

Можливості використання препаратів ксилітолу та L-аргініну у менеджменті менопаузи

I. В. Лахно

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Менопауза супроводжується розвитком комплексу розладів, які призводять до виникнення метаболічного синдрому X. У патогенезі цих порушень значну роль відводять гіпоестрогенемії та гіперандрогенемії, які спричинюють ожиріння, дисліпідемію та цукровий діабет 2-го типу. Жирова тканина є «полем» для синтезу медіаторів хронічного запалення та оксидативного стресу. На жаль, замісна гормональна терапія не визнана засобом профілактики розладів метаболізму. Оскільки метаболічні порушення знижують тривалість періоду працездатності та життя загалом, то необхідним є розроблення програми менеджменту, спрямованої на запобігання або зниження їхнього негативного впливу на стан жінки.

Ксилітол давно відомий як засіб забезпечення енергетичного балансу організму із відмінною антикатаболічною дією. Нещодавно встановлено, що рівень ксилітолу може бути використаний для предикції перспективи схуднення без хірургічних втручань у хворих із морбідним ожирінням. Нормалізація функції ендотелію є одним із ключових завдань менеджменту жінок у менопаузі. Доведено зниження рівня оксиду азоту у жінок перехідного віку, що зумовлює розвиток васкулопатії. L-аргінін є субстратом для синтезу оксиду азоту, і застосування його препаратів – перспективна опція для жінок, які отримують замісну гормональну терапію.

Розроблення лікувально-профілактичної стратегії із застосуванням замісної гормональної терапії, дозованих фізичних навантажень, дієтотерапії та використання препаратів ксилітолу та L-аргініну може стати резервом покращення якості життя жінок віком понад 45 років. Можливими критеріями оцінювання ефективності лікувальної програми, розрахованої на півроку, є артеріальний тиск, індекс маси тіла, рівень глюкози у крові, індекс НОМА, ліпидограма, рівень мікроелементів, а також оцінка за шкалою Купермана.

Ключові слова: менопауза, метаболічні розлади, ендотеліальна дисфункція, ксилітол, L-аргінін.

Possibilities of using xylitol and L-arginine drugs in menopause management

I. V. Lakhno

Menopause is accompanied by the development of a complex of disorders leading to the onset of metabolic syndrome X. In the pathogenesis of these disorders, hypoestrogenemia and hyperandrogenemia play a significant role, which cause obesity, dyslipidemia, and type 2 diabetes mellitus. Adipose tissue is a «field» for the synthesis of mediators of chronic inflammation and oxidative stress. Unfortunately, hormone replacement therapy is not recognized as an intervention for preventing metabolic disorders. Since metabolic disorders reduce the duration of the period of working capacity and life in general, it is necessary to develop a management program focused on preventing or reducing their negative impact on the woman's well-being.

Xylitol is known as an energy-balancing agent with excellent anticatabolic effects. Recently, it was found that xylitol levels can be used to predict the prospects for weight loss without surgery in morbid obesity patients. The normalization of endothelial function is one of the key tasks in the management of menopausal women. It has been proven that a decrease in the level of nitric oxide in women of transitional age causes the development of vasculopathy. Since L-arginine is a substrate for the synthesis of nitric oxide, the use of its preparations is a promising option for women receiving hormone replacement therapy.

The development of a therapeutic and prophylactic strategy using hormone replacement therapy, well-balanced physical activity, diet therapy and the use of xylitol and L-arginine preparations can become a reserve for improving the quality of life of women aged over 45. Possible criteria for assessment the effectiveness of a treatment program designed for six months are blood pressure, body mass index, blood glucose, HOMA index, lipid profile, micronutrients levels, as well as an assessment on the Kuperman scale.

Keywords: menopause, metabolic disorders, endothelial dysfunction, xylitol, L-arginine.

