

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • ТОМ 18 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 1

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).



# Оценка эффективности и безопасности применения комплексного препарата «Фемо-Клим» у пациенток с онкологическими заболеваниями в анамнезе и менопаузальными расстройствами средней степени тяжести

О.П. Виноградова<sup>1</sup>, О.А. Бирючкова<sup>1,2</sup>, С.В. Михеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 440060 Пенза, ул. Стасова, д. 8А;

<sup>2</sup>Женская консультация перинатального центра; Россия, Пенза, ул. Лермонтова, д. 28Б;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 440071 Пенза, проспект Строителей, д. 37А

**Для контактов:** Ольга Александровна Бирючкова, e-mail: [iolgabox@yahoo.com](mailto:iolgabox@yahoo.com)

**Цель:** установить эффективность и безопасность комплексного средства на основе фитоэстрогенов «Фемо-Клим» при лечении климактерических расстройств средней степени тяжести у онкогинекологических больных.

**Для цитирования:** Виноградова О.П., Бирючкова О.А., Михеева С.В. Оценка эффективности и безопасности применения комплексного препарата «Фемо-Клим» у пациенток с онкологическими заболеваниями в анамнезе и менопаузальными расстройствами средней степени тяжести. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):135–146. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.484>.

## Effectiveness and safety of the combination drug "Femo-Klim" evaluated in patients with former cancer and moderate menopausal disorders

Olga P. Vinogradova<sup>1</sup>, Olga A. Biryuchkova<sup>1,2</sup>, Svetlana V. Mikheeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Health Ministry of Russian Federation; 8A Stasov Str., Penza 440060, Russia;

<sup>2</sup>Perinatal Center, Maternity Consultation; 28B Lermontov Str., Penza, Russia;

<sup>3</sup>Penza Regional Oncology Clinical Dispensary; 37A Stroitelei Avenue, Penza 440071, Russia

**Corresponding author:** Olga A. Biryuchkova, e-mail: [iolgabox@yahoo.com](mailto:iolgabox@yahoo.com)

**Aim:** to assess effectiveness and safety of a combination phytoestrogen-based product "Femo-Klim" in treatment of moderate climacteric disorders in gynecological cancer patients.

**For citation:** Vinogradova O.P., Biryuchkova O.A., Mikheeva S.V. Effectiveness and safety of the combination drug "Femo-Klim" evaluated in patients with former cancer and moderate menopausal disorders. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):135–146. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.484>.

## Введение / Introduction

Философское понимание жизни женщины включает в себя смену жизненных периодов: детского, подросткового, репродуктивного и периода старения. Последний этап называют также климактерическим. Среднестатистический возраст наступления климактерического периода – 45–55 лет, а наступления менопаузы – 50–52 года [1]. По данным Госкомстата, в России возрастная группа женщин в пре- и постменопаузе составляет более 21 млн.

Все, что связано со старением, чаще всего ассоциируется с пессимистическими ожиданиями и негативным настроением [2]. Но если обратиться к словарю и перевести с греческого языка слово «климакс», то мы получим слово «лестница». А лестница, это, как правило, движение вверх, которое представляет собой понимание кульминации не только «женской карьеры», но и всего того, к чему шла женщина по жизни: это дом, семья, дети и, в конце концов, внуки и правнуки. Каждый период жизни человека определен своими физиологическими особенностями, и менопауза не является исключением. Окончание работы репродуктивной системы обычно сопровождается формированием целого ряда эстрогендефицитных состояний. Климактерический синдром (КС), бесспорно, осложняет жизнь женщины, так как вследствие угасания репродуктивной системы женский организм стремительно стареет, появляются неприятные симптомы разной степени тяжести.

При этом у 85 % женщин менопауза сопровождается развитием комплекса вегетативно-сосудистых, психоэмоциональных, обменно-эндокринных и урогенитальных нарушений, что значительно снижает качество жизни в целом [3].

Клиническая картина КС многогранна и разнообразна. Согласно клиническим рекомендациям, выделяют вазомоторные симптомы (приливы жара, потливость, ознобы); нарушение сна; симптомы, связанные с вульвовагинальной атрофией (сухость влагалища, зуд); расстройства мочеиспускания (поллакиурия, никтурия, цисталгия, императивные позывы к мочеиспусканию).

Классические вазомоторные симптомы, такие как приливы и гипергидроз, развиваются в перименопаузе параллельно с изменением менструального цикла. В последние годы число исследований, посвященных изучению приливов как одного из ярких примеров КС, значительно уменьшилось, так как казалось, что их патогенез и реакция на существующие виды терапии КС хорошо изучены. Приливы как бы выступают проявлением своеобразной «абстиненции» эстрогенчувствительных нейрональных систем, которые долгое время находились в условиях оптимального содержания половых гормонов и в период гормональной пе-

рестройки вынуждены функционировать в новых условиях дефицита эстрогенов [4].

До недавнего времени исследователи полагали, что приливы только снижают качество жизни и не несут существенного ущерба здоровью. Однако благодаря использованию современных нейровизуальных методик в момент прилива было отмечено резкое снижение кровотока в отдельных областях головного мозга, в том числе и в гиппокампе, ответственном за механизмы памяти [5]. В связи с этим кратковременные эпизоды ишемии тканей вносят свой вклад в формирование дегенеративных процессов в определенных участках головного мозга за счет снижения числа нейронов и синапсов. Данный факт крайне важен для женщин с неблагоприятной наследственностью: риском сосудистой деменции, болезни Альцгеймера [6]. Кроме того, некоторые авторы полагают, что приливы могут являться индикаторами латентно протекающих сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Некоторые женщины сталкиваются в климактерический период с проявлениями депрессии, нарушением сна и бессонницей, которые являются следствием нарушения регуляции норадренергической и серотонинергической систем. Данные процессы ведут к нарушению когнитивной функции и также, как и многие вышеперечисленные симптомы обусловлены недостатком эстрогенов в организме.

Снижение прочности костной ткани и повышенный риск переломов связаны с низкой активностью клеток остеобластов, которые формируют костную ткань и также находятся под влиянием эстрогенов и андрогенов [8–10]. Проблема обтягивается общим снижением физической активности и возрастным уменьшением абсорбции кальция в кишечнике, дефицитом витамина D, нарушением образования абсорбции активного 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> в почках.

В связи с этим целый ряд проблем решается за счет эстрогеновой протекции: снижается число и тяжесть приливов, улучшается когнитивная функция мозга. Эстрогены оказывают антиатеросклеротическое действие, повышают содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уменьшают содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина; при этом повышается уровень триглицеридов. Все эти изменения профилактируют сердечно-сосудистые катастрофы [11].

