

Фитоэстрогены: перспективы применения

О.В. Филиппова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Всеволодовна Филиппова, ffiona@mail.ru

Для цитирования: Филиппова О.В. Фитоэстрогены: перспективы применения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № %%. С. ##-##.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-%%-&&-^^

В статье рассмотрены химическое строение, фармакокинетика и механизмы действия фитоэстрогенов – природных растительных пищевых соединений, напоминающих эстрогены человека по химической структуре и биологической активности. Представлен обзор работ, посвященных влиянию фитоэстрогенов на репродуктивное здоровье, метаболизм, риски развития различных опухолей, состояние нервной, сердечно-сосудистой, костной и иммунной систем. Результаты исследований позволяют предполагать, что роль фитоэстрогенов в профилактике и терапии многих заболеваний будет пересмотрена. Отмечены перспективы использования фитоэстрогенов в комплексе с соединениями, способными принести максимальную пользу. В качестве примера подобного комплекса приведен Хепиклим, который обеспечивает взаимное дополнение и потенцирование эффектов и многоцелевое решение проблем с женским здоровьем.

Ключевые слова: фитоэстрогены, изофлавоны сои, перименопауза, Хепиклим

Фитоэстрогены представляют собой природные нестероидные фенольные соединения растений, которые из-за молекулярной структуры и размера напоминают эстрогены человека, в частности эстрадиол (17-бета-эстрадиол). У растений фитоэстрогены функционируют не как гормоны, а как фитохалконы – низкомолекулярные соединения, которые синтезируются и накапливаются во время стресса и атак микроорганизмов. Эти соединения обладают антибактериальными, фунгистатическими, противовирусными и антиоксидантными свойствами [1, 2]. Фитоэстрогены давно применяются в качестве альтернативы заме-

стительной гормональной терапии при климактерическом синдроме [1–5]. В то же время имеющиеся знания позволяют предположить, что фитоэстрогены могут также влиять на ряд физиологических и патологических процессов, связанных с размножением, бесплодием, ремоделированием костей, кожи, сердечно-сосудистой, нервной, иммунной системами и метаболизмом. Кроме того, они могут быть полезны для профилактики и лечения симптомов менопаузы, старения кожи, остеопороза, рака, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, иммунных и метаболических заболеваний [1–8]. Вместе с тем до сих пор отсутствует единое

мнение об эффективности фитоэстрогенов и состояниях, при которых их целесообразно использовать [4, 5]. В настоящей работе будут проанализированы возможности применения различных фитоэстрогенов в медицине.

Химическое строение фитоэстрогенов и их источники

Фитоэстрогены подразделяют на две основные группы: флавоноиды и нефлавоноиды. К флавоноидам относятся изофлавоны, куместаны и пренилфлавоноиды, а к нефлавоноидам – лигнаны и производные резорцинола/стильбена. Структура основных фитоэстрогенов представлена на рис. 1 [2]. Часто в одном растении можно обнаружить несколько типов фитоэстрогенов, а одни и те же фитоэстрогены могут содержаться в различных видах растений [1, 3].

Изофлавоны

Среди основных изофлавонов необходимо выделить генистеин, даидзеин, глицитеин, формонетин и биоханин А, содержащиеся в соевых бобах (*Glycine max*). Изофлавоны сои, по данным К. Setchell, самая изученная группа фитоэстрогенов: за последние 30 лет о них опубликовано более 15 000 статей [5].

На количество изофлавонов в растительном сырье влияют условия выращивания и сорт растения. Так, их концентрация резко повышается во время стресса (например, пониженная влажность, воздейст-

вие патогенных микроорганизмов или заболевания растений) и в значительной степени зависит от экологических и климатических условий: температуры, осадков, периода сбора урожая или плодородия почвы. Конечная концентрация изофлавонов также определяется обработкой после сбора урожая [1]. Преобладающими формами изофлавонов в соевых бобах являются генистеин и даидзеин и в меньшей степени глицитеин. Они конъюгированы с различными сахарами с образованием малонилактозидов, ацетилгликозидов и гликозидов. Даидзеин может метаболизироваться в эквол, который имеет более высокий эстрогенный потенциал, чем исходное вещество, в то время как генистеин и глицитеин могут преобразоваться в метаболиты без эстрогенной активности [3, 9].

Другие бобовые тоже могут быть источниками изофлавонов. В частности, красный клевер (*Trifolium pratense*) содержит биоантин А и формонетин, который в желудочно-кишечном тракте человека превращается в даидзеин [1, 3]. Если корм сельскохозяйственных животных богат изофлавонами, последние в большом количестве обнаруживаются в молоке (при этом преобладает эквол) [1].

