікування ресвератролом приводить до зменшення патологічних проявів та гальмує прогресування таких нейродегенеративних захворювань, як хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона [48, 49]. Експериментально доведено, що ресвератрол прискорює регенерацію нейронів й утворення нових нервових зв'язків в пошкоджених ділянках мозку, відновлює когнітивні здібності у неврологічних хво-

рих. Ресвератрол здатний зв'язувати іони міді, чим, разом з антиоксидантною дією, пояснюється його нейропротекторний ефект, може зменшувати кількість бляшок, що виникають при нейродегенеративних захворюваннях, при цьому у пацієнтів покращуються моторика та когнітивна функція [48].

Ресвератрол виявляє ранозагоювальну, капілярозміцнювальну, протимікробну, протигрибкову, противірусну види фармакологічної дії. Протизапальні властивості ресвератролу демонструє завдяки здатності модифікувати експресію мікросомальної РНК-663 IG пригнічуючи продукцію прозапальних цитокінів [50].

В останні роки увагу дослідників привертають екстракти хмелю (*Humulus lupulus* L.), що виявляють виражену естрогеноподібну активність. Шишки хмелю містять смолисті речовини (15–30 % лупуліну), 0,3–1,0 % ефірної олії, що містить більше 200 компонентів з моно- і сесквітерпенів (мирцен, гумулен, каріофіллен, фарнезен, ліналоол, гераніол, ефіри мурашиної, оцтової, масляної, октілової та нонілової кислот), гіркі речовини — похідні протоціанідинів (2–4 %), флавоноїди (кемпферол, кверцетин, моно- і діглікозиди, органічні кислоти (валеріанову), ефірну олію, алкалоїди, дубильні речовини. У шишках хмелю знайдені також холін, аспарагін, тритерпенові сполуки, вітаміни (рутин, С,

Е, В₁, В₃, В₆, Н і РР). У період формування в шишках міститься 61,2–63,5 мг % (від маси свіжої сировини) аскорбінової кислоти, в тому числі 15,7–27,9 мг % її відновленої форми. У хмелі виявлено 20–70 мг % токоферолів (вітамін Е), в тому числі 10–55 мг % α -токоферолу.

Екстракти хмелю входять до складу кількох лікарських препаратів, які переважно призначені для лікування розладів сну, емоційної сфери, неврозів (Седавіт, Саносан, Ново-пассит, Валоседан), серцево-судинної системи (Валокордин). Уролесан, до складу якого входить до 33 % спиртового екстракту хмелю, має антисептичні властивості, підвищує діурез, підкислює сечу, збільшує виділення сечовини та хлоридів, підсилює жовчоутворення та жовчовиділення, покращує печінковий кровотік.

За даними літератури в екстрактах хмелю знаходиться велика кількість пренілфлаваноїдів, зокрема, 8-пренілнарингенин (8-PN) [51], який з усіх фітоестрогенів виявляє найбільшу активність. Хміль також містить відповідні пренілові феноли: специфічний для хмелю халькон ксантогумол (Xn) та пренілфлавоноїд ізоксантогумол (IX), які можуть діяти як проестрогени (рис. 2) [52]. У наномолярних дозах 8-PN здатний нівелювати симптоми гіпоестрогенемії у тварин: зменшувати температуру тіла в тесті «менопаузальних приливів»