Также оптимальный уровень эстрогенов положительно влияет на обменные процессы в костной ткани, на стимуляцию работы остеобластов – клеток костной системы, ответственных за синтез костной ткани и подавление активности остеокластов – клеток-разрушителей, что служит профилактике развития остеопороза.

Наряду с отмеченными положительными свойствами, эстрогены, в зависимости от концентрации, могут стать причиной развития гиперплазии и железисто-кистозного перерождения эндометрия, а также



аффинность к  $\alpha$ -рецептору эстрогена (англ. estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ ),  $\beta$ -рецептору эстрогена (англ. estrogen receptor  $\beta$ , ER $\beta$ ), рецептору прогестерона (англ. progesterone receptor, PR) и андрогенному рецептору (англ. androgen receptor, AR). Более высокое сродство к ER $\beta$  по сравнению с ER $\alpha$  было использовано как объяснение лечебных свойств экстракта красного клевера, снижающего выраженность климактерических симптомов и риск РМЖ [20, 21].

На основании биохимического анализа доказано, что фитоэстрогены обладают множественным действием. Они, являясь селективными модуляторами ферментов эстрогена (англ. selective estrogen enzyme modulators, SEEMs), обладают антиоксидантной активностью, также взаимодействуют с факторами транскрипции, такими как ядерный фактор каппа В (англ. nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B). Помимо всего, они оказывают защитное действие на структуры костной ткани и сердечно-сосудистой системы. Немаловажной является доказанная исследователями способность изофлавонов подавлять пролиферативные процессы в ткани молочной железы, что подтверждается снижением маммографической плотности, которая является диагностическим критерием риска РМЖ [20].

С учетом того, что дефицит эстрогенов после наступления менопаузы сопровождается изменениями метаболизма липопротеидов и повышением уровня холестерина в плазме крови, приводя к сердечно-сосудистым заболеваниям, на протяжении последних десятилетий весьма активно обсуждается вопрос о влиянии изофлавонов на состояние сосудистой стенки.

В результате исследования влияния синтезированного оксида азота (NO) в культуре клеток человеческого эндотелия под действием фитоэстрогенов красного клевера было показано, что изофлавоны реализуют непосредственное модулирующее воздействие на эндотелиальные клетки человека, запуская синтез NO с помощью ER $\beta$ -зависимой транскрипционной индукции эндотелиальной синтазы оксида азота (англ. endothelial nitric oxide synthase, e-NOS). Усиливая выработку NO в эндотелии, изофлавоны из экстракта красного клевера оказывают потенциально важное противовоспалительное и антиатеросклеротическое влияние на эндотелий сосудов [22].

Также недавно опубликованы результаты изучения влияния изофлавоноидов на липидный профиль крови женщин. Исследователи отмечают тенденцию к снижению содержания триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП по сравнению с исходными значениями через 6 мес от начала приема изофлавоноидов [23].

Изофлавоны способны оказывать стимулирующее влияние на развитие клеток, отвечающих за рост костной ткани (остеобластов). Данное заключение сделано по результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследова-

ния с участием женщин в постменопаузе. Оценивался эффект от терапии изофлавоном и МГТ. Оказалось, что у пациенток, принимавших препарат с изофлавоном, после 12 мес терапии плотность костной ткани повысилась в той же степени, что и в группе, где применялась МГТ [21]. На вопрос, возможна ли избыточная пролиферативная активность при приеме фитоэстрогенов, исследователи отвечают отрицательно в связи с наличием в составе корня солодки вещества с антиэстрогенным эффектом – глицирризин. В организме человека он превращается в 18 $\beta$ -глицирретиную кислоту, которая в свою очередь блокирует избыточную рецепторную активность эстрогеновых рецепторов [24]. Также в корне солодки присутствует вещество ликвиритигенин, способное избирательно воздействовать на ER $\beta$ , тем самым тормозя процессы избыточной клеточной пролиферации [25].

Кроме того, фитоэстрогены благоприятно влияют на метаболизм, обладают антиоксидантным действием, модулируют иммунный ответ, что крайне необходимо в лечении онкологических больных.

Однако существуют исследования, подтверждающие способность эстрогена стимулировать рост опухолей молочной железы и матки, и поскольку изофлавоны обладают эстрогеноподобным действием, хоть и слабым, существует определенная осторожность относительно целесообразности их приема в форме биодобавок женщинами, которые были прооперированы по поводу гормонозависимой опухоли. В доступной нам литературе не найдено результатов крупномасштабных исследований, которые подтверждают данный факт, но такое сомнение существует.

В связи с этим изучение влияния на женский организм альтернативных средств лечения менопаузальных расстройств является крайне актуальной задачей современной гинекологии.

Одним из препаратов альтернативной терапии климактерических расстройств является «Фемо-Клим», обладающий высокой эффективностью при низкой токсичности, имеющий широкий спектр действия и оказывающий комплексное гармонизирующее влияние на организм [26, 27–30]. В состав препарата входят:

- **Трава клевера красного**, благодаря содержанию в ее составе изофлавонов, имеющих высокое сродство к ER $\alpha$  и в большей степени к ER $\beta$ , а также к PR и AR, уменьшает выраженность климактерических расстройств, частоту приливов и потливость, способствует снижению риска развития РМЖ, оказывает остео- и кардиопротекторное действие, значительно повышает концентрацию тестостерона в плазме крови и уменьшает толщину эндометрия. Доказана способность изофлавонов растения улучшать состояние кожи головы и волос, усиливать половое влечение, повышать настроение и работоспособность, нормализовать

сон, эффективно купировать симптомы депрессии и тревоги, снижать уровень «плохого» холестерина и повышать «хорошего».

