

Новые возможности персонифицированной менопаузальной фитотерапии ресвератролом

Е.А. Винокурова¹, Д.Х. Исмаилова², Т.Н. Хвощина¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Тюмень

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: изучение свойств и возможностей использования ресвератрола — представителя нового поколения фитоэстрогенов — при коррекции состояний, связанных с дефицитом эстрогенов.

Основные положения. В статье приведены данные отечественных и зарубежных исследований, подтверждающие, что транс-ресвератрол обладает мощным эстрогеноподобным эффектом и более широким спектром активности по сравнению с другими фитоэстрогенами, поскольку действует как на α -, так и на β -эстрогенные рецепторы. Проанализированы клинические свойства ресвератрола: влияние на менопаузальные симптомы и суставно-мышечные боли, антиоксидантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антинейродегенеративное, а также хондропротективное действие.

Заключение. Терапия менопаузальных расстройств должна быть комплексной и индивидуальной, с учетом потребностей каждой пациентки. Ресвератрол открывает новые возможности персонифицированной менопаузальной фитотерапии.

Ключевые слова: менопауза, фитотерапия, ресвератрол, транс-ресвератрол, антиоксидант, антивозрастная терапия, фитоэстрогены, приливы.

Вклад авторов: Винокурова Е.А. — разработка концепции и плана обзора публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Исмаилова Д.Х. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Хвощина Т.Н. — обзор публикаций по теме статьи, анализ данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Винокурова Е.А., Исмаилова Д.Х., Хвощина Т.Н. Новые возможности персонифицированной менопаузальной фитотерапии ресвератролом. Доктор.Ру. 2021; 20(6).

New Possibilities of Personalised Menopausal Phytotherapy with Resveratrol

Е.А. Vinokurova¹, D.Kh. Ismailova², T.N. Khvoschina¹

¹ Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 54 Odesskaya Str., Tyumen, Russian Federation 625023

² Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskiye Gory, Moscow, Russian Federation 119234

ABSTRACT

Objective of the Review: To study the efficiency of a novel phytoestrogen Resveratrol in menopausal syndrome.

Key Points. The article discusses Russian and foreign studies confirming that trans-Resveratrol has potent estrogen-like effect and a wider potency as compared to other phytoestrogens, since it affects both α - and β -estrogen receptors. The clinical properties of Resveratrol have been analysed: impact on menopausal symptoms and joint and muscle pain, antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulating, anti-neurodegenerative, and cartilage protection action.

Conclusion. Management of menopausal disorders can be both combined and individual, taking into account the needs of a patient. Resveratrol boosts the opportunities of personified menopausal phytotherapy.

Keywords: menopause, phytotherapy, Resveratrol.

Contributions: Vinokurova, E.A. — concept and plan of the review; data analysis; text of the article; approval of the manuscript for publication; Ismailova, D.Kh. — thematic publications reviewing; text of the article; Khvoschina, T.N. — thematic publications reviewing; data analysis.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Vinokurova E. A., Ismailova D. Kh., Khvoschina T. N. New Possibilities of Personalised Menopausal Phytotherapy with Resveratrol. Doctor.Ru. 2021; 20(6).

Винокурова Елена Александровна — профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, д. м. н., профессор. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. E-mail: vinokurovaelena@mail.ru

Исмаилова Диана Хусейновна — студентка факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». 119234, Россия, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1. E-mail: diana15love@gmail.com

Хвощина Татьяна Николаевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. E-mail: hvoschina-t@yandex.ru



К патологическим состояниям, сопровождающим менопаузу, относятся вазомоторные симптомы (приливы, ночные поты), генитоуринарный синдром, различные психоэмоциональные нарушения и другие ранние, средневременные и поздние проявления. Нарастая с возрастом, эстрогенный дефицит приводит к более поздним нарушениям: патологическим переломам, связанным с остеопорозом, увеличению рисков сердечно-сосудистых заболеваний, СД и др.

Для коррекции менопаузальных симптомов и предотвращения их возобновления в настоящее время используется менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая является «золотым стандартом» лечения менопаузальных расстройств [1–4]¹. Однако в клинической практике гинеколога нередки ситуации, когда МГТ противопоказана, или имеет ряд ограничений у конкретной пациентки, или требуется коррекция симптомов менопаузы уже на этапе обследования, например перед назначением МГТ.

