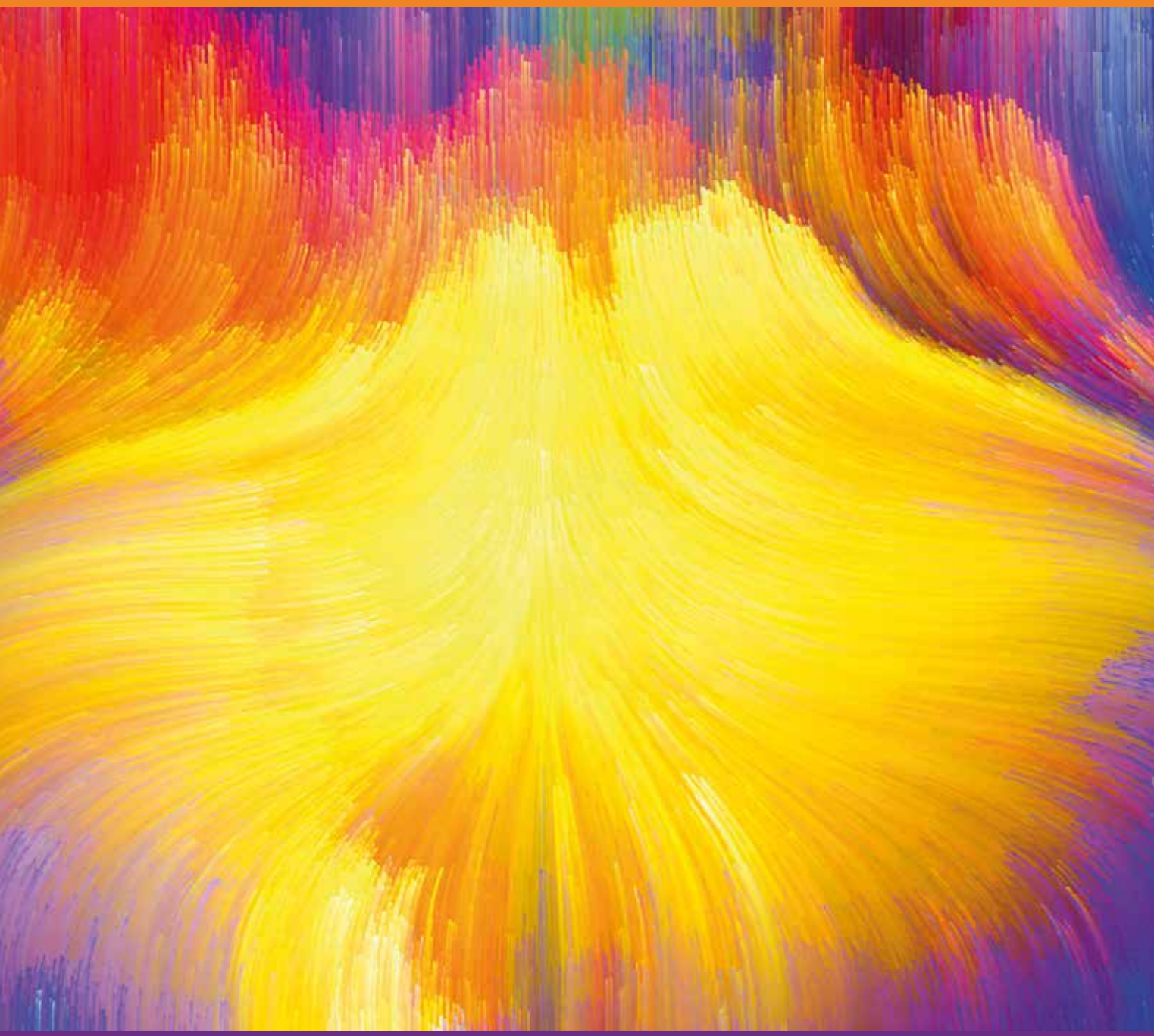
ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с страницы http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 679-94-95; эл. почта: info@ofis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

2020 • Vol. 14 • № 3 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.167

Систематический анализ патофизиологии сосудистых пароксизмов в перименопаузе: нутрицевтические методы коррекции

О.А. Громова[1,2], И.Ю. Торшин[1,2], О.А. Лиманова[3], Н.И. Тапильская[4,5]

[1]Институт фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Информатика и управление” Российской академии наук»; Россия, 119333 Москва, ул. Вавилова, д. 42;

[2]Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1;

[3]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 153012 Иваново, Шереметьевский пр., д. 8;

[4]ФГБНУ «Научно исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3;

[5]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

***Для контактов:** Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com*

Резюме

Цель: выполнить систематический анализ патофизиологических ролей микронутриентов и витаминоподобных веществ в контроле приливов.

Материалы и методы. Выполнен систематический анализ публикаций в PubMed/MEDLINE, а также в списках первоисточников идентифицированных научных статей с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации. Составлена карта молекулярно-патофизиологических процессов, выполнен анализ метрических сгущений.

Результаты. Выделено 3 кластера терминов, описывающих вклад различных биологических процессов в патофизиологию приливов: воспаление в сочетании с инсулинорезистентностью (кластер 1), наличие у пациентки хронических коморбидных патологий (кластер 2), нарушения обмена серотонина (кластер 3). Применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) приемлемо не для всех пациенток. Перспективным направлением в терапии легких и умеренных приливов является использование нутрицевтиков: витаминов, микроэлементов и веществ, получаемых из растительных экстрактов (изофлавоны, фитоэстрогены и др.). Описан комплекс взаимодействий между патофизиологией приливов и дефицитами определенных микронутриентов, воспалением, инсулинорезистентностью, хроническими коморбидными патологиями и нарушениями обмена серотонина. Восполнение недостаточности витаминов C, E, A, B_2, PP, B_6, B_{12}, фолатов способствует снижению хронического воспаления, инсулинорезистентности и нормализации функционирования вегетативной нервной системы. Природные и синтетические агонисты ГАМК-рецепторов, производные триптофана, необходимые для биосинтеза серотонина, устраняют нарушения баланса нейротрансмиттеров и нормализуют активность терморегуляторной зоны гипоталамуса.

Заключение. Растительные изофлавоны (в том числе фитоэстрогены) способствуют преодолению эстроген-зависимой абстиненции и устранению вегетативной дисфункции.

Ключевые слова: сосудистые пароксизмы, перименопауза, нутрицевтики, эстровэл

Для цитирования: Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А., Тапильская Н. И. Систематический анализ патофизиологии сосудистых пароксизмов в перименопаузе: нутрицевтические методы коррекции. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(3):361–373. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.167.

A systematic analysis of vascular paroxysm pathophysiology in perimenopause: methods for nutritional correction

Olga A. Gromova[1,2], Ivan Yu. Torshin[1,2], Olga A. Limanova[3], Natalia I. Tapilskaya[4,5]

[1]Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences; 42 Vavilova Str., Moscow 119333, Russia;

[2]Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie gory, Moscow 119234, Russia;

[3]Ivanovo State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation; 8 Sheremetyevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia;

[4]Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3 Mendeleevskaya liniya, Saint Petersburg 199034, Russia;

[5]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russia

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Abstract

Aim: to perform a systematic analysis of the pathophysiological role for micronutrients and vitamin-like substances in controlling hot flushes.

Materials and Methods. A systematic analysis of publications retrieved from PubMed/MEDLINE database as well as in the list of primary sources of the identified scientific papers was carried out by using current methods for large data analysis within the framework of topological and metric approaches applied for data recognition/classification. A map of molecular-pathophysiological processes was compiled followed by performing analysis of metric condensations.

Results. Three clusters of terms describing an impact of various biological processes into the pathophysiology of hot flushes were identified: inflammation combined with insulin resistance (cluster 1), the presence of chronic comorbid pathologies in patients (cluster 2), and disorders of serotonin metabolism (cluster 3). The use of menopausal hormone therapy (MHT) is not accepted for all patients. A promising direction in treatment of mild and moderate hot flushes is based on using nutraceuticals: vitamins, trace elements and substances obtained from plant extracts (isoflavones, phytoestrogens, etc.). Here, this set of interactions between pathophysiology of hot flushes and deficiency of certain micronutrients, inflammation, insulin resistance, chronic comorbid pathologies and disorders of serotonin metabolism is described. Replenished deficiency of vitamins C, E, A, B_2, PP, B_6, B_{12}, and folates aids to reduce chronic inflammation, insulin resistance and normalize functioning of the autonomic nervous system. Natural and synthetic agonists of GABA receptors and tryptophan derivatives are necessary for serotonin biosynthesis and elimination of other neurotransmitter imbalances in order to normalize activity of the hypothalamic thermoregulatory region.