- **Корни солодки голой** содержат изофлавоноиды глабридин и глабрен, демонстрирующие сходство с 17 $\beta$ -эстрадиолом. Этим объясняются высокий антиостеопоротический потенциал растения и его способность избирательно воздействовать на ткани кровеносных сосудов, предотвращая развитие возрастных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Халконы растения способны селективно активировать ER $\beta$ , а потому не повышают риск развития гормонозависимых заболеваний (РМЖ). Установлено, что прием солодки голой в климактерический период сокращает количество ночных приливов, снижает усталость, устраняет перепады настроения и в целом повышает уровень психического и физического здоровья женщин.
- **Листья шалфея лекарственного** содержат флавоноид с мощной эстрогенной активностью лютеолин-7-О-глюкозид. Прием препаратов растения способствует увеличению среднего уровня эстрадиола в плазме крови, снижению частоты приливов и ночного потоотделения, уменьшению их интенсивности и продолжительности. На фоне терапии шалфеем становятся менее выраженными панические атаки и усталость, улучшается концентрация внимания.
- **$\beta$ -аланин** представляет собой  $\beta$ -аминокислоту. В норме она синтезируется в организме человека и способствует накоплению пантотеновой кислоты, вызывая стабилизацию энергетического метаболизма, что приводит к торможению избыточной активности терморегуляторного центра;  $\beta$ -аланин достоверно снижает частоту и интенсивность приливов, выраженность психоэмоциональных и вегетососудистых расстройств, способствует улучшению когнитивных функций.
- **Глицин** – аминокислота, регулятор обменных процессов, активатор процессов защитного торможения в центральной нервной системе (ЦНС). Прием глицина в период менопаузы способствует значительному повышению концентрации в крови основного и наиболее активного женского полового гормона – 17 $\beta$ -эстрадиола, повышению минеральной плотности костной ткани, профилактике набора массы тела, устранению приливов путем стабилизации функционирования терморегуляторного ядра гипоталамуса, улучшению качества сна.
- **Витамин В<sub>6</sub>** необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной систем, контроля эмоционального состояния, повышения умственной и физической работоспособности. Витамин В<sub>6</sub> участвует в метаболизме белков, синтезе и транспортировке аминокислот,

обмене липидов, выработке энергии, синтезе нейромедиаторов периферической нервной системы, поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах нервных клеток, способствует лучшему усвоению магния, оказывает нейропротективное и анксиолитическое действие. Поскольку витамин В<sub>6</sub> благотворно влияет на центральный синтез серотонина и ГАМК(гамма-аминомасляная кислота)-нейротрансмиттеров, которые отвечают за контроль настроения, он может способствовать улучшению последнего.

- **НДВА органик комплекс** служит активатором выработки собственного тестостерона. Продукт обладает выраженным гонадотропным эффектом благодаря относительно высокому содержанию гормональных предшественников: тестостерона (0,292–0,322 нмоль/100 г), эстрадиола (431,2–847,0 нмоль/100 г), прогестерона (42,63–60,01 нмоль/100 г), пролактина (344,6–475,4 нмоль/100 г).

\*\*\*

«Зрелость: возраст, когда мы все еще молоды, но с гораздо большим трудом», – точно подметила польская художница и писательница Янина Ипохорская (1914–1981). Действительно, несмотря на то, что климактерический период занимает значительную часть жизни (порой начавшись преждевременно), все больше женщин стараются сохранить свое здоровье, а значит, и продлить молодость.

В связи с широким спектром ограничений в применении МГТ, а также с повышенным риском возникновения РМЖ, тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний, пациентки часто опасаются назначения гормональных препаратов, что ведет к снижению приверженности лечению у данной группы пациенток. Поэтому нередко возникает ситуация невозможности назначения стандартной МГТ. Тут на помощь практикующим врачам приходят негормональные препараты как альтернатива заместительной МГТ. Как хорошо известно, фитоэстрогены давно вошли в обиход назначений врача акушера-гинеколога и хорошо себя зарекомендовали.

**Цель:** установить эффективность и безопасность комплексного средства на основе фитоэстрогенов «Фемо-Клим» при лечении климактерических расстройств средней степени тяжести у онкогинекологических больных.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

Данное клиническое исследование проводилось с участием 78 онкогинекологических больных, наблюдавшихся в ГБУЗ ООКД (Пенза). В ходе исследо-

вания предполагалось оценить влияние препарата «Фемо-Клим» как на качество жизни пациенток (головокружение, головные боли, наличие/отсутствие тахикардии, влияние препарата на слизистые и кожу, раздражительность, боли в мышцах и костях, утомляемость и либидо), так и на показатели липидного профиля, систему гемостаза и маммологическую плотность молочных желез. Обследование всех пациенток проводили до начала исследования и через 3 и 6 мес.

#### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения:** онкогинекологическое заболевание и проведение специализированного лечения, вследствие которого у женщины развился КС умеренной степени тяжести с наличием характерных симптомов и жалоб; отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии и обострения острых заболеваний; отсутствие аллергической реакции на компоненты препарата; получение письменного добровольного информированного согласия на проведения исследования.

**Критерии исключения:** прием препаратов МГТ на момент начала исследования или же необходимость ее назначения с целью лечения выраженного КС; терапия КС препаратами на основе других действующих веществ; наличие ограничивающих соматических заболеваний в стадии обострения; преждевременное прекращение лечения; нежелание пациентки участвовать в исследовании на данный момент.

#### Группы пациенток / Patient groups

В анамнезе у обследованных женщин была выполнена тотальная пангистерэктомия в сочетании с лучевыми методами лечения; по результатам гистологии были выявлены аденокарцинома (в 80 %), рак яичника (в 4 %), а также сочетанные формы рака эндометрия и рака шейки матки (16 %). У всех пациенток в силу возраста, перенесенного оперативного и лучевого лечения развился и был диагностирован КС, степень тяжести которого была определена как средняя после проведения анкетирования пациенток и осмотра.

Клиническая фаза исследования состояла из нескольких последовательных этапов:

- этап 1 – скрининг;
- этап 2 – рандомизация;
- этап 3 – назначение лечения;
- этап 4 – оценка полученных результатов.

Участницы исследования были рандомно распределены на 2 группы. Пациенткам основной группы с умеренным КС и сопутствующим онкогинекологическим заболеванием, перенесшим специнколечение ( $n = 40$ , средний возраст  $52,6 \pm 5,4$  года), был назначен препарат «Фемо-Клим» согласно инструкции по 2 таблетки 2 раза в сутки на протяжении 6 мес, после чего происходила оценка эффективности и безопасности препарата.

Пациентки контрольной группы ( $n = 38$ , средний возраст  $50,9 \pm 4,3$  года) находились под наблюдением и не получали лечения ни препаратом «Фемо-Клим», ни другими группами препаратов для лечения КС.

#### Методы исследования / Study methods

Оценку эффективности препарата осуществляли путем подсчета баллов по климактерической шкале Грина (англ. The Greene Climacteric Scale, GCS) и госпитальной шкале тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) посредством повторной оценки интенсивности симптомов КС. Оценивали группы вегетососудистых симптомов (приливы жара, озноб, повышенная потливость, головные боли, артериальная гипотензия или гипертензия, учащенное сердцебиение), обменно-эндокринных симптомов (жалобы со стороны суставов и мышц, сухость влагалища), психоэмоциональных симптомов (раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо).

#### Климактерическая шкала Грина / The Greene Climacteric Scale

Данная шкала включает в себя 21 вопрос о симптомах с целью оценки эмоционально-психического состояния (вопросы 1–11), соматических проявлений (вопросы 12–18), вазомоторного статуса (вопросы 19 и 20) и сексуального статуса (вопрос 21). На каждый вопрос имеется 4 варианта ответа.