Куместаны

К основным куместанам относятся куместрол, 4'-метоксикуместрол, репенсол и трифолиол (см. рис. 1). Куместрол содержится в красном клевере, шпинате, брюссельской капусте и бобовых, таких как соя. Высокая концентрация куместанов отмечается в горохе, фасоли, ростках люцерны и клевера.

Пренилфлавоноиды

Пренилфлавоноиды содержатся в хмеле и пиве. Наиболее сильным из них является 8-пренилнарингенин [1, 3].

Лигнаны

Лигнаны – представители нефлавоноидных фитоэстрогенов со слабой эстрогенной активностью. Предшественники лигнанов являются компонентами клеточной стенки

растения и содержатся в масличных растениях (льняные семена, кунжут, соя, рапс), цельных зернах пшеницы, овсе, ржаной крупе, различных овощах и фруктах. Лигнаны (энтеродиол и энтеролактон) образуются из предшественников под воздействием кишечных бактерий и выступают в качестве основного источника фитоэстрогенов в западной диете [1, 3, 8].

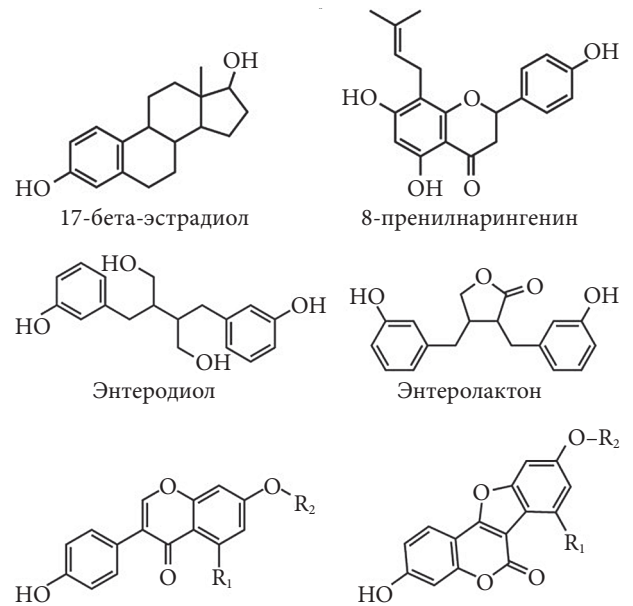
Ресвератрол

Иногда к нефлавоноидным фитоэстрогенам (производным стильбенов) относят ресвератрол. Он присутствует в винограде, ягодах, арахисе и отдельных чаях. После приема внутрь ресвератрол всасывается энтероцитами и подвергается конъюгированию с сульфатом и глюкуронатом [3].

Фармакокинетика фитоэстрогенов

Фитоэстрогены поступают с пищей. Конъюгированные формы изофлавонов не всасываются в кишечнике и не являются биодоступными или биологически активными.

Метаболизм изофлавонов соевых бобов у человека хорошо описан в литературе. В желудочно-кишечном тракте под влиянием бактериальных бета-глюкозидаз неактивные изофлавоны гидролизуются в биоактивные агликоны. В то время как некоторые другие агликоны устойчивы к деградации и поступают в толстую кишку, даидзеин, генистеин и глицитеин подвергаются дальнейшей трансформации кишечной флорой. Даидзеин может метаболизироваться до эквола, метаболита с сильной эстрогенной и антиоксидантной активностью, а также до других, менее активных производных. Индивидуумы отличаются способностью трансформировать изофлавоны в конкретные метаболиты [1, 3, 5, 10]. Так, нет исчерпывающего объяснения, почему некоторые люди производят эквол, а другие нет. Известно, что японцам, китайцам и корейцам это удается лучше, чем неазиатам. Подобная способность объясняется генетикой, составом кишечной микробиоты и диетой [3, 5, 9, 10]. Наиболее вероятно отсутствие или неактив-



Изофлавоны	R ₁	R ₂	Куместаны	R ₁	R ₂
Даидзеин	H	H	Куместрол	H	H
Формонетин	H	CH ₃	4'-метоксикуместрол	H	CH ₃
Генистеин	OH	H	Репенсол	OH	H
Биоханин А	OH	CH ₃	Трифолиол	OH	CH ₃

Рис. 1. Химическая структура эстрадиола и основных фитоэстрогенов

ность экволпродуцирующей микрофлоры кишечника, поскольку манипулирование диетой с помощью пре- и пробиотиков не смогло стимулировать выработку эквола. Если соевый продукт не подвергся ферментации, то доля биологически активных неконъюгированных продуктов будет относительно небольшой. После циркуляции в плазме фитоэстрогены метаболизируются в печени и выводятся с мочой [1, 3].

