

Альтернативи гормональній терапії в профілактиці та корекції дисгормональних порушень у жінок^P (Частина I)

В. К. Кондратюк¹, Н. Є. Горбань², К. О. Кондратюк³, Н. П. Дзись⁴, Г. А. Дзюба¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

⁴Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Дисгормональні порушення та їхні коморбідні наслідки у жінок різного віку є актуальною проблемою сьогодення. Гіпоестрогенія – це синдром, що зумовлений зниженням рівня естрогенів. Дефіцит естрогену може виникати у різні вікові періоди жінки і є фізіологічним явищем у жінок у менопаузі. Це пов'язано з припиненням секреторної діяльності яєчників, які найбільшою мірою відповідають за синтез естрогенів.

Патологічні причини дефіциту естрогену: пошкодження чи хірургічне видалення яєчників; синдром полікістозних яєчників; синдром передчасного виснаження яєчників; надмірні фізичні навантаження; патологічні зміни гіпофіза; порушення функції щитоподібної залози; розлади харчової поведінки (нервова анорексія, булімія); недоїдання, зокрема спричинене екстремальними дієтами; генетично зумовлена патологія – синдром Тернера; деякі аутоімунні захворювання; хронічна хвороба нирок; стан після хіміотерапії.

Відновлення балансу гормонів дозволяє не тільки реалізувати та зберегти репродуктивний потенціал, покращити якість життя жінки, а й профілакувати розвиток соматичної патології та забезпечити активне довголіття.

Фітотерапія є вагомим гравцем в корекції недостатності естрогенів в організмі жінки: під час менопаузи чи при інших станах, що супроводжуються зниженням рівня естрогенів. Основними перевагами представленого в статті фітокомплексу, який містить екстракти енотери дворічної, насіння фенхелю звичайного, вітексу звичайного, вітанії снодійної, імбиру садового, циміцифуги гроновидної, а також вітаміни групи В, вітаміни Е, D, залізо, магній, нікотинову кислоту, є: здатність комплексно та персоналізовано впливати на дисгормональні прояви, на кілька симптомів одночасно, зручність у застосуванні (одна таблетка на добу), сприятливий профіль безпеки, особливо за наявності медичних протипоказань до гормональної терапії. Турбота про жіноче здоров'я повинна включати парадигму персоналізованої профілактичної і терапевтичної моделі, яка формує тривалість і якість життя жінки. Терапевтичний підхід до ведення пацієнток з гормональними порушеннями має подвійну, але сталу мету: усунути початкові симптоми/скарги та зменшити віддалені несприятливі ризики/наслідки. Перехід до персоналізованої медицини потребує не тільки глибокого розуміння патофізіологічних змін в організмі жінки за наявності гормональних порушень, а й практичної обізнаності клініцистів щодо наявності нових і ефективних профілактичних та лікувальних ресурсів і можливостей.

Ключові слова: дефіцит естрогенів, фітотерапія, вітаміни, мінерали, профілактика, лікування.

Alternatives to hormonal therapies in the prevention and correction of dishormonal disorders in women (Part I)

V. K. Kondratiuk, N. Ye. Gorban, K. O. Kondratiuk, N. P. Dzis, G. A. Dzuba

Dyshormonal disorders and their comorbid consequences in women of different ages are an urgent problem of today. Hypoestrogenism is a syndrome caused by a decrease in estrogen level. Estrogen deficiency can occur at different ages and is a physiological phenomenon in women in menopause. This is due to the stop of the ovary secretory activity, which are most responsible for the synthesis of estrogens. Pathological causes of estrogen deficiency: damage or surgical removal of the ovaries; polycystic ovary syndrome; premature ovarian failure syndrome; excessive physical activity; pathological changes in the pituitary gland; thyroid dysfunction; eating disorders (anorexia nervosa, bulimia); malnutrition, in particular caused by extreme diets; genetically determined pathology – Turner syndrome; some autoimmune diseases; chronic kidney disease; condition after chemotherapy.

Restoring hormone balance allows not only to realize and save the reproductive potential, improve the quality of woman's life, but also to prevent the development of somatic pathology and ensure active longevity.

Phytotherapy is a significant important argument in the correction of estrogen deficiency in a woman's organism: during menopause or in other conditions accompanied by a decrease in estrogen levels. The main advantages of the phytocomplex are presented in the article. This phytocomplex contains extracts of evening primrose, common fennel seeds, common vitex, hypnotic withania, garden ginger, cimicifuga grape-like, as well as B vitamins, vitamins E, D, iron, magnesium, nicotinic acid and has the ability to comprehensively and personalizedly affect dishormonal manifestations and several symptoms at the same time, it is easy to use (one tablet per day), has favorable safety profile, especially in the presence of medical contraindications to hormone therapy. Women's health care should include a paradigm of a personalized preventive and therapeutic model that shapes the duration

and quality of a woman's life. The therapeutic approach to the management of patients with hormonal disorders has a dual but consistent goal: to eliminate the initial symptoms/complaints and reduce long-term adverse risks/outcomes. The transition to personalized medicine requires not only a deep understanding of the pathophysiological changes in women's organism in the presence of hormonal disorders, but also practical awareness of clinicians regarding the availability of new and effective preventive and therapeutic resources and opportunities.

Keywords: *estrogen deficiency, phytotherapy, vitamins, minerals, prevention, treatment.*

Дисгормональні порушення та їхні коморбідні наслідки у жінок різного віку є актуальною проблемою сьогодення. Відновлення балансу гормонів дозволяє не тільки реалізувати та зберегти репродуктивний потенціал, покращити якість життя жінки, а й профілакувати розвиток соматичної патології та забезпечити активне довголіття [1–3].

Естрогени – це група стероїдних гормонів, які відіграють ключову роль у розвитку та функціонуванні жіночої репродуктивної системи, вторинних статевих ознак та здоров'я в цілому. Основними типами естрогенів у жінок є естрадіол, естрон і естріол. Синтез гормонів групи естрогенів відбувається в яєчниках і – в невеликій кількості – в жировій тканині, плаценті, кістках і головному мозку [4, 5].

Естрадіол – головний естроген, що функціонує з моменту статевого дозрівання до менопаузи; він несе відповідальність більш ніж за чотириста функцій в організмі жінки. Окрім яєчників естрадіол у невеликій кількості може вироблятися в сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз. Після настання менопаузи функції естрадіолу частково виконує естрон.

Естрон – головний естроген постменопаузального періоду, котрий синтезується в основному в білій жировій тканині. Естріол – «найслабший» з естрогенів, у найбільшій кількості виробляється плацентою під час вагітності [4–6].