Возможности использования препаратов ксилитола и L-аргинина в менеджменте менопаузы

И. В. Лахно

Менопауза сопровождается развитием комплекса расстройств, приводящих к возникновению метаболіческого синдрома X. В патогенезе этих нарушений значительную роль отводят гипоестрогенемии и гиперандрогенемии, которые вызывают ожирение, дислипидемию и сахарный диабет 2-го типа. Жировая ткань является «полем» для синтеза медиаторов хронического воспаления и оксидативного стресса. К сожалению, заместительная гормональная терапия не признана средством профилактики расстройств метаболизма. Поскольку метаболіческие нарушения снижают продолжительность периода работоспособности и жизни в целом, то необходима разработка программы менеджмента, направленной на предотвращение или снижение их негативного влияния на состояние женщины.

Ксилитол давно известен как средство обеспечения энергетического баланса организма с отличным антикатаболіческим действием. Недавно установлено, что уровень ксилитола может быть использован для предикции перспективы похудения без хирургических вмешательств у больных морбидным ожирением. Нормализация функции эндотелия является одной из ключевых задач менеджмента женщин в менопаузе. Доказано, что снижение уровня оксида азота у женщин переходного возраста обуславливает развитие васкулопатии. L-аргинин является субстратом для синтеза оксида азота, и применение его препаратов – перспективная опция для женщин, получающих заместительную гормональную терапию.

Разработка лечебно-профилактической стратегии с применением заместительной гормональной терапии, дозированных физических нагрузок, диетотерапии и использованием препаратов ксилитола и L-аргинина может стать резервом улучшения качества жизни женщин старше 45 лет. Возможными критериями оценки эффективности лечебной программы, рассчитанной на полгода, является артериальное давление, индекс массы тела, уровень глюкозы в крови, индекс НОМА, липидограмма, уровень микроэлементов, а также оценка по шкале Купермана.

Ключевые слова: менопауза, метаболіческие расстройства, эндотеліальная дисфункція, ксилитол, L-аргинин.

Менопауза є значною медико-соціальною проблемою сьогодення. Більшість жінок у перехідний період життя стурбовані погіршенням стану здоров'я, що проявляється у зростанні ризику ускладнень гіпертонічної хвороби, розвитку цукрового діабету (ЦД) на тлі збільшення маси тіла. За останні 30 років частота ЦД підвищилася у 4 рази [4, 12]. Безумовно, зниження рівня естрадіолу певним чином змінює акценти у дії тестостерону. Це призводить до ожиріння та інсулінорезистентності, що спричинює подальші порушення карбогідратного обміну та дисліпідемію [16]. Також відомо, що зниження рівня естрадіолу призводить до збільшення апетиту [3].

Жирова тканина є «полем» для синтезу медіаторів хронічного запалення та оксидативного стресу. Оскільки порушення обміну ліпідів є відомою ланкою розвитку дисфункції ендотелію, то патогенез серцево-судинної патології у жінок перименопаузального віку стає повністю зрозумілим [10, 12]. Гіпертрофовані адипоцити мають значну кількість генів, що беруть участь у запаленні та продукують цитокіни. Наявність тканинної гіпоксії, можливо, призводить до накопичення макрофагів та інших імунних клітин у жировій тканині. Запалення у жировій тканині спричинює порушення карбогідратного обміну у печінці та знижує чутливість скелетних м'язів до інсуліну.

У пацієток з ожирінням спостерігається підвищений рівень маркерів запалення – ІЛ-6 та С-реактивного білка (С-РБ) [8]. Прозапальні цитокіни: TNF- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β справляють паракринний ефект, що зумовлює інсулінорезистентність. Також відомо, що підвищений рівень прозапальних цитокінів у крові бере участь у розвитку атеросклерозу і хронічного запалення. ІЛ-18, TNF- α , ІЛ-6 та С-РБ є основними маркерами запалення, що виникає у жінок з гіперандрогенією. Досить цікаво, що і худорляві, і товсті жінки мають підвищений рівень прозапальних речовин, які сприяють розвитку інсулінорезистентності, атеросклерозу і артеріальної гіпертензії. Уже більше 10 років відомо, що у жінок з гіперандрогенією рівень С-РБ підвищений. Ця залежність збільшується з віком і зростанням маси тіла [5]. Можна вважати, що висока концентрація С-реактивного білка є маркером підвищеного ризику хронічного запалення у пацієток з гіперандрогенією.