В таких случаях стоит опираться на современные данные и прибегать к помощи альтернативных средств, способных облегчить состояние женщины и снизить частоту и выраженность симптомов менопаузы.

Существуют современные персонифицированные методики негормональной терапии: фитоэстрогены, бензодиазепины, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, лечебная гимнастика, физиотерапия, акупунктура и т. д. [5–13]².

В настоящее время внимание врачей обращено на доступные биологически активные вещества — фитоэстрогены, которые содержатся в основном в сое, овощах и фруктах [14, 15]. Фитоэстрогены можно разделить на четыре основные группы: изофлавоноиды, флавоноиды, стильбены и лигнаны.

Достаточно широко исследуются препараты изофлавоноидов. Так, экстракт красного клевера (*Trifolium pratense*) [2, 5, 8, 16]³ назначается для лечения вазомоторных симптомов менопаузального синдрома, хотя данные о его эффективности неоднозначны. Результаты метаанализа, проведенного P. Gartoulla и М.М. Nan, показали, что препараты красного клевера снижали частоту приливов по сравнению с плацебо только в течение короткого времени (3–4 месяца) ($p < 0,00001$) и эффект постепенно исчезал при продолжении лечения до 12 месяцев ($p = 0,07$) [17].

В кокрейновском систематическом обзоре 16 исследований, включавших 2027 женщин в пери- и постменопаузе, посвященном клинической эффективности и безопасности цимицифуги (*Cimicifuga racemosa* или *Actaea racemosa*) при лечении менопаузальных симптомов, не выявлено достаточно доказательств для поддержки использования препаратов цимицифуги с целью коррекции менопаузальных симптомов, что, скорее всего, связано с селективным воздействием препаратов цимицифуги только на эстрогеновые рецепторы- β [18, 19].

Из группы стильбенов в последние годы все больший интерес вызывает фитоэстроген ресвератрол, благодаря доказанной антиоксидантной активности, противовоспалительным, противоопухолевым и иммуномодулирующим свойствам [20, 21].

Впервые ресвератрол был выделен в 1939 г. из корня белого морозника (*Veratrum grandiflorum* O. Loes), затем

в 1963 г. из корня *Polygonum cuspidatum*, растения, используемого в традиционной китайской и японской медицине в качестве противовоспалительного и антитромбоцитарного средства [22]. Этот природный полифенол был обнаружен более чем в 70 видах растений, а также содержится в красном вине и различных продуктах питания человека. Высокие концентрации присутствуют в винограде (*Vitis vinifera*). В растениях ресвератрол действует как фитоалексин, который синтезируется в ответ на механическую травму, ультрафиолетовое облучение и грибковые поражения.

С. Рено и М. Де Лоржериль стали первыми, кто связал винные полифенолы, такие как ресвератрол, с потенциальной пользой для здоровья, приписываемой регулярному и умеренному потреблению вина (так называемый «французский парадокс») [23].

Свойства ресвератрола привлекли внимание ученых, что привело к исследованию его биологической активности и последующим публикациям [9, 24–27].

РЕСВЕРАТРОЛ, ЕГО СВОЙСТВА И ФОРМЫ

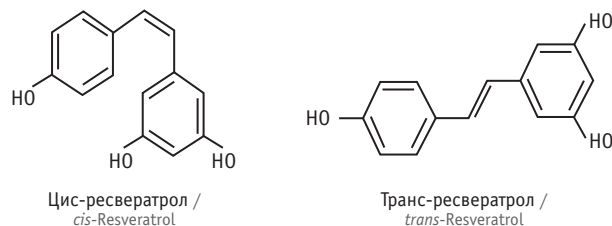
Ресвератрол — это полифенол из группы стильбенов, обладающий двумя фенольными кольцами, связанными друг с другом этиленовым мостиком. Химическая структура ресвератрола (транс-3,5,4'-тригидроксистиленбенена) идентифицирована в двух изомерных формах — цис- и транс-ресвератроле (*рис.*). Транс-форма может подвергаться изомеризации цис-формы при воздействии ультрафиолетового излучения [28].

