

Лечение климактерических расстройств в менопаузе

Профессор В.Е. Радзинский, профессор И.М. Ордиянц

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Наступление менопаузы — один из критических периодов в жизни женщины. У 65–80% женщин в результате физиологического дефицита эстрогенов развивается климактерический синдром (КС). К наиболее частым явлениям, сопровождающим возрастную недостаточность женских половых гормонов, относятся расстройства вегетативной нервной системы, эмоциональные нарушения, атрофические изменения стенки влагалища, кожных и слизистых покровов, следствием чего становятся урогенитальные хронические воспалительные заболевания, дерматиты. Эти нарушения требуют медикаментозного лечения. Лечебно-профилактическая работа по поводу КС заключается в комплексной коррекции гормонодефицитных состояний на основе менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Однако МГТ может быть противопоказана при эстроген-зависимых онкологических заболеваниях, тромбозах в анамнезе. В этой связи большой интерес представляют так называемые альтернативные методы лечения: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, фитоэстрогены, нейропептидные вазомоторные блокаторы. Нейропептидные вазомоторные блокаторы положительно зарекомендовали себя в лечении клинических проявлений КС. Примером такого препарата является Пинеамин®, комплекс полипептидов эпифиза. Пинеамин® быстро купирует нейровегетативные симптомы КС, нетоксичен.

Ключевые слова: климактерический синдром, менопауза, дефицит эстрогенов, фитоэстрогены, нейропептидные вазомоторные блокаторы, Пинеамин.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Лечение климактерических расстройств в менопаузе // РМЖ. 2018. № 00. С. 1–5.

ABSTRACT

Treatment of climacteric disorders in menopause
Radzinsky V.E., Ordiyants I.M.

People's Friendship University of Russia, Moscow

The onset of menopause is one of the most critical periods in a woman's life. At 65–80% of women as a result of physiological deficiency of estrogens the climacteric syndrome (COP) develops. The most frequent phenomena accompanying the age-related deficiency of female sex hormones include disorders of the autonomic nervous system, emotional disorders, atrophic changes in the vaginal wall, skin and mucous membranes, resulting in urogenital chronic inflammatory diseases, dermatitis. These disorders require drug treatment. Treatment and prophylactic work in relation to COP is a complex correction of hormone-deficient states based on menopausal hormone therapy (MGT). However, MGT can be contraindicated in estrogen-dependent oncological diseases, thrombosis in the anamnesis. In this connection, the so-called alternative methods of treatment are of great interest: selective modulators of estrogen receptors, phytoestrogens, neuropeptide vasomotor blockers. Neuropeptide vasomotor blockers positively proved themselves in the treatment of clinical manifestations of COP. An example of such a drug is Pineamine®, a complex of epiphysis polypeptides. Pineamin® quickly stops neurovascular symptoms of CS, is non-toxic.

Key words: climacteric syndrome, menopause, estrogen deficiency, phytoestrogens, neuropeptide vasomotor blockers, Pineamin.

For citation: Radzinsky V.E., Ordiyants I.M. Treatment of climacteric disorders in menopause // RMJ. 2018. № 00. P. 1–5.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема климактерических расстройств у женщин актуальна во всем мире, это обусловлено тотальным старением населения вследствие увеличения продолжительности жизни и снижения уровня рождаемости. По прогнозам ВОЗ, ожидается, что к 2030 г. 46% женщин будут старше 45 лет. Изучение вопросов, связанных со старением, занимает одно из ведущих мест в современной медицине.

Старение — естественный и непредотвратимый процесс. Определенным рубежом в инволюции как женского, так и мужского организма является утрата репродуктивной

функции, что приводит к целому ряду патологических изменений со стороны различных органов и систем. Возраст наступления менопаузы достаточно стабилен и в разных регионах России составляет примерно 50 лет. Следовательно, более трети своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита женских половых гормонов.

Наступление менопаузы — один из критических периодов в жизни женщины. Именно в постменопаузальном периоде появляется ряд соматических и психических заболеваний, которые существенно сказываются на качестве и общей продолжительности жизни. У 65–80% женщин

в результате физиологического дефицита эстрогенов, который возникает за несколько лет до менопаузы, а затем усугубляется по мере атрофии яичников, развивается климактерический синдром (КС).