Ключ (интерпретация): 0 – нет симптома, 1 – слабое проявление симптома, 2 – умеренное проявление симптома, 3 – тяжелое проявление симптома.

При оценке тяжести менопаузальных симптомов по шкале Грина выделяют 3 степени выраженности КС: 1–11 баллов – слабая, 12–19 баллов – средняя, 20 и более баллов – тяжелая.

#### Госпитальная шкала тревоги и депрессии / Hospital Anxiety and Depression Scale

Шкала HADS разработана для первичного выявления тревоги и депрессии в условиях общемедицинской практики.

Интерпретация HADS: 0–7 баллов – отсутствие достоверно выраженных симптомов; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога или депрессия; 11 и более баллов – клинически выраженная тревога или депрессия.

#### Инструментальные и лабораторные методы / Instrumental and laboratory methods

С целью оценки безопасности применения препарата «Фемо-Клим» всем женщинам в рамках исследования было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (ОМТ), УЗИ или маммография молочных желез (МЖ), а также выполнены

общий анализ крови, исследование липидограммы и гемостазиограммы (протромбиновый индекс, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормированное отношение) и содержания фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола и тестостерона до начала исследования и через 6 мес наблюдения. УЗИ ОМТ – состояние после хирургического лечения, без патологии; УЗИ МЖ – BI-RADS I-II.

В данном исследовании изучалась эффективность комплексного средства на основе фитоэстрогенов «Фемо-Клим» при лечении климактерических расстройств именно средней степени тяжести у онкогинекологических больных.

Помимо эффективности, одним из важных параметров исследования была оценка безопасности применения препарата. Учитывая влияние эстрогенового компонента на органы-мишени, проводилась оценка влияния препарата «Фемо-Клим» на состояние молочных желез, показатели гомеостаза, липидного профиля и уровня половых гормонов.

### Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft Inc., США). При обработке результатов использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Статистическую значимость различий оценивали при помощи t-критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Выбор методов статистической обработки определялся видом анализируемой выборки. При статистическом анализе данных использовались методы сравнения 2 независимых выборок (U-критерий Манна–Уитни) и сравнения более 2 независимых выборок (тест Краскела–Уоллиса). В таблицах указано среднее арифметическое значение соответствующего параметра и его средняя ошибка ( $M \pm m$ ).

### Результаты и обсуждение / Results and Discussion

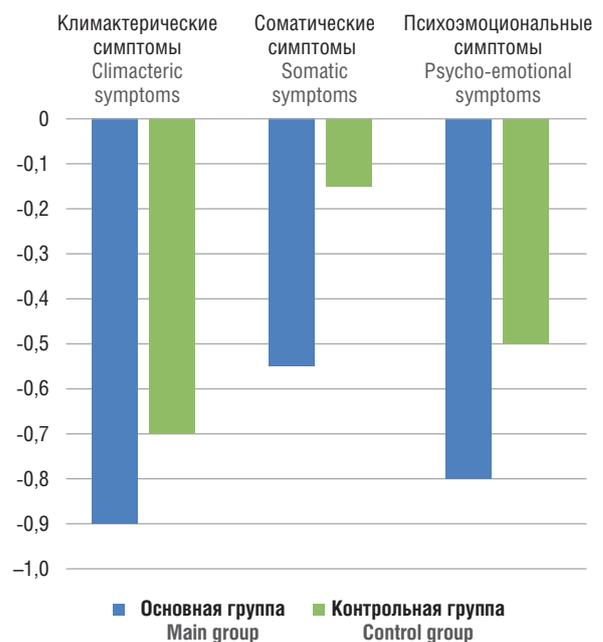
Показатели в обеих группах исследования оценивали на начальном этапе, далее через 3 и 6 мес использования препарата в основной группе и через 3 и 6 мес без применения препарата в контрольной группе. На начальном этапе обе когорты пациенток не имели статистически значимых различий в лабо-

раторных и инструментальных показателей, а также были сопоставимы по возрасту и менструальной функции. В конце исследования была проведена оценка состояния пациенток, повторно подсчитаны баллы по шкалам Грина и HADS. Полученные результаты представлены в **таблице 1**.

Из оценки результатов очевидно, что пациентки основной группы, получавшие препарат «Фемо-Клим», отмечали значительное снижение выраженности симптомов КС через 6 мес. В контрольной группе улучшения показателей не было достигнуто.

Через 6 мес определены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между основной группой пациенток, получавших препарат «Фемо-Клим», и пациентками контрольной группы при анализе климактерических, соматических и психоэмоциональных симптомов менопаузы, которые составили, соответственно,  $-0,9$  и  $-0,7$ ,  $-0,55$  и  $-0,15$ ,  $-0,8$  и  $-0,5$  (**рис. 1**).

Психологическое здоровье – это важный, порой один из самых значимых аспектов жизни женщины в постменопаузе. Учитывая, что все женщины, принимавшие участие в исследовании, были онкологи-



**Рисунок 1.** Климактерические, соматические и психоэмоциональные симптомы менопаузы через 6 мес наблюдения.

**Figure 1.** Six-month follow-up menopause-related climacteric, somatic and psycho-emotional symptoms.

**Таблица 1.** Результаты оценки состояния пациенток по шкале Грина.

**Table 1.** Patients' condition assessed using The Greene Climacteric Scale.

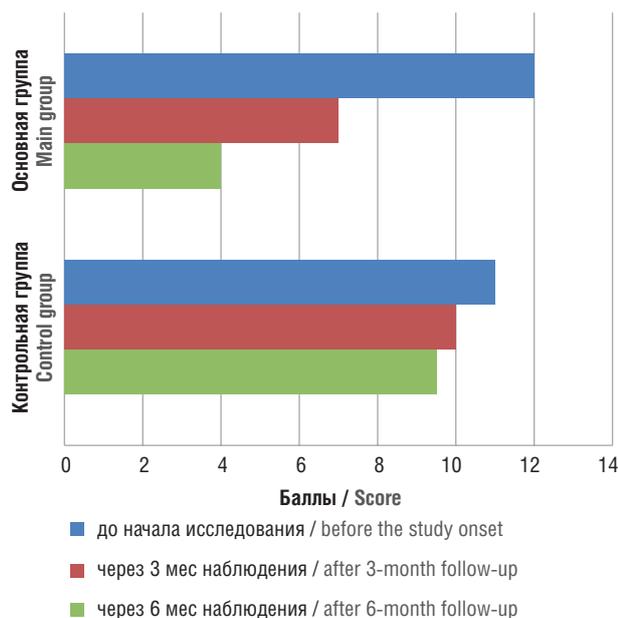
Группа / Group	n	До начала исследования, баллы / Before study, score	Через 6 месяцев, баллы / Six-month later, score	p
Основная / Main, $M \pm m$	40	17,5 ± 1,7	6,32 ± 1,9	< 0,01
Контрольная / Control, $M \pm m$	38	16,9 ± 2,1	16,0 ± 1,8	> 0,05

ческие больные, их психологический статус характеризовался повышенной тревожностью и эмоциональной нестабильностью.