ІЛ-6 також вважається показником ризику розвитку атеросклерозу, коронарної хвороби серця і артеріальної гіпертензії [7]. Саме ІЛ-6 є потенційним індуктором синтезу С-РБ гепатоцитами. А зростання концентрації С-РБ свідчить про наявність важкого атеросклеротичного процесу, ризику інфаркту міокарда та інсульту [5]. У жінок з гіперандрогенією та інсулінорезистентністю рівні ІЛ-6 і С-РБ підвищені. Оскільки лейкоцити розташовані у висцеральній жировій тканині та є джерелом прозапальних цитокінів, то можна вважати, що інсулінорезистентність є фактором підвищення активності лейкоцитів.

Встановлено наявність кореляції між С-РБ, ІЛ-6 та індексом маси тіла [9]. Можливо, що дослідження С-РБ є важливим доповненням до традиційного скринінгу щодо ризику розвитку у жінок метаболічного синдрому Х. Прозапальні цитокіни можуть бути ранньою ознакою інсулінорезистентності та атеросклерозу [16]. Існують також інші відомі маркери запалення у жінок з гіперандрогенією.

Хемерин впливає на метаболічні фактори ризику та артеріальний тиск. Його рівень підвищений у жінок з гіперандрогенією. Відомо, що підвищений рівень вісфатину корелює з пошкодженням бета-клітин при ЦД 2-го типу. У пацієток з гіперандрогенією рівень вісфатину підвищений і корелює з індексом маси тіла, інсулінорезистентністю і гіперліпідемією. Також відзначається зростання концентрації васпіну, лептину і резистину, а рівень трипси-

ну («гормону фізичного навантаження») знижений у даній категорії пацієток. Отже, менопауза зумовлює розвиток метаболічного синдрому Х. При цьому актуальними залишаються відповіді на наступні запитання: «Чи достатньо призначення лише препаратів замісної гормональної терапії для корекції метаболічних порушень у менопаузі та які ланки патогенезу слід додатково враховувати для розроблення новітніх підходів до ведення жінок у період менопаузи?»

Безумовно, старіння є значним фактором ризику розвитку ЦД 2-го типу. Наявність ожиріння, гіподинамії, незбалансованого харчування, паління, надмірного споживання алкоголю та вживання деяких лікарських засобів зумовлюють розвиток цього захворювання. До того ж дефіцит вітаміну D₃ та кальцію збільшують ризик виникнення ЦД обох типів [12].

Важливою групою ризику розвитку метаболічних розладів є жінки з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). На думку Р. Азіза, історія цього захворювання налічує близько 40 тис. років. Саме тоді, у палеоліті, суворі умови життя людей спонукали до пригнічення фертильності та накопичення жирових запасів. Хвиля міграції первісних людей з Африки до Європи привела до потреби виживання в умовах суворої зими та дефіциту харчів. Запасанню додаткових енергетичних резервів сприяло підвищення рівня інсуліну та надмірний розвиток жирової тканини. Зниження фертильності також підвищувало шанси на виживання тодішніх жінок. Тому СПКЯ сприяв збереженню людства і може вважатися ендокринопатією відлілих нащадків інсулінорезистентних пращурів [1].

У жінок з СПКЯ гіперандрогенія зберігається і після менопаузи. Також у них відзначено зростання рівня С-РБ та інших маркерів запалення [7]. Також встановлено, що ранне або пізнє менархе може призводити до метаболічних розладів у період менопаузи [10]. Окремою проблемою є остеопенічний синдром і остеопороз. Нещодавно було виявлено, що у жінок з остеопенією встановлені порушення стану кишкової мікрофлори [13].

На жаль, замісна гормональна терапія (ЗГТ) не визнана засобом профілактики розладів метаболізму [16]. Оскільки метаболічні порушення знижують тривалість періоду працездатності та життя загалом, то важливим є розроблення терапевтичної стратегії, спрямованої на запобігання або зниження їхнього негативного впливу на стан жінки. Жінкам з нормальною масою тіла до настання менопаузи слід рекомендувати підвищити фізичну активність, а пацієткам з надмірною масою тіла додатково потрібно використання редукційної дієти [4].

