

L-аргінін у менеджменті менопаузальних симптомів: судинні, метаболічні та ефекти щодо якості життя (систематичний огляд літератури)

Д. Г. Коньков¹, В. О. Тихолаз², Н. В. Дан³, Б. О. Маркевич³

¹Навчально-науковий інститут інноваційних медичних та освітніх технологій імені Андрія Ткаченка Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Навчально-науковий інститут менеджменту здоров'я Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

³Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Менопауза є критичним етапом у житті жінки, що супроводжується комплексними фізіологічними, психоемоційними та метаболічними змінами, які значно впливають на якість життя. Важливим патогенетичним механізмом у цей період є розвиток ендотеліальної дисфункції та зниження біодоступності оксиду азоту (NO), що зумовлює погіршення судинної реактивності, підвищення ризику серцево-судинних захворювань і посилення вазомоторних симптомів (ВМС). L-аргінін, як основний субстрат для NO-синтази, розглядається як перспективний негормональний засіб для корекції менопаузальних порушень, здатний впливати на судинну, метаболічну та сексуальну функцію, а також на загальне самопочуття жінок у пері- та постменопаузі. Метою роботи стало узагальнення сучасних даних щодо ролі й клінічної ефективності L-аргініну в менеджменті симптомів менопаузи.

Проведено систематизований аналітичний огляд клінічних досліджень, опублікованих у міжнародних базах даних (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science) та локальних джерелах за 2010–2025 рр. До аналізу включено рандомізовані контрольовані дослідження та великі проспективні когортні спостереження, що оцінювали ефективність перорального застосування L-аргініну за такими показниками: зниження частоти й інтенсивності ВМС, корекція менопаузальної ендотеліопатії, покращення сексуальної функції, вплив на мікроциркуляцію, ліпідний обмін, глікемічні маркери та вираженість клімактеричного синдрому (індекс Куппермана, Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire – MENQOL, The Short Form-36 Health Survey – SF-36).

Результати аналізу свідчать, що L-аргінін сприяє достовірному покращенню ендотеліальної функції, зниженню рівня тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та глюкози натще. У більшості досліджень відзначено статистично значуще зниження індексу Куппермана та частоти ВМС, що підтверджує його клінічну ефективність у корекції клімактеричних проявів. Дані щодо покращення якості життя за шкалами MENQOL та SF-36 залишаються неоднорідними, причому найбільш виражені ефекти спостерігалися в дослідженнях комбінованих нутрієнтних саплементів. Водночас L-аргінін характеризується доброю переносимістю та сприятливим профілем безпеки, а побічні ефекти обмежуються легкими гастроінтестинальними симптомами.

Таким чином, L-аргінін є перспективним негормональним засобом у менеджменті менопаузальних симптомів завдяки впливу на систему «L-аргінін – NO – циклічний гуанозинмонофосфат – вазодилатація». Його застосування забезпечує покращення судинно-метаболічних параметрів, сприяє зниженню вираженості клімактеричних проявів і може позитивно впливати на сексуальну функцію й загальне самопочуття жінок у пері- та постменопаузі. Подальші масштабні рандомізовані дослідження необхідні для підтвердження отриманих результатів, стандартизації дозувань та визначення довготривалих ефектів терапії.

Ключові слова: менопауза, L-аргінін, якість життя, ліпідний профіль, індекс Куппермана, ендотеліальна функція.

L-arginine in the management of menopausal symptoms: vascular, metabolic, and quality-of-life effects (a systematic literature review)

Д. Н. Konkov, В. О. Tykholaz, Н. В. Dan, Б. О. Markevych

Menopause is a critical period in a woman's life, which is accompanied by complex physiological, psycho-emotional, and metabolic changes that significantly affect quality of life. An important pathogenetic mechanism during this period is the development of endothelial dysfunction and the reduction of nitric oxide (NO) bioavailability, which leads to impaired vascular reactivity, increased risk of cardiovascular disease, and intensification of vasomotor symptoms (VMS). L-arginine, as the main substrate for NO synthase, is considered a promising non-hormonal agent for the correction of menopausal disorders, it is able to influence on vascular, metabolic, and sexual function, as well as the overall well-being of women in peri- and postmenopause. The aim of this work was to summarize current data on the role and clinical effectiveness of L-arginine in the management of menopausal symptoms.

A systematic analytical review of clinical studies which were published in international databases (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science) and local sources from 2010 to 2025 was conducted. The analysis included randomized controlled trials and large prospective cohort studies that evaluated the effectiveness of oral L-arginine of the following indications: reduction of the frequency and intensity of VMS, correction of menopausal endotheliopathy, improvement of sexual function, and its impact on microcirculation, lipid metabolism, glycemic markers, and the severity of climacteric syndrome (Kupperman index, Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire – MENQOL, The Short Form-36 Health Survey – SF-36).