Conclusion. Plant isoflavones (including phytoestrogens) together with vitamins and other micronutrients help to overcome estrogen-dependent withdrawal symptoms and eliminate dysfunction of autonomic nervous system.

Keywords: vascular paroxysms, perimenopause, nutraceuticals, estrovel

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Tapilskaya N.I. A systematic analysis of vascular paroxysm pathophysiology in perimenopause: methods for nutritional correction. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):361–373. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.167.

Введение / Introduction

Приливы (внезапные приступы жара, потоотделения, покраснения кожи, озноба верхней части туловища, длящиеся от нескольких секунд до получаса) встречаются у 70 % женщин в перименопаузе [1]. Эти вазомоторные симптомы (ВМС) вызывают физический и психический дискомфорт, ухудшают настроение, препятствуют концентрации внимания и снижают работоспособность. Частые и интенсивные приливы в ночное время вызывают бессонницу.

Наиболее известны 3 подхода к патофизиологическому объяснению приливов: абстинентный, нейротрансмиттерный и вегетативный. Эти подходы отображают многообразие социальных, психологических и эндокринных факторов, вносящих свой вклад в этиологию приливов [2]. Нарушения диеты (редкое, обильное питание с дефицитом микронутриентов), вредные привычки (курение, алкоголь), гиподинамия существенно повышают риск формирования приливов в перименопаузе [3].

Возможно, что недостаток эстрогенов в менопаузе (особенно на фоне гиперэстрогении до наступления менопаузы) влияет на центр терморегуляции в головном мозге [4]. Поэтому применение синтетических

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Применение синтетических эстрогенов снижает интенсивность приливов.
- Эстрогеновая терапия характеризуется комплексом кратковременных и долговременных побочных эффектов.
- Необходимы альтернативные подходы к терапии приливов.

Что нового дает статья?

- Описан комплекс взаимодействий между патофизиологией приливов, дефицитами определенных микронутриентов, воспалением, инсулинорезистентностью, хроническими коморбидными патологиями и нарушениями обмена серотонина.
- Выделены нутрицевтические подходы к терапии приливов и проведена их систематизация в контексте 3 наиболее известных гипотез патофизиологии приливов: абстинентной, нейротрансмиттерной, вегетативной.
- Восполнение недостаточности витаминов C, E, A, B_2, PP, B_6, B_{12}, фолатов способствует снижению хронического воспаления, инсулинорезистентности и нормализации функционирования вегетативной нервной системы.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Гормональная терапия приливов на основе эстрогенсодержащих препаратов приемлема не для всех пациенток.
- Перспективным направлением безопасной терапии лёгких и умеренных приливов является использование нутрицевтиков (витаминов, микроэлементов и витаминоподобных веществ).
- Растительные изофлавоны (в том числе фитоэстрогены) в комплексе с витаминами способствуют преодолению эстроген-зависимой абстиненции, устранению вегетативной дисфункции и нормализации терморегуляторной функции гипоталамуса.

эстрогенов, повышая уровни эстрогенов в крови, снижает интенсивность приливов. Метаанализ 24 исследований (более 3300 пациентов) указал на значительное уменьшение числа приливов и их интенсивности при использовании эстроген-содержащих средств: отношение шансов (ОШ) = 0,13; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,07–0,23 [5]. Терапия синтетическими эстрогенами приводит к уменьшению остроты и частоты приливов у 80–90 % пациенток [6].

Однако многие пациентки не решаются на столь радикальное вмешательство, как гормональная терапия синтетическими эстрогенами. Женщинам, страдающим раком молочной железы [7], яичников [8], матки [9], венозной тромбоэмболией [10] или имеющим семейную историю этих патологий [7] следует воздержаться от применения эстрогеновых препаратов.

Кроме того, эстроген-терапия характеризуется комплексом побочных эффектов, кратковременных и долговременных. К кратковременным последствиям относятся головная боль, избыточная задержка жидкости, болезненность молочных желез, маточные кровотечения [7], к долговременным – тромбоэмболия, риск развития опухолей [11], которые отчасти могут быть снижены комбинированием эстрогенов с прогестинами или посредством трансдермального применения эстрогенов [12].

Риски, связанные с эстрогеновой терапией приливов, побуждают искать альтернативные способы лечения приливов. Используются модификация диеты, регулярная физическая нагрузка и неэстрогеновая фармакотерапия [13]: избирательные ингибиторы серотонина или норадреналина [14], габапентин – аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), используемый для лечения различных неврологических расстройств, блокаторы дофаминовых рецепторов [15] и др.

Одним из наиболее перспективных направлений в альтернативной терапии приливов является использование микронутриентов и витаминоподобных веществ: токоферола [16]; омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [17], β-аланина [2, 3], экстрактов *Cimicifuga racemosa* [18], плодов витекса [19], изофлавонов, фитоэстрогенов [20] и других растительных экстрактов. Изофлавоны – класс гетероциклических соединений, изомерных флавонам (производным бензо-γ-пирона). Некоторые изофлавоны являются фитоэстрогенами, т.е. являются веществами растительного происхождения и проявляют эстрогеноподобную активность. Заметим, что употре-

Highlights

What is already known about this subject?

- The use of synthetic estrogens reduces intensity of hot flushes.
- Estrogen therapy is characterized by a set of short-term and long-term side effects.
- Alternative approaches to therapy of hot flushes are required.

What are the new findings?

- A set of interactions between the pathophysiology of hot flushes, deficiencies of certain micronutrients, inflammation, insulin resistance, chronic comorbid pathologies and disorders of serotonin metabolism has been described.
- Nutraceutical approaches to the therapy of hot flushes were identified and systematized in the context of the three well-known hypotheses underlying pathophysiology of hot flushes: withdrawal symptoms, neurotransmitter, autonomic nervous system.
- Replenished deficiency of vitamins C, E, A, B_2, PP, B_6, B_{12}, folates aids to reduce chronic inflammation, insulin resistance and normalize functioning of the autonomic nervous system.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- Hormone therapy of hot flushes based on estrogen-containing drugs is not accepted for all patients.
- A promising area of safe therapy for mild and moderate hot flushes relies on use of nutraceuticals (vitamins, trace elements and vitamin-like substances).
- Plant isoflavones (including phytoestrogens) combined with vitamins help to overcome estrogen-dependent abstinence, eliminate dysfunction of autonomic nervous system and normalize hypothalamic thermoregulatory function.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.

бление термина «фитогормоны» по отношению к фитоэстрогенам неприемлемо, так как эстрогены – лишь одна из групп гормонов.

Цель: выполнить систематический анализ патофизиологических ролей микронутриентов и витаминоподобных веществ в контроле приливов.

Материалы и методы / Materials and Methods

С целью описания патофизиологических процессов, наиболее характерных для менопаузы, протекающей на фоне приливов, мы осуществили систематический компьютерный анализ массива публикаций научной литературы в PubMed/MEDLINE, а также в списках первоисточников идентифицированных научных статей. Работа была проведена с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [21, 22] и метрического [23] подходов к задачам распознавания/классификации [24, 25].

Всего было идентифицировано 80000 работ по менопаузе, включая 5700 публикаций по приливам в период менопаузы. В ходе систематического анализа литературы были выделены 57 наиболее информативных биомедицинских терминов, характерных для публикаций по приливам (запрос «hot flashes OR hot flushes» в базе данных PubMed/MEDLINE) по сравнению с контрольными публикациями (статьи, найденные по запросу «menopause NOT hot flashes NOT hot flushes» в этой же базе данных).

Затем была проведена рубрикация текстов исследований по молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (англ. Gene Ontology). Экспертный анализ позволил выделить 33 наиболее информативные рубрики, которые встречались в 2–25 раз чаще в выборке публикаций по приливам ($p < 0,05$ для каждой из рубрик), чем в контроле. В результате проведенных расчётов была получена карта молекулярно-патофизиологических процессов, ассоциированных с патофизиологией приливов, выполнен анализ метрических сгущений.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Анализ метрических сгущений / Analysis of metric condensations

Полученная карта молекулярно-патофизиологических процессов наглядно иллюстрирует сложные взаимодействия, существующие между наличием приливов в перименопаузе и другими патофизиологическими процессами (**рис. 1**). Анализ метрических сгущений [25] позволил выделить на карте 3 кластера терминов, описывающих вклад различных биологических процессов в патофизиологию приливов: воспаление в сочетании с инсулинорезистентностью (кластер 1), наличие у пациентки хронических коморбидных патологий (кластер 2), нарушения обмена серотонина (кластер 3). Кроме того, был выявлен целый ряд «внекластерных» патологий, которые также являются важными факторами, ассоциированными с формированием приливов. Практически каждый из выявленных патофизиологических процессов ассоциирован с нарушениями обмена специфических микронутриентов или витаминоподобных веществ.