За даними дослідження, проведеного в Індонезії, щоденне споживання 400 г овочів протягом 3 тиж нормалізувало обмін ліпідів та глікемічний контроль у жінок з ожирінням і менопаузою [14]. Існуючий досвід використання оздоровчих антиейджингових програм свідчить про доцільність комплексного використання лікувального харчування і фізкультури. Проте питання забезпечення комфорту на тлі схуднення залишається відкритим.

Відомо, що стан помірного кетозу знижує апетит пацієток у процесі лікувальної дієтотерапії [3]. Однак, урахуовуючи зазначені вище зміни вуглеводного обміну та інсулінорезистентність у менопаузальний період, це може призводити до переважання анаеробного гліколізу, накопичення у тканинах лактату і продуктів перекисного окиснення ліпідів. Це підтримує оксидативний стрес і несприятливо впливає на печінковий метаболізм ліпідів. Підвищений кетогенез є небезпечним для осіб із ЦД і вимагає корекції дози інсуліну або препарату сульфонілсечовини.

Як можна запобігти зазначеним відхиленням? Перспективою є застосування препаратів ксилітолу, який не є інсулінозалежним джерелом енергії та може перешкоджати переходу з циклу Кребса на інші шляхи метаболізму [2].

З одного боку, ксилітол посилює утворення пірвіноградної кислоти, яка є необхідним джерелом оксалатно-ацетатної кислоти. Це сприяє окисненню ацетилкоензиму А у циклі Кребса. Ксилітол посилює синтез глікогену у печінці, що зменшує мобілізацію жиру на периферії і тим самим зменшує формування кетонів тіл. З іншого боку, ксилітол шляхом метаболізму через пентозофосфатний цикл є джерелом гліцерофосфату, тим самим зменшуючи кількість вільних жирних кислот, здатних окиснюватися у ацетилкоензим А. До того ж ксилітол стимулює секрецію ендogenous інсуліну, що є особливо позитивним при інсулінорезистентності та метаболічному синдромі.

Ксилітол відомий як засіб для забезпечення енергетичного балансу організму із вираженою антикатаболічною дією. Нещодавно встановлено, що рівень ксилітолу може бути використаний для предикції перспективи схуднення без хірургічних втручань у хворих з морбідним ожирінням [10].

Багаторічний досвід використання ксилітолу свідчить про його протизапальну та антибактеріальну дію [11]. Ксилітол здатен компенсувати дефіцит НАДН у хворих на гемолітичну анемію. Також є дані, що він може знижувати проліферацію онкоклітин [2, 4]. Ксилітол підсилює процеси ліполізу, сприяє редукції жирової тканини та чинить лікувальний вплив при дисліпідемії. Він захищає серце, печінку, нирки та підшлункову залозу від негативної дії оксидативного стресу [16]. Також відомо, що в експерименті на тваринах ксилітол сприяв кращому метаболізму кальцію та фосфору і запобігав виникненню остеопорузу після двобічної оофоректомії. В експериментальному дослідженні було встановлено, що ксилітол чинить сприятливий вплив на нормальну кишкову мікрофлору та підвищує абсорбцію фітоестрогенів. Ксилат як інсуліннезалежне джерело енергії може перешкоджати переходу з циклу Кребса на інші шляхи метаболізму. Це може бути запорукою його використання для профілактики та лікування остеопорузу [2].

Нормалізація функції ендотелію є одним із ключових завдань менеджменту жінок у менопаузі. Доведено зниження рівня оксиду азоту у жінок перехідного віку, що зумовлює розвиток васкулопатії [6]. Відомо, що ЗГТ сприяє нормалізації ліпідограма, підвищує активність синтази оксиду азоту та вивільнення цього потужного вазодилатора з ендотелію. Саме вплив на рівень синтази оксиду азоту є запорукою вазорелаксувального ефекту естрадіолу [15].

Естрогени гальмують окиснення ліпідів у стінках судин та сприяють проникненню оксиду азоту у клітини гладеньких м'язів для забезпечення вазодилаторного ефекту. Оскільки L-аргінін (Тівортін) є незамінним субстратом для синтезу оксиду азоту, то застосування аргінінвмісних лікарських засобів – перспективна опція для жінок, які отримують ЗГТ. Це може забезпечити протизапальну, метаболічну та вазоактивну дію [6].