В связи с данным фактом в исследование была включена оценка психоэмоционального состояния женщин с использованием шкалы HADS. Эффективность и значимое снижение симптомов тревоги в основной группе пациенток, принимавших препарат «Фемо-Клим», представлены на **рисунке 2**.

Через 6 мес снижение тревоги в основной группе составило 60 % по сравнению с контрольной группой, где статистически значимого снижения уровня тревоги не было выявлено.

Несомненно, на психические функции ЦНС в периоде менопаузального перехода начинает влиять формирующийся гормональный дефицит. Половые гормоны влияют на поведение женщины, ее настроение, обучение, память, а также на вербальные способности [31], поэтому снижение их концентрации в организме отрицательно сказывается на психологическом и эмоциональном контенте личности, снижает работоспособность, может привести к тревожности, депрессии и расстройству сна, которые встречаются в 39–47% случаев в перименопаузе и в 35–60% – в постменопаузе [32], с ведущей ролью таких заболеваний, как инсомния и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). В связи с вышесказанным в нашем исследовании оценивалось и качество сна. В группе пациенток, которые принимали «Фемо-Клим», количество пробуждений уменьшилось с 2,8 за ночь до начала приема препарата до 0,3, в то время как в груп-

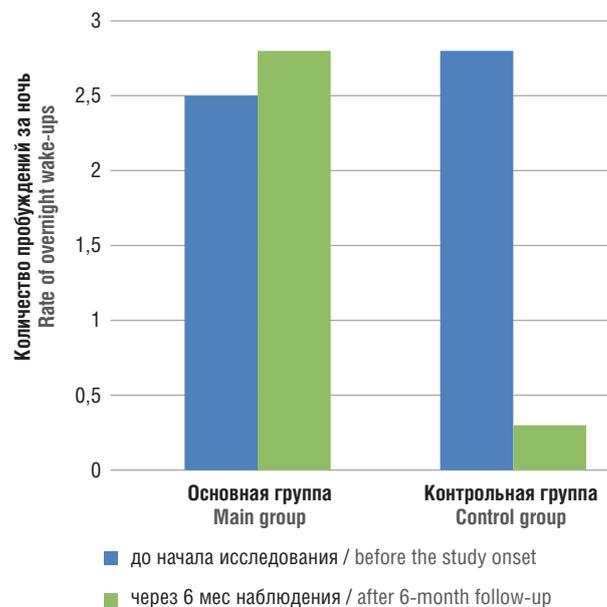


**Рисунок 2.** Оценка уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии в динамике.

**Figure 2.** Temporal anxiety and depression level assessed according to Hospital Anxiety and Depression Scale ratings.

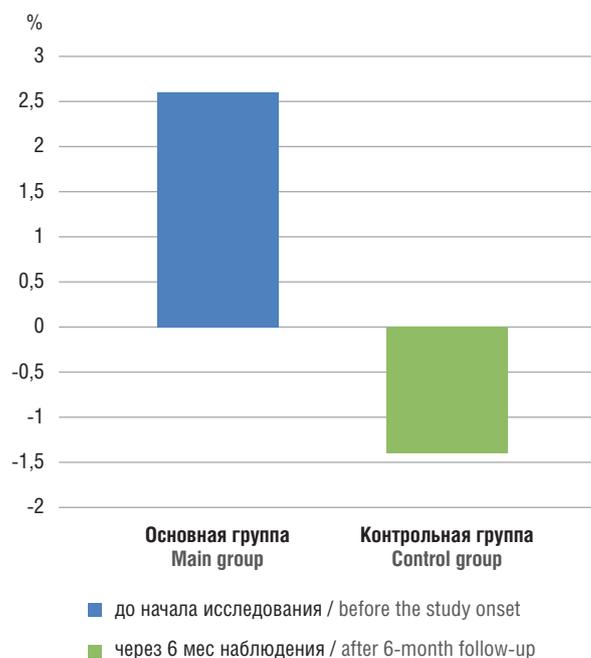
пе пациенток, не получавших лечение, сон ухудшился с 2,5 пробуждений за ночь до 2,8 (**рис. 3**).

Одним из направлений исследования была оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ). За период наблюдения МПКТ в контрольной группе снизилась на 1,4 %, а у пациенток основной группы «Фемо-Клим» увеличилась на 2,6 % ( $p < 0,05$ ) (**рис. 4**).



**Рисунок 3.** Количество пробуждений за ночь до начала исследования и через 6 мес наблюдения.

**Figure 3.** Rate of overnight wake-ups before the study and after 6-month follow-up.



**Рисунок 4.** Минеральная плотность костной ткани через 6 мес наблюдения.

**Figure 4.** Bone mineral density after 6-month follow-up.

Для оценки безопасности применения препарата «Фемо-Клим» всем женщинам была проведена маммография молочных желез (табл. 2).

УЗИ ОМТ – состояние после хирургического лечения, без патологии; УЗИ МЖ – BI-RADS I-II.

Известно, что маммографическая плотность является прогностическим фактором риска развития РМЖ [33]. В нашем исследовании изучалось влияние препарата «Фемо-Клим» на маммографическую плотность. При сравнительной оценке маммограмм и УЗИ до начала исследования и через 6 мес установлено, что у 84 % пациенток основной группы и у 80 % группы контроля маммологическая плотность осталась неизменной; снижение выявлено у 16 % в основной группе и у 19 % в контрольной, в которой у 1 % пациенток отмечено повышение. Данные показатели демонстрируют отсутствие негативного влияния фитоэстрогенов на ткани молочной железы в сравнении с увеличением плотности ткани молочной железы при приеме МГТ.

Динамика изученных лабораторных показателей обследованных пациенток представлена в таблице 3.

Согласно полученным результатам (табл. 3), никаких значимых изменений в результатах инструментальных и лабораторных обследований выявлено не было, что говорит о безопасности применения препарата на основе фитоэстрогенов «Фемо-Клим» в лечении КС средней степени тяжести у онкогинекологических больных.