Метаболизм изофлавонов значительно отличается у животных разных видов и особенно у людей и грызунов, что необходимо учитывать при экстраполяции данных экспериментальных исследований [1].

Биодоступность и фармакокинетика изофлавонов зависят от текстуры пищевых ингредиентов, источника или формы потребляемой пищи. Жидкая пища абсорбируется быстрее и имеет более высокую концентрацию в плазме, чем твердая. Обработка значительно влияет на содержание изофлавонов и состав соевого белка. У многих

соевых пищевых продуктов в Азии по сравнению с их аналогами на Западе выше содержание биодоступных и биологически активных гликонов [5, 10].

Механизмы действия фитоэстрогенов

Выделяют два типа механизмов действия фитоэстрогенов: связанные с модуляцией транскрипционной активности ядерных рецепторов и не связанные с передачей сигналов ядерного рецептора [11]. Поскольку фитоэстрогены по химической структуре схожи с эндогенным эстрадиолом, они способны связываться с рецепторами эстрогена (РЭ) альфа и бета [1, 3, 5]. РЭ-альфа стимулируют пролиферацию клеток, тогда как РЭ-бета ответственны за апоптоз клеток. РЭ-бета расположены преимущественно в костях, легких, предстательной железе, мочевом пузыре, коже и мозге, а РЭ-альфа – в основном в молочной железе, яичках, матке, почках и гипофизе. РЭ-альфа физиологически значимее для женщин, в то время как роль РЭ-бета, по-видимому, не зависит от пола [3].

Фитоэстрогены характеризуются сходством к РЭ и эстрогенной активностью. В целом, у фитоэстрогенов эстрогенная активность ниже, чем у эстрадиола [2]. Однако аффинность изофлавонов к РЭ-бета приблизительно в пять раз выше, чем к РЭ-альфа, в отличие от эстрадиола, аффинность которого к обоим типам рецепторов примерно одинакова. Для генистеина концентрация, необходимая для активации РЭ-бета, намного ниже, чем для активации РЭ-альфа [3, 5]. На основе исследований *in vitro* и *in vivo* получен ранговый порядок фитоэстрогенной активности: эстрадиол > генистеин и эквол > глицитеин > даидзеин > формонетин и биоханин А [1]. В отношении эстрогена фитоэстрогены ведут себя либо как агонисты (при его дефиците), либо в высоких концентрациях как антагонисты, которые, связываясь с РЭ, блокируют действие эндогенного эстрогена [1, 3]. Более современный подход классифицирует фитоэстрогены на се-

лективные модуляторы эстрогена и селективные регуляторы тканевого действия эстрогена [12]. Изофлавоны и лигнаны также функционируют как ингибиторы ароматазы цитохрома Р450, которая катализирует превращение андрогенов в эстроген [4].

Еще одна мишень для фитоэстрогенов – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR) [11]. PPAR представляют собой ядерные рецепторы, которые присутствуют в трех изоформах: альфа, бета и гамма. Изофлавоны (формонетин, биоханин А, генистеин и даидзеин) могут активировать PPAR-альфа, главный регулятор генов, которые участвуют в бета-окислении жирных кислот и воспалении сосудов, а также PPAR-бета, который может быть активирован длинноцепочечными жирными кислотами и выступает как датчик жирных кислот, регулируя различные гены, вовлеченные в липидный метаболизм. Несколько фитоэстрогенов, включая генистеин, даидзеин и ресвератрол, могут связываться с PPAR-гамма, модулируя его транскрипционную активность. PPAR-гамма играет центральную роль в регуляции адипогенеза, активация PPAR-гамма улучшает чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы [12].

Изофлавоны – чрезвычайно мощные антиоксиданты, характеризующиеся более высокой антиоксидантной активностью, чем витамины С или Е, причем S-эвол обладает самой высокой антиоксидантной активностью [5].

Фитоэстрогены способны активировать серотонинергические рецепторы, рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1, индукцию метилирования ДНК, влиять на тирозинкиназы, циклический аденозинмонофосфат, фосфатидилинозитол-3-киназу/Akt и митоген-активируемую протеинкиназу, транскрипцию. Благодаря этой способности фитоэстрогены оказывают антиоксидантное, антипролиферативное, антимуtagenное и антиангиогенное действие [3, 5, 11].