Лівообертальний стеріоізомер аргініну є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. L-аргінін активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії (VCAM-1, MCP-1), запобігаючи таким чином утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок з посиленням проявів ендотеліальної дисфункції. Він пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки.

Тівортін пригнічує також синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендogenous стимулятора оксидативного стресу. Можливо, що саме дефіцит L-аргініну відіграє ключову роль у виникненні ендотеліальної дисфункції під час менопаузи, оскільки відповідає за ендотеліозалежне посилення мікроциркуляції та зменшення явищ астенії. У дослідженні було встановлено, що поєднання аеробних фізичних вправ і регулярного вживання L-аргініну сприяло зниженню артеріального тиску та рівня показників запалення у жінок літнього віку [11].

Розроблення лікувально-профілактичної стратегії із застосуванням замісної гормональної терапії, дозованих фізичних навантажень, дієтотерапії та використання препаратів ксилітолу та L-аргініну може стати резервом покращення якості життя жінок віком понад 45 років. Розчин ксилітолу з електролітами (Ксилат) слід вводити інфузійно по 200 мл з перших днів редукційної дієти 1 раз на 3 міс протягом 5 днів. Уведення L-аргініну (Тівортін) слід розпочинати внутрішньовенно по 200 мл один раз на добу протягом тижня, а потім продовжувати вживати питний розчин препарату Тівортін аспарат по 5 мл тричі на день ще 3 тиж. Можливими критеріями оцінювання ефективності лікувальної програми, розрахованої на півроку, є артеріальний тиск, індекс маси тіла, рівень глюкози у крові, індекс НОМА, ліпідограма, рівень мікроелементів, а також оцінка за шкалою Купермана.

Збільшення жіночого контингенту старших вікових груп є реаліями сьогодення, що спонукає до пошуку шляхів забезпечення довголіття. Використання препаратів ксилітолу (Ксилат) і L-аргініну (Тівортін) може стати підґрунтям для створення нової терапевтичної доктрини менеджменту менопаузи.

Відомості про автора

Лакно Ігор Вікторович – Кафедра акушерства та гінекології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

Information about the author

Lakhno Igor V. – Department of Obstetrics and Gynecology, V. N. Karazin Kharkiv National University, 61022, Kharkiv, 4 Maidan Svobody. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

Сведения об авторе

Лакно Игорь Викторович – Кафедра акушерства и гинекологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, площадь Свободы, 4. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

ТІВОРТІН®

НЕЗАМІННИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ



РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



- ✓ Сприяє збільшенню кількості клітин-попередників ендотеліоцитів³
- ✓ Зменшує адгезію тромбоцитів до ендотелію судин
- ✓ Показаний при астенії

КСИЛАТ®

ІНСУЛІННЕЗАЛЕЖНЕ
ДЖЕРЕЛО ЕНЕРГІЇ¹

- ✓ Підвищення секції ендогенного інсуліну²
- ✓ Корекція метаболічного ацидозу¹
- ✓ Виражена антикетогенна дія¹



Коротка інформація про лікарський засіб: Тівортин, р-н для інфузій. РП МОЗ України UA/8954/01/01. Склад: 100 мл розчину містить 4,2 г аргініну гідрохлориду. Амінокислоти. Код АТХ B05Y B01. Тівортин аспартат. РП МОЗ України UA/9941/01/01. Склад: 5 мл розчину містить L-аргініну аспартату 1 г. Амінокислоти. Код АТХ C01E. Форм. властивості. Чинить антигіпокоичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. Показання: затримка розвитку плода і прееклампсія - в складі комплексної терапії, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія та ін. Побічні реакції. Біль у ступнях, відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазм, гіперкаліємія та ін. Повний перелік див. в інструкції для мед. застосування.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ксилат.