Патофизиология и клиническая картина КС

Для климактерия характерны симптомы, затрагивающие большинство систем организма, а наиболее манифестные его клинические проявления объединяются понятием «климактерический синдром». В зарубежной литературе ему соответствует «менопаузальный синдром». Тяжелые климактерические нарушения встречаются приблизительно у 30–40% женщин. Различия в спектре клинических проявлений и их выраженности в некоторой степени объясняются конституциональными особенностями плотности распределения эстрогеновых рецепторов в органах и тканях.

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению зависимости между уровнем половых стероидных гормонов и состоянием психики и когнитивных функций. Когнитивные функции представляют собой процессы и действия, связанные с приобретением и сохранением знаний. Известно, что эстрогены усиливают мозговое кровообращение у женщин в постменопаузе. В тканях мозга присутствуют как эстрогеновые, так и прогестероновые рецепторы.

К наиболее частым явлениям, сопровождающим возрастную недостаточность женских половых гормонов, относятся расстройства со стороны вегетативной нервной системы, атрофические изменения стенки влагалища, кожных и слизистых покровов, следствием чего становятся урогенитальные хронические воспалительные заболевания, дерматиты и т. д. Выраженные вазомоторные проявления, включая приливы, отмечаются у 70–75% женщин. Примерно в половине случаев эти симптомы сохраняются в течение 5 и более лет; 20% женщин называют эти проявления нестерпимыми. Такие нарушения требуют медикаментозного лечения.

Вазомоторные симптомы (приливы) вызваны повышенной активностью гипоталамического центра, выделяющего гонадотропин-рилизинг-гормон, который, в свою очередь, действует на нейроны, регулирующие температуру тела. Приливы коррелируют с изменениями в секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), а в процессе регуляции температуры участвуют многочисленные медиаторы, включая адреналин и серотонин.

Далеко не последнее место в клинической картине КС занимают эмоциональные расстройства. Это связано с тем, что эстрогены играют определенную роль в нормальном функционировании нейротрансмиттерных систем, отвечающих за формирование эмоций. Аффективные расстройства (депрессия, тревога) отягощают течение КС, значительно снижают социальное функционирование, негативно сказываются на качестве жизни женщины.

Развиваются нарушения сердечно-сосудистой системы, снижаются когнитивные функции, наступают изменения в костной ткани, ее разрушение доминирует над формированием. Доказано, что у 75% женщин развитие постменопаузального остеопороза, выступающего причиной тяжелых инвалидизирующих травм (перелом шейки бедра, тел позвонков и др.), связано именно с недостатком эстрогенов, которые непосредственно участвуют в ремоделировании костной ткани, тормозят ее резорбцию.

Особенно опасны для здоровья и жизни женщины метаболические нарушения, приводящие к развитию сердечно-со-

судистой и эндокринной патологии. Гиперхолестеринемия, дислипидемия, инсулинорезистентность как следствие гиперандрогенизации женского организма, а также ожирение по абдоминальному типу — основные компоненты метаболического синдрома, с которым сопряжены артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет. Грозными осложнениями последних выступают инфаркт миокарда и инсульт, часто приводящие к инвалидности или летальному исходу. Таким образом, на фоне снижения и прекращения функции яичников возникает целая гамма расстройств. Поэтому женщины с симптомами дефицита эстрогенов чаще обращаются к гинекологу, кардиологу, невропатологу, психиатру, урологу. Можно выделить несколько направлений, которые необходимо реализовать в лечении КС: нормализация функции гипоталамуса, ликвидация нарушений гормонального фона, устранение сосудистых нарушений, снижение и стабилизация артериального давления, седативная (успокаивающая) терапия, лечение сопутствующих заболеваний и синдромов.

Лечение КС

Первое описание симптомов КС относится к 1776 г., термин «менопауза» появился во Франции в 1821 г., первые попытки лечения КС датируются 1893-м годом, когда для лечения женщин с «madness induced by castration» Regis de Bordeaux применил экстракт яичников.

На сегодняшний день современная медицина располагает достаточно широким выбором эффективных препаратов для лечения КС, опытом применения этих препаратов, свидетельствующим о заметном преобладании преимуществ над риском терапии, хорошие диагностические возможности позволяют отслеживать как положительные, так и отрицательные эффекты лечения.