Наибольшей биологической активностью и химической стабильностью обладает именно транс-форма ресвератрола, которая относится к фитоэстрогенам. В этой форме ресвератрол обладает высокой биодоступностью, способностью связываться как с α -, так и с β -рецепторами эстрогенов, в отличие от других фитоэстрогенов, что позволяет говорить о более выраженном воздействии на вазомоторные симптомы и другие проявления менопаузы.

На сегодняшний день известны 92 новых соединения ресвератрола, включая 39 димеров, 23 тримера, 13 тетрамеров, 6 мономеров, 6 гексамеров, 4 пентамера и 1 октамер [28, 29].

Модулирующее влияние ресвератрола обеспечивается несколькими механизмами. Один из них заключается в активации сосудорасширяющей функции (вазопротекторное действие) за счет увеличения концентрации холестерина ЛПВП в крови и усиления синтеза оксида азота.

Рис. Химическая структура ресвератрола (цис- и транс-формы) [28, 29]
Fig. Chemical structure of Resveratrol (cis- and trans-form) [28, 29]



¹ Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. URL: http://rpc.karelia.ru/docs/FilePath_408.pdf (дата обращения — 15.05.2021).

² Там же.

³ Там же.

Ресвератрол ингибирует выработку эндотелина, модифицирует ангиогенез, обладает антиатеросклеротическим, антиагрегационным эффектом [20, 24]. Так, при исследовании доплерометрии кровотоков плечевой и мозговых артерий выявлено, что ресвератрол улучшает общее кровообращение путем повышения биодоступности оксида азота [13, 20, 24].

Другой механизм — уменьшение экспрессии транскрипционного ядерного фактора κB (nuclear factor κB light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κB), опосредованно, через активацию сиртуинов [23, 28, 30, 32, 33]. Антивозрастное действие ресвератрола доказано в связи с возможностью медиации активности одного из белков семейства сиртуинов (Sirt1) и уменьшением выраженности окислительного стресса [20, 31]. Сиртуины оказывают защитное действие при заболеваниях, ассоциированных со старением и обменными нарушениями. Предполагается, что повышение функциональной активности сиртуинов способно повлиять на продолжительность жизни.

Стимулируя сиртуины Sirt3 и Sirt1, ресвератрол оказывает опосредованное воздействие на белки семейства FOXO (forkhead box O). Эти белки контролируют экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реакцию на внешние стрессы. Регулируют экспрессию генов-мишеней, FOXO защищают организм от неблагоприятных внешних воздействий, активируют защитные механизмы и тем самым замедляют процессы старения [20, 26, 31, 34, 35].

В исследовании *in vivo* и *in vitro* ресвератрол активизировал фосфорилирование АМФ-активированной протеинкиназы, что, в свою очередь, приводило к снижению экспрессии генов липогенеза, уменьшению выраженности инсулинорезистентности и морфологических изменений при неалкогольной жировой болезни печени [24, 25]. Кроме того, при диете, богатой жирами, ресвератрол способствовал снижению уровней липидов в крови и печени через механизмы *up*-регуляции экспрессии рецепторов ЛПНП и сквэнджер-рецептора В 1-го типа, участвующего в захвате ЛПВП и эфиров холестерина печенью [26, 27].

Данные гепатопротективные и липолитические механизмы действия ресвератрола имеют большое терапевтическое значение для пациентов с избыточной массой тела, метаболическим синдромом, составляющих группу риска по развитию АГ и СД.

ВОЗДЕЙСТВИЕ РЕСВЕРАТРОЛА НА МЕНОПАУЗАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

Эффективность приема ресвератрола достаточно широко исследована у женщин в постменопаузе [24, 36–38].

В Италии в 2011 году было проведено первое клиническое исследование влияния эквола и ресвератрола на качество жизни здоровых женщин в менопаузе [38]. Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лечения фитоэстрогенами менопаузального синдрома курсом 12 недель (критерий включения: возраст менопаузы не более 1 года).

Применялась комбинированная фитоэстрогеновая пищевая добавка, содержащая 200 мг ферментированной сои (80 мг агликонов изофлавонов и 10 мг эквола) и 25 мг ресвератрола из *Vitis vinifera*. Критериями исключения были наличие в анамнезе у пациентки гиперплазии эндометрия, применение МГТ, а также пищевых добавок, содержащих фитоэстрогены; наличие экстрагенитальной патологии: метаболического синдрома и депрессии, не связанных с менопаузой.