Естрогени реалізують свою функцію завдяки зв'язуванню з відповідними ядерними та мембранними рецепторами. Комплекс естроген–рецептор змінює свою конформацію, активується та зв'язується з відповідними естрогеновими елементами на ДНК (дезоксирибонуклеїнова кислота). Це приводить до активації або пригнічення транскрипції певних генів, що, своєю чергою, впливає на клітинні функції та фізіологію організму.

На сьогодні найбільш вивченими є рецептори естрадіолу ER α (альфа) і ER β (бета). Рецептори ER α здебільшого локалізуються в репродуктивних органах (матка, яєчники), грудній залозі, печінці та кістках; ER β більш поширені у легенях, шкірі, травному тракті. Останніми роками увага наукової спільноти була приділена рецептору естрогену (GPER) – плейотропному рецептору із про/протиухлинною тканиноспецифічною активністю [6].

Естрогени виконують множинні функції, а саме – в репродуктивній системі: стимулюють розвиток і підтримку жіночих репродуктивних органів, таких як матка, яєчники та грудні залози, регулюють менструальний цикл, впливаючи на товщину ендометрія і підготовку його до можливої імплантації, забезпечують розвиток вторинних статевих ознак; у кістковій тканині: запобігають розвитку остеопенії/остеопорозу; впливають на метаболізм жирів та вуглеводів, знижують рівень холестерину і покращують здоров'я серцево-судинної системи; позитивно діють на психоемоційний стан, когнітивні функції, забезпечують загальне психоемоційне благополуччя [4–6].

Гіпоестрогенія – це синдром, що зумовлений зниженням рівня естрогенів. Дефіцит естрогенів може виникати у різні вікові періоди жінки і є фізіологічним явищем у жінок у менопаузі. Це пов'язано з припиненням секреторної діяльності яєчників, які найбільшою мірою відповідають за синтез естрогенів [7, 8].

Патологічні причини дефіциту естрогенів [8, 9]:

- пошкодження чи хірургічне видалення яєчників;
- синдром полікістозних яєчників;
- синдром передчасного виснаження яєчників;
- надмірні фізичні навантаження;
- патологічні зміни гіпофіза;
- порушення функції щитоподібної залози;
- розлади харчової поведінки (нервова анорексія, булімія);
- недоїдання, зокрема спричинене екстремальними дієтами;
- генетично зумовлена патологія – синдром Тернера;
- деякі автоімунні захворювання;
- хронічна хвороба нирок;
- стан після хіміотерапії.

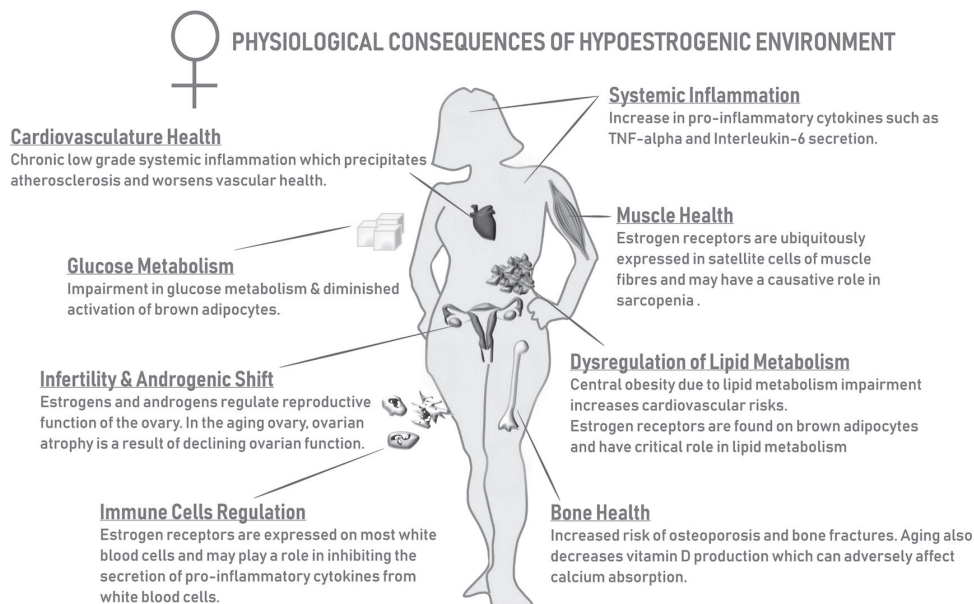
Клінічні наслідки недостатності/дефіциту естрогенів у пубертатний період проявляються як затримка або порушення статевого дозрівання; недорозвиненість грудних залоз і вторинних статевих ознак; порушення менструального циклу або його відсутність (аменорея) [9, 10].

У репродуктивному віці недостатність/дефіцит естрогенів спричиняє складні адаптаційні реакції в нейроендокринній системі. Раптове зниження рівня статевих гормонів призводить до порушення секреції нейротрансмітерів у підкіркових структурах мозку, що забезпечують координацію кардіоваскулярних, респіраторних, температурних реакцій. Це зумовлює низку патологічних симптомів:

- вегетосудинні прояви (відчуття жару, посилена пітливість, прискорення пульсу, відчуття нестачі повітря),
- нерегулярний менструальний цикл/аменорея,
- зниження фертильності і проблеми з зачаттям,
- сухість слизової оболонки піхви (може спричинити дискомфорт і біль під час статевого акту),
- зниження лібідо,
- підвищений ризик розвитку остеопенії/остеопорозу,
- зміни настрою (депресія, дратівливість дуже подібні до симптомів, що виникають при клімактеричному синдромі).

Порушення секреції нейропептидів гіпоталамуса (люліберин, тироліберин, кортиколіберин та ін.) змінюють функцію ендокринних залоз, особливо надниркових залоз (підвищується утворення глюкокортикоїдів) [8–10].

Клінічні прояви недостатності естрогенів у перименопаузі: порушення менструального циклу, вегетосудинні прояви (раптове відчуття жару, підвищена



Фізіологічні наслідки гіпоестрогенного стану [14]:

Серцево-судинне здоров'я. Хронічне низькоградієнтне запалення, котре спричиняє атеросклероз та погіршує стан судин.

Обмін глюкози. Порушення обміну глюкози та знижена активація бурих адипоцитів.

Безпліддя та андрогенний зсув. Естрогени та андрогени регулюють репродуктивну функцію яєчників. У процесі старіння атрофія яєчників є наслідком зниження їхньої функції.

Регуляція імунних клітин. Рецептори естрогену експресовані на більшості білих кров'яних клітин і можуть відігравати роль у гальмуванні секреції прозапальних цитокінів цими клітинами.