Лечение КС — не пролонгирование жизни, а улучшение ее качества, которое снижается под влиянием неблагоприятных последствий эстрогенного дефицита. А своевременное решение проблем климактерия — это реальный путь к хорошему состоянию здоровья и самочувствию, сохранению работоспособности и улучшению качества жизни все увеличивающегося числа женщин, вступающих в этот «осенний» период жизни.

Основным направлением лечебно-профилактической работы является комплексная коррекция гормонодефицитных состояний на основе менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Применение МГТ началось в 1930–1940 гг. прошлого века путем использования конъюгированных эстрогенов. Далее последовало бурное развитие МГТ, позволившее выделить ее в отдельное направление профилактической медицины. Многочисленные исследования подтвердили эффективность МГТ в купировании вазомоторных и психоэмоциональных проявлений КС. Однако обратной стороной положительных эффектов МГТ стали осложнения, такие как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, рак молочной железы и тромбоэмболия [1, 2], что потребовало дальнейших эпидемиологических исследований. Постепенно увлечение гормональной профилактикой обусловленных дефицитом эстрогенов заболеваний, действительно во многом оправдавшей ожидания, сменилось более взвешенным подходом к МГТ [3, 4]. У 8–9% женщин с КС в менопаузе углубленное исследование обнаруживает рак эндометрия. Подобные и многие другие ситуации заставляют большинство врачей искать альтернативные методы лечения КС.

**ПЕРВЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО
СИНДРОМА С ИНОВАЦИОННЫМ
PPG¹ КЛАСС-ЭФФЕКТОМ
И ANTI-AGE ЭФФЕКТОМ**

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КС

Поиск безопасных средств МГТ привел к созданию так называемых альтернативных методов лечения: селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, фитоэстрогенов, нейрорепептидных вазомоторных блокаторов.

СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (СМЭР)

Это новый класс фармакологических средств, обладающих смешанным и селективным принципами действия, зависящими от особенностей ткани-мишени. Идеальный СМЭР должен положительно влиять на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, урогенитальный тракт, костную ткань и не оказывать воздействия на молочную железу и эндометрий.

ФИТОЭСТРОГЕНЫ (ФЭ)

Это растительные вещества, которые оказывают терапевтический эффект благодаря связыванию с рецепторами эстрогенов. Классическим примером влияния ФЭ на организм млекопитающих стала «клеверная болезнь». В 1946 г. в Австралии у овец, которые паслись на полях, богатых красным клевером, было описано состояние, названное «клеверной болезнью» и характеризовавшееся нарушением функции яичников с резким снижением плодовитости, вплоть до бесплодия. Болезнь связали с преобладанием в пище животных красного клевера, богатого ФЭ. Ряд авторов объясняют это явление с эволюционных позиций [5]. Являясь основным источником пищи для травоядных животных, растения выработали своеобразный механизм защиты от полного уничтожения путем синтеза веществ с эстрогенными свойствами, снижая плодовитость и регулируя таким образом численность травоядных животных.

Важным этапом в изучении ФЭ стали исследования, посвященные течению климактерического периода у азиатских женщин [6–8]. Классические исследования, проведенные в Японии, выявили у японских женщин в перименопаузальном периоде очень низкую распространенность приливов — 5%. Сравнительный анализ симптомов КС у американских, канадских и японских женщин показал у последних наиболее низкую распространенность приливов и депрессии, а также употребления лекарственных средств. Более того, было обнаружено, что в японском языке нет ни одного термина для обозначения приливов. Это обстоятельство объяснили особенностями питания, в котором растительная пища (прежде всего продукты из сои) является традиционно преобладающей. Известно, что японские женщины потребляют 20–150 мг изофлавоноидов в сутки — намного больше по сравнению с женщинами из западных стран, потребляющими менее 5 мг изофлавоноидов в сутки, а российские женщины употребляют еще меньше. ФЭ не являются стероидами, однако способны проявлять свойства эстрогенов. Это обусловлено структурой ФЭ, которая очень близка к структуре обычных эстрогенов. Сходная с эстрогенами структура позволяет ФЭ связываться с эстрогеновыми рецепторами (ER), причем средство к ER β гораздо больше, чем к ER α . В связи с тем что в различных тканях имеются разные типы ER, ФЭ способны проявлять либо эстрогенные, либо антиэстрогенные свойства [9, 10]. Кроме того, избирательно связываясь с ER, они конкурентно вытесняют активный эстрадиол и оказывают таким образом антипролиферативный эффект на органы-мишени [10].