## Заключение / Conclusion

Таким образом, рост заболеваемости гинекологическим раком и повышение удельного веса женщин, страдающих от симптомов климактерического менопаузального синдрома, который крайне негативно влияет на качество жизни, социальную и психологи-

ческую адаптацию, заставляют искать новые пути решения данной проблемы. Необходимо отметить, что вопрос коррекции менопаузальных расстройств у онкогинекологических больных на данный момент является дискуссионным и до конца нерешенным. Применение МГТ порой или противопоказано или имеет «шлейф», обусловленный отрицательным влиянием средств массовой информации и гипертрофированным страхом каких-либо осложнений

Однако надо понимать, что проводить аналогию между фитопрепаратами и МГТ нецелесообразно и опрометчиво в силу абсолютно иного механизма действия растительных препаратов, которые не могут обеспечить такое же мощное воздействие на множество эстрогеновых рецепторов в различных структурах женского организма, что и МГТ.

В результате анализа проведенного исследования можно заключить, что препарат «Фемо-Клим» статистически значимо уменьшает степень выраженности КС средней степени тяжести у онкогинекологических больных. Также препарат значимо снижает выраженность психоэмоциональных нарушений, таких как депрессия и тревога, оказывает положительное влияние на МПКТ, при этом не влияя негативно на молочную железу, показатели липидного профиля, систему гемостаза, т. е. является безопасным для применения у пациентов с онкопатологией в анамнезе.

Несомненно, альтернативные препараты должны иметь свои четкие показания и занимать определенную нишу в лечении климактерических расстройств. Многие аспекты молекулярных механизмов действия природных компонентов еще не ясны. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки возможных рисков и эффективности долгосрочного применения альтернативной терапии менопаузальных расстройств.

Таблица 2. Оценка состояния молочных желез в динамике.

Table 2. Dynamically assessed mammary gland condition.

BI-RADS	Основная группа Main group n = 40		Контрольная группа Control group n = 38	
	До начала исследования Before the study onset	Через 6 месяцев After 6 months follow-up	До начала исследования Before the study onset	Через 6 месяцев After 6 months follow-up
Обызвествление стенок сосудов, % Vessel wall calcification, %	0	0	2	2
Распространенный фиброз, % Extensive fibrosis, %	4	4	2	2
Возрастная инволюция, % Age involution, %	41	41	44	46
Микрокисты с жировым содержанием, % Microcysts with fatty contents, %	12	12	10	10
Норма, % Norm, %	43	43	42	40

Оценка эффективности и безопасности применения комплексного препарата «Фемо-Клим» у пациенток с онкологическими заболеваниями в анамнезе и менопаузальными расстройствами средней степени тяжести

Таблица 3. Лабораторные показатели до начала исследования и через 6 мес наблюдения.

Table 3. Laboratory parameters before the study onset and after 6-month follow-up.

Показатель Parameter	Референтные значения Reference range	До начала исследования Before the study onset		Через 6 месяцев After 6-month follow-up		p
		Основная группа Main group n = 40 M ± m	Контрольная группа Control group n = 38 M ± m	Основная группа Main group n = 40 M ± m	Контрольная группа Control group n = 38 M ± m	
<b>Коагулограмма / Coagulogram</b>						
Активированное частичное тромбопластиновое время, с Activated partial thromboplastin time, s	25,4–36,9	29,34 ± 0,19	29,21 ± 0,60	28,11 ± 0,05	29,23 ± 0,08	> 0,05
Протромбиновый индекс, % Prothrombin index, %	80–110	98,31 ± 0,21	101,10 ± 0,18	96,20 ± 0,02	98,50 ± 0,17	> 0,05
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2,00–4,00	3,50 ± 0,02	3,10 ± 0,24	3,60 ± 0,30	3,80 ± 0,22	> 0,05
<b>Липидограмма / Lipidogram</b>						
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1,92–4,51	2,10 ± 0,30	2,08 ± 0,21	1,96 ± 0,30	2,19 ± 0,05	> 0,05
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л High density lipoprotein cholesterol, mmol/L	0,86–2,28	2,14 ± 0,04	2,03 ± 0,18	2,21 ± 0,03	2,14 ± 0,06	> 0,05
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	3,1–6,5	5,90 ± 0,16	6,10 ± 0,04	5,83 ± 0,08	6,03 ± 0,07	> 0,05
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0,15–2,28	1,98 ± 0,06	2,04 ± 0,16	1,98 ± 0,06	2,06 ± 0,04	> 0,05
<b>Гормональный профиль / Hormonal profile</b>						
Фолликулостимулирующий гормон, мМе/мл Follicle-stimulating hormone, mIU/ml	19,3–100,60	53,02 ± 0,23	52,24 ± 0,18	54,31 ± 0,30	52,06 ± 0,13	> 0,05
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/L	0,48–1,85	0,82 ± 0,25	0,81 ± 0,15	1,30 ± 0,18	0,83 ± 0,30*	≤ 0,05
Эстрадиол (для менопаузы), пмоль/л Estradiol (for menopause), pmol/L	< 73	53,21 ± 0,17	56,28 ± 0,05	58,04 ± 0,21	51,21 ± 0,14*	≤ 0,05

Примечание: \*p – значимость различий при сравнении групп через 6 мес.

Note: \*p – significance of inter-group differences after 6 months.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 18.12.2023.	Received: 18.12.2023.
Опубликована: 28.02.2024.	Published: 28.02.2024.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Публикация размещена на условиях коммерческого партнерства с ИП Баландина Олеся Александровна. Рецензирование не производилось. Были выполнены только приведение материала к редакционным стандартам, включая коррекцию порядка цитирования первоисточников и списка литературы, частичный перевод на английский язык и корректуру.	The publication posted under the commercial partnership with Individual Entrepreneur Balandina Olesya Aleksandrovna. Not peer reviewed. The material has been brought up to editorial standards, including correction of citation order for primary sources and the reference list. Additionally, a partial translation into English has been completed and proofreading has been carried out.

## Литература:

- Прожерина Ю., Ильюхина Е. Климактерический синдром: вопросы современной фармакотерапии. *Ремедиум*. 2018;(11):41–4. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2018-11-41-44>.
- Якушевская О.В. Альтернативная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет*. 2019;(13):131–6. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-131-136>.
- Клинические рекомендации – Менопауза и климактерическое состояние у женщины – 2021–2022–2023 (02.07.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 85 с. Режим доступа: [http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/менопауза\\_и\\_климактерическое\\_состояние\\_у\\_женщины.pdf](http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/менопауза_и_климактерическое_состояние_у_женщины.pdf). [Дата обращения: 20.12.2023].
- Sabia S., Fournier A., Boutron-Ruault M.-Ch. et al. Risk factors for onset of menopausal symptoms. Results from a large cohort study. *Maturitas*. 2008;60(2):108–21. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.04.004>.
- Green R.A. Measurement of estrogens effects on the brain using modern imaging techniques. *Menopausal Med*. 1999;7:9–12.
- Birge S.J. Estrogen and the brain: implications for menopause management. In: Menopause. Ed. P.G. Schneider. *The Parthenon Publishing Group*, 2002. 191–5.
- Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. *Climacteric*. 2011;14:535–6. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.599058>.
- Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. *Киев: Экспресс*, 2004. 512 с.
- Струков В.И., Виноградова О.П., Сергеева-Кондраченко М.Ю. и др.