Фитоэстрогены и репродуктивное здоровье

Фитоэстрогены по-разному влияют на репродуктивный процесс, что зависит от многих факторов. Изофлавоны могут изменять время наступления половой зрелости и функции яичников у животных. Генистеин способен стимулировать выработку прогестерона в яичниках, выработку эстрадиола и продукцию циклического аденозинмонофосфата, созревание ооцитов и развитие зиготы на стадии предимплантации [5]. По данным нескольких исследований, изофлавоны, содержащиеся в молочных смесях, влияют на репродуктивное развитие детей [3].

Наиболее изучена возможность использования фитоэстрогенов в перименопаузе. М. Chen и соавт. выполнили метаанализ 15 высококачественных рандомизированных клинических исследований. Оказалось, что прием фитоэстрогенов не приводил к изменению индекса Куппермана по сравнению с плацебо, но значительно уменьшал частоту приливов, не увеличивая при этом частоту побочных эффектов. Назначение фитоэстрогенов с целью облегчения вазомоторных симптомов в перименопаузе представляется целесообразным, поскольку до 74% женщин в постменопаузе, вплоть до 70 лет, отмечают приливы, которые могут негативно сказываться на качестве жизни. Отсутствие значительного снижения индекса Куппермана, который позволяет оценить выраженность 11 менопаузальных симптомов, ставит под сомнение полезность фитоэстрогенов для облегчения других симптомов менопаузы [4].

Большинство авторов находят благоприятным влияние регулярного употребления изофлавонов сои на здоровье и качество жизни женщин в пери- и постменопаузе [1, 3, 5, 9]. При этом изофлавоны в отличие от заместительной и менопаузальной гормональной терапии не повышают риск развития рака молочных желез и эндометрия, а также не увеличивают риск тромбообразования [3]. Вместе с тем Европейское агентство по безопасности продуктов питания пришло к вы-



воду о недостаточности имеющихся доказательств для установления взаимосвязи между уменьшением вазомоторных симптомов, вызванных менопаузой, и потреблением изофлавонов сои [2, 7].

Лигнаны не столь широко изучены, как изофлавоны, но накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что их эффективность для снижения вазомоторных симптомов менопаузы не превышала таковую плацебо [3].

Фитоэстрогены и сердечно-сосудистые заболевания

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о нормализации липидного обмена под действием изофлавонов. Потребление фитоэстрогенов, полученных из сои, может снижать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и повышать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме, уменьшать концентрацию триглицеридов в плазме, ингибировать окисленные липопротеины низкой плотности и снижать артериальное давление и уровень С-реактивного белка [1, 3, 5, 13].

Влияние изофлавонов на эндотелиальную функцию и тонус сосудов активно изучалось. Генистеин и эквол как у женщин, так и у мужчин обладают сильным сосудорасширяющим эффектом, который, вероятно, связан с механизмом, зависимым от оксида азота. По результатам двух метаанализов, изофлавоны сои улучшают эндотелиальную функцию у женщин в постменопаузе, что в долгосрочной перспективе должно приводить к снижению артериального давления. Так, после шести месяцев приема изофлавонов у женщин в постменопаузе отмечены увеличение эндотелиальной вазодилатации и сокращение количества молекул клеточной адгезии. Изофлавоны могут усиливать почечный кровоток, экскрецию натрия и ингибировать активность ангиотензин-превращающего фермента. При этом гипотензивный эффект изофлавонов более заметен у пациентов с артериальной гипертензией, чем у нормотоников [3, 5].

Фитоэстрогены и ожирение

Фитоэстрогены могут увеличивать безжировую массу и уменьшать массу жира, ингибируя жизненный цикл адипоцитов. Действие фитоэстрогенов связано прежде всего с их способностью активировать или подавлять передачу сигналов PPAR-гамма в адипоцитах. В экспериментах на крысах было обнаружено, что несколько фитоэстрогенов, в том числе генистеин и даидзеин, помимо ингибирования липогенеза, индуцируют липолиз, угнетая циклический аденозинмонофосфат в адипоцитах, что замедляет накопление триглицеридов и предотвращает их гипертрофию. Формонетин стимулирует липолиз и усиливает высвобождение глицерина в адипоцитах [5]. Введение куместрола животным на диете с высоким содержанием жиров активировало липолиз в депо белой жировой ткани и таким образом предотвращало ожирение [3].

Исследования показывают, что фитоэстрогены из сои и ее продуктов помогают людям сбросить вес. Длительный прием изофлавонов может снизить концентрацию висцеральной жировой ткани и сывороточного лептина. Потерю жира можно объяснить способностью фитоэстрогенов индуцировать апоптоз адипоцитов, а также подавлять аппетит [3].