- **ВЫСОКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**
- **ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ**
- **ДЛИТЕЛЬНОЕ УДЕРЖАНИЕ ЭФФЕКТА**
- **КОРОТКИЕ ИНЪЕКЦИОННЫЕ КУРСЫ**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПИНЕАМИН®

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пинеамин®. Регистрационное удостоверение: ЛП-003202 от 16.09.2015. Торговое наименование: Пинеамин®. (Группировочное название: полипептиды эпифиза [шишковидной железы]) крупного рогатого скота. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Фармакотерапевтическая группа: противоклимактерическое средство. Фармакодинамика: препарат оптимизирует эпифизарно-гипоталамические взаимоотношения, нормализует функцию передней доли гипофиза и баланс гонадотропных гормонов. В исследовании препарата в популяции женщин в периоде постменопаузы было установлено достоверное уменьшение выраженности климактерических расстройств по данным индекса Куппермана за счет позитивного влияния препарата на нейровегетативные проявления климактерического синдрома. Показания к применению: нейровегетативные расстройства при климактерическом синдроме у женщин при наличии противопоказаний к проведению заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или отказе от ее проведения. Противопоказания: повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, метроррагия (кровянистые выделения из половых путей неясного генеза), гиперэстрогения. Нельзя применять у пациентов с эстрогензависимыми опухолями. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: препарат не предназначен для применения при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: препарат вводят внутримышечно. Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1–2 мл 0,5 % раствора прокаина (новокаина), воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят однократно ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней. При необходимости проводят повторный курс через 3–6 месяцев. Побочное действие: редко: инфильтрат в месте внутримышечного введения препарата. Нечасто: кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола крови. Возможны аллергические реакции в случае индивидуальной гиперчувствительности к компонентам препарата. Передозировка: случаи передозировки не выявлены. Возможными симптомами передозировки препарата являются кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола крови. В этих случаях необходима отмена препарата, проведение симптоматической терапии. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: лекарственное взаимодействие с другими лекарственными средствами в настоящее время не выявлено. Несовместимость: раствор препарата Пинеамин® не рекомендуется смешивать с другими растворами. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту.

1. Polyptptides of Pineal Gland – полипептиды эпифиза (пинеальной железы) 2. Прилепская В.Н. с соавт. Пинеамин® — новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. // Гинекология. 2016, т. 18, №1. 3. РКИ N2409 от 11.08.2010. Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности препарата Пинеамин® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг) при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома у женщин. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Рег. номер ЛП-003202 от 16.09.2015 г.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия
191144, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер., д. 11, лит. Б
Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс: (812) 703-79-76

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376
(звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

Дополнительная информация на сайте: www.klimax-lux.ru



На правах рекламы

Это позволило отнести ФЭ к СМЭР [10]. Некоторые авторы отмечают, что не все ФЭ отвечают критериям идеального СМЭР, так Myers S.P., Vigar V. (2017), изучающие преимущественно эффекты *Cimicifuga racemosa*, утверждают, что изофлавоноиды сои и красного клевера обладают протективным действием на кости, но не облегчают течения КС, тогда как цимицифуга обладает всеми свойствами идеального СМЭР [11]. По сравнению с эстрадиолом ФЭ связываются с ER с гораздо меньшей аффинностью. Тем не менее в количествах, присутствующих в пище, ФЭ могут оказывать биологические эффекты. По данным Min-Soo Kim et al. (2016), ежедневное потребление фитоэстрогенов приводит к снижению уровня ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [12].

НЕЙРОПЕПТИДНЫЕ ВАЗОМОТОРНЫЕ БЛОКАТОРЫ

Wahab F. et al. (2015) установили, что кисспептин и гонадотропин-ингибирующий гормон (ГНИГ) — гипоталамические нейропептиды, находящиеся в реципрокных отношениях, играют важную роль в репродукции. Кисспептин стимулирует репродуктивную функцию, а ГНИГ подавляет ее [13]. По данным Kazuyoshi T. et al. (2007), на активность ГНИГ-нейронов могут влиять различные факторы как внешней среды, так и внутренние. Одним из внутренних факторов, воздействующих на ГНИГ, является эндогенный мелатонин, секретируемый эпифизом, расположенным в сопряженной с гипоталамусом области головного мозга [14]. Эндогенный мелатонин напрямую может воздействовать на ГНИГ-нейроны, повышая секрецию и высвобождение гонадоингибина. Дефицит эндогенного мелатонина в пери- и постменопаузе приводит к снижению синтеза ГНИГ, что ослабляет тормозящий контроль над кисспептинами, входящими в группу KNDу, вследствие чего возникают приливы.