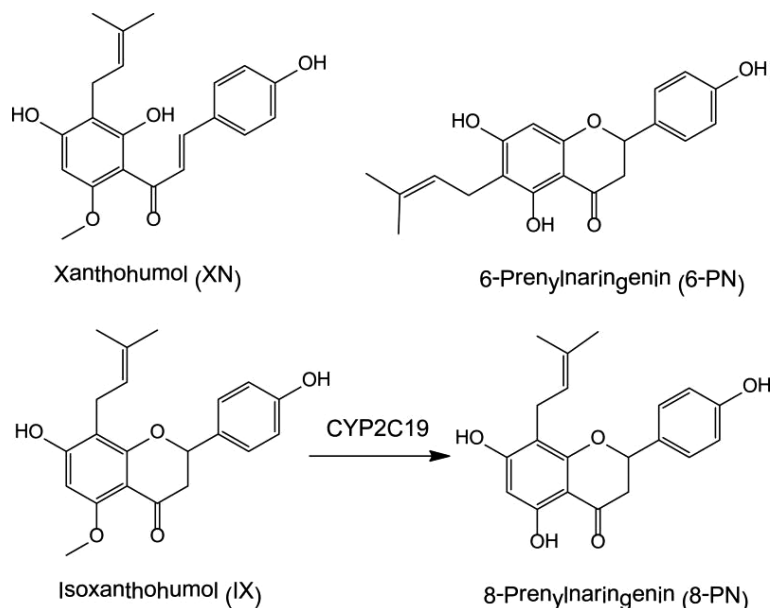


Рис. 2. Хімічна структура пренілових фенолів хмелю з естрогенною та/або проестрогенною активністю [56].

[53], відновлювати гормональний профіль [54], а також захищати тканини матки від гіпоестрогенової дегенерації [55].

Вважають, що естрогенний ефект поліфенолів хмелю за вираженістю ефектів більший, ніж у поліфенолів інших лікарських рослин, зокрема, солодки, і реалізується після зв'язування сполук з ER α [57]. Афінітність 8-PN до цього рецептора у 2–3 рази більша, ніж до ER β , тобто, 8-PN є чистим агоністом ER, першим селективним до ER α фітоестрогеном [58]. Викликає стурбованість те, що у великих дозах 8-PN може викликати небажані ефекти в організмі людини, що потребує необхідних досліджень, а також вирішення питання про додаткове включення прогестинів до складу препаратів з екстрактами хмелю, хоча даних про нешкідливість сполуки або ефективності таких комбінацій недостатньо [59].

На теперішній час розроблено декілька дієтичних добавок, косметичних засобів, лікарських препаратів, що містять екстракт хмелю для терапії менопаузальних розладів. Так, вагінальний зволожувальний крем Gynomunal® (Taurus Pharma, Німеччина). В країнах ЄС набули широкого застосування лікарські засоби Rosaltrof® (Іспанія) та Me Again™ (США), що містять гіалуронову кислоту, ліпосоми, вітамін E і екстракт хмелю. Вони призначаються для короткострокового або тривалого лікування генітоуринальних проявів менопаузи. Клініцисти повідомляють про їх безпечність, ефективність за умов тривалого збереження лікувального ефекту [60]. Фінськими дослідниками розроблено лікарський препарат Меномакс на основі стандартизованого екстракту хмелю Lifenol® для зменшення ознак клімактеричного синдрому — «приливів жару», дратівливості, нічної пітливості [61]. При лікуванні цим препаратом протягом 12 тижнів у дозі 120 мг/добу (зазначена доза екстракту містить 192 мкг 8-PN) відмічено значне зменшення приливів та пітливості впродовж 8 тижнів, навіть при наявності плацебо-ефекту, безпечність для ендометрію та помірно виражена протекторна естрогеноподібна активність відносно стінок піхви. Була підтверджена низька токсичність

екстракту (2500 мг/кг маси тіла у щурів) та відсутність гонадотоксичної та мутагенної дії.