Фитоэстрогены могут модулировать секреторный профиль адипоцитов, купируя воспаление, возникающее при ожирении. Генистеин снижает синтез провоспалительных интерлейкинов (6 и 8) у мышей, а у человека – экспрессию лептина в фибробластах. Кроме того, добавки на основе генистеина приводят к активации интерферона бета-1. Даидзеин регулирует провоспалительную экспрессию гена, активируя PPAR-альфа и PPAR-гамма, а также ингибируя киназный путь в адипоцитах и макрофагах. Эти эффекты включают пониженную экспрессию хемоаттрактантного белка моноцитов 1 и интерлейкина 6 и повышенную экспрессию адипонектина [12].

Как продемонстрировал метаанализ девяти рандомизированных клинических исследований, все из которых были проведены с участием жен-

щин в постменопаузе, фитоэстрогены сои способны помочь похудеть [12]. В более позднем метаанализе, который включил 23 рандомизированных клинических исследования и 1880 женщин, выявлена корреляция между добавками фитоэстрогена и уменьшением окружности талии за счет висцерального жира [9]. Напротив, у женщин с расстройствами, связанными с ожирением (сахарный диабет, артериальная гипертензия и гиперлипидемия), добавление фитоэстрогена приводило к увеличению массы тела. По данным метаанализа, к неблагоприятным изменениям в составе тела может привести даидзеин в отличие от соевых продуктов или смеси изофлавонов. Был сделан вывод, что влияние фитоэстрогенов на массу тела специфично для соединения и зависит от основного метаболического статуса человека [9, 12].

Очевидно, что при определенных обстоятельствах добавки фитоэстрогена могут способствовать снижению массы тела и объема висцеральной жировой ткани. Поскольку фитоэстрогены оказывают благоприятное действие не только на количество жировой ткани, но и на ее метаболизм и секреторный профиль, они могут быть эффективны при лечении осложнений, связанных с висцеральным ожирением [11].

Фитоэстрогены и сахарный диабет

По данным D. Desmawati и D. Sulastri, фитоэстрогены могут снижать уровень сахара и инсулина в крови натошак, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, но при этом не влияют на уровень сахара в крови после приема пищи [3]. В основе этих эффектов, вероятно, лежит активация PPAR-рецепторов [2]. К улучшению контроля глюкозы и резистентности к инсулину приводит потребление соевого белка с изофлавонами и льняным семенем [5]. Установлено, что генистеин, даидзеин и глицитеин повышают чувствительность к инсулину и снижают уровни глюкозы и инсулина в плазме у грызунов с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Кроме того, эти изофлавоны могут стабилизировать функцию бета-клеток и от-

срочить начало диабета у мышей без ожирения с диабетом [12].

Было обнаружено, что потребление лигнанов уменьшает уровни инсулина натощак и С-пептида у мужчин. Эти результаты доказывают, что фитоэстрогены могут непосредственно воздействовать на функцию бета-клеток и секрецию инсулина [8, 12].

В метаанализе десяти рандомизированных контролируемых исследований (всего 794 неазиатских женщины в перименопаузе и постменопаузе) не обнаружено, что потребление изофлавонов сои улучшает секрецию инсулина и НОМА-IR [14]. Попытка объединить и проанализировать данные о влиянии фитоэстрогенов на обмен глюкозы и сахарный диабет была предпринята в систематическом обзоре и метаанализе, включившем свыше 213 000 женщин [15]. Оказалось, что более высокий уровень потребления фитоэстрогена связан с пониженным риском развития сахарного диабета 2 типа у женщин. В этом анализе также отмечено, что изофлавоны, полученные из сои, ассоциировались с более низкими концентрациями глюкозы, а изолированный генистеин – с более низким уровнем инсулина и НОМА-IR.

Фитоэстрогены и когнитивная функция

Фитоэстрогены способны улучшать когнитивную функцию, выступая как нейропротекторы и антиоксиданты. Они влияют на работу нервной системы через стероидные рецепторы и 5-гидрокситриптаминовые рецепторы или путем увеличения обратного захвата серотонина [2, 3].

Метаанализ десяти плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований эффективности применения добавок изофлавонов сои (продолжительность приема от шести до 30 месяцев) показал их благоприятное воздействие на когнитивную функцию и зрительную память у женщин в постменопаузе (n = 1024) [16].

В другой обзор вошли семь наблюдательных исследований, и только в трех было обнаружено положительное влияние изофлавонов на когнитивные процессы [5].