Системне запалення. Збільшення рівня прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α (фактор некрозу пухлини- α) та інтерлейкін-6.

Здоров'я м'язів. Рецептори естрогену наявні в сателітних клітинах м'язових волокон і можуть відігравати причинну роль у саркопенії.

Порушення обміну ліпідів. Центральне ожиріння через порушення ліпідного обміну підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Рецептори естрогену знаходяться на бурих адипоцитах і відіграють важливу роль у метаболізмі ліпідів.

Здоров'я кісток. Підвищений ризик остеопорозу та переломів кісток. Зменшення синтезу вітаміну D негативно впливає на засвоєння кальцію.

пітливість), зниження сексуального бажання, сухість слизової оболонки піхви, порушення сну, зміни настрою, підвищена тривожність, депресія, можливе погіршення когнітивних функцій, розвиток остеопенії/остеопорозу [11, 12].

Менопауза – це природний фізіологічний процес, який супроводжується значними гормональними змінами у жіночому організмі. Вона настає у зв'язку з поступовим зниженням функції яєчників і, як наслідок, зменшенням рівня естрогенів. Клінічні прояви менопаузи можуть бути різноманітними – від помірних до значних [11–13].

Основними гормональними перебудовами у менопаузі є зниження рівнів естрогенів і прогестерону та збільшення рівнів фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Ці гормональні зміни можуть клінічно проявлятися [13, 14]:

- вазомоторними симптомами (припливи жару, нічна пітливість, нестабільність показників артеріального тиску);
- вагінальними ознаками (сухість слизових оболонок, диспареунія, дисбактеріоз, атрофічний вагініт);
- уrogenітальними порушеннями (підвищена частота сечовипускання, нетримання сечі);
- метаболічними та кардіоваскулярними змінами (збільшення маси тіла, порушення вуглеводного обміну, порушення ліпідного обміну, підвищення

ризик розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, саркопенія);

- патологічними змінами в опорно-руховій системі (остеопенія/остеопороз);
- психоемоційними розладами (дратівливість, тривожність, депресія, порушення сну);
- естетичними змінами (зниження еластичності, сухість шкіри та поява зморшок, випадіння волосся).

Відповідні фізіологічні наслідки гормональних змін наведені на рисунку.

Лікування патологічних проявів, зумовлених недостатністю/відсутністю естрогенів, може включати як замісну гормональну терапію (ЗГТ), так і негормональні методи, спрямовані на зменшення симптомів і покращення якості життя. ЗГТ – широко відомий засіб усунення проявів дефіциту естрогенів, але її застосування має найбільшу ефективність під час так званого відкритого «терапевтичного вікна» – у перименопаузі та на початку менопаузи [15, 16].

Поряд із цим ЗГТ пов'язана з можливим підвищенням ризиків виникнення гіперпроліферативних/неопластичних процесів матки, грудних залоз та яєчників за рахунок активації ER α . Окрім того, після припинення гормональної терапії симптоми можуть знову проявлятися з більшою інтенсивністю. Вітдак, через ризики для здоров'я, пов'язані з гормональною терапією, багато жінок не можуть або не хочуть її використовувати [17–19].

Фітотерапія є вагомим гравцем у корекції недостатності естрогенів в організмі жінки: під час менопаузи чи при інших станах, що супроводжуються зниженням рівня естрогенів. Фітоестрогени мінімізують негативні побічні ефекти, котрі характерні для ЗГТ, оскільки вони селективно модулюють ER, зберігаючи слабку спорідненість до ER α та сильну спорідненість до ER β (центральна нервова система, жирова тканина, кістки, нирки, кишечник, печінка, легені та ендотелій) [20–22].

Комбінований фітомінерало-вітамінний комплекс Форевія Максі (Organosup LTD) є сучасним ефективним засобом корекції негативних клінічних проявів, пов'язаних з недостатністю естрогенів. До складу Форевія Максі входять очищені екстракти відомих лікарських рослин, історія застосування яких у медицині налічує століття, а саме: екстракт енотери дворічної (*Oenothera biennis*) – 150 мг; екстракт насіння фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) – 100 мг; екстракт вітексу звичайного (*Vitex agnus-castus*) – 75 мг; екстракт вітанії снодійної (*Withania somnifera*) – 75 мг; екстракт імбиру садового (*Zingiber officinale*) – 50 мг; екстракт циміцифуги гроновидної (*Cimicifuga racemosa*) – 25 мг. Наведені фітоскладові вдало поєднані з мінералами: оксидами магнію (100 мг) та заліза (75 мг), а також вітамінами: D (у формі холекальциферолу), E, B1, B2, B3, B6.

Олія енотери дворічної (*Oenothera biennis*) містить омега-6 жирні кислоти, зокрема лінолеву кислоту (60–80%) та γ -лінолеву кислоту (8–14%). Ці незамінні жирні кислоти доведено вважають надзвичайно важливими сполуками для забезпечення функціонування організму. Вони є попередниками ейкозаноїдів, які беруть участь у регуляції локальних судинних реакцій, агрегації тромбоцитів, реакцій запалення та ін. [23–27].

Олія енотери є альтернативним засобом для зменшення вираженості симптомів, пов'язаних з недостатністю естрогенів – припливів, нічного потовиділення, та покращення психологічного стану (нормалізація настрою та сну, зменшення тривожності) [28, 29].

Фенхель (*Foeniculum vulgare*) є цінною лікарською рослиною для лікування різноманітних жіночих захворювань: дисменореї, передменструального синдрому, аменореї та синдрому полікістозних яєчників. Ефективним і безпечним фенхель є і у лікуванні розладів, зумовлених недостатністю естрогенів (припливи, підвищене нічне потовиділення).

Головний біль, підвищена стомлюваність, порушення сну та настрою, тривожність та депресивні розлади зменшуються за вживання олії фенхелю завдяки анксиолітичному/седативному впливу її ліпофільних біологічно активних речовин на рецептори найважливішого гальмівного нейромедіатора ЦНС (центральної нервової системи) – гамма-аміномасляної кислоти. Ефективним є застосування фенхелю в корекції естрогензалежних уrogenітальних симптомів (сухість та атрофія піхви, свербіж, печіння, цисталгія, нетримання сечі, диспареунія) [30–33].

Vitex agnus-castus включений до низки рослинних препаратів, які широко застосовують в клініці, адже ефективність та переваги вітексу у лікуванні розладів репродуктивного здоров'я жінок (передменструальний синдром, порушення менструального циклу, аменорея, мастодія

та гіперпролактинемія) представлені у результатах численних як наукових, так і клінічних досліджень [34].