В кластере 1 «Воспаление/инсулинорезистентность» собраны такие патофизиологические механизмы, как нарушения обмена простагландинов, тромбоксанов, повышенная активность толл-рецептора 2, нарушения секреции тестостерона, транспорт аргинина и импорта глюкозы в ответ на инсулин. Эти патофизиологические процессы ассоциированы с нарушениями обмена таких микронутриентов, как:

- витамин А (активация рецептора ретиноидов);
- фолаты (аденозилгомоцистеиназа, тетрагидрофолилполиглутамат);
- витамин B_2 (биосинтез рибофлавина, биосинтез флавинов);
- витамин B_6 (метаболизм пиридоксаля, метаболизм витамина B_6);
- витамин B_{12} (транспорт кобаламина);
- витамин PP (НАД-трансгидрогеназа);
- витамин К1 (катаболизм филлохинона);
- магний (транспорт ионов магния).

Противовоспалительным действием характеризуются и фитостеролы (всасывание фитостеролов).

Описанные выше патофизиологические процессы у женщин в перименопаузе тесно ассоциированы с хроническими коморбидными патологиями (кластер 2), для которых характерно хроническое системное воспаление (гипертоническая болезнь, заболевания печени, почек, поджелудочной железы, кожи, бронхиальная астма, новообразования молочных желез).

Нарушения обмена серотонина (кластер 3) представляют собой отдельную группу патофизиологических причин, стимулирующих развитие приливов. Для пациенток с нарушениями биосинтеза, транспорта и всасывания серотонина характерны тревожность, снижение когнитивных способностей и памяти, нарушения сна, головокружение, ночной пот, артралгии. Нарушения метаболизма серотонина связаны с нарушениями биосинтеза селеноцистеина, недостаточностью витамина А (который регулирует экспрессию генов, кодирующих рецепторы нейротрансмиттеров) и катаболизма инозитолфосфатов (которые принимают участие в передаче сигналов от мембранных рецепторов серотонина внутрь клеток).

«Внекластерные» факторы, ассоциированные с формированием приливов в перименопаузе, отражают сложность и разнообразие патофизиологии приливов у конкретных пациенток, Например, в левом нижнем углу диаграммы на **рисунке 1** отражены такие факторы, как (1) снижение активности ГАМК-А рецеп-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.

2020 • Vol. 14 • № 3
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Рисунок 1. Метрическая «карта» молекулярно-патофизиологических процессов, ассоциированных с патофизиологией приливов. Чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов в выборке публикаций по приливам. Приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы и биологические процессы, обозначенные по международной номенклатуре GO (англ. Gene Ontology).

Figure 1. Metric map of molecular-pathophysiological processes associated with hot flush-pathophysiology.
The closer two arbitrary points are located the more frequently two relevant terms are co-used in sample of hot flush publications. ICD-10-based disease diagnosis, separate symptoms and international Gene Ontology-based biological processes are shown.

торов и связанные с этим панические расстройства (диагноз F41.0 по МКБ-10), (2) нарушение секреции лютеинизирующего гормона, (3) разнообразные микронутриентные дефициты (дефицит цинка, никотинатов, витаминов B_1 и D_3).

В правом верхнем углу отражены (1) нарушения функции печени, проявляющиеся как холестаз, рвота и ассоциированные с нарушениями активности ферментов биотинидазы (дефицит биотина) и кверцетин-2,3-диоксигеназы (дефицит кверцетина); (2) показатели, указывающие на наличие гиперэстрогении в анамнезе (предменструальный синдром, N62 Гипертрофия молочной железы, миалгия; D68.5 Первичная тромбофилия; I80.0 Флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов нижних конечностей).

На наш взгляд, взаимосвязи между перечисленными выше «кластерными» и «внекластерными» патофизиологическими процессами, приливами и дефицитами соответствующих микронутриентов следует учитывать при анализе патофизиологии приливов конкретных пациенток.

Перспективные нутрицевтики / Promising nutraceuticals

Более детальный анализ публикаций, извлекаемых из PubMed/MEDLINE на основании наиболее информативных биомедицинских терминов, отраженных на **рисунке 1**, позволил выделить микронутриентные, витаминно-подобные и фитотерапевтические средства, которые перспективно использовать для нутрицевтической терапии приливов (**рис. 2**).

К этим средствам относятся модуляторы баланса нейротрансмиттеров (природные и синтетические агонисты ГАМК-рецепторов, производные триптофана, необходимые для биосинтеза серотонина), растительные изофлавоны (в том числе фитоэстрогены и ресвератрол), производные растительных индолов (снижают опухолевые риски, связанные с наступлением менопаузы), поливитаминные препараты (в том числе содержащие витамин Е и омега-3 ПНЖК). При приливах средней тяжести эффективны стандартизированные фитоэкстракты (экстракты красного клевера, примулы вечерней, валерианы), содержащие значительные количества изофлавонов.

Таким образом, проведенный анализ экспериментальных и клинических исследований позволил (1) описать широкий круг патофизиологических процессов, ассоциированных с развитием приливов, и (2) выделить ряд микронутриентных и фитотерапевтических подходов к терапии приливов. Нутрицевтические подходы к терапии приливов рассмотрены в контексте трех наиболее известных рабочих гипотез в патофизиологии приливов: абстинентной, нейротрансмиттерной, вегетативной.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.

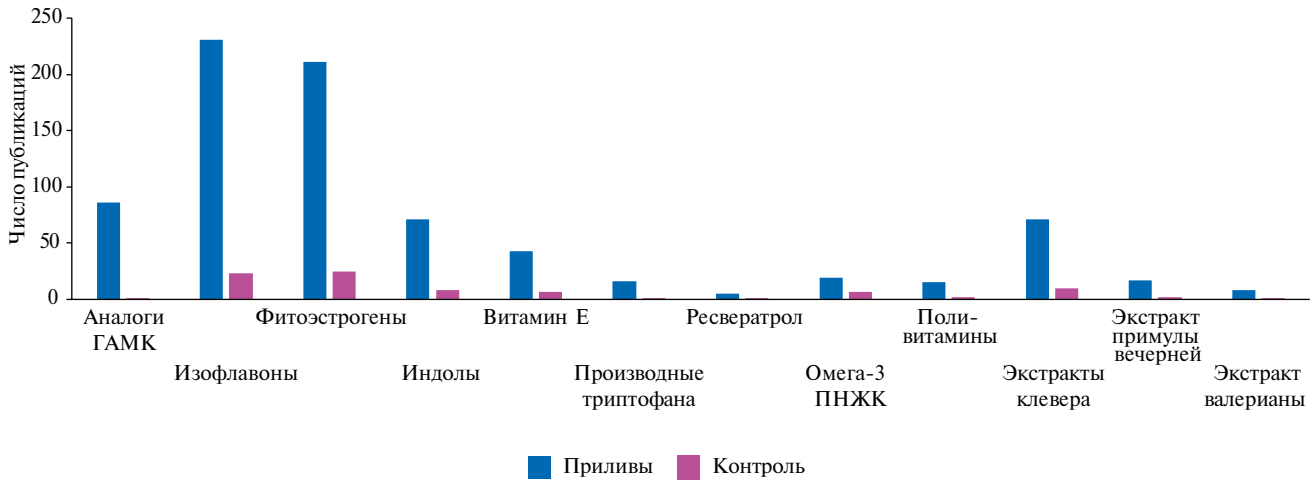


Рисунок 2. Микронутриентные, витаминно-подобные и другие нутрицевтические средства, применяемые специфически для терапии приливов.
Выборка публикаций, найденных по запросу «hot flashes OR hot flushes» (Приливы) и «menopause NOT hot flashes NOT hot flushes» (т.е. менопауза без приливов) в качестве контроля (Контроль).
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

Figure 2. Micro-nutrient vitamin-like and other nutraceuticals in therapy of hot flushes.
A sample of scientific publications retrieved as “hot flashes OR hot flushes” and “menopause NOT hot flashes NOT hot flushes” (i.e. menopause without hot flashes OR hot flushes) used as a control.
GABA – gamma-aminobutyric acid.

Приливы как разновидность абстинентного синдрома: роли фитоэстрогенов и изофлавонов / Hot flushes as a type of withdrawal syndrome: roles of phytoestrogens and isoflavones

Приливы могут считаться своего рода «абстиненцией» эстроген-чувствительных нейрональных систем, которые, начиная с пубертатного возраста до менопаузы, находились под воздействием высоких уровней эстрогенов [26]. Отмечается определенная схожесть в симптоматике патологии менопаузы и симптомов абстиненции в случае болезней зависимости (курение, алкоголизм и т.п.): выраженное беспокойство, необоснованная раздражительность, депрессия, приливы, ночной пот, бессонница, тремор и др. [27]. Наличие приливов в перименопаузе достоверно ($p < 0,0001$) ассоциировано с депрессивными расстройствами [28].