Дослідження 8-PN проводилися як в експериментальних [54], так й в клінічних випробуваннях [56]. В експерименті було виявлено, що 8-PN у дозі 68,4 мг/кг виявляє естрогеноподібний ефект, при цьому у сироватці тварин зменшується вміст ЛГ та ФСТ, не зростає маса тіла. Водночас відмічено зростання маси матки, вмісту пролактину, рівнів транскрипції мРНК рецептора прогестерону, ППФР-I та комплексного білка С3 [54]. При застосуванні 8-PN у високій дозі його ефекти були подібні ефектам E $_2$, включно до індукції поліплоїдії в епітеліальних клітинах. Спостерігали також індукцію секреції з молочних залоз, проліферацію та експресію рецепторів до прогестерону [62]. Отримано експериментальні дані про ефективність екстрактів хмелю щодо лікування «приливів жару», сексуальних розладів, остеопорузу (ОП) [54, 63]. На дорослих оварієктомованих самках щурів [55] та в експериментах *in vitro* [65] було продемонстровано позитивний вплив екстракту хмелю на кісткову тканину. Виявлено також відмінності у дії E $_2$ та 8-PN: при еквіпотенціальному ефекті на щільність кісткової тканини 8-PN не викликав стимулювання зростання маси матки та не сприяв збільшенню висоти епітелію ендометрію. Продемонстрована здатність 8-PN гальмувати втрату кісткової тканини більша, ніж у геністеїну та ресвератролу [66]. Відносна фармакологічна активність сполуки найближча до естрогену і у 70 разів менша, ніж у 17 β -E $_2$ [58].

Активна речовина екстракту хмелю 8-PN також здатна виявляти резорбтивну дію та протективні ефекти з боку органів мішеней. Одноразове введення 750 мг сполуки приводить до зниження концентрації ЛГ (але не ФСТ) у жінок у менопаузальному періоді в середньому на 16,7 % порівняно з плацебо впродовж 24 год. Це надає підстави для висновку, що 8-PN долає гематоенцефалічний бар'єр та впливає на гіпоталамо-гіпофізарну вісь, тобто, здатний регулювати рівень статевих гормонів та регулювати системні прояви менопаузи [56].

При дослідженні фармакокінетики екстракту хмелю у жінок віком 55-68 років у постменопаузальному періоді було встановлено, що при пероральному застосуванні через 24 год вміст статевих гормонів або маркери згортання крові не змінювалися. Максимальна концентрація у сироватці крові пренілових фенолів залежала від дози та рееструвалася між 2 та 7 год, що вказує на повільну абсорбцію, а у сечі та сироватці знайдені ознаки утворення глюкокортикоїдів. Сполуки піддаються ентерогепатичній рециркуляції, на що вказують вторинні піки на 5 год на кривих час-концентрація у сироватці крові. Також в організмі відбувається деметилування IX з утворенням 8-PN та циклізація Xn у IX. Тривалість періоду напівжиття (понад 20 год) пояснюється повільним поглинанням та ентерогепатичною рециркуляцією [52].

Вважають, що 8-PN більш перспективна сполука для створення лікарських засобів негормональної терапії гіпоестрогенових станів, ніж гінестейн сої.

Наведені дані свідчать про перспективність створення лікарських засобів на основі екстрактів хмелю та ресвератролу для профілактики і лікування менопаузальних розладів, як при місцевому, так і пероральному застосуванні. Враховуючи важливість підтримання у піхві слабо кислого рівня рН, збереження вагінального мікробіоценозу, доцільним вважається введення до скла-

ду вагінальних лікарських форм з фітоестрогенами додатково молочної кислоти. Про це свідчить позитивний клінічний досвід застосування монокомпонентних вагінальних супозиторіїв з молочною кислотою «Фемілекс» [67]. За даними дослідників введення до складу таких препаратів аскорбінової кислоти може не тільки сприяти збереженню вагінального біотопу, але й підвищувати вміст естрогенів у тканинах генітального тракту [68]. Наявність антиоксидантних властивостей може бути корисним для відновлення про/антиоксидантного балансу, яке виникає внаслідок дефіциту естрогенів.