The results of the analysis indicate that L-arginine contributes to a significant improvement in endothelial function, reduction of triglycerides, total cholesterol, low-density lipoproteins, and fasting glucose. In most studies, a statistically significant decrease in the Kupperman index and the frequency of VMS was observed, confirming its clinical effectiveness in correction of climacteric manifestations. Data on improvements in quality of life according to MENQOL and SF-36 scales remain heterogeneous, with the most pronounced effects reported in studies of combined nutrient supplements. At the same time, L-arginine is characterized by good tolerability and a favorable safety profile, with adverse effects limited to mild gastrointestinal symptoms. Thus, L-arginine is a promising non-hormonal agent in the management of menopausal symptoms due to its effect on the “L-arginine – NO – cyclic guanosine monophosphate – vasodilation” pathway. Its use improves vascular and metabolic parameters, reduces the severity of climacteric manifestations, and may positively influence sexual function and the overall well-being of women in peri- and postmenopause. Further large-scale randomized trials are needed to confirm these findings, standardize dosages, and determine the long-term effects of therapy.

Keywords: *menopause, L-arginine, quality of life, lipid profile, Kupperman index, endothelial function.*

Менопауза є важливим періодом у життєвому циклі жінки, пов'язаним із незворотною втратою синтезу репродуктивних гормонів [8]. Менопауза не є хворобою, проте вона значно впливає на якість життя та загальне самопочуття жінок. Попри те що більшість жінок відчувають симптоми, спричинені менопаузою, існує значна варіабельність між людьми [28].

Перехід до менопаузи може тривати від кількох місяців до декількох років, починаючись зазвичай у 45–54 роки, із середнім віком 51,3 року [1]. Очікується, що до 2030 р. понад 1 млрд жінок у світі перебуватиме у пери- або постменопаузі, і майже 50 млн жінок щорічно досягатимуть менопаузи [37]. Крім того, жінки віком понад 50 років становитимуть приблизно 1/5 населення світу до 2050 р., що потребуватиме покращених ресурсів охорони здоров'я [1].

Фактично, симптоми й фактори ризику, пов'язані з гормональними змінами, що залежать від менопаузи, є дуже індивідуальними, оскільки вони визначаються генетичними та епігенетичними факторами, що робить менопаузу достатньо персоніфікованим досвідом. Основні симптоми включають: вазомоторні симптоми (ВМС), зокрема припливи й пітливість або нічну пітливість; психологічні симптоми (тривога та знижений настрій, порушення сну, зниження лібідо); урогенітальні симптоми (вагінальна сухість, подразнення або печіння, зміни частоти сечовипускання та позиви до сечовипускання); опорно-рухові симптоми (артралгія, втрата м'язової маси, втрата щільності кісток і прогресування остеоартриту) [2, 8, 45]. Інші симптоми можуть включати швидку втомлюваність, головний біль, порушення пам'яті та концентрації уваги [25, 27]. Водночас симптоми менопаузи можуть впливати на продуктивність праці [20].

ВМС є найпоширенішими симптомами, які відчувають до 80% жінок у менопаузі [10]. Ті, хто має тяжку форму ВМС, частіше за інших відчувають і депресивні симптоми [8]. Тріада симптомів, що складається з порушень сну, змін настрою та ВМС, уражає жінок більше, ніж лише ВМС [16]. Тягар менопаузальних розладів пов'язаний із погіршенням якості сексуального життя [15]. Сексуальна активність є важливим аспектом якості життя жінок під час менопаузи [14]. Сексуальне життя жінок у період менопаузи може змінюватися через гормональні зміни, психосоціальні фактори та культурні впливи. Поширеною сексуальною проблемою, про яку повідомляють під час менопаузи, є сухість у вагіні, що призводить до диспареунії, яка ускладнює сексуальну активність для жінок. Крім того,

низьке сексуальне бажання є поширеною сексуальною проблемою, яку відзначають жінки, що переживають менопаузу [44]. Сексуальна дисфункція призводить до зниження задоволеності життям і перешкоджає задовільній сексуальній діяльності. Метааналіз, проведений у 2022 р., показав, що сексуальна дисфункція поширена в жінок із депресивними розладами, які не отримують фармакологічного лікування [11]. Так, жінки з великим депресивним розладом демонстрували високі показники сексуальних порушень, зокрема збудження – 47,22%, бажання – 65,30%, зволоження – 36,98%, оргазму – 34,17% та сексуального задоволення – 33,91% [11]. Досі існує потреба в безпечних, доступних засобах лікування, навіть у випадках, коли сексуальні проблеми жінок можна лікувати за допомогою певних фармацевтичних підходів [41].

Перехід до менопаузи також визначається як період підвищеної вразливості судин, оскільки зниження функції яєчників і коливання рівня статевих гормонів пов'язані зі змінами факторів ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, розподіл жиру в черевній порожнині, порушення толерантності до глюкози, аномальний ліпідний профіль крові, підвищення артеріального тиску) [17]. Менопауза також пов'язана зі збільшенням жорсткості та ремоделювання артерій, що характеризується зменшенням еластичності й податливості артеріальних стінок. Зі зниженням рівня естрогену артеріальні стінки стають менш гнучкими [33]. Підвищена жорсткість артерій створює додаткове навантаження на серце та кровоносні судини, що призводить до підвищення систолічного артеріального тиску, зниження коронарного кровотоку та збільшення навантаження на серцево-судинну систему. Ці зміни жорсткості артерій пов'язані з розвитком і прогресуванням серцево-судинних захворювань, включно з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю [27]. Розуміння шляхів, що беруть участь у розвитку ендотеліальної дисфункції, ключового тригера розвитку атеросклерозу, терапевтичних стратегій, які можуть бути запропоновані з превентивною метою, також є важливими для збереження здоров'я судин у цей період підвищеного судинного ризику в жінок.