Наглядной иллюстрацией важности абстинентного подхода является провокация приливов при резкой отмене терапии синтетическими эстрогенами пациенток с первичной аменореей: приливы, как правило, появляются только после отмены эстрогеновой терапии [29]. Абстинентная гипотеза формирования приливов указывает на несколько выводов, важных для адекватной профилактики и терапии приливов.

Во-первых, регулярное, длительное использование пероральных контрацептивов в репродуктивном периоде повышает уровни эстрогеновых производных в крови значительно выше биологически приемлемых норм. В последующем, при наступлении менопаузы у этой категории женщин может развиваться тяжелая абстиненция (жар, профузный пот, тремор, чувство полного бессилия после приступа).

Во-вторых, инициация курса эстрогеновой терапии и окончание курса должны проводиться плавно, с использованием общих принципов лечения химической зависимости (постепенное сокращение дозы, увеличение интервалов между приёмом препаратов и др.).

В-третьих, в соответствии с абстинентной гипотезой, проявления абстиненции могут быть снижены посредством надлежащего повышения уровней экзогенных эстрогенов или их аналогов. Колебания концентраций эстрогена в перименопаузе вызывают дисфункцию терморегуляционного центра гипоталамуса, что и стимулирует развитие приливов. Фитоэстрогены, в том числе изофлавоны, куместаны и стильбены, способны снижать интенсивность проявления приливов вследствие их эстрогеноподобного действия [30].

Изофлавоны (генистеин, изофлавоны сои, даидзеин, эквол, экстракты красного клевера и др.) достоверно уменьшают частоту и интенсивность приливов по сравнению с плацебо, снижают потерю минеральной плотности кости поясничного отдела позвоночника, оказывают благоприятное влияние на систолическое артериальное давление и нормализуют уровень глюкозы крови в перименопаузе. Изофлавоны характеризуются отличным профилем безопасности [31].

Растительные изофлавоны (60 мг/сут) и габапентин (900 мг/сут) показали сопоставимую эффективность в терапии приливов (3 мес). В обеих группах пациен-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.

ток наблюдалось достоверное снижение симптоматики приливов (габапентин – 82 % пациенток, изофлавоны – 74 %) [32].

Изофлавоны красного клевера *Trifolium Pratense* (34 мг/сут) уменьшают менопаузальные вазомоторные симптомы [33]. Изофлавон ирилон в составе экстракта красного клевера усиливает внутриклеточную передачу сигналов от рецептора прогестерона [34]. Метаанализ показал, что изофлавоны красного клевера *Trifolium Pratense* (40–82 мг/сут) приводят к уменьшению приливов [35]. Другой метаанализ пяти рандомизированных исследований стандартизированного экстракта красного клевера (80 мг/сут, 3 мес) подтвердил клинически значимое снижение частоты приливов по сравнению с плацебо (–3,6 приливов/сут, 95 % ДИ = 2,7–4,6; p = 0,00001). Изофлавоны были полностью безопасны в течение всего периода проведения исследования [36].

Заметим, что изофлавоны являются модуляторами метаболизма простагландинов (**кластер 1 на рис. 1**), избыточная выработка которых отмечена при приливах. Другая группа модуляторов метаболизма простагландина, омега-3 ПНЖК, также используется в лечении приливов. Приём омега-3 ПНЖК (850 мг/сут, 16 нед) женщинами в менопаузе (n = 78, возраст – 45–65 лет) приводил к значительному снижению частоты умеренных и тяжелых приливов ($p < 0,001$), что сопоставимо с эффектами изофлавонов в дозе 108 мг/сут [37].

Растительным экстрактом фитоэстрогенов, важным для терапии приливов, являются изофлавоны сои. Приём 50 мг/сут изофлавонов сои в течение 12 нед приводил к снижению частоты и интенсивности приливов (p = 0,001) у 204 пациенток с приливами [38]. Систематический обзор 43 исследований, включивших нутрицевтическое использование изофлавонов сои в менопаузе, показал, что приём изофлавонов в дозе 20–100 мг/сут снижал сердечно-сосудистые риски, а приём в дозе 20–80 мг/сут способствовал защите от остеопороза и мышечной усталости. Дозы изофлавонов сои 50–160 мг/сут снижали риск опухолей эндометрия, молочных желез и печени, снижали частоту приливов, висцеральных жировых отложений и маркёров воспаления [39]. Клинические исследования подтвердили отсутствие риска гиперплазии эндометрия и заболеваний молочных желез при длительном, непрерывном (до 3 лет) применении изофлавонов сои в дозе до 90 мг/сут [40].

Для повышения противоопухолевой безопасности использования фитоэстрогенов используются комбинации с индол-3-карбинолом, который модифицирует тканевый метаболизм эстрогенов в сторону образования слабого 2-гидроксиэстрона, что снижает риск эстрогензависимой пролиферации опухолевых клеток.

Микроэлемент бор способствует усилению действия фитоэстрогенов и повышает эффективность лечения приливов. Совместно с фитоэстрогенами бор потенцирует накопление кальция в костной ткани, что важно для профилактики перименопаузального остеопороза. Дотации бора увеличивают популяцию остеобластов, повышают уровни белков остеогенеза (остеокальцина, коллагена I, белков морфогенеза костей, остеопонтина и др.), что способствует повышению прочности костной ткани [41].

Нейротрансмиттерные механизмы развития приливов: роли гидрокситриптофана и других агонистов рецепторов нейротрансмиттеров / Neurotransmitter-based mechanisms of developing hot flushes: a role for hydroxytryptophan and other neurotransmitter receptor agonists

В рамках данной гипотезы патофизиологии приливов принимается постулат о том, что изменения концентраций тех или иных производных эстрогенов в менопаузе приводят к дисфункции терморегуляторного центра головного мозга. В медиальной преоптической области гипоталамуса содержится терморегуляторное ядро, активирующее механизмы поддержания температуры тела в нормальном диапазоне, называемое терморегуляторной зоной [29]. У женщин с приливами предполагается сужение границ терморегуляторной зоны по сравнению с женщинами без приливов [42], что дестабилизирует функционирование терморегуляторного центра и приводит к возникновению приливов вследствие избыточной активации теплоотдачи посредством расширения периферических сосудов и потоотделения [43].

Сужение терморегуляторной зоны ассоциировано с нарушениями баланса нейропептидов (пептида, связанного с геном кальцитонина, гипоталамического целепептина, нейрокинина B, динорфина и других эндорфинов) [44], а также с избытком норадреналина [43] и с низкими уровнями ГАМК и серотонина в крови [45]. Например, нуклеотидный вариант rs11080121 в гене транспортера серотонина SLC6A4 ассоциирован с приливами в перименопаузе, так как приводит к потере сайта связывания микроРНК hsa-miR-590-3p, участвующей в процессах терморегуляции (ОШ = 0,75; 95 % ДИ = 0,60–0,94) [46]. Поэтому поддержание серотонинергической и ГАМК-ергической нейротрансмиссии является патогенетическим подходом к терапии приливов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) снижают частоту и тяжесть приливов на 19–60 % [47]. СИОЗС и агонист ГАМК-рецепторов габапентин способствуют достоверному снижению частоты приливов [48, 49].

Нутрицевтический подход к усилению серотонинергической нейротрансмиссии подразумевает использование молекул-предшественников серотонина (триптофана, 5-гидрокситриптофана и др.). У женщин в перименопаузе существенно изменяются не только уровни стероидных гормонов, но и концентрации

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.

триптофана и серотонина в тромбоцитах. В клиническом исследовании 63 пациенток 45–55 лет общая длительность ночного сна и частота приливов достоверно коррелировали с концентрацией триптофана в тромбоцитах [50].

5-гидрокситриптофан является промежуточным продуктом в биосинтезе серотонина. Способствуя повышению биосинтеза серотонина, 5-гидрокситриптофан совместно с витамином B_6 увеличивает синтез эндорфинов, отвечающих за снижение восприятия боли. В частности, 5-гидрокситриптофан способствует снижению фибромиалгии у пациенток с климактерическим синдромом [51].

Приливы как проявление вегетативной дисфункции – роли витаминов / Hot flushes as manifested vegetative dysfunction – a role for vitamins

Климактерический период связан не только с проявлениями эндокринных расстройств, но и с нарушениями функционирования вегетативной нервной системы. Известно, что психологические факторы в том числе беспокойство, стресс, страх и т.д. влияют на возникновение приливов [3] и приводят к так называемым «сердечно-сосудистым неврозам» (термин Г. Ф. Ланга, 1938).

Приливы характеризуются очевидной дисфункцией вегетативной нервной системы. Поэтому исключение факторов, провоцирующих вегетативную дисфункцию, наряду со специфически направленной тренировкой нервной системы может быть использовано в терапии.