На відміну від естрогенвмісних препаратів екстракт хмелю і ресвератрол виявили багатогранність фармакологічної дії в експерименті, клінічну ефективність та сприятливий профіль безпеки, що відкриває перспективи розробки на їх основі препаратів місцевої й системної дії, використання при гіпоестрогенових станах з метою фармакологічної корекції менопаузальних розладів. Відкритими залишаються питання ефективності зазначених фітоестрогенів при ородентальних проявах гіпоестрогенії, впливу на статеву поведінку, стан молочних залоз, безпечності за умов комбінованого введення (топічних та резорбтивних лікарських форм). В зазначених напрямках доцільним продовжити пре-клінічні й клінічні дослідження.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Й натеper пошук нових та вдосконалених існуючих методів лікування, розробка ефективних і безпечних лікарських засобів для корекції розладів, пов'язаних з гіпоестрогеновими станами, залишається актуальною проблемою.

Не до кінця вирішено питання ефективності та безпечності замісної гормональної терапії, особливо з огляду на хронічне використання. Адекватною заміною гормонвмісним препаратам можуть бути

препарати, що містять природні фітоестрогени, зокрема, ресвератрол та 8-преніларенгенін, які відрізняються значною спорідненістю до альфа-рецепторів естрогенів.

Здатність зменшувати патологічні прояви дефіциту естрогенів у різних системах організму, відсутність мітогенної активності, можливість розробки широкого спектру лікарських форм визначають перспективність подальших досліджень у цьому напрямку спеціалістів різного профілю.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Canonico M, et al. *J Thromb Haemostas* 2006; 4 (6): 1259-1265.
2. Vickers MR, et al. *BMJ* 2007; 335 (7613): 239.
3. Makacarija AD, Pshenichnikova EB, Pshenichnikova TB, Bicadze VO. Metabolicheskiy sindrom i trombofilija v akusherstve i ginekologii, *Moskva*, 2006: 231 p.
4. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. *Menopause* 2013; 20: 342-353. doi: 10.1097/GME.0b013e3182843aad.
5. Hodis HN, Mack WJ. *Brain Res* 2011; 1379: 244-252. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.076.
6. Heiss G, et al. *JAMA* 2008; 299 (9): 1036-1045. doi: 10.1001/jama.299.9.1036.
7. Kinoshita T, et al. *J Med Invest* 2005; 52: 291-292.
8. Nijveldt RJ, et al. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 418-425.
9. Botoeva EA. *Bjul Vost-Sibirs nauch centra SO RAMN* 2010; 2: 234-238.
10. Vitale DC, et al. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 38 (1): 15-25.
11. Lephart ED. *Enzyme Res* 2015. doi: 10.1155/2015/594656.
12. Koreneva EM. *Probl Endokryn Patologii'* 2007; 3: 87-95.
13. Nikitin AI. *Problemy Reprodukcii* 2002; 2: 5-15.
14. Wociawek-Potocka I, et al. *Int J Endocrin* 2013; 2013: 15. doi.org/10.1155/2013/650984.
15. Sanderson JT. *Toxicol Sci* 2006; 94 (1): 3-21.
16. Somova EV, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2001; 1: 82-93.
17. Eremenko RF, Maloshtan LN. *Vestn Vitebskogo gos med un-ta* 2014; 13 (5): 118-123.