По еще одним данным, из 12 рассмотренных рандомизированных клинических исследований в шести были получены положительные результаты приема изофлавонов в отношении когнитивной функции. Был сделан вывод, что исход лечения зависит от множества факторов: возраста, пола, этнической принадлежности и гормонального статуса, а также продолжительности потребления фитоэстрогенов и используемых тестов для оценки когнитивных функций [2].

Фитоэстрогены и состояние костей

Благоприятное влияние фитоэстрогенов на минеральную плотность костной ткани достигается благодаря синтезу остеобластов и уменьшению резорбции костной ткани, но наблюдается при длительном потреблении фитоэстрогенов, минимум в течение шести месяцев [1, 3, 5]. Известно, что употребление соевого молока, богатого изофлавонами, в течение двух лет привело к увеличению минеральной плотности костной ткани у пожилых женщин на 2,4% [3].

Вместе с тем метаанализ рандомизированных клинических исследований на людях выявил слабую корреляцию между наращиванием потребления изофлавонов сои и повышением минеральной плотности костей [3]. Европейское агентство по безопасности продуктов питания пришло к выводу, что имеющихся доказательств недостаточно для установления взаимосвязи между поддержанием минеральной плотности костей и потреблением изофлавонов сои [2]. Эти расхождения могут объясняться неодинаковым временем воздействия изофлавонов, количеством изофлавонов в пище, различиями между конкретными пищевыми добавками, пищевыми продуктами и чистыми соединениями [1, 17].

Фитоэстрогены и канцерогенез

Изофлавоны сои могут быть использованы в качестве альтернативной терапии для широкого спектра гормональных расстройств, включая несколько типов рака, прежде всего рака молочной железы [1, 3]. Фитоэстрогены способны снижать

риск развития опухоли за счет ингибирования активности фермента ароматазы и экспрессии гена CYP19 в тканях человека [18].

К настоящему времени проведено пять независимых проспективных эпидемиологических исследований (два в США и три в Китае) длительностью три – семь лет. Всего в них наблюдали более 11 000 пациентов, выживших после лечения рака молочной железы. Был сделан вывод о том, что потребление сои связано со статистически значимым уменьшением частоты рецидива рака молочной железы и смертности [5]. Кроме того, потребление соевой пищи/изофлавонов, по-видимому, повышает эффективность лечения тамоксифеном и ингибитором ароматазы. Американское онкологическое общество и Американский институт исследований рака одобрили выводы о том, что потребление соевой пищи безопасно и улучшает прогноз для больных, перенесших рак молочной железы [1].

Метаанализ 40 рандомизированных контролируемых исследований, 11 неконтролируемых исследований и 80 наблюдательных исследований также продемонстрировал, что потребление сои, вероятно, снижает риск заболеваемости раком молочной железы, рецидивов и смертности. Важно отметить, что этот защитный эффект может быть вызван потреблением сои в раннем возрасте [2].

В различных работах показано, что применение изофлавонов может уменьшать риск развития рака легких, желудка, щитовидной и предстательной железы [3, 5]. Женщины, отдающие предпочтение продуктам, богатым изофлавонами или соей, реже заболевают раком эндометрия и яичников [3].

Снижение риска рака молочной железы было также выявлено для лигнана в высоких дозах у женщин в постменопаузе [2].

Фитоэстрогены и иммунная система

Уровень эстрогенов в крови во многом определяет иммунный ответ. Важность надлежащей концентрации эстрогенов подтверждается данными о том, что тяжесть

COVID-19 зависит от эстрогенового статуса [19]. Известно, что фитоэстрогены обладают иммуномодулирующей активностью как за счет способности ингибировать внутриклеточные сигнальные пути, связанные с иммунными ответами, так и благодаря влиянию на микробиоту [3, 20].

Было показано, что фитоэстрогены (даидзеин, генистеин, формонетин и биоханин А) способны взаимодействовать с клеточным поверхностным белком теплового шока А5 и вмешиваться в проникновение SARS-CoV-2 в клетки (рис. 2) [21]. Это позволило предположить, что фитоэстрогены могут быть успешными anti-COVID-19-агентами для людей с высоким риском: пожилых людей, онкологических больных и медицинского персонала, контактирующего с больными коронавирусом [21].

Генистеин может ингибировать аллергический воспалительный ответ, увеличивать выработку цитокинов из Т-клеток и усиливать цитотоксические реакции, опосредованные естественными киллерами и цитотоксическими Т-клетками [3].