Например, гиподинамия – важный стрессовый фактор, приводящий к дезадаптации и к формированию хронической надпочечниковой недостаточности. Хорошо известно, что гиподинамия – не только фактор риска так называемых болезней цивилизации (ожирения, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и т.д.), но и значительно повышает риск развития и вазомоторных пароксизмов в климактерии. Регулярные физические упражнения уменьшают интенсивность проявления симптоматики приливов [52].

Важной ролью в устранении вегетативной дисфункции является повышение обеспеченности организма витаминами (обеспеченность женщин витаминами, как правило, падает с возрастом). Антиоксидантные витамины С и Е, витамины группы В помогают поддерживать уровни восстановленного глутатиона и повышать отношение GSH/GSSG, что соответствует снижению оксидативного стресса и торможению развития приливов [53]. Витамины А, К, B_2, PP, B_6, B_{12}, фолаты и магний также способствуют снижению хронического воспаления и инсулинорезистентности (**кластер 1 на рис. 1**).

Витамин Е / Vitamin E

В терапии приливов витамин Е используется достаточно давно – одна из первых публикаций на эту тему в базе данных PubMed/MEDLINE датируется 1951-м годом [54]. Приём витамина Е ассоциирован с уменьшением частоты приливов (в среднем, на один прилив в сутки, $p < 0,05$) у пациенток с раком молочной железы [16].

Сравнение эффектов куркумина (500 мг/сут) и витамина Е (200 МЕ/сут) в терапии приливов у 93 женщин в постменопаузе показало, что по сравнению с плацебо число приливов достоверно снижалось и в группе принимавших куркумин (–10,7; 95 % ДИ = –3,6…–17,9; $p = 0,001$) и в группе принимавших витамин Е (–8,7; –0,6…–15,0; $p = 0.029$). Эффекты куркумина были отмечены через 4 нед ($p = 0,027$), а эффекты витамина Е – через 8 нед ($p = 0,025$) [56].

Сочетанный приём витамина Е (снижение воспаления, антиоксидантный эффект), триптофана (предшественник серотонина) и ресвератрола (изофлавон, фитоэстроген) способствует снижению раздражительности и нарушений сна в перименопаузе [1].

Фолиевая кислота / Folic acid

Фолаты (витамин B_9) необходимы для функционирования кроветворной и иммунной систем, а также для нормализации процессов воспаления (в частности, посредством обезвреживания гомоцистеина). Дотации фолиевой кислоты способствуют ослаблению приливов. В рандомизированном клиническом испытании было показано, что фолиевая кислота (1000 мкг/сут, 4 нед) способствует снижению тяжести, продолжительности и частоты приливов у женщин в перименопаузе ($n = 70$). Средняя тяжесть приливов уже на второй неделе терапии была достоверно ниже, чем в контрольной группе [57].

Снижение интенсивности и частоты приливов у женщин в перименопаузе при приёме фолиевой кислоты в течение 4 нед ассоциировано с достоверным снижением уровня 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (MHPG) в плазме крови. Молекула MHPG является одним из основных метаболитов норадреналина, концентрации которого достоверно снижаются при приёме фолиевой кислоты (–24 ± 18 %; плацебо: –5,6 ± 16 %; $p < 0,001$). Установлена отрицательная корреляция между снижением симптоматики приливов и содержанием MHPG в плазме крови ($r = –0,45$; $p = 0,03$) [58]. Таким образом, фолиевую кислоту можно рассматривать как регулятор метаболизма адреналина: фолиевая кислота снижает концентрации норадреналина, тем самым способствуя нормализации активности терморегуляторной зоны гипоталамуса [43].

Пиридоксин / Pyridoxine

Витамин B_6 (пиридоксин) необходим для поддержания метаболизма нейротрансмиттеров (ГАМК, эндорфинов, серотонина и других катехоламинов) и тем самым повышает устойчивость к стрессам. Кросс-секционный анализ группы женщин в постменопаузе ($n = 262$, возраст 40–65 лет) показал, что тяжесть приливов крови обратно пропорциональна потребле-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.

нию витамина B_6 и омега-3 ПНЖК в составе жирных сортов рыбы. После поправок на возраст, индекс массы тела и другие факторы более высокое потребление витамина B_6 было достоверно ассоциировано со снижением тяжести приливов (ОШ = 0,92; 95 % ДИ = 0,86–0,97) [59].

Витамин K / Vitamin K

Витамин K помимо регуляции воспаления (**кластер 1 на рис. 1**) участвует в процессах кроветворения, обладает кровеостанавливающим эффектом, что оказывает профилактический эффект при нарушениях менструального цикла. Витамин K играет важную роль в формировании и восстановлении костей, обеспечивая синтез остеокальцина, тем самым способствует предупреждению остеопороза у женщин в перименопаузе.

Витаминно-минеральные комплексы / Vitamin-mineral complexes

Примером витаминно-минерального комплекса (ВМК) для комбинированной нутрицевтической терапии приливов является ВМК «Эстровэл». В состав ВМК «Эстровэл» входят экстракты изофлавонов сои, семян гриффонии, изофлавоны корней диоскореи и экстракт плодов витекса священного. Действующими началами препарата являются 5-гидрокситриптофан (60 мг), изофлавоны (изофлавоны сои ≥ 25 мг, диосгенин ≥ 8 мг), витамины (витамин B_6 – 2 мг, витамин E – 15 мг, витамин K1 – 60 мкг, фолиевая кислота – 200 мкг), ультрамикроэлемент бор (1 мг тетрабората натрия) и индол-3-карбинол (25 мг). Дозирование компонентов ВМК «Эстровэл» безопасно и позволяет использовать данный ВМК по 1–2 капсулы во время еды в течение 2 мес, курсами 3–4 раза в год.

Компоненты ВМК «Эстровэл» характеризуются различными синергидными взаимодействиями. Прежде всего, 5-гидрокситриптофан, изофлавоны сои, диосгенин, витамин B_6, витамин E и фолиевая кислота способствуют снижению симптоматики приливов в соответствии с описанными выше механизмами. 5-гидрокситриптофан и витамин B_6 способствуют нормализации серотонинергической нейротрансмиссии, что проявляется как улучшение эмоционального фона, в том числе снижением риска депрессивных состояний [41]. Витамин B_6 и фолиевая кислота, поддерживая обезвреживание гомоцистеина, совместно с антиоксидантным витамином E способствуют снижению воспаления и тромбоэмболии. Бор и индол-3-карбинол поддерживают действие изофлавонов сои, тем самым нормализуя обмен эстрогенов и снижая риски эстрогензависимых гиперпролиферативных процессов. Кроме того, входящие в состав ВМК «Эстровэл» бор, витамин K1, изофлавоны сои и фитостероид диосгенин способствуют поддержанию структуры костной ткани.

Отметим, что для пациенток с приливами в перименопаузе желательно определять профиль метаболитов эстрогенов (16a-OHE1, 2-OHE2, 2-OHE1, 2-OMeE1, 4-OMeE2, 4-OHE1, соотношение 2-OHE1/16a-OHE1, 2-OHE1/2-OMeE1 и 4-OHE1/4-OMeE1) в суточной моче. Такой профиль является важным диагностическим инструментом для оценки риска эстрогензависимой гиперпролиферации. Например, метаболиты 2-OHE1 и 16a-OHE1 являются важными биомаркерами риска развития эстрогензависимых опухолей. Соотношение концентраций 2-OHE1/16a-OHE1 более 2,0 соответствует сниженному риску развития фиброзно-кистозной мастопатии, рака молочной железы, эндометриоза, дисплазии и рака шейки матки, рака толстого кишечника [60]. При неблагоприятном профиле метаболитов эстрогенов для лечения приливов следует выбирать неэстрогеновые средства, например, ВМК «Эстровэл».

Применение ВМК «Эстровэл» в клинической практике показало снижение частоты и интенсивности приливов. В частности, прием ВМК «Эстровэл» способствует снижению симпатикотонии: кардиоинтервалографический индекс «LF/HF» (норма < 3,0), отражающий выраженность влияний симпатического отдела вегетативной нервной системы, снижался с 3,6 ± 1,2 до 2,9 ± 0,8 ($p < 0,05$) при приеме Эстровэла. Психовегетативная стабилизация сопровождалась снижением уровня депрессии и тревоги по шкале HADS (англ. The Hospital Anxiety and Depression Scale, госпитальная шкала тревоги и депрессии). Таким образом, «Эстровэл» улучшает качество жизни пациенток в перименопаузе и может использоваться для коррекции легких или умеренно выраженных климактерических симптомов [40] без риска осложнений.