Також *Vitex agnus-castus* є доведено ефективним засобом для усунення симптомів менопаузи (припливи, вагінізм та диспареунія). Окрім того, він позитивно впливає на ментальне здоров'я, вуглеводний, ліпідний та мінеральний обмін, функцію печінки [35–38].

Вітанія снодійна (*Withania somnifera*), також відома як індійський женьшень або зимова вишня, є однією з найпопулярніших лікарських рослин в усьому світі. Ця рослина містить численні біологічно активні сполуки, включаючи понад 12 алкалоїдів, 40 вітанолідів, завдяки яким *Withania somnifera* чинить антимікробну, протизапальну, протипухлинну, антистресову, протидіабетичну, кардіопротекторну, нейропротекторну та імунomodulatory дію. Вітанія снодійна – багате джерело як мікро-, так і макроелементів, включаючи залізо, магній, фосфор, мідь, цинк. Рослину широко застосовують як засіб для поліпшення стану шкіри та волосся [39–41].

Проведено рандомізоване контрольоване дослідження про вплив *Withania somnifera* на клінічні прояви естрогенної недостатності (припливи, проблеми зі сном і сухість піхви) у жінок у період перименопаузи. Автори засвідчили, що вітанія снодійна є безпечною та ефективною у лікуванні жінок з симптомами перименопаузи [42]. У рандомізованому контрольованому дослідженні S. Dongre та співавторів було позитивно оцінено потенціал вітанії снодійної для поліпшення жіночої сексуальної функції [43].

Імбир (*Zingiber officinale*) є доведеним засобом, котрий сприяє підтримці здоров'я в цілому та репродуктивного здоров'я жінок зокрема [44–46]. Екстракт імбиру має довгу історію традиційного використання. Він містить такі компоненти, як гінгерол, гінгердіол і гінгердіон, бета-каротин, капсаїцин, кавову кислоту та куркумін, завдяки чому справляє терапевтичний ефект – антиоксидантний, протизапальний, протипухлинний та знеболювальний [47–50].

З метою вивчення ефективності застосування *Zingiber officinale* для зменшення інтенсивності симптомів менопаузи проведено рандомізоване клінічне дослідження. Основна група (30 жінок) щодня отримувала *Zingiber officinale* (1000 мг), а 20 жінок групи порівняння отримували плацебо (1000 мг). Курс лікування становив 12 міс. Рівні жіночих статевих гормонів у сироватці крові оцінювали до та після лікування. За результатами дослідження, вживання *Zingiber officinale* значно зменшував інтенсивність симптомів менопаузи зі значним підвищенням рівня естрогену в сироватці крові, також спостерігалось значне зниження рівня ФСГ у сироватці крові ($p < 0,001$) [51].

Оксидантний стрес і запалення є загальними факторами, які сприяють старінню та розвитку дегенеративних захворювань. Імбир впливає на здоров'я людини у фізіологічних та патологічних процесах старіння, включаючи сприятливу дію на когнітивні здібності [52–55].

Значна кількість досліджень присвячена впливу на жіноче здоров'я екстрактів циміцифуги гроновидної (*Cimicifuga racemosa*). Однак на сьогодні найбільш поширеними показаннями до застосування *Cimicifuga racemosa* є вегетосудинні та психоемоційні розлади, котрі зумовлені недостатністю/дефіцитом естрогенів у пацієнок з передчасним виснаженням яєчників, з посткастраційним синдромом, у пери- та постменопаузальний періоди [56–58].

Є науково обґрунтовані дані про можливість стимуляції циміцифугою естрогензв'язувальних білків, які опосередковано пригнічують або стимулюють естрогенові рецептори. Разом з цим існує гіпотеза про можливе зв'язування стимульованих циміцифугою естрогензв'язувальних білків з ще не ідентифікованими підтипами рецепторів до естрогенів. Доведено, що екстракти циміцифуги гроновидної справляють центральний серотонінергічний ефект (містять компоненти, що зв'язують серотонінові рецептори) [58].

Циміцифуга може бути рекомендована за наявності гіперпроліферативних захворювань репродуктивних органів, протипоказань до ЗГТ, відмови жінки від гормональної терапії. Препарати циміцифуги можуть бути призначені також при дисменореї, для відновлення менструального циклу, під час лікування безплідності, у пубертатному віці за тривалого становлення менструальної функції [59–61].

Нові уявлення про вітамін D як про потужний стероїдний гормон призвели до суттєвого переоцінення його фізіологічної ролі в організмі у різні періоди життя людини. Численні дослідження підтверджують величезний вплив вітаміну D на жіноче здоров'я протягом усього життя: від періоду внутрішньоутробного розвитку до старості, оскільки він регулює функцію вкрай важливих генів, які відповідають за синтез статевих гормонів.

Згідно із сучасними даними, низькі рівні вітаміну D у крові можуть бути залучені до патогенезу формування комплексу вазомоторних порушень у період менопаузи, розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, хвороби Альцгеймера, змін психологічного статусу, серцево-судинних захворювань, остеопорозу, саркопенії та інших патологічних процесів, які закономірно супроводжуються низькою якістю та тривалістю життя. У жінок у постменопаузі обґрунтування вживання вітаміну D3 були пов'язані зі зниженням профілю ризику метаболічного синдрому, гіпертригліцеридемії та гіперглікемії [62–66].

Магній є важливим кофактором багатьох метаболічних процесів в організмі людини. Дефіцит магнію впливає практично на всі органи та системи: виникають розлади серцевого ритму, порушується згортання крові, збільшується рівень холестерину, виникають головний біль, дратівливість та депресія, порушується функція імунної системи, прогресує остеопороз [66, 67].

У жінок фертильного віку естрогени та магній перебувають у стані фізіологічного антагонізму: концентрація магнію в сироватці крові достовірно знижується під час естрогенової (фолікулярної) фази менструального циклу обернено пропорційно до рівня естрогену в сироватці крові. При пероральному вживанні препаратів, що містять естроген, цей антагонізм значною мірою посилюється. Поширеність дефіциту/недостатності магнію в різних когортах жінок становить близько 75%.

Симптоми магнієвої недостатності різноманітні: дратівливість, агресія, астения, депресія, розлади сну, дисфоричні розлади, вазомоторні симптоми. Усі ці симптоми однаковою мірою можуть бути зумовлені як недостатністю магнію, так і недостатністю естрогенів. Застосування солей магнію у лікуванні естрогендефіцитних станів дозволяє досягнути синергізму позитивних результатів терапії з мінімізацією побічних ефектів [67, 68].