При сравнении группой плацебо с группой, получавшей комплекс фитоэстрогенов, зафиксировано значимое уменьшение числа жалоб на сухость слизистой влагалища ($-85,7\%$; $p < 0,001$), кардиалгию ($-78,8\%$; $p < 0,001$), снижение либидо ($-73,3\%$; $p < 0,001$). При оценке по Шкале депрессии Гамильтона наблюдались значимые улучшения на 12-й неделе: снижение тревожности по сравнению с исходным уровнем и повышение интереса к окружающему миру, а также готовности к социальной активности ($p < 0,001$). У испытуемых, получавших эквол и ресвератрол, также значимо повысилось качество сна ($p < 0,001$), которое измерялось при помощи опросника — профиля здоровья Ноттингема, содержащего 38 вопросов [38].

В исследованиях влияния монотерапии сублингвальной формой транс-ресвератрола на многочисленные симптомы, связанные со снижением уровня эстрогена у женщин в постменопаузе, получены ценные данные. У женщин, страдающих менопаузальным синдромом, через 3 месяца на фоне лечения наблюдалось статистически значимое уменьшение степени тяжести менопаузального синдрома (от $18,23 \pm 6,20$ до $7,37 \pm 4,57$ балла, $p < 0,01$). Выраженность вазомоторных симптомов менопаузального синдрома (приливов) также значимо уменьшилась после курса терапии комплексным спреем (от $2,20 \pm 1,12$ до $0,57 \pm 0,86$ балла, $p < 0,01$).

Наблюдалось и статистически значимое снижение частоты (в 2,5 раза; $p < 0,05$) других симптомов дефицита эстрогенов: кардиалгии и тахикардии, нарушений сна, депрессивного настроения, раздражительности, физического и психического дискомфорта, болей в суставах и мышцах. Частота приливов уменьшилась практически в 4 раза через 3 месяца от начала лечения, согласно Общей шкале оценки менопаузы [37]. В течение всего исследования побочных эффектов не было.

Постменопаузальный период характеризуется частыми жалобами пациенток на снижение памяти (когнитивная дисфункция) и депрессивное настроение. Н.М. Evans и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе в возрасте 45–85 лет продемонстрировали улучшение настроения и функций восприятия информации после 14 недель приема ресвератрола [36]. Исследование было проведено на основании оценки ультразвуковым методом показателей максимальной пиковой скорости кровотока и пульсационного индекса в средней мозговой артерии (транскраниальная доплерометрия), а также цереброваскулярной реакции (ЦВР) как на когнитивное тестирование, так и на гиперкапнию.

По сравнению с плацебо ресвератрол вызывал семнадцатипроцентное увеличение ЦВР как в ответ на гиперкапническое воздействие ($p = 0,010$), так и при проведении тестов по восприятию информации ($p = 0,002$). Значительные улучшения наблюдались в выполнении когнитивных задач в области вербальной памяти ($p = 0,041$) и в общей когнитивной деятельности ($p = 0,020$), что коррелировало с повышением ЦВР ($r = 0,327$; $p = 0,048$). Большинство женщин отметили улучшение настроения, что авторы связали с вазоактивным воздействием этого биологически активного вещества [24, 36, 38].

Другая распространенная и серьезная проблема пациенток в постменопаузальном периоде — суставно-мышечные боли. Отмечено, что сосудистая дисфункция, вызванная снижением уровней эстрогенов в менопаузе, играет ключевую роль в инициации и прогрессировании деструктивных заболеваний суставов, а именно возрастного остеоартрита. Проведено плацебо-контролируемое исследование влияния

приема ресвератрола на интенсивность суставно-мышечных болей [27]. Все пациентки принимали одну капсулу транс-ресвератрола или соответствующее плацебо 2 раза в день в течение 14 недель.