Заключение / Conclusion

Гормональная терапия приливов, основанная на использовании эстрогенсодержащих препаратов, приемлема не для всех пациенток. Перспективным направлением в безопасной терапии лёгких и умеренных приливов является использование нутрицевтиков: витаминов, микроэлементов и витаминоподобных веществ, в том числе получаемых из растительных экстрактов (изофлавоны, фитоэстрогены и др.). Результаты систематического анализа 5700 публикаций по приливам позволили описать комплекс взаимодействий между патофизиологией приливов и дефицитами определенных микронутриентов, воспалением, инсулинорезистентностью, хроническими коморбидными патологиями, нарушениями обмена серотонина. В ходе анализа был выделен ряд нутрицевтических подходов к терапии приливов, которые рассмотрены в контексте трех наиболее известных рабочих гипотез: абстинентной, нейротрансмиттерной, вегетативной.

Растительные изофлавоны и фитоэстрогены способствуют преодолению эстрогензависимой абстиненции и устранению вегетативной дисфункции.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.

Природные и синтетические агонисты ГАМК-рецепторов, производные триптофана, необходимые для биосинтеза серотонина, устраняют нарушения баланса нейротрансмиттеров и нормализуют активность терморегуляторной зоны гипоталамуса. Эффекты фитоэстрогенов и активаторов нейротрансмиссии усиливаются при восполнении недостаточности витаминов E, C, A, фолатов, B_6, B_{12}, B_2, PP, что способствует нормализации функции вегетативной нервной системы. Учитывая, что период перименопаузы может длиться несколько лет, нутрицевтическая поддержка пациенток с приливами должна проводиться достаточно длительно. Помимо терапии приливов, нутрицевтическая поддержка способствует снижению хронического воспаления, сопровождающего коморбидные патологии этого периода жизни.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 16.06.2020. **В доработанном виде:** 07.07.2020.	**Received:** 16.06.2020. **Revision received:** 07.07.2020.
Принята к печати: 10.07.2020. **Опубликована:** 13.07.2020.	**Accepted:** 10.07.2020. **Published:** 13.07.2020.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.	The author declares no conflict of interests.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	Authors declare no conflict of interests.
Финансирование	**Funding**
Работа выполнена по темам грантов РФФИ 20-07-00537 и 19-07-00356. Исследование по части витамина B12 выполнено по теме гранта Российского научного фонда (проект № 20-12-00175), ИГХТУ.	Work carried out on the themes of RFBR grants 20-07-00537 and 19-07-00356. This work was financially supported by the grant of the Russian Science Foundation (N20-12-00175), ISUCT.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Parazzini F. Resveratrol, tryptophanum, glycine and vitamin E: a nutraceutical approach to sleep disturbance and irritability in peri- and post-menopause. *Minerva Ginecol*. 2015;67(1):1–5. PMID: 25660429.
2. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А., Никонов А. А. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) в период менопаузы у женщин и механизмы воздействия β-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология*. 2010;12(2):29–36.
3. Торшин И. Ю., Громова О. А., Лиманова О. А. «Быстрый эффект» клималанина (β-аланина) при приливах: сравнительное исследование взаимодействий β-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами. *Гинекология*. 2012;14(2):65–9.
4. Shanafelt T. D., Barton D. L., Adjei A. A., Loprinzi C. L. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(11):1207–18. https://doi.org/10.4065/77.11.1207. PMID: 12440557.
5. Maclennan A. H., Broadbent J. L., Lester S., Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(4):CD002978. https://doi.org/ 10.1002/14651858.CD002978.pub2. PMID: 15495039.
6. Rabin D. S., Cipparrone N., Linn E. S., Moen M. Why menopausal women do not want to take hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999;6(1):61–7. PMID: 10100182.
7. Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–33. https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
8. Lacey J. V., Mink P. J., Lubin J. H. et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*. 2002;288(3):334–41. https://doi.org/10.1001/jama.288.3.334. PMID: 12117398.
9. Coughlin S. S., Giustozzi A., Smith S. J., Lee N. C. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(4):367–75. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(99)00179-1. PMID: 10785567.
10. Tanis B. C., van den Bosch M. A., Kemmeren J. M. et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1787–93. https://doi.org/10.1056/NEJMoa003216. PMID: 11752354.
11. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А. и др. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. *Проблемы репродукции*. 2013;(6):86–96.
12. Pinkerton J. V., James A. H. Management of menopausal symptoms for women who are at high risk of thrombosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(2):260–8. https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000358. PMID: 29419532.
13. Nachtigall L. E., Baber R. J., Barentsen R. et al. Complementary and hormonal therapy for vasomotor symptom relief: a conservative clinical approach. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(4):279–89. https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32136-3. PMID: 16776904.
14. Shen W., Stearns V. Treatment strategies for hot flushes. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(7):1133–44. https://doi.org/10.1517/14656560902868217. PMID: 19405789.
15. Melis G. B., Gambacciani M., Cagnacci A. et al. Effects of the dopamine antagonist veralipride on hot flushes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1988;72(5):688–92. PMID: 3140150.
16. Barton D. L., Loprinzi C. L., Quella S. K. et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):495–500. https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.495. PMID: 9469333.
17. Bourre J. M. Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomed Pharmacother*. 2007;61(2–3):105–12. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.09.015. PMID: 17254747.
18. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетруашвили Н. К. и др. Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов препаратов на основе экстрактов Cimicifuga racemosa. *Гинекология*. 2018;20(1):39–46.
19. Торшин И. Ю., Громова О. А., Лиманова О. А. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизованных экстрактов Vitex Agnus-castus. *Трудный пациент*. 2015;13(1–2):19–28.
20. Kurzer M. S. Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. *Inflammopharmacology*. 2008;16(5):227–9. https://doi.org/10.1007/s10787-008-8021-z. PMID: 18815739.
21. Torshin I. Y., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2017;27(1):16–28. https://doi.org/10.1134/S1054661817010151.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.

22. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2017;27(2):184–99. https://doi.org/10.1134/S1054661817020110.
23. Torshin I. Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2013;23(2):319–27. https://doi.org/10.1134/S1054661813020156.
24. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25(4):577–87. https://doi.org/10.1134/S1054661815040252.
25. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016;26(3):483–496. https://doi.org/10.1134/S1054661816030202.
26. Медицина климактерия. Под ред. В. П. Сметник. *М.: Литера*, 2006. 847 с.
27. Arendt M., Rosenberg R., Foldager L. et al. Withdrawal symptoms do not predict relapse among subjects treated for cannabis dependence. *Am J Addict*. 2007;16(6):461–7. https://doi.org/10.1080/10550490701640985. PMID: 18058411.
28. Karaoulanis S. E., Daponte A., Rizouli K. A. et al. The role of cytokines and hot flashes in perimenopausal depression. *Ann Gen Psychiatry*. 2012;11:9. https://doi.org/10.1186/1744-859X-11-9. PMID: 22490187.
29. Casper R. F., Yen S. S. Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 1985;22(3):293–312. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb03243.x. PMID: 3884189.
30. Hairi H. A., Shuid A. N., Ibrahim N. et al. The effects and action mechanisms of phytoestrogens on vasomotor symptoms during menopausal transition: thermoregulatory mechanism. *Curr Drug Targets*. 2019;20(2):192–200. https://doi.org/10.2174/1389450118666170816123740. PMID: 28814228.
31. Chen L. R., Ko N. Y., Chen K. H. Isoflavone supplements for menopausal women: A systematic review. *Nutrients*. 2019;11(11):2649. https://doi.org/10.3390/nu11112649. PMID: 31689947.
32. Singhal S. R., Shullai W. K. Comparative study of gabapentin and isoflavone in menopausal vasomotor symptoms. *J Midlife Health*. 2016;7(3):132–9. https://doi.org/10.4103/0976-7800.191017. PMID: 27721641.
33. Lambert M. N.T., Thorup A. C., Hansen E. S.S., Jeppesen P. B. Combined Red Clover isoflavones and probiotics potently reduce menopausal vasomotor symptoms. *PLoS One*. 2017;12(6):e0176590. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176590. PMID: 28591133.
34. Lee J. H., Dean M., Austin J. R. et al. Irilone from Red Clover (Trifolium pratense) Potentiates Progesterone Signaling. *J Nat Prod*. 201828;81(9):1962–7. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00131. PMID: 30199256.
35. Coon J. T., Pittler M. H., Ernst E. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2007;14(2–3):153–9. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.009.
36. Myers S. P., Vigar V. Effects of a standardised extract of Trifolium pratense (Promensil) at a dosage of 80 mg in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2017;24:141–7. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.12.003.
37. Palacios S., Lilue M., Mejia A., Menendez C. Omega-3 versus isoflavones in the control of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(12):951–7. https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1332588.
38. Vahid Dastjerdi M., Eslami B., Alsadat Sharifi M. et al. Effect of soy isoflavone on hot flushes, endometrial thickness, and breast clinical as well as sonographic features. *Iran J Public Health*. 2018;47(3):382–9. PMID: 29845026.
39. Perna S., Peroni G., Miccono A. et al. Multidimensional effects of soy isoflavone by food or supplements in menopause women: a systematic review and bibliometric analysis. *Nat Prod Commun*. 2016;11(11):1733–40. PMID: 30475519.
40. Кузнецова И. В. Возможности негормональной коррекции нарушений менструального цикла. *Медицинский совет*. 2019;(13):16–27. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-16-27.
41. Громова О. А., Ребров В. Г. Витамины, макро- и микроэлементы: обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО. *М.: ГЭОТАР-Медиа*, 2008. 954 с. ISBN: 978-5-9704-0814-8.
42. Freedman R. R., Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):66–70. https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70437-0.
43. Andrikoula M., Prelevic G. Menopausal hot flushes revisited. *Climacteric*. 2009;12(1):3–15. https://doi.org/10.1080/13697130802556296.
44. Bansal R., Aggarwal N. Menopausal hot flashes: a concise review. *J Midlife Health*. 2019;10(1):6–13. https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_7_19.
45. Berendsen H. H. The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas*. 2000;36(3):155–64. https://doi.org/10.1016/s0378-5122(00)00151-1.
46. Montasser M. E., Ziv-Gal A., Brown J. P. et al. A potentially functional variant in the serotonin transporter gene is associated with premenopausal and perimenopausal hot flashes. *Menopause*. 2015;22(1):108–13. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000291.
47. Carroll D. G. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am Fam Physician*. 2006;73(3):457–64. PMID: 16477892.
48. McGarry K., Geary M., Gopinath V. Beyond estrogen: treatment options for hot flashes. *Clin Ther*. 2018;40(10):1778–86. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.010.
49. Toulis K. A., Tzellos T., Kouvelas D., Goulis D. G. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2009;31(2):221–35. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.02.006.
50. Flores-Ramos M., Moreno J., Heinze G. et al. Gonadal hormone levels and platelet tryptophan and serotonin concentrations in perimenopausal women with or without depressive symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(3):232–5. https://doi.org/10.3109/09513590.2013.875994.
51. Blümel J. E., Palacios S., Legorreta D. et al. Is fibromyalgia part of the climacteric syndrome? *Maturitas*. 2012;73(2):87–93. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.06.001.
52. Chattha R., Nagarathna R., Padmalatha V., Nagendra H. R. Effect of yoga on cognitive functions in climacteric syndrome: a randomised control study. *BJOG*. 2008;115(8):991–1000. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01749.x.
53. Miquel J., Ramírez-Boscá A., Ramírez-Bosca J.V., Alperi J. D. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;42(3):289–306. https://doi.org/ 10.1016/j.archger.2005.08.005.
54. Sanchez ibanez J. M. Treatment of hot flashes of the menopause with vitamin E. *Rev Esp Obstet Ginecol*. 1951;8(58):247–51. PMID: 14900635.
56. Ataei-Almanghadim K., Farshbaf-Khalili A., Ostadrahimi A. R. et al. The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind randomised controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020;48:102267. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102267.
57. Bani S., Hasanpour S., Farzad Rik L. et al. The effect of folic acid on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *J Caring Sci*. 2013;2(2):131–40. https://doi.org/10.5681/jcs.2013.016.
58. Gaweesh S. S., Abdel-Gawad M.M., Nagaty A. M., Ewies A. A. Folic acid supplementation may cure hot flushes in postmenopausal women: a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(9):658–62. https://doi.org/10.3109/09513591003686288.
59. Odai T., Terauchi M., Hirose A. et al. Severity of hot flushes is inversely associated with dietary intake of vitamin B(6) and oily fish. *Climacteric*. 2019;22(6):617–21. https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1609440.
60. Рубашкина А. Н., Лапочкина Н. П., Торшин И. Ю., Громова О. А. 7-гидроксиматаирезинол в модуляции метаболизма эстрогенов и терапии мастопатии. *Гинекология*. 2020;22(4). https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200183.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.

References:

1. Parazzini F. Resveratrol, tryptophanum, glycine and vitamin E: a nutraceutical approach to sleep disturbance and irritability in peri- and post-menopause. *Minerva Ginecol*. 2015;67(1):1–5. PMID: 25660429.
2. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Limanova O. A., Nikonov A. A. Pathophysiology of vegetative-vascular paroxysms (hot flashes) during menopause in women and mechanisms of action of β-alanine. New clinical and pharmacological concept. [Patofiziologiya vegetativno-sosudistyh paroksizmov (prilivy) v period menopauzy u zhenshchin i mekhanizmy vozdejstviya β-alanina. Novaya kliniko-farmakologicheskaya koncepciya]. *Ginekologia*. 2010;12(2):29–36. (In Russ.).
3. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Limanova O. A. The "quick effect" of klimalanin (β-alanine) on hot flushes: a comparative study of the interactions of β-alanine, taurine and glycine with glycine receptors. [«Bystryj effekt» klimalanina (β-alanina) pri prilivah: sravnitel'noe issledovanie vzaimodejstvij β-alanina, taurina i glicina s glicinovymi receptorami]. *Ginekologia*. 2012;14(2):65–9. (In Russ.).
4. Shanafelt T. D., Barton D. L., Adjei A. A., Loprinzi C. L. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(11):1207–18. https://doi.org/10.4065/77.11.1207. PMID: 12440557.
5. Maclennan A. H., Broadbent J. L., Lester S., Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(4):CD002978. https://doi.org/ 10.1002/14651858.CD002978.pub2. PMID: 15495039.
6. Rabin D. S., Cipparrone N., Linn E. S., Moen M. Why menopausal women do not want to take hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999;6(1):61–7. PMID: 10100182.
7. Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–33. https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
8. Lacey J. V., Mink P. J., Lubin J. H. et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*. 2002;288(3):334–41. https://doi.org/10.1001/jama.288.3.334. PMID: 12117398.
9. Coughlin S. S., Giustozzi A., Smith S. J., Lee N. C. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(4):367–75. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(99)00179-1. PMID: 10785567.
10. Tanis B. C., van den Bosch M. A., Kemmeren J. M. et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1787–93. https://doi.org/10.1056/NEJMoa003216. PMID: 11752354.
11. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Limanova O. A. et al. The comparative study of evidence based data concerning efficacy and safety of oral and transdermal estrogen replacement therapy in women of different age. [Sravnitel'noe issledovanie dokazatel'noj bazy effektivnosti i bezopasnosti primeneniya peroral'noj i transdermal'noj form zamestitel'noj gormonal'noj terapii estrogenami u zhenshchin v razlichnye vozrastnye periody]. *Problemy reprodukcii*. 2013;(6):86–96. (In Russ.).
12. Pinkerton J. V., James A. H. Management of menopausal symptoms for women who are at high risk of thrombosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(2):260–8. https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000358. PMID: 29419532.
13. Nachtigall L. E., Baber R. J., Barentsen R. et al. Complementary and hormonal therapy for vasomotor symptom relief: a conservative clinical approach. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(4):279–89. https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32136-3. PMID: 16776904.
14. Shen W., Stearns V. Treatment strategies for hot flushes. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(7):1133–44. https://doi.org/10.1517/14656560902868217. PMID: 19405789.
15. Melis G. B., Gambacciani M., Cagnacci A. et al. Effects of the dopamine antagonist veralipride on hot flushes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1988;72(5):688–92. PMID: 3140150.
16. Barton D. L., Loprinzi C. L., Quella S. K. et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):495–500. https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.495. PMID: 9469333.
17. Bourre J. M. Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomed Pharmacother*. 2007;61(2–3):105–12. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.09.015. PMID: 17254747.
18. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Tetruashvili N. K. et al. Molecular mechanisms for pharmacological effects of drugs based on Cimicifuga racemosa extracts. [Molekulyarnye mekhanizmy osushchestvleniya farmakologicheskih effektov preparatov na osnove ekstraktov Cimicifuga racemosa]. *Ginekologiya*. 2018;20(1):39–46. (In Russ.).
19. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Limanova O. A. Systematic analysis of composition and molecular mechanisms of the Vitex Agnus-castus standardized extracts. [Sistematicheskij analiz sostava i mekhanizmov molekulyarnogo vozdejstviya standartizovannyh ekstraktov Vitex Agnus-castus]. *Trudnyj pacient*. 2015;13(1–2):19–28. (In Russ.).
21. Torshin I. Y., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2017;27(1):16–28. https://doi.org/10.1134/S1054661817010151.
22. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2017;27(2):184–99. https://doi.org/10.1134/S1054661817020110.
23. Torshin I. Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2013;23(2):319–27. https://doi.org/10.1134/S1054661813020156.
24. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25(4):577–87. https://doi.org/10.1134/S1054661815040252.
25. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016;26(3):483–496. https://doi.org/10.1134/S1054661816030202.
26. Menopause medicine. Ed. V. P. Smetnik. [Medicina klimakteriya. Pod red. V. P. Smetnik]. *Moskva: Litera*, 2006. 847 s.
27. Arendt M., Rosenberg R., Foldager L. et al. Withdrawal symptoms do not predict relapse among subjects treated for cannabis dependence. *Am J Addict*. 2007;16(6):461–7. https://doi.org/10.1080/10550490701640985. PMID: 18058411.
28. Karaoulanis S. E., Daponte A., Rizouli K. A. et al. The role of cytokines and hot flashes in perimenopausal depression. *Ann Gen Psychiatry*. 2012;11:9. https://doi.org/10.1186/1744-859X-11-9. PMID: 22490187.
29. Casper R. F., Yen S. S. Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 1985;22(3):293–312. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb03243.x. PMID: 3884189.
30. Hairi H. A., Shuid A. N., Ibrahim N. et al. The effects and action mechanisms of phytoestrogens on vasomotor symptoms during menopausal transition: thermoregulatory mechanism. *Curr Drug Targets*. 2019;20(2):192–200. https://doi.org/10.2174/1389450118666170816123740. PMID: 28814228.
31. Chen L. R., Ko N. Y., Chen K. H. Isoflavone supplements for menopausal women: A systematic review. *Nutrients*. 2019;11(11):2649. https://doi.org/10.3390/nu11112649. PMID: 31689947.
32. Singhal S. R., Shullai W. K. Comparative study of gabapentin and isoflavone in menopausal vasomotor symptoms. *J Midlife Health*. 2016;7(3):132–9. https://doi.org/10.4103/0976-7800.191017. PMID: 27721641.
33. Lambert M. N. T., Thorup A. C., Hansen E. S. S., Jeppesen P. B. Combined Red Clover isoflavones and probiotics potently reduce menopausal vasomotor symptoms. *PLoS One*. 2017;12(6):e0176590. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176590. PMID: 28591133.
34. Lee J. H., Dean M., Austin J. R. et al. Irilone from Red Clover (Trifolium pratense) Potentiates Progesterone Signaling. *J Nat Prod*. 201828;81(9):1962–7. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00131. PMID: 30199256.
35. Coon J. T., Pittler M. H., Ernst E. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.