Під контролем магнієзалежної гідроксилази відбувається синтез 1,25-дигідроксивітаміну D. Також магній є кофактором, який необхідний для зв'язування вітаміну D з його транспортним білком. За дефіциту магнію концентрація 1,25-дигідроксивітаміну D у сироватці крові значно знижена [69, 70].

Залізо входить до складу 100 гемінових ферментів, у тому числі родин цитохромів і гідроксилаз. Моноксигеназна система цитохрому P450 відіграє важливу роль у метаболізмі ксенобіотиків, синтезі ендогенних біологічно активних речовин, таких як стероїдні гормони, холестерин і простагландини. Саме цитохром P450 є активним ферментом стероїдогенезу, без його участі не синтезуються вітамін D та жодний статевий гормон. Активація (гідроксилювання) вітаміну D3 також здійснюється за участю заліза у складі ферментів-гідроксилаз [71, 72].

Результати дослідження ефективності вітаміну E в усуненні симптомів естрогендефіциту засвідчили значне зниження їхньої частоти та ступеня тяжкості порівняно з плацебо [73]. Доведено протективну дію вітаміну E на якість сну [74]. Також вітамін E розглядають як альтернативу вагінальному естрогену для зменшення симптомів вагінальної атрофії у жінок у постменопаузі [75].

Вітаміни групи B є важливою групою вітамінів, життєво необхідних для множинних клітинних функцій, таких як виробництво енергії та утворення інших вітамінів. Нікотинова кислота (ніацин, вітамін B3) потрібна для синтезу аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ) – джерела енергії. Ніацин важливий для стабільної роботи нервової системи та головного мозку. Він усуває втому, безсоння, дратівливість, підвищує життєвий тонус та настрій. Також цей вітамін регулює гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозно-яєчникову вісь [76–80].

Вітамін B1 (тіамін) відіграє особливу роль в організмі як кофермент, необхідний для метаболізму вуглеводів, жирів і білків. Він також бере участь у виробництві енергії в мітохондріях і синтезі білка. Крім того, він забезпечує належне функціонування центральної та периферійної нервової системи, оскільки бере участь у синтезі нейромедіаторів [81, 82].

Рибофлавін, відомий як вітамін B2, виділяється своїми унікальними характеристиками, відіграє важливу роль у метаболізмі амінокислот. Рибофлавін є ключовим постачальником енергії для клітин і життєво важливим компонентом у ланцюзі процесів, які генерують АТФ та підтримують гомеостаз організму. Він бере участь у системі антиоксидантного захисту шляхом активації ферменту глутатіонредуктази, який відновлює глутатіон з його окисненого стану.

Глутатіонредуктаза має вирішальне значення в окисно-відновному циклі глутатіону, регулюючи знижені рівні глутатіону, що допомагає захистити живі клітини від шкідливого впливу активних форм кисню [83, 84].

Рибофлавін бере участь у метаболізмі вуглеводів і амінокислот, а також у біосинтезі нейромедіаторів, що позитивно впливає на симптоми передменструального синдрому: перепади настрою, депресію, тривожність, напруження, судоми, спазми в животі, втому, почерво-ниння та запаморочення [84, 85].

Коферменти рибофлавіну беруть участь у метаболізмі інших вітамінів групи В, таких як фолієва кислота, вітамін В12, вітамін В6 і ніацин, а також заліза [85, 86].

Завдяки своїй розчинності у воді та високій реакційній здатності вітамін В6 (піридоксин) бере участь у широкому спектрі метаболічних, фізіологічних процесів і процесів розвитку, оскільки каталізує понад 150 ферментів, що регулюють метаболізм і синтез білків, вуглеводів, ліпідів, гему та важливих біоактивних метаболітів. Недостатнє споживання вітаміну В6 пов'язане з підвищеним ризиком тривожності та депресії, оскільки він є кофактором множинних ферментативних реакцій, у тому числі в синтезі нейромедіаторів, таких як гамма-аміномасляна кислота, серотонін і дофамін [87, 88].

На додачу до модуляції нейробіологічних механізмів, пов'язаних із розладами настрою, такими як депресія та тривожність, вітамін В6 може мати інші властивості щодо зниження стресу, включаючи гіпотензивний ефект, і може зменшити фізіологічні наслідки вивільнення кортикостероїдів [89].

Вітамін В6 також може модулювати рівень магнію в крові і тканинах. Вітамін В6 і магній програмують нейробіологічні механізми та справляють синергетичні клінічні ефекти [90].

Дефіцит будь-якого з вітамінів групи В може спричинити зниження статусу метилювання у відповідних тканинах і гіпергомоцистеїнемію, що призводить до несприятливих наслідків для здоров'я жінок [91].

Відтак, комбінований фітомінерало-вітамінний комплекс Форевія Максі (Organosyn LTD) є унікаль-

ним за складом комплексом фітоекстрактів, вітамінів і мінералів, які є доведено необхідними, ефективними та безпечними у корекції клінічних проявів гіпоестрогенії у жінок різних вікових груп.

За потреби підтримки та корекції гормонального балансу рекомендується вживання Форевія Максі (Organosyn LTD) дорослим по 1 таблетці на ніч після їди, тривалість – від 3 до 6 міс. За рекомендацією лікаря графік та вживання комбінованого фітомінерало-вітамінного комплексу Форевія Максі (Organosyn LTD) можна персоналізовано коригувати.

Вагомими перевагами Форевія Максі (Organosyn LTD) є здатність комплексно та персоналізовано впливати на дисгормональні прояви, на кілька симптомів одночасно, зручність у застосуванні (одна таблетка на добу), сприятливий профіль безпеки, особливо за наявності медичних протипоказань для гормональної терапії [3].

Турбота про жіноче здоров'я повинна включати парадигму персоналізованої профілактичної і терапевтичної моделі, яка формує тривалість і якість життя жінки. Терапевтичний підхід до ведення пацієток з гормональними порушеннями має подвійну, але сталу мету: усунути початкові симптоми/скарги та зменшити віддалені несприятливі ризики/наслідки. Перехід до персоналізованої медицини потребує не тільки глибокого розуміння патофізіологічних змін в організмі жінки за наявності гормональних порушень, а й практичної обізнаності клініцистів щодо наявності нових і ефективних профілактичних та лікувальних ресурсів і можливостей.