Регулярный прием ресвератрола не только улучшил когнитивные и цереброваскулярную функции, но и благотворно повлиял на общее самочувствие и уменьшил жалобы на суставно-мышечные боли, испытываемые женщинами в постменопаузе. На фоне приема ресвератрола отмечено уменьшение интенсивности общей боли на 10% по сравнению с таковой в группе плацебо (по ВАШ с количественной оценкой интенсивности боли).

Предполагаемый механизм действия этого биоактивного питательного вещества заключается в первую очередь в снижении концентраций провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α , и ослаблении деградации матрикса и апоптоза хондроцитов.

In vitro показано, что ресвератрол уменьшает уровень ИЛ-1 β в первичных суставных хондроцитах, подавляя κ - β -пути ядерного фактора.

Предполагается, что повышенное производство оксида азота эндотелиальными клетками из окружающих тканей после лечения ресвератролом может обратить вспять гипоксию в пораженных тканях, усилить вазодилатацию, тем самым улучшив обмен питательных веществ в пораженном суставе и способствуя заживлению [27].

ВЛИЯНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА НА ПРОЯВЛЕНИЯ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА

В ряде исследований выявлено, что благодаря своим антиоксидантным свойствам ресвератрол уменьшает содержание реактивных форм кислорода в кератиноцитах кожи под влиянием ультрафиолетового облучения и предупреждает повреждение и дистрофические изменения в эпидермисе [20, 26, 29].

Не меньшее внимание привлекают косметические депигментирующие свойства ресвератрола. Ингибируя экспрессию тирозиназы, ключевого фермента меланогенеза, ресвератрол снижает синтез меланина и препятствует гиперпигментации кожи и ее фотостарению [26, 30]. Ресвератрол оказывает дозозависимое ингибирующее действие на эластазу, гиалуронидазу и коллагеназу, активность которых повышается под влиянием ультрафиолетового излучения, воспаления, а также с возрастом. Замедление деградации коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты препятствует возрастным изменениям кожи, сопровождающимся потерей ее эластичности, упругости и влажности. Такой эффект ресвератрола крайне важен в комплексном воздействии на генитоуринарные симптомы и сухость кожи, проявляющиеся у женщин в менопаузе [3, 11, 38]⁴.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балан В.Е., Тихомирова Е.В. Менопаузальная гормонотерапия: максимальная польза при минимальных рисках. *Медицинский алфавит*. 2018; 1(6): 6–9. [Balan V.E., Tikhomirova E.V. Menopausal hormone therapy: maximum benefit with minimal risks. *Medical Alphabet*. 2018; 1(6): 6–9. (in Russian)]
2. Зайдиева Я.З. Гормональный профиль у женщин в постменопаузе: нужна ли терапия андрогенами? *Медицинский алфавит*. 2019; 1(1): 32–40. [Zaydieva Y.Z. Hormonal profile in postmenopausal women: do they need androgen therapy? *Medical Alphabet*. 2019; 1(1): 32–40. (in Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-32-40

Таким образом, изучив многообразные свойства ресвератрола, можно предположить, что его потенциальное положительное влияние на продолжительность жизни и замедление старения может быть результатом суммирования его многообразных эффектов в отношении разных аспектов здоровья женщин.

В целом ресвератрол обладает потенциальной пользой для здоровья человека и проявляет защитные свойства против гликирования, выработки свободных радикалов, нейродегенерации, воспаления и развития опухолей. Имеются данные о том, что нейропротекторное воздействие также усиливается антиоксидантными и противовоспалительными свойствами ресвератрола [20, 24, 26].

Продлевающее жизнь влияние ресвератрола до сих пор спорно, однако есть данные, свидетельствующие о его антивозрастной активности [24, 25, 27, 33, 34, 36, 37]. Основные механизмы действия ресвератрола основаны на предотвращении апоптоза и продукции активных форм кислорода путем снижения экспрессии анти- или проапоптотических белков, участвующих в антиоксидантных барьерных системах, и на повышении митохондриальной активности [29, 35].