Перспективы использования фитоэстрогенов

Несмотря на многочисленные достоинства фитоэстрогенов, эффект изофлавонов можно повысить, используя их вместе с другими веществами, обладающими синергичным эффектом. Это обуславливает целесообразность разработки комплексных средств, таких как Хепиклим. В его состав помимо изофлавонов сои входят цитрат магния, сухой экстракт Melissa лекарственной (*Melissa officinalis*), витамины С, В₆ и В₁ [22]. Все эти компоненты взаимно дополняют и потенцируют эффекты друг друга,

обеспечивая многоцелевое решение проблем с женским здоровьем. Мелисса содержит фенольные компоненты, включая флавоноиды с выраженным антиоксидантным эффектом. Ее экстракт способен оказывать противотревожное, антидепрессантное, нейропротективное действие, улучшать настроение, память и когнитивные функции. Есть также данные об антиканцерогенных свойствах мелиссы. Дополнительное преимущество для пациентов с метаболическим синдромом в период перименопаузы – влияние на сердечно-сосудистую систему (кардиопротективное, антиаритмическое), нормализация обмена глюкозы и липидов. Мелисса применяется в лечении нарушений сна, нервозности, тревоги, желудочно-кишечных заболеваний в период менопаузы [23, 24]. Магний играет важную роль в поддержании нормальной функции мышечной и нервной системы, нормального сердечного ритма, потенцирует действие гипотензивных средств [25].

Витамины повышают адаптационные возможности организма, участвуют в синтезе и метаболизме гормонов, медиаторов нервной системы.

Прием Хепиклима уменьшает частоту и тяжесть вегетососудистых проявлений, способствует устранению психоэмоциональных расстройств, нормализует сон у пациенток в менопаузе [22]. Учитывая свойства изофлавонов сои, существует высокая вероятность того, что Хепиклим будет эффективен в комплексном лечении метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета. Сочетание изофлавонов и витаминов обеспечивает благоприятное влияние Хепиклима на иммунный

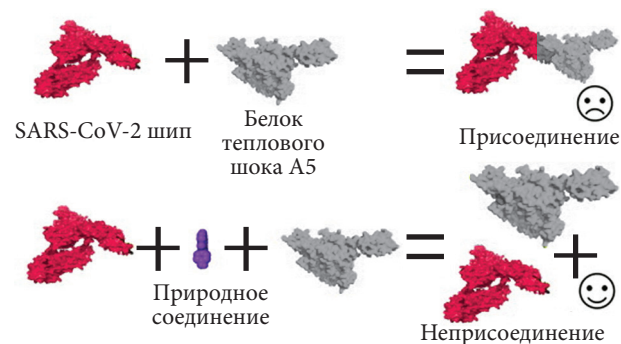


Рис. 2. Механизм присоединения SARS-CoV-2 к клетке-хозяину при наличии фитоэстрогенов и в их отсутствие

статус и течение воспалительного процесса.

Заключение

Фитоэстрогены представляют собой группу соединений, способных принести значительную пользу при различных заболеваниях репродуктивной системы, прежде всего при менопаузе. Кроме того, фитоэстрогены могут быть полезны в профилактике и лечении некоторых видов рака, остеопороза, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, иммунных и метаболических заболеваний.

Противоречивые данные клинических исследований и метаанализов, вероятно, обусловлены неоднородностью испытаний: часто они проводятся с разными фитоэстрогенами в разнообразных дозах. Определенный вклад вносят различия в микробиоте кишечника, которая участвует в образовании активных метаболитов, полиморфизм генов, задействованных в метаболизме фитоэстрогенов, и эндогенный уровень эстрогенов.

Повысить эффективность фитоэстрогенов можно с помощью применения комплексных препаратов, в состав которых входят вещества, обладающие синергичным эффектом. 🍷

Литература

1. Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones // *Molecules*. 2019. Vol. 24. № 6. ID 1076.
2. Rietjens I.M.C.M., Louisse J., Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens // *Br. J. Pharmacol.* 2017. Vol. 174. № 11. P. 1263–1280.
3. Desmawati D., Sulastri D. Phytoestrogens and their health effect // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019. Vol. 7. № 3. P. 495–499.
4. Chen M.N., Lin C.C., Liu C.F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review // *Climacteric*. 2015. Vol. 18. № 2. P. 260–269.