Відомості про авторів

Кондратюк Валентина Костянтинівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6220-2116

Горбань Наталія Євгенівна – д-р мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*

ORCID: 0000-0001-8175-6579

Кондратюк Катерина Олексіївна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5915-1821

Дзись Наталія Петрівна – д-р мед. наук, проф., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 986-18-82. *E-mail: nata.d55svet90@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8396-171X

Дзюба Галина Анатоліївна – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 608-65-21. *E-mail: dzuba_ga88@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2807-6352

Information about the authors

Kondratiuk Valentyna K. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6220-2116

Gorban Natalia Ye. – MD, PhD, DSc, SI «All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*

ORCID: 0000-0001-8175-6579

Kondratiuk Kateryna O. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5915-1821

Dzis Natalia P. – MD, PhD, DSc, Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (067) 986-18-82. *E-mail: nata.d55svet90@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8396-171X

Dzuba Galina A. – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 608-65-21. *E-mail: dzuba_ga88@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2807-6352

ПОСИЛАННЯ

- Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecological conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.
- Baldwin MK, Samuelson BB, Rosovsky RP, Sokkary N, Srivaths LV. Hormonal therapies in females with blood disorders: thrombophilia, thrombosis, hemoglobinopathies, and anemias. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(4):100161. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100161.
- Zaichenko GV, Karpenko NO, Ravshanov TB. Prospects for the use of the newest roline-vitamin complex for the prevention and treatment of estrogen-dependent disorders in gynecology. *World Sci*. 2022;75(3):1-11. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30042022/7800.
- Thomas MP, Potter BV. The structural biology of oestrogen metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:27-49. doi: 10.1016/j.jsmb.2012.12.014.
- Wright JV, Schliesman B, Robinson L. Comparative measurements of serum estradiol, estradiol, and estrone in non-pregnant, premenopausal women; a preliminary investigation *Alternative Medicine Review*. *J Clin Ther*. 1999;4(4):266-70.
- Chen P, Li B, Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:839005. doi: 10.3389/fendo.2022.839005.
- Min SH, Yang Q, Docherty SL, Im EO, Hu X. Symptom Clusters and Key Symptoms Among Midlife Perimenopausal and Postmenopausal Women With and Without Metabolic Syndrome. *Nurs Res*. 2022;71(4):28-38. doi: 10.1097/NNR.0000000000000591.
- Verdonk P, Bendien E, Appelman Y. Menopause and work: A narrative literature review about menopause, work and health. *Work*. 2022;72(2):483-96. doi: 10.3233/WOR-205214.
- Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, et al. Premature ovarian insufficiency - aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(3):105-08. doi: 10.5114/pm.2018.78550.
- Ivanisevic M, Vujovic S, Drezgic M. Effects of estrogen-progestagens on lipid and hormonal profiles in women with premature primary ovarian failure. *Med Pregl*. 2005;58(5-6):296-300. doi: 10.2298/mpns0506296i.
- Turner RJ, Kerber IJ. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause*. 2017;24(9):1086-97. doi: 10.1097/GME.0000000000000895.
- Vigeta SM, Brétas AC. Peri-menopausal and post-menopausal experience among women with and without hormone replacement therapy. *Cad Saude Publica*. 2004;20(6):1682-9. doi: 10.1590/s0102-311x2004000600027.
- Kohalmi E, Bako G. Endocrine changes, endocrine diseases in the elderly. *Orv Hetil*. 2024;165(2):51-8. doi: 10.1556/650.2024.32950.
- Dong L, Teh DBL, Kennedy BK, Huang Z. Unraveling female reproductive senescence to enhance healthy longevity. *Cell Res*. 2023;33(1):11-29. doi: 10.1038/s41422-022-00718-7.
- Hodis HN, Mack WJ. A «window of opportunity»: the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res*. 2011;1379:244-52. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.076.
- Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):602. doi: 10.3390/medicina55090602.
- Avis NE, Crawford SL, Greenleaf G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
- Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, Leefsma M, Brzezinski A, Milwidsky A, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause*. 2006;13(3):370-6. doi: 10.1097/01.gme.0000186663.36211.c0.
- Paciuc J. Hormone Therapy in Menopause. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1242:89-120. doi: 10.1007/978-3-030-38474-6_6.
- Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 1997;138(3):863-70. doi: 10.1210/endo.138.3.4979.
- Cvoro A, Paruthiyil S, Jones JO, Tzagarakis-Foster C, Clegg NJ, Tatomer D, et al. Selective activation of estrogen receptor-beta transcriptional pathways by an herbal extract. *Endocrinology*. 2007;148(2):538-47. doi: 10.1210/en.2006-0803.
- De Franciscis P, Colacurci N, Riemma G, Conte A, Pittana E, Guida M, et al. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):544. doi: 10.3390/medicina55090544.