- Иммунотерапия постменопаузального остеопороза и других заболеваний костно-суставной системы на фоне гормональной недостаточности. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2022;10(2):47–55. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-2-47-55>.
10. Струков В.И., Елистратов Д.Г., Вихрев Д.В. и др. Диагностика и терапия постменопаузального остеопороза в клинической практике. *Врач.* 2022;33(7):54–8. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-07-10>.
  11. Abplanalp W., Scheiber M.D., Moon K. et al. Evidence for the role of high density lipoproteins in mediating the antioxidant effect of estrogens. *Eur J Endocrinol.* 2000;142(1):79–83. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1420079>.
  12. Yue W., Santen R., Wang J.-P. et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;86(3–5):477–86. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(03\)00377-7](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00377-7).
  13. Preston-Martin S., Pike M.C., Ross R.K. et al. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res.* 1990;50(23):7415–21.
  14. Fishman J. Aromatic hydroxylation of estrogens. *Annu Rev Physiol.* 1983;45(1):61–72. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.45.030183.000425>.
  15. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 137 с.
  16. Юдина В.С. Злокачественные новообразования органов репродуктивной системы в структуре общей онкологической заболеваемости у лиц в возрасте от 15 до 39 лет в Российской Федерации. VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»: тезисы докладов. СПб., 2022. 170–1.
  17. Якушевская О.В. Возможности применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома. *Медицинский совет.* 2020;(13):99–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-99-104>.
  18. Сапрыкина Л.В., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Климактерический синдром. Нутрицевтический подход к лечению. *PMЖ. Мать и дитя.* 2020;3(3):189–93. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-189-193>.
  19. Якушевская О.В. Негормональная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет.* 2021;(21–1):190–6. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-190-196>.
  20. Beck V., Rohr U., Jungbauer A. Phytoestrogens derived from red clover: An alternative to estrogen replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;94(5):499–518. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.12.038>.
  21. Oseni T., Patel R., Pyle J., Jordan V.C. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Planta Med.* 2008;74(13):1656–65. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088304>.
  22. Simoncini T., Fomari L., Mannella P. Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells by red clover extracts. *Menopause.* 2005;1(1):69–77. <https://doi.org/10.1097/00042192-200512010-00013>.
  23. Hidalgo L.A., Chedraui P.A. et al. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: A randomized, double – blind, placebo – controlled study. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21(5):257–64. <https://doi.org/10.1080/09513590500361192>.
  24. Kumagai A., Nishino K., Shimomura A. et al. Effect of glycyrrhizin on estrogen action. *Endocrinol Japan.* 1967;14(1):34–8. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.14.34>.
  25. Mersereau J. E., Levy N., Staub R. E. et al. Liguiritigenin is a plant-derived highly selective estrogen receptor beta agonist. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;283(1–2):49–57. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.11.020>.
  26. Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Фитоэстрогены («Фемо-Клим») и психологическое состояние при гипозстрогении и абдоминальном ожирении. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2022;10(3):107–12. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-3-107-112>.
  27. Елистратов Д.Г., Шамилов М.Д. Улучшение качества жизни при климаксе под влиянием препарата «Фемо-Клим». *Медицинская сестра.* 2022;24(7):31–5. <https://doi.org/10.29296/258779979-2022-07-07>.
  28. Петрова Е.В., Чиж Д.И., Герцог Н.А. и др. Терапевтические подходы в коррекции вазомоторных и психоземональных менопаузальных симптомов. *Врач.* 2020;31(11):37–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-07>.
  29. Виноградова О.П., Бирючкова О.А., Можжухина И.Н. Альтернативные подходы к ведению пациенток с менопаузальными расстройствами. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2022;10(1):51–9. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-1-51-59>.
  30. Дедов Д.В., Денисова А.Г., Моисеева И.Я. и др. Возможность применения препарата Фемо-Клим у женщин в менопаузе с сердечно-сосудистыми патологиями. *Врач.* 2023;34(8):75–8. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-08-14>.
  31. Toffoletto S., Lanzenberger R., Gingnell M. et al. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;50:28–52. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.025>.
  32. Kravitz H.M., Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):567–86. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.06.002>.
  33. Maskarinec G., Williams A. E., Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12(2):165–9. <https://doi.org/10.1097/00008469-200304000-00011>.

## References:

1. Prozherina Yu., Ilyukhina E. Climacteric syndrome: issues in modern pharmacotherapy. [Klimaktericheskij sindrom: voprosy sovremennoj farmakoterapii]. *Remedium.* 2018;(11):41–4. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2018-11-41-44>.
2. Yakushevskaya O.V. Alternative therapies for menopausal disorders. [Alternativnaya korrekciya klimaktericheskikh rasstrojstv]. *Medicinskij sovet.* 2019;(13):131–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-131-136>.
3. Clinical guidelines – Menopause and climacteric in women – 2021-2022-2023 (02.07.2021). [Klinicheskie rekomendacii – Menopauza i klimaktericheskoe sostojanie u zhenshchin – 2021-2022-2023 (02.07.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdoravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 85 p. (In Russ.). Available at: [http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/менопауза\\_и\\_климактерическое\\_состояние\\_у\\_женщины.pdf](http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/менопауза_и_климактерическое_состояние_у_женщины.pdf). [Accessed: 20.12.2023].
4. Sabia S., Fournier A., Boutron-Ruault M.-Ch. et al. Risk factors for onset of menopausal symptoms. Results from a large cohort study. *Maturitas.* 2008;60(2):108–21. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.04.004>.
5. Green R.A. Measurement of estrogens effects on the brain using modern imaging techniques. *Menopausal Med.* 1999;7:9–12.
6. Birge S.J. Estrogen and the brain: implications for menopause management. In: Menopause. Ed. P.G. Schneider. *The Parthenon Publishing Group*, 2002. 191–5.
7. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. *Climacteric.* 2011;14:535–6. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.599058>.
8. Povorozyuk V.V., Grigorieva N.V. Menopause and the musculoskeletal system. [Menopauza i kostno-myshechnaya sistema]. *Kiev: Ekspress*, 2004. 512 p. (In Russ.).
9. Strukov V.I., Vinogradova O.P., Sergeeva-Kondrachenko M.Yu. et al. Immunotherapy of postmenopausal osteoporosis and other osteoarticular diseases against the background of hormonal deficiency. [Immunoterapiya postmenopauzal'nogo osteoporozia i drugih zabolovaniy kostno-sustavnoj sistemy na fone gormonal'noj nedostatochnosti]. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2022;10(1):47–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-2-47-55>.
10. Strukov V., Elistratov D., Vikhrev D. et al. Diagnosis and therapy of postmenopausal osteoporosis in clinical practice. [Diagnostika i terapiya postmenopauzal'nogo osteoporozia v klinicheskoy praktike]. *Vrach.* 2022;33(7):54–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-07-10>.
11. Abplanalp W., Scheiber M.D., Moon K. et al. Evidence for the role of high density lipoproteins in mediating the antioxidant effect of estrogens. *Eur J Endocrinol.* 2000;142(1):79–83. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1420079>.
12. Yue W., Santen R., Wang J.-P. et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;86(3–5):477–86. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(03\)00377-7](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00377-7).