5. *Setchell K.D.R.* The history and basic science development of soy isoflavones // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 12. P. 1338–1350.
6. *Балан В.Е., Рафаэлян И.В., Ковалева Л.А.* Фитоэстрогены: терапевтические возможности // *Медицинский совет*. 2012. № 7. С. 16–19.
7. Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones // *EFSA J*. 2015. Vol. 13. № 10. ID 4246.
8. *Yeung A.W.K., Tzvetkov N.T., Balacheva A.A. et al.* Lignans: quantitative analysis of the research literature // *Front. Pharmacol*. 2020. Vol. 11. ID 37.
9. *Glisic M., Kastrati N., Musa J. et al.* Phytoestrogen supplementation and body composition in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Maturitas*. 2018. Vol. 115. P. 74–83.
10. *Kolátorová L., Lapčík O., Stárka L.* Phytoestrogens and the intestinal microbiome // *Physiol. Res*. 2018. Vol. 67. Suppl. 3. P. S401–S408.
11. *Jungbauer A., Medjakovic S.* Phytoestrogens and the metabolic syndrome // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2014. Vol. 139. P. 277–289.
12. *Kuryłowicz A., Czakala-Jakimowicz M., Puzianowska-Kuźnicka M.* Targeting abdominal obesity and its complications with dietary phytoestrogens // *Nutrients*. 2020. Vol. 12. № 2. ID 582.
13. *González Cañete N., Durán Agüero S.* Soya isoflavones and evidences on cardiovascular protection // *Nutr. Hosp*. 2014. Vol. 29. № 6. P. 1271–1282.
14. *Ricci E., Cipriani S., Chiaffarino F. et al.* Effects of soy isoflavones and genistein on glucose metabolism in perimenopausal and postmenopausal non-Asian women: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Menopause*. 2010. Vol. 17. № 5. P. 1080–1086.
15. *Glisic M., Kastrati N., Gonzalez-Jaramillo V. et al.* Associations between phytoestrogens, glucose homeostasis, and risk of diabetes in women: a systematic review and meta-analysis // *Adv. Nutr*. 2018. Vol. 9. № 6. P. 726–740.
16. *Cheng P.F., Chen J.J., Zhou X.Y. et al.* Do soy isoflavones improve cognitive function in postmenopausal women? A meta-analysis // *Menopause*. 2015. Vol. 22. № 2. P. 198–206.
17. *Tousen Y., Ishiwata H., Ishimi Y., Ikegami S.* Equol, a metabolite of daidzein, is more efficient than daidzein for bone formation in growing female rats // *Phytother. Res*. 2015. Vol. 29. № 9. P. 1349–1354.
18. *Lephart E.D.* Modulation of aromatase by phytoestrogens // *Enzyme Res*. 2015. Vol. 2015. ID 594656.
19. *Suba Z.* Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients // *J. Pharm. Pharm. Sci*. 2020. Vol. 23. № 1. P. 75–85.
20. *Soria-Jasso L.E., Cariño-Cortés R., Muñoz-Pérez V.M. et al.* Beneficial and deleterious effects of female sex hormones, oral contraceptives, and phytoestrogens by immunomodulation on the liver // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20. № 19. ID 4694.
21. *Elfiky A.A.* Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell // *J. Biomol. Struct. Dyn*. 2020. [Epub ahead of print].
22. Хепиклим: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата // www.grls.rosminzdrav.ru.
23. *Shakeri A., Sahebkar A., Javadi B.* *Melissa officinalis* L. – a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology // *J. Ethnopharmacol*. 2016. Vol. 188. P. 204–228.
24. *Kargozar R., Azizi H., Salari R.* A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms // *Electronic Physician*. 2017. Vol. 9. № 11. P. 5826–5833.
25. *Park H., Parker G.L., Boardman C.H. et al.* A pilot phase II trial of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes in breast cancer patients // *Support Care Cancer*. 2011. Vol. 19. № 6. P. 859–863.

Phytoestrogens: Prospects of Use

O.V. Filippova, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga V. Filippova, ffiona@mail.ru

The article discusses the chemical structure, pharmacokinetics and mechanisms of phytoestrogens' action, which are natural plant food compounds that resemble human estrogens in chemical structure and biological activity. The review of works on the influence of phytoestrogens on reproductive health, metabolism, risks of various tumors, the state of the nervous, cardiovascular, bone and immune systems is presented. The research results allow supposing that the role of phytoestrogens in the prevention and treatment of many diseases will be reviewed. The prospects of phytoestrogens use in combination with compounds that can bring maximum benefit are noted. As an example of such a complex is given Happyclim, which provides complementarity and potentiation of effects, and integrated multi-purpose solution to the problems with women's health.

Key words: phytoestrogens, isoflavones, perimenopause, Happyclim