- Mahboubi M. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) oil in management of female ailments. *J Menopausal Med*. 2019;25:74-82. doi: 10.6118/jmm.18190.
- European Pharmacopoeia. Evening primrose oil, refined. In: *European Pharmacopoeia: 8th ed.* Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines; 2014, p. 2206-07.
- Timoszuk M, Bielawska K, Skrzydlewska E. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Biological Activity Dependent on Chemical Composition. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(8):108. doi: 10.3390/antiox7080108.
- Nilsen DWT, Aarsetoy H, Pönitz V, Brugger-Andersen T, Staines H, Harris WS, Grundt H. The prognostic utility of dihomogamma-linolenic acid (DGLA) in patients with acute coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2017;249:12-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.202.
- Jamilian M, Karamali M, Taghizadeh M, Sharifi N, Jafari Z, Memarzadeh MR, et al. Vitamin D and Evening Primrose Oil Administration Improve Glycemia and Lipid Profiles in Women with Gestational Diabetes. *Lipids*. 2016;51(3):349-56. doi: 10.1007/s11745-016-4123-3.
- Kazemi F, Masoumi SZ, Shayan A, Oshwandi K. The Effect of Evening Primrose Oil Capsule on Hot Flashes and Night Sweats in Postmenopausal Women: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *J Menopausal Med*. 2021;27(1):8-14. doi: 10.6118/jmm.20033.
- Mehmouh V, Darsareh F, Rozeb N, Ziraie A. Efficacy of the Complementary and Alternative Therapies for the Management of Psychological Symptoms of Menopause: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Menopausal Med*. 2021;27(3):115-31. doi: 10.6118/jmm.21022.
- Rahimikian F, Rahimi R, Golzareh P, Bekhradi R, Mehran A. Effect of *Foeniculum vulgare* Mill. (fennel) on menopausal symptoms in postmenopausal women: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2017;24(9):1017-21. doi: 10.1097/GME.0000000000000881.
- Pourabbas S, Kesmati M, Rasekh A. Study of the anxiolytic effects of fennel and possible roles of both gabaergic system and estrogen receptors in these effects in adult female rat. *Physiol Pharmacol*. 2001;15:134-43.
- Mesfin M, Asres K, Shibeshi W. Evaluation of anxiolytic activity of the essential oil of the aerial part of *Foeniculum vulgare* Miller in mice. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:310. doi: 10.1186/1472-6882-14-310.
- Mahboubi M. *Foeniculum vulgare* as Valuable Plant in Management of Women's Health. *J Menopausal Med*. 2019;25(1):1-14. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.1.
- Dietz BM, Hajrahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacol Rev*. 2016;68(4):1026-73. doi: 10.1124/pr.115.010843.
- Xu Q, Ji M, Huang S, Guo W. Association between serum estradiol levels and cognitive function in older women: a cross-sectional analysis. *Front Aging Neurosci*. 2024;16:1356791. doi: 10.3389/fnagi.2024.1356791.
- Rahgooy S, Arbabi Bidgoli S, Shahbeigi S, Tavakol S. Promising Effects of *Vitex Agnus-Castus* on Quality of Life and Sexual Function in Premenopausal Patients. *J Hermed Pharmacol*. 2021;6(2):1-16.
- Moreno FN, Campos-Shimada LB, da Costa SC, Garcia RF, Cecchini AL, Natali MR, et al. *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae) improves the liver lipid metabolism and redox state of ovariectomized rats. *Evid Based Complement Altern Med*. 2015;2015:212378. doi: 10.1155/2015/212378.
- Sehmisch S, Boeckhoff J, Wille J, Seidlova-Wuttke D, Rack T, Tezval M, et al. *Vitex agnus castus* as prophylaxis for osteopenia after orchidectomy in rats compared with estradiol and testosterone supplementation. *Phytother Res*. 2009;23(6):851-8. doi: 10.1002/ptr.2711.
- Kulkarni SK, Dhir A. *Withania somnifera*: an Indian ginseng. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(5):1093-105. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.09.011.
- Gómez AA, Fernandez-Lazaro D, Adams DP, Monserrá-Vilaró A, Fernández-Lazaro CI. Effects of *Withania somnifera* (*Ashwagandha*) on Hematological and Biochemical Markers, Hormonal Behavior, and Oxidant Response in Healthy Adults: A Systematic Review. *Curr Nutr Rep*. 2023;12(3):465-77. doi: 10.1007/s13668-023-00481-0.
- Patibandla S, Gallagher JJ, Patibandla L, Ansari AZ, Qazi S, Brown SF. *Ayurvedic Herbal Medicines: A Literature Review of Their Applications in Female Reproductive Health*. *Cureus*. 2024;16(2):e55240. doi: 10.7759/cureus.55240.
- Gopal S, Aijaonkar A, Kanchi P, Kaundinya A, Thakare V, Chauhan S, et al. Effect of an *ashwagandha* (*Withania Somnifera*) root extract on climacteric symptoms in women during perimenopause: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(12):4414-25. doi: 10.1111/jog.15030.
- Dongre S, Langade D, Bhattacharyya S. Efficacy and Safety of *Ashwagandha* (*Withania somnifera*) Root Extract in Improving Sexual Function in Women: A Pilot Study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:284154. doi: 10.1155/2015/284154.
- Naveed M, Imran M, Khalid S, Qureshi I, Ahmad I, Inayat S, et al. Comparative effect of ginger and vitamin E supplements on pain and quality of life among females with dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Pak Biomed J*. 2022;5(5):104-09. doi: 10.54393/pbmj.v5i2.266
- Bonab SB. The effect of 12-week pilates training and ginger supplementation on polycystic ovary syndrome in women. *Studies Med Sci*. 2020;31:146-57.