В настоящее время для лечения КС создан первый инъекционный препарат с полипептидами шишковидной железы (эпифиза) (Polypeptides of Pineal Gland — PPG). В основе действия PPG лежит регуляция центрального звена гипоталамус — гипофиз в условиях возрастного дефицита эстрогенов. Полипептиды эпифиза — PPG способны восстанавливать функциональную плотность пинеалоцитов эпифиза и таким образом способствовать восстановлению баланса взаимодействия KISS и ГНИГ-нейронов. Это способствует восстановлению синхронизации пульсовой активности ЛГ [15].

Новый препарат Пинеамин® включает комплекс полипептидов эпифиза. Результаты исследований показали, что препарат быстро купирует нейровегетативные симптомы КС, не обладает токсичностью [16, 17]. При его применении не выявлено негативного влияния на нервную, кроветворную, сердечно-сосудистую системы и обмен веществ. Пинеамин® — это комплекс водорастворимых полипептидных фракций эпифиза крупного рогатого скота, выделенных из сухого экстракта, с содержанием глицина в качестве стабилизатора.

Клинический случай

Пациентка, 52 года, обратилась с жалобами на приливы жара, выраженную ночную потливость, бессонницу, перепады настроения, невозможность сосредоточиться на работе. Последняя менструация была год назад.

Диагноз: патологический климактерический синдром. Вазомоторные и психоэмоциональные расстройства.

Объективно. Выраженность нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений согласно индексу Куппермана составила 44 балла. Маммологическое исследование: фиброзно-кистозная мастопатия. Pap-test: атрофический тип мазка, значительное число лейкоцитов. Гормональный профиль: ФСГ — 272,29 mIU/ml; ЛГ — 43,0 mIU/ml; ФСГ/ЛГ — 6,33; тиреотропный гормон — 0,91 mIU/ml; эстрадиол — 1,59 pg/ml; тестостерон — nmol/l; прогестерон — 1,19 ng/ml. Биохимический анализ крови: холестерин — 8,3 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 4,39 ммоль/л. Ультразвуковое исследование органов малого таза: соответствие возрастной норме. Маммография: фиброзно-кистозная мастопатия. Остеоденситометрия: остеопения костей треугольника Варда. Электрокардиограмма: горизонтальное направление электрической оси сердца.

После клинико-лабораторного обследования (отсутствие тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых, легочных заболеваний, почечной недостаточности, органических заболеваний центральной нервной системы, диабета) и отказа пациентки от МГТ принято решение назначить препарат Пинеамин®. Содержимое флакона растворялось в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводилось внутримышечно однократно ежедневно в течение 10 дней. На фоне лечения отмечалось снижение клинической симптоматики КС.

Эффективность препарата обусловлена улучшением эпифизарно-гипоталамических взаимоотношений, нормализацией функции гипофиза и баланса гонадотропных гормонов, центральных механизмов нейроэндокринной регуляции. Вместе с тем для полного эффекта необходимо более длительное назначение препарата, либо повторение 3–6 курсов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение популяции женщин старшей возрастной группы, широкая распространенность КС у женщин в постменопаузе и связанное с ним снижение качества жизни в период климактерия определяют актуальность поиска путей улучшения качества жизни.

Для коррекции КС используются МГТ, ФЭ, СМЭР, а в настоящее время предложены нейропептидные вазомоторные блокаторы.

МГТ является наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов. Однако она может быть противопоказана женщинам с эстроген-зависимыми онкологическими заболеваниями или тромбозами в анамнезе. Эпидемиологические исследования показывают, что значительное содержание ФЭ в пище снижает частоту рака молочной железы и матки, а также уменьшает выраженность климактерических расстройств. Остаются до конца не выясненными вопросы об объеме исследований перед назначением ФЭ, о длительности применения, дозировке. Многообразие ФЭ, а также препаратов на их основе затрудняет изучение этого вида лечения.