БЕЗОПАСНОСТЬ РЕСВЕРАТРОЛА

Поскольку свойства ресвератрола весьма многообразны, вполне закономерно возникает вопрос о наличии возможных неблагоприятных эффектов при его применении. Опубликованы исследования, свидетельствующие, что прием ресвератрола, как правило, хорошо переносится и относительно безопасен. При исследовании у добровольцев, которым назначали возрастающие дозы препарата, отмечалась лишь проходящая головная боль (2,5%). Серьезных нежелательных явлений не было [25, 31, 32]. Ресвератрол, по-видимому, не имеет побочных эффектов при дозах, не превышающих 1 г в сутки [28, 32, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных исследованиях продемонстрирована высокая способность ресвератрола и комплексных препаратов, содержащих его, благотворно воздействовать на нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы [27, 36, 37], а также другие состояния, связанные со снижением уровней эстрогенов у женщин в пери- и постменопаузе [26, 29, 34]. Терапия менопаузальных расстройств должна быть комплексной и индивидуальной, с учетом потребностей каждой пациентки. Ресвератрол открывает широкие возможности персонализированной менопаузальной фитотерапии, а его активная транс- форма может по праву называться фитострогеном нового поколения благодаря своим фармакологическим свойствам и способности влиять на эстрогенодефицитные состояния.

3. *Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause*. 2015; 22(11): 1155–74. DOI: 10.1097/GME.0000000000000546
4. *North American Menopause Society (NAMS). Recommendations for the use of hormone therapy (HT)*. *Menopause*. 2017; 24(7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921
5. Кузнецова И.В. Менопаузальные симптомы и расстройства сна у женщин: возможности альтернативной терапии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7(1): 85–91. [Kuznetsova I.V. Menopausal symptoms and sleep disorders in women: possibilities of alternative therapy. *Obstetrics*

⁴ Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения)...