46. Usman AN, Raya I, Yasmin R, Aliyah, Dirpan A, Arsyad A, et al. Ginger honey affects cortisol, estrogen and glutathione levels; preliminary study to target preconceptional women. *Gac Sanit*. 2021;35(2):251-3. doi: 10.1016/j.gaceta.2021.07.018.
47. Jiao M, Liu X, Ren Y, Wang Y, Cheng L, Liang Y, et al. Comparison of Herbal Medicines Used for Women's Menstruation Diseases in Different Areas of the World. *Front Pharmacol*. 2022;12(12):751207. doi: 10.3389/fphar.2021.751207.
48. Crichton M, Davidson AR, Innerarity C, Marx W, Lohning A, Isenring E, et al. Orally consumed ginger and human health: an umbrella review. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(6):1511-27. doi: 10.1093/ajcn/nqac035.
49. Ballester P, Cerdá B, Arcusa R, Effect of Ginger on Inflammatory Diseases. *Molecules*. 2022;27(21):7223. doi: 10.3390/molecules27217223.
50. Rondanelli M, Fossari F, Vecchio V, Gasparri C, Peroni G, Spadaccini D, et al. Clinical trials on pain lowering effect of ginger: A narrative review. *Phytother Res*. 2020;34(11):2843-56. doi: 10.1002/ptr.6730.
51. Taha NH, Dizaye KF. Impact of Zingiber Officinale on Symptoms and Hormonal Changes During the Menopausal Period – A Clinical Trial in Duhok Iraq. *J Natural Sci Biol Med*. 2022;13(2):133-41. doi: 10.4103/jnsbm.JNSBM_13_2_7.
52. Mohd Sahardi NFN, Makpol S. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) in the Prevention of Ageing and Degenerative Diseases: Review of Current Evidence. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:5054395. doi: 10.1155/2019/5054395.
53. Salekzamani Y, Shakouri SK, Dolatkhan N. The effect of ginger and curcumin co-supplementation in postmenopausal women with osteoporosis: a randomised, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Herbal Med*. 2023;42:100746. doi: 10.1016/j.hermed.2023.100746.
54. Li L, Xue Z, Chen L, Chen X, Wang H, Wang X. Puerarin Suppression of A β 1-42 -induced Primary Cortical Neuron Death Is Largely Dependent on ER β . *Brain Res*. 2017;1657:87-94. doi: 10.1016/j.brainres.2016.11.023.
55. Wuttke W, Gorkow C, Seidlova-Wuttke D. Effects of black cohosh (Cimicifuga racemosa) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women. *Menopause*. 2006;13:185-96. doi: 10.1097/01.gme.0000174470.44822.57.
56. Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Becker T, Christoffel V, Wuttke W. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas*. 2003;44(1):39-50. doi: 10.1016/s0378-5122(02)00347-x.
57. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (Cimicifuga or Actaea racemosa). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;139:302-10. doi: 10.1016/j.jsmb.2013.02.007.
58. Mohapatra S, Iqbal A, Ansari MJ, Jan B, Zahiruddin S, Mirza MA, et al. Benefits of Black Cohosh (Cimicifuga racemosa) for Women Health: An Up-Close and In-Depth Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):278. doi: 10.3390/ph15030278.
59. Shahin AY, Ismail AM, Zahran KM, Makhlof AM. Adding phytoestrogens to clomiphene induction in unexplained infertility patients--a randomized trial. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(4):580-8. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60465-8.
60. Canivenc-Lavie MC, Bennetau-Pelissero C. Phytoestrogens and Health Effects. *Nutrients*. 2023;15(2):317. doi: 10.3390/nu15020317.
61. Kim M, Kim T-H, Lee H-H, Heung YK, Min-Jung O. The Role of Vitamin D in menopausal medicine. *Kosin Med J*. 2016;31(2):97-102. doi: 10.7180/kmj.2016.31.2.97.
62. LeBlanc ES, Desai M, Perrin N, Wactawski-Wende J, Manson JE, Cauce JA, et al. Vitamin D levels and menopause-related symptoms. *Menopause*. 2014;21(11):1197-203. doi: 10.1097/GME.0000000000000238.
63. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):76-89. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
64. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976-89. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
65. Kondratiuk V, Gorban N, Dzis N, Kondratiuk K, Dzuba G. Women's health and osteoporosis: a modern view on the problem (literature review). *Reprod Health Woman*. 2023;3(3):83-9.
66. Seelig MS. Interrelationship of magnesium and estrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, migraine and premenstrual syndrome. *J Am Coll Nutr*. 1993;12(4):442-58. doi: 10.1080/07315724.1993.10718335.
67. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-226. doi: 10.3390/nu7095388.
68. Uwitonze AM, Mohammed S. Razaque, MBBS Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J Am Osteopath Assoc*. 2018;118(3):181-9. doi: 10.7556/jaoa.2018.037.
69. Vázquez-Lorente H, Herrera-Quintana L, Molina-López J, Gamarra-Morales Y, López-González B, Miralles-Adell C, et al. Response of Vitamin D after Magnesium Intervention in a Postmenopausal Population from the Province of Granada. *Nutrients*. 2020;12(8):2283. doi: 10.3390/nu12082283.
70. Zou, Y, Li H, Graham ET, Amy A, Deik JK, Eaton WW, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis. *Nat Chem Biol*. 2020;16(16):302-9. doi: 10.1038/s41589-020-0472-6.
71. Stockwell BR, Jiang X, Gu W. Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends Cell Biol*. 2020;30(6):478-90. doi: 10.1016/j.tcb.2020.02.009.
72. Vashisht A, Domoney CL, Cronje W, Studd JW. Prevalence of and satisfaction with complementary therapies and hormone replacement therapy in a specialist menopause clinic. *Climacteric*. 2001;4(3):250-6.
73. Parazzini F. Resveratrol, tryptophan, glycine and vitamin E: a nutraceutical approach to sleep disturbance and irritability in peri- and post-menopause. *Minerva Ginecol*. 2015;67(1):1-5.
74. Golmakani N, Parnan Emamverdikhan A, Zarifan A, Sajadi Tabassi SA, Hassanzadeh M. Vitamin E as alternative local treatment in genitourinary syndrome of menopause: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*. 2019;30(5):831-7. doi: 10.1007/s00192-018-3698-z.
75. Bogan KL, Brenner C. Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: A molecular evaluation of NAD⁺ precursor vitamins in human nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2008;28:115-30.
76. Wuerch E, Urgoiti GR, Yong WW. The Promise of Niacin in Neurology. *Neurotherapeutics*. 2023;20(4):1037-54. doi: 10.1007/s13311-023-01376-2.
77. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Namp1/PBEF/Msfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*. 2007;6(5):363-75. doi: 10.1016/j.cmet.2007.09.003.
78. Celichowski P, Jopek K, Milecka P, Szyszka M, Tyczewska M, Malendowicz LK, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat. *Mol Med Rep*. 2018;17(4):6163-73. doi: 10.3892/mmr.2018.8569.
79. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev*. 2004;25(6):947-70. doi: 10.1210/er.2003-0030.
80. Polegato BF, Pereira AG, Azevedo PS, Costa NA, Zornoff LAM, Paiva SAR, et al. Role of Thiamin in Health and Disease. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(4):558-64. doi: 10.1002/ncp.10234.
81. Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G, Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B1) in humans. *Biosci Rep*. 2023;43(10):BSR20230374. doi: 10.1042/BSR20230374.
82. Aragão MÂ, Pires L, Santos-Buelga C, Barros L, Calheta RC. Re-vitalising Riboflavin: Unveiling Its Timeless Significance in Human Physiology and Health. *Foods*. 2024;13(14):2255. doi: 10.3390/foods13142255.
83. Mosegaard S, Dipace G, Bross P, Carlsen J, Gregersen N, Olsen RKJ. Riboflavin Deficiency-Implications for General Human Health and Inborn Errors of Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3847. doi: 10.3390/ijms21113847.
84. Ali MA, Hafez HA, Kamel MA, Ghamry HI, Shukry M, Farag MA. Dietary Vitamin B Complex: Orchestration in Human Nutrition throughout Life with Sex Differences. *Nutrients*. 2022;14(19):3940. doi: 10.3390/nu14193940.
85. Torchetti EM, Brizio C, Colella M, Galluccio M, Giancaspero TA, Indiveri C, et al. Mitochondrial localization of human FAD synthetase isoform 1. *Mitochondrion*. 2010;10(3):263-73. doi: 10.1016/j.mito.2009.12.149.
86. Kafeshani M, Feizi A, Esmailzadeh A, Keshteli AH, Afshar H, Roohafza H, et al. Higher vitamin B6 intake is associated with lower depression and anxiety risk in women but not in men: A large cross-sectional study. *Int J Vitam Nutr Res*. 2020;90(5-6):484-92. doi: 10.1024/0300-9831/a000589.
87. Sato K. Why is vitamin B6 effective in alleviating the symptoms of autism? *Med Hypotheses*. 2018;115:103-06. doi: 10.1016/j.mehy.2018.04.007.
88. McCarty MF. High-dose pyridoxine as an 'anti-stress' strategy. *Med Hypotheses*. 2000;54(5):803-7. doi: 10.1054/mehy.1999.0955.
89. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, Mazur A, Dye L, Hellhammer J, et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208454. doi: 10.1371/journal.pone.0208454.
90. Brachet P, Chanson A, Demigne C, Batifoulou F, Alexandre-Gouabau M-C, Tyssandier V, et al. Age-associated B vitamin deficiency as a determinant of chronic diseases. *Nutr Res Rev*. 2004;17(1):55-68. doi: 10.1079/NRR200478.

Стаття надійшла до редакції 22.01.2025. – Дата першого рішення 28.01.2025. – Стаття подана до друку 18.02.2025