18. Chystjakova EJe, Somova OV, Karpenko NO. *Visn problem biologii' i medycyny* 2011; 3 (1): 122-124.
19. Gladkova AI, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2009; 4: 85-93.
20. Frye C, et al. *J Neuroendocrinol* 2012; 24 (1): 144-159. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02229.x.
21. Wei H, et al. *Proc Soc Experim Biol Med* 1995; 208 (1): 124-130.
22. Bosviel R, et al. *OMICS* 2012; 16 (5): 235-244. doi: 10.1089/omi.2011.0105.
23. Allen JK, et al. *Menopause* 2007; 14 (1): 106-114.
24. Kritz-Silverstein D, et al. *Menopause* 2003; 10: 196-202.
25. Cassidy A, et al. *Proc Nutr Soc* 2006; 65 (1): 76-92.
26. Egorova TJu. *Zhurn Grodnenskogo gos med un-ta* 2006; 2 (14): 36-38.
27. Serov VN, et al. *Akusherstvo i ginekologija* 2014; 11: 96-101.
28. Shperling NV, Shperling IA, Arutjunjan AA. *Akusherstvo i ginekologija* 2015; 6: 104-109.
29. Prilepskaja VN, Ledina AV. *Akusherstvo i ginekologija* 2011; 7-1: 101-108.
30. Ivanova OV, et al. *Vest Juzhno-Ural'skogo gos un-ta. Serija: Obrazovanie, zdavoohranenie, fizicheskaja kul'tura* 2013; 13 (2): 92-97.
31. Vojchenko NA, et al. *Akusherstvo i ginekologija* 2010; 6: 130-134.
32. Romashhenko OV, Bilogolovskaja VV, Shherbak MA. *Zdorov'e zhenshhiny* 2013; 10: 124-131.
33. Wang J, et al. *Genet Mol Res* 2014; 13: 5055-5063. doi: 10.4238/2014.July.4.21.
34. Weaver CM, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (10): 3798-3805. doi: 10.1210/jc.2009-0332.
35. Baraboj VA. *Biotechnologia Acta* 2009; 2 (2): 67-75.
36. Zajcev GP, Grishin JuV, Mosolkova VE, et al. *Vinogradstvo i vinodelie* 2015; 45: 110-112.
37. Reznichenko NA, Majljan JeA. *Problemy starenija i dolgoletija* 2014; 23 (2): 178-191.
38. Xue YQ, Di JM, Luo Y. et al. *Oxid Med Cell Longev* 2014. doi: 10.1155/2014/765832.
39. Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55 (8): 1177-1185. doi: 10.1002/mnfr.201000616.
40. Zajchenko GV, Gorchakova NO, Stryga OA, Ruban OI. *Bisn probl biologii' i medycyny* 2017; 1 (139): 21-30.
41. Liu Y, Ma W, Zhang P, et al. *Clin Nutr* 2015; 34 (1): 27-34. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.009.
42. Das S, Cordis GA, Maulik N, Das DK. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (1): H328-H335.
43. Chen YR, Yi FF, Li XY, et al. *Cardiovascular drugs and therapy* 2008; 22 (6): 479-485. doi: 10.1007/s10557-008-6141-8.
44. Raj P, Louis XL, Thandapilly SJ. *Life Sci* 2014; 95 (2): 63-71. doi: 10.1016/j.lfs.2013.12.011.
45. Hung LM, Su MJ, Su JK. *Free Radic Biol Med* 2004; 36 (6): 774-781.
46. Shalwala M, Zhu SG, Das A, et al. *PlosOne* 2014; 9 (1): e86977. doi: 10.1371/journal.pone.0086977.
47. Usta E, Mustafi M, Walker T, Ziemer G. *J Cardiovascular Surg* 2011; 52 (3): 399-409.
48. Kumar P, Padi SSV, Naidu PS, Kumar A. *Behav Pharmacol* 2006; 17 (5-6): 485-492.
49. Rocha-Gonzalez HI, Ambriz-Tututi M, Granados-Soto V. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14(2): 234-247. doi: 10.1111/j.1755-5949.2008.00045.x.
50. Latruffe N, Lancon A, Frazzi R. *Ann NY Acad Sci* 2015; 1348 (1): 97-106. doi: 10.1111/nyas.12819.