13. Preston-Martin S., Pike M.C., Ross R.K. et al. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res.* 1990;50(23):7415–21.
14. Fishman J. Aromatic hydroxylation of estrogens. *Annu Rev Physiol.* 1983;45(1):61–72. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.45.030183.000425>.
15. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost')]. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shakhzadovoi. *Moscow: MNIIO im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdruva Rossii*, 2021. 137 p. (In Russ.).
16. Yudina V.S. Malignant neoplasms of the reproductive system in the structure of general cancer morbidity in people aged 15 to 39 years in the Russian Federation. VIII Petersburg International Oncology Forum "White Nights": abstracts. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya organov reproduktivnoi sistemy v strukture obshchei onkologicheskoi zaboлеваemosti u lits v vozraste ot 15 do 39 let v Rossiiskoi Federatsii. VIII Peterburgskij mezhdunarodnyj onkologicheskij forum «Belye nochi»: tezisy dokladov]. *Saint Petersburg*, 2022. 170–1. (In Russ.).
17. Yakushevskaya O.V. Possibilities of using phytoestrogens in the treatment of menopausal syndrome. [Vozmozhnosti primeneniya fitoestrogenov v terapii klimaktericheskogo sindroma]. *Medicinskij sovet.* 2020;(13):99–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-99-104>.
18. Saprykina L.V., Narimanova M.R., Ibragimova D.M. Climacteric syndrome. A nutritional approach to treatment. [Klimaktericheskij sindrom. Nutricevticheskij podhod k lecheniya]. *RMZh. Mat' i ditya.* 2020;3(3):189–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-189-193>.
19. Yakushevskaya O.V. Non-hormonal options for the relief of menopausal disorders. [Negormonal' naya korrekciya klimaktericheskikh rasstrojstv]. *Medicinskij sovet.* 2021;(21–1):190–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-190-196>.
20. Beck V., Rohr U., Jungbauer A. Phytoestrogens derived from red clover: An alternative to estrogen replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;94(5):499–518. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.12.038>.
21. Oseni T., Patel R., Pyle J., Jordan V.C. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Planta Med.* 2008;74(13):1656–65. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088304>.
22. Simoncini T., Fomari L., Mannella P. Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells by red clover extracts. *Menopause.* 2005;1(1):69–77. <https://doi.org/10.1097/00042192-200512010-00013>.
23. Hidalgo L.A., Chedraui P.A. et al. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21(5):257–64. <https://doi.org/10.1080/09513590500361192>.
24. Kumagai A., Nishino K., Shimomura A. et al. Effect of glycyrrhizin on estrogen action. *Endocrinol Japan.* 1967;14(1):34–8. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.14.34>.
25. Mersereau J. E., Levy N., Staub R. E. et al. Liguiritigenin is a plant-derived highly selective estrogen receptor beta agonist. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;283(1–2):49–57. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.11.020>.
26. Khabibulina M.M., Shamilov M.D. Phytoestrogens ("Femo-Klim") and psychological state in women with hypoestrogenism and abdominal obesity. [Fitoestrogeny («Femo-Klim») i psihologicheskoe sostoyanie pri gipoestrogenii i abdominal'nom ozhireнии]. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2022;10(3):107–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-3-107-112>.
27. Elistratov D.G., Shamilov M.D. Improvement of quality of life in menopause under the influence of Femo-Klim drug. [Uluchshenie kachestva zhizni pri klimakse pod vliyaniem preparata «Femo-Klim»]. *Medicinskaya sestra.* 2022;24(7):31–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-07-07>.
28. Petrova E., Chizh D., Herzog N. et al. Therapeutic approaches to the correction of vasomotor and psychoemotional menopausal symptoms. [Terapevticheskie podhody v korrekcii vazomotornykh i psihoemocional'nykh menopauzal'nykh simptomov]. *Vrach.* 2020;31(11):37–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-07>.
29. Vinogradova O.P., Biryuchkova O.A., Mozhzhukhina I.N. Alternative approaches to clinical management of patients with menopausal disorders. [Alternativnye podhody k vedeniyu pacientok s menopauzal'nymi rasstrojstvami]. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2022;10(1):51–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-1-51-59>.
30. Dedov D.V., Denisova A.G., Moiseeva I.Ya. et al. Possibility of using Femo-Klim in menopausal women with cardiovascular pathologies. [Vozmozhnost' primeneniya preparata Femo-Klim u zhenshchin v menopauze s serdechno-sosudistymi patologiyami]. *Vrach.* 2023;34(8):75–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-08-14>.
31. Toffoletto S., Lanzenberger R., Gingnell M. et al. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;50:28–52. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.025>.
32. Kravitz H.M., Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):567–86. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.06.002>.
33. Maskarinec G., Williams A. E., Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12(2):165–9. <https://doi.org/10.1097/00008469-200304000-00011>.

**Сведения об авторах:**

**Виноградова Ольга Павловна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза, Россия.

**Бирючкова Ольга Александровна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза, Россия; врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Женская консультация перинатального центра, Пенза, Россия,

**Михеева Светлана Владимировна** – гинеколог, онколог, ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер», Пенза, Россия.

**About the authors:**

**Olga P. Vinogradova** – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia.

**Olga A. Biryuchkova** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Ultrasound Diagnostic Doctor, Perinatal Center, Maternity Consultation, Penza, Russia.

**Svetlana V. Mikheeva** – MD, Gynecologist, Oncologist, Regional Oncology Clinical Dispensary, Penza, Russia.