Таким образом, до настоящего времени возможности эффективного лечения вазомоторных симптомов с помощью негормональных препаратов остаются ограниченными. Может быть, применение нейропептидных вазомоторных блокаторов станет удачным примером реализации результатов фундаментальных научных исследований в эффективную форму терапии распространенной клинической проблемы.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Литература

1. Sarri G., Pedder H., Dias S. at all. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause // *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017. Vol. 124 (10). P.1514–1523.
2. Van Driel C.M.G., Stuursma A.S., Schroevers M.J. at all. Mindfulness, cognitive behavioural and behaviour-based therapy for natural and treatment-induced menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis // *BJOG*. 2018. Vol. 125 (6). P.652–663.
3. Lauritsen, C.G., Chua, A.L., Nahas, S.J. Current Treatment Options: Headache Related to Menopause — Diagnosis and Management // *Curr Treat Options Neurol*. 2018. Vol. 20. P.7–11.
4. Rebecca C. Chester, Juliana M. Kling, JoAnn E. Manson. What the Woman's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy // *Clinical Cardiology*. 2018. Vol. 41. P.247–252.
5. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. 2016. С.320 [Lekarstvenny'e rasteniya v akusherstve i ginekologii / Pod red. V.E. Radzinskogo. 2016. S. 320 (in Russian)].
6. Hill D.A., Crider M., Hill S.R. Hormonal therapy and other treatments for symptoms in menopause // *Am Fam Physician*. 2016. Vol. 94 (11). P.884–889.
7. Janka Schulte-Michels, Anne Wolf, Stefan Aatz et al. α -Hederin inhibits G protein-coupled receptor kinase 2-mediated phosphorylation of β 2-adrenergic receptors // *Phytomedicine*. 2016. Vol. 23. P.52–57.
8. Yili Zhang, Yanming Xie, Xing Liao et al. A Chinese patent medicine *Salvia miltiorrhiza* depside salts for infusion combined with conventional treatment for patients with angina pectoris: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Phytomedicine*. 2017. Vol. 25. P.100–117.
9. Кузнецова И.В. Фитоэстрогены в лечении климактерических расстройств // *Гинекология*. № 6. С. 20–23 [Kuznecova I.V. Fitoe'strogeny' v lechenii klimaktericheskix rasstrojstv // *Ginekologiya*. № 6. S. 20–23 (in Russian)].
10. Ohmichi M., Tasaka K. et al. Molecular mechanism of action of Selective Estrogen Receptor Modulator in target tissues // *J Endocr* 2005. Vol. 52 (2). P. 161–167.
11. 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. Vol. 24. P.141–147.
12. Min-Soo Kim, Ji Hye Bang, Jun Lee ye al. Ginkgo biloba L. extract protects against chronic cerebral hypoperfusion by modulating neuroinflammation and the cholinergic system // *Phytomedicine*. 2016. Vol. 23. P.1356–1364.
13. Wahab F., Shahab M., Behr R. The involvement of gonadotropin inhibitory hormone and kisspeptin in the metabolic regulation of reproduction // *J. of Endocrinology*. 2015. Vol. 225. P.49–66.
14. Kazuyoshi T., Bentley G.E., Ubuka T. The general and comparative biology of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) // *Gen. Comp. Endocrinol*. 2007. Vol. 153 (1–3). P.365–370.
15. Юренева С.В., Эбзиева З.Х. Роль гипоталамических (триггеров) нейропептидов в генезе приливов жара. Перспективы новых терапевтических подходов к лечению вазомоторных климактерических симптомов // *Акушерство и гинекология*. 2017. № 8. С.105–110 [Yureneva S.V., E'bzieva Z.X. Rol' gipotalamicheskix (triggerov) nejropeptidov v geneze prilivov zhara. Perspektivy' novy'x terapevticheskix podxodov k lecheniyu vazomotorny'x klimaktericheskix simptomov // *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017. № 8. S.105–110 (in Russian)].
16. Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии // *PMЖ*. 2017. № 2. С.105–108 [Prilepskaya V.N. Klimaktericheskij sindrom: innovacii v menopauzal'noj terapii // *RMZh*. 2017. № 2. S.105–108 (in Russian)].
17. Прилепская В.Н., Богатова И.К., Радзинский В.Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома // *Гинекология*. 2016. № 1. С.7–12 [Prilepskaya V.N., Bogatova I.K., Radzinskij V.E. Novoe v profilaktike i terapii klimaktericheskogo sindroma // *Ginekologiya*. 2016. № 1. S.7–12 (in Russian)].