-
51. Milligan SR, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2249-2252.
52. van Breemen RB, et al. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58 (10): 1962-1969. doi: 10.1002/mnfr.201400245.
53. Bowe J, et al. *J Endocrinol* 2006; 191: 399-405.
54. Christoffel J, Rimoldi G, Wuttke W. *J Endocrinol* 2006; 188: 397-405.
55. Humpel M, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 191 (2): 399-405.
56. Rad M, et al. *Brit J Clin Pharmacol* 2006; 62 (3): 288-296.
57. Hajirahimkhan A, et al. *PLoS ONE* 2013; 8 (7): e67947. doi: 10.1371/journal.pone.0067947.
58. Schaefer O, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84: 359-360.
59. Keiler AM, Zierau O, Kretzschmar G. *Planta Med* 2013; 79 (7): 576-579. doi: 10.1055/s-0032-1328330.
60. Sparavigna A, et al. *Open J Obstet Gynecol* 2013; 3: 395-399. doi: org/10.4236/ojog.2013.34073.
61. Heyerick A, et al. *Maturitas* 2006; 54 (2): 164-175.
62. Rimoldi G, Christoffel J, Wuttke W. *Menopause* 2006; 13: 669-677.
63. Zierau O, et al. *Planta Med* 2002; 68: 449-451.
64. Kretzschmar G, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 118: 1-6. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.08.005.
65. Ming LG, et al. *Cell Prolif* 2012;45: 508-515. doi: 10.1111/j.1365-2184.2012.00844.x.
66. Sehmisch S, et al. *Planta Med* 2008; 74: 794-801. doi: 10.1055/s-2008-1074550.
67. Kira EF, Molchanov OL, Semenova KE. *Akusherstvo i ginekologija* 2014;12: 31-36.
68. Bostanci MS, Zuhail MB, Keskil A. *J Clin Gynecol Obstet* 2012; 1 (4-5): 63-66. doi: http://dx.doi.org/10.4021/jcgo47w.

**ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ
МЕНОПАУЗАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ: ФІТОЕСТРОГЕНИ
(огляд літератури)**

Зайченко Г. В.¹, Карпенко Н. О.², Стрига О. А.¹, Сініцина О. С.³

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна;

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

³ Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна
anna.zajchenko@gmail.com

В огляді літератури систематизовано сучасні уявлення про альтернативи замісній гормональній терапії гіпоестрогенних станів із використанням препаратів на основі рослинних фітоестрогенів. Розглянуто біологічні ефекти ресвератролу та 8-пренилнарнгенину, визначена перспектива створення нових ліків для корекції гіпоестрогенних, у тому числі, постменопаузальних розладів у жінок.

Ключові слова: менопауза, гіпоестрогенія, замісна гормональна терапія, фітоестрогени, ресвератрол, 8-пренилнарнгенин, фармакологічна корекція.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ МЕНЕДЖМЕНТ
МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ: ФИТОЭСТРОГЕНЫ
(обзор литературы)**

Зайченко А. В.¹, Карпенко Н. А.², Стрыга Е. А.¹, Синицына О. С.³

¹ Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев, Украина;

² ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина;

³ Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина
anna.zajchenko@gmail.com

В обзоре систематизированы современные представления об альтернативах заместительной гормональной терапии гипоестрогенных состояний с использованием препаратов на основе растительных фитоэстрогенов. Рассмотрены биологические эффекты ресвератрола и 8-пренилнарнгенина, обозначена перспектива создания новых лекарств для коррекции гипоестрогенных, в том числе, постменопаузальных расстройств у женщин.

Ключевые слова: менопауза, гипоестрогенія, заместительная гормональная терапия, фитоэстрогены, ресвератрол, 8-пренилнарнгенин, фармакологическая коррекция.

**PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT
OF MENOPAUSAL DISORDERS: THE PHYTOESTROGENS
(review)**

G. V. Zaychenko¹, N. O. Karpenko², E. A. Striga¹, O. S. Sinitsyna³

¹ Bogomolets national medical university, Kyiv, Ukraine;

² SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine;

³ Institute of qualification improvement for pharmacists
of the National university of pharmacy, Kharkiv, Ukraine
anna.zajchenko@gmail.com

In this review, we summarize the current information on alternatives to substitution hormonal therapy of hypoestrogenic conditions using medicines with plant phytoestrogens. The biological effects of resveratrol and 8-prenylnaringenin are considered, the prospect of creating new medications for the correction of hypoestrogenic, including postmenopausal disorders in women, is outlined.

Key words: menopause, hypoestrogenia, replacement hormonal therapy, phytoestrogens, resveratrol, 8-Prenylnaringenin (8-PN), pharmacological treatment.