Сучасні методи лікування менопаузальних порушень включають гормональну терапію, відому як менопаузальна гормональна терапія, та негормональні методи лікування, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або норадреналіну, габапентин і клонідин [12, 29, 38]. Перспективним та схваленим варіантом є також використання L-аргініну [17, 23].

Лівообертальний стереоізомер аргініну (L-аргінін) є основним субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує утворення оксиду азоту (NO) в ендотеліальних клітинах. NO виступає ключовим сигнальним молекулярним медіатором, який регулює тонус судин і мікроциркуляцію. Його біологічна дія реалізується через активацію розчинної гуанілатциклази з подальшим підвищенням рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Унаслідок цього формується вісь «L-аргінін – NO – цГМФ – вазодилатація», що є центральною ланкою в підтриманні нормального судинного гомеостазу [3, 35].

Завдяки цій осі L-аргінін забезпечує фізіологічне розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки, покращення мікроциркуляції, а також модулює запальні процеси [22]. Він знижує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує експресію молекул клітинної адгезії (vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1, monocyte chemoattractant protein-1 – MCP-1), запобігаючи розвитку атеросклеротичних уражень [7]. Додатково L-аргінін пригнічує продукцію ендотеліну-1 – потужного вазоконстриктора й стимулятора проліферації та міграції гладком'язових клітин, що робить його антагоністом патологічної ремоделювальної активності в судинній стінці [40].

Важливим є й вплив на рівень асиметричного диметиларгініну, який є ендogenous інгібітором NO-синтази та стимулятором оксидативного стресу [34]. L-аргінін, що входить до складу Валаргіну®, знижує синтез асиметричного диметиларгініну, зменшуючи прояви оксидативного стресу й підтримуючи біодоступність NO. У період менопаузи, коли зростає ризик ендотеліальної дисфункції, дефіцит L-аргініну може відігравати провідну роль у погіршенні ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД), зменшенні мікроциркуляції та посиленні симптомів астенії [5, 19]. Клінічні дослідження підтверджують, що регулярне вживання L-аргініну сприяє зниженню артеріального тиску, зменшенню маркерів системного запалення та покращенню судинної функції під час менопаузи [7, 17, 19, 32].

Саме тому метою систематизованого огляду літератури став обґрунтований та критичний аналіз клінічної ефективності L-аргініну під час терапії менопаузальних порушень, як-от ВМС, кардіоваскулярних і сексуальних дисфункцій.

Відповідно до зазначеної вище мети були розроблені завдання:

1. Провести систематичний пошук рандомізованих контрольованих досліджень та великих когортних досліджень у зазначених країнах (США, країни Європи, Канада, Австралія, Китай, Японія) та метааналіз доступних результатів.
2. Оцінити вплив на: вазомоторну симптоматику, ендотеліальну функцію, рівень артеріального тиску, ліпідні показники, сексуальну функцію, якість життя (шкали Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire – MENQOL, The Short Form-36 Health Survey – SF-36), показники метаболізму (інсулін, глюкоза), а також безпеку / небажані явища.

Для пошуку наукових літературних джерел використовували базу даних Medline від PubMed. Пошук був

адаптований для Cochrane CENTRAL, Web of Science, Embase (з 2010 р. до сьогодні) та Scopus (з 2015 р. до сьогодні). Також була проведена пошукова стратегія за регіональними базами даних: CNKI, Wanfang (Китай), J-STAGE/UMIN (Японія), ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, ISRCTN, ANZCTR (Австралія), Canadian Clinical Trials Registry, реєстрами клінічних досліджень ЄС / Великобританії, українськими національними ресурсами (з 2010 р. до сьогодні). Виконано ручний пошук зі списків посилань у ключових статтях, оглядах, метааналізах. Ми використовували поєднання контрольованої лексики й ключових слів: (“L-arginine”[Mesh] AND (menopause[Mesh] OR menopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab]) із конкретними фільтрами: Humans, Female, Adult: 45+. Результати пошуку були перевірені, щоб визначити включення набору очікуваних цитат.

Усі назви публікацій, що стосувалися нашого огляду, отримані й переглянуті незалежно одна від одної. Посилання з обраних досліджень та оглядових статей оцінювали індивідуально для виявлення відповідного дослідження. Пошук літератури та аналіз даних здійснювали в період із липня до жовтня 2025 р.

Критерії включення/виключення

1. Популяція: жінки в період пері- або постменопаузи (за визначенням дослідження або за стандартним критерієм – ≥ 12 міс. аменореї для постменопаузи). Включити підгрупи із супутніми станами (артеріальна гіпертензія, ожиріння