- and *Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(1): 85–91. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11012
6. Петелина Т.И., Быкова С.Г., Авдеева К.С. и др. Роль лечебной физкультуры в коррекции параметров суточного мониторинга артериального давления, ригидности сосудистой стенки и нарушения минерального обмена костной ткани у пациенток с артериальной гипертензией в постменопаузе. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021; 1: 22–30. [Petelina T.I., Bykova S.G., Avdeeva K.S. et al. The role of therapeutic exercises in blood pressure correction, vascular wall stiffness and disorders of bone and mineral metabolism in postmenopausal hypertensive patients. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2021; 98(1): 22–30. (in Russian)]. DOI: 10.17116/kurort20219801122
 7. Цыганова Т.Н., Кульчицкая Д.Б., Кончужова Т.В. Использование интервальной гипоксической тренировки в гинекологии (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий*. 2018; 25(4): 71–6. [Tsyganova T.N., Kul'chickaya D.B., Konchugova T.V. Effectiveness of interval hypoxic training in gynecology. *Journal of New Medical Technologies*. 2018; 25(4): 71–6. (in Russian)]. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16256
 8. Chen M.N., Lin C.C., Liu C.F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015; 18(2): 260–9. DOI: 10.3109/13697137.2014.966241
 9. Chiu H.Y., Pan C.H., Shyu Y.K. et al. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women on natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2015; 22(2): 234–44. DOI: 10.1097/gme.0000000000000260
 10. Franco O.H., Chowdhury R., Troup J. et al. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016; 315(23): 2554–63. DOI: 10.1001/jama.2016.8012
 11. Gentry-Maharaj A., Karpinskyj C., Glazer C. et al. Use and perceived efficacy of complementary and alternative medicines after discontinuation of hormone therapy: a nested United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening cohort study. *Menopause*. 2015; 22(4): 384–90. DOI: 10.1097/gme.0000000000000330
 12. Moreira A.C., Silva A.M., Santos M.S. et al. Phytoestrogens alternative hormone replacement therapy in menopause: what is real what is unknown. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014; 143: 61–71. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.01.016
 13. Thurston R.C., Ewing L.J., Low C.A. et al. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. *Menopause*. 2015; 22(1): 59–65. DOI: 10.1097/GME.0000000000000274
 14. Gong P., Madak-Erdogan Z., Li J. et al. Transcriptomic analysis identifies gene networks regulated by estrogen receptor (ER) and ER that control distinct effects of different botanical estrogens. *Nucl. Recept. Signal*. 2014; 12: e001. DOI: 10.1621/nrs.12001
 15. Taku K., Melby M.K., Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2012; 19(7): 776–90. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182410159
 16. Amato P., Young R.L., Steinberg F.M. et al. Effect of soy isoflavone supplementation on menopausal quality of life. *Menopause*. 2013; 20(4): 443–7. DOI: 10.1097/gme.0b013e318275025e
 17. Gartoulla P., Han M.M. Red clover extract for alleviating hot flashes in postmenopausal women: a meta-analysis. *Maturitas*. 2014; 79(1): 58–64. DOI: doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.018
 18. Leach M.J., Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2012(9): CD007244. DOI: 10.1002/14651858
 19. Nawaz W., Zhou Z., Deng S. et al. Therapeutic versatility of resveratrol derivatives. *Nutrients*. 2017; 9(11): 1188. DOI: 10.3390/nu9111188
 20. Kalantari H., Das D.K. Physiological effects of resveratrol. *BioFactors*. 2010; 36(5): 401–6. DOI: 10.1002/biof.100
 21. Li M., Kildegaard K.R., Chen Y. et al. De novo production of resveratrol from glucose or ethanol by engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Metab. Eng.* 2015; 32: 1–11. DOI: 10.1016/j.ymben.2015.08.007
 22. Takaoka M. Of the phenolic substrate of hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.). *J. Faculty Sci. Hokkaido Imperial University*. 1940; 3: 1–16.
 23. Renaud S., de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992; 339(8808): 1523–6. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91277-f
 24. Evans H.M., Howe P.R., Wong R.H. Clinical evaluation of effects of chronic resveratrol supplementation on cerebrovascular function, cognition, mood, physical function and general well-being in postmenopausal women-rationale and study design. *Nutrients*. 2016; 8(3): 150. DOI: 10.3390/nu8030150
 25. Gambini J., Ingles M., Olaso G. et al. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxid Med. Cell Longev*. 2015; 2015: 837042. DOI: 10.1155/2015/837042
 26. Singh A.P., Singh R., Verma S.S. et al. Health benefits of resveratrol: evidence from clinical studies. *Med. Res. Rev.* 2019; 39(5): 1851–91. DOI: 10.1002/med.21565
 27. Wong R.H., Evans H.M., Howe P.R. Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women. *Menopause*. 2017; 24(8): 916–22. DOI: 10.1097/GME.0000000000000861
 28. Wang F., Chatterjee S. Dominant carbons in trans- and cis-resveratrol isomerization. *J. Phys. Chem.* 2017; 121(18): 4745–55. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b02115
 29. Brown V.A., Patel K.R., Viskaduraki M. et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res.* 2010; 70(22): 9003–11. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2364
 30. Piver B., Berthou F., Dreano Y. et al. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. *Toxicol. Lett.* 2001; 125(1–3): 83–91. DOI: 10.1016/S0378-4274(01)00418-0
 31. Keylor M.H., Matsuura B.S., Stephenson C.R.J. Chemistry and biology of resveratrol-derived natural products. *Chem. Rev.* 2015; 115(17): 8976–9027. DOI: 10.1021/cr500689b
 32. Burns J., Yokota T., Ashihara H. et al. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50(11): 3337–40. DOI: 10.1021/jf0112973
 33. Williams L.D., Burdock G.A., Edwards J.A. et al. Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. *Food Chem. Toxicol.* 2009; 47(9): 2170–82. DOI: 10.1016/j.fct.2009.06.002
 34. Borriello A., Bencivenga D., Caldarelli I. et al. Resveratrol: from basic studies to bedside. *Cancer Treat. Res.* 2014; 159 (suppl. Advances in Nutrition and Cancer): 167–84. DOI: 10.1007/978-3-642-38007-5_10
 35. La Porte C., Voduc N., Zhang G. et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of trans-resveratrol 2000 mg twice daily with food, quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49: 449–54. DOI: 10.2165/11531820-000000000-00000
 36. Evans H.M., Howe P.R., Wong R.H. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women: a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. *Nutrients*. 2017; 9(1): 27. DOI: 10.3390/nu9010027
 37. Milia R. Improvement of climacteric symptoms with a novel sublingual product containing trans-resveratrol. *Progr. Nutr. [Internet]*. 2015; 17(1): 68–2.
 38. Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F. et al. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2017; 96: 77–83. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.016 ■

Поступила / Received: 12.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 21.05.2021