Склад: діючі речовини: 1 мл розчину містить ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахуванні на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на магію хлорид) 0,1 мг, допоміжні речовини: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна рідина. Енергетична цінність - 200 ккал/л. Теоретична осмолярність 610 мОсмоль/л, рН 6,0-7,6. **Показання.** Для зменшення інтоксикації, покращення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби у вуглеводах, при порушеннях утилізації глюкози, при передопераційній підготовці та у післяопераційний період, при гострій кровотраті. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим вводити внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 50-70 крапель на хвилину, тобто 2,1-3 мл/кг/год або 150-210 мл/год. Максимальна доза для дорослих - 2100 мл на добу або 1,5 г ксилітолу/кг маси тіла/добу. Максимальна швидкість інфузії - 210 мл/год (70 крапель на хвилину) = 0,15 г ксилітолу/кг маси тіла/год. **Побічні реакції.** Алертичні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, рідко - тахікардія, підвищення температури тіла, подразнення периферичних вен у місці введення. РЛ. UA/1070/01/01, термін дії р.п. необмежений з 02.01.2019. Перед призначенням ознайомитися з повним текстом інструкції виробника.

Даний матеріал призначений для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів.

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua | www.tivortin.com

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат. 2. Islam MS, Indrajit M. Effects of Xylitol on Blood Glucose, Glucose Ierance, Serum Insulin and Lipid Profile in a Type 2 Diabetes Model of Rats. Annals of Nutrition and Metabolism. 2012. 3. Татарчук Т. Ф. Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитального эндометриоза / Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. - 2013. - № 3. - С. 36-45.



СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Azziz R. Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1): 4-5.
2. Benahmed A. G., Gasmi A., Arshad M., et al. Health benefits of xylitol. *Review Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(17):7225-7237. DOI: 10.1007/s00253-020-10708-7.
3. Berikhanova R. R., Minenko I. A., Bondarev S. A. Carbohydrate metabolism in women with metabolic syndrome with multimodal non-drug correction of menopausal disorders. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 28;91:104205. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104205.
4. Geidenstam N., Al-Majdoub M., Ekman M., et al. Metabolite profiling of obese individuals before and after a one year weight loss program. *Observational Study Int J Obes (Lond)*. 2017;41(9):1369-1378. DOI: 10.1038/ijo.2017.124
5. Glintborg D., Rubin K. H., Nybo M., et al. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (37).
6. Klawitter J., Hildreth K. L., Christians U., et al. A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition. *Physiological Reports*. 2017; 5 (17): e13409.
7. Marciniak A., Nawrocka Rutkowska J., Brodowska A., et al. Cardiovascular system diseases in patients with polycystic ovary syndrome - the role of inflammation process in this pathology and possibility of early diagnosis and prevention. *Ann Agric Environ Med*. 2016; 23 (4): 537-541.
8. Nair A. R., Pillai A. J., Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. 2020. DOI: 10.2174/1573403X16666201106141811.
9. Patel S. S., Truong U., King M., et al. Obese adolescents with polycystic ovarian syndrome have elevated cardiovascular disease risk markers. *Vasc Med*. 2017; 22(2): 85–95.
10. Proietto J. Obesity and weight management at menopause. *Aust Fam Physician*. 2017;46(6):368-370.
11. Puga G. M., Novais I. P., Katsanos Ch. S., et al. Combined effects of aerobic exercise and L-arginine ingestion on blood pressure in normotensive postmenopausal women: A crossover study Randomized Controlled Trial *Life Sci*. 2016;151:323-329. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.091
12. Rangel-Huerta O. D., Pastor-Villaescusa B., Gil A. Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies. *Metabolomics*. 2019; 15(93).
13. Rettedal E. A., Ilesanmi-Oyelere B. L., Roy N. C., et al. The Gut Microbiome Is Altered in Postmenopausal Women With Osteoporosis and Osteopenia. 2021; 19;5(3):e10452. DOI: 10.1002/jbm4.10452.
14. Sari I. K., Utari D. M., Kamoshita S., et al. Increasing vegetable intake 400 g/day to control body weight and lipid profile in overweight hyperlipidemia menopausal women. *J Public Health Res*. 2020; 28;9(3):1733. DOI: 10.4081/jphr.2020.1733.
15. Somani Y.B., Pawelczyk J. A., De Souza M. J., et al. Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function. *Review Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019; 1;317(2):H395-H404. DOI: 10.1152/ajpheart.00430.2018.
16. Stuenkel C. A. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Review Climacteric*. 2017;20(1):11-21. DOI: 10.1080/13697137.2016.1267723

Стаття надійшла до редакції 24.03.2021