review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2007;14(2–3):153–9. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.009.
36. Myers S. P., Vigar V. Effects of a standardised extract of Trifolium pratense (Promensil) at a dosage of 80 mg in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2017;24:141–7. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.12.003.
37. Palacios S., Lilue M., Mejia A., Menendez C. Omega-3 versus isoflavones in the control of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(12):951–7. https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1332588.
38. Vahid Dastjerdi M., Eslami B., Alsadat Sharifi M. et al. Effect of soy isoflavone on hot flushes, endometrial thickness, and breast clinical as well as sonographic features. *Iran J Public Health*. 2018;47(3):382–9. PMID: 29845026.
39. Perna S., Peroni G., Miccono A. et al. Multidimensional effects of soy isoflavone by food or supplements in menopause women: a systematic review and bibliometric analysis. *Nat Prod Commun*. 2016;11(11):1733–40. PMID: 30475519.
40. Kuznetsova I. V. Non hormonal management options for menstrual cycle irregularities. [Vozmozhnosti negormonal'noj korrekcii narushenij menstrual'nogo cikla]. *Medicinskij sovet*. 2019;(13):16–27. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-16-27.
41. Gromova O. A., Rebrov V. G. Vitamins, macro- and microelements: educational programs of RSC of UNESCO Institute of Microelements. [Vitaminy, makro- i mikroelementy. Obuchayushchie programmy RSC instituta mikroelementov YuNESKO]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2008. 954 c. (In Russ.). ISBN: 978-5-9704-0814-8.
42. Freedman R. R., Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):66–70. https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70437-0.
43. Andrikoula M., Prelevic G. Menopausal hot flushes revisited. *Climacteric*. 2009;12(1):3–15. https://doi.org/10.1080/13697130802556296.
44. Bansal R., Aggarwal N. Menopausal hot flashes: a concise review. *J Midlife Health*. 2019;10(1):6–13. https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_7_19.
45. Berendsen H. H. The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas*. 2000;36(3):155–64. https://doi.org/10.1016/s0378-5122(00)00151-1.
46. Montasser M. E., Ziv-Gal A., Brown J. P. et al. A potentially functional variant in the serotonin transporter gene is associated with premenopausal and perimenopausal hot flashes. *Menopause*. 2015;22(1):108–13. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000291.
47. Carroll D. G. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am Fam Physician*. 2006;73(3):457–64. PMID: 16477892.
48. McGarry K., Geary M., Gopinath V. Beyond estrogen: treatment options for hot flashes. *Clin Ther*. 2018;40(10):1778–86. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.010.
49. Toulis K. A., Tzellos T., Kouvelas D., Goulis D. G. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2009;31(2):221–35. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.02.006.
50. Flores-Ramos M., Moreno J., Heinze G. et al. Gonadal hormone levels and platelet tryptophan and serotonin concentrations in perimenopausal women with or without depressive symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(3):232–5. https://doi.org/10.3109/09513590.2013.875994.
51. Blümel J. E., Palacios S., Legorreta D. et al. Is fibromyalgia part of the climacteric syndrome? *Maturitas*. 2012;73(2):87–93. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.06.001.
52. Chattha R., Nagarathna R., Padmalatha V., Nagendra H. R. Effect of yoga on cognitive functions in climacteric syndrome: a randomised control study. *BJOG*. 2008;115(8):991–1000. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01749.x.
53. Miquel J., Ramírez-Boscá A., Ramírez-Bosca J.V., Alperi J. D. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;42(3):289–306. https://doi.org/ 10.1016/j.archger.2005.08.005.
54. Sanchez ibanez J. M. Treatment of hot flashes of the menopause with vitamin E. *Rev Esp Obstet Ginecol*. 1951;8(58):247–51. PMID: 14900635.
56. Ataei-Almanghadim K., Farshbaf-Khalili A., Ostadrahimi A. R. et al. The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind randomised controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020;48:102267. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102267.
57. Bani S., Hasanpour S., Farzad Rik L. et al. The effect of folic acid on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *J Caring Sci*. 2013;2(2):131–40. https://doi.org/10.5681/jcs.2013.016.
58. Gaweesh S. S., Abdel-Gawad M.M., Nagaty A. M., Ewies A. A. Folic acid supplementation may cure hot flushes in postmenopausal women: a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(9):658–62. https://doi.org/10.3109/09513591003686288.
59. Odai T., Terauchi M., Hirose A. et al. Severity of hot flushes is inversely associated with dietary intake of vitamin B(6) and oily fish. *Climacteric*. 2019;22(6):617–21. https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1609440.
60. Rubashkina A. N., Lapochkina N. P., Torshin I. Yu., Gromova O. A. 7-hydroxymatairesinol in modulation of estrogen metabolism and therapy of mastopathy. [7-gidroksimatairezinol v modulyacii metabolizma estrogenov i terapii mastopatii]. *Ginekologiya*. 2020;22(4). (In Russ.). https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200183.

Сведения об авторах:
Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" Российской академии наук», Москва, Россия; ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X. Scopus Author ID: 7003589812. Researcher ID: J-4946-2017. Author ID: 94901. WOS ID: J-4946-2017.
Торшин Иван Юрьевич – к.ф-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" Российской академии наук», Москва, Россия; старший научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998. Scopus Author ID: 7003300274. Researcher ID: C-7683-2018. Author ID: 54104. WOS ID: C-7683-2018.
Лиманова Ольга Адольфовна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2342-3036.
Тапильская Наталья Игоревна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5309-0087. Scopus Author ID: 23013489000. WoS ID: A-7504-2016.

About the authors:
Olga A. Gromova – MD, Dr Sci Med, Professor, Leading Researcher, Scientific Director, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Leading Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X. Scopus Author ID: 7003589812. Researcher ID: J-4946-2017. Author ID: 94901. WOS ID: J-4946-2017.
Ivan Yu. Torshin – PhD (Chemistry), PhD in Applied Mathematics, Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Senior Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998. Scopus Author ID: 7003300274. Researcher ID: C-7683-2018. Author ID: 54104. WOS ID: C-7683-2018.
Olga A. Limanova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2342-3036.
Natalia I. Tapilskaya – MD, Dr Sci Med, Professor, Leading Researcher, Department of Assisted Reproductive Technologies, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D. O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5309-0087. Scopus Author ID: 23013489000. WoS ID: A-7504-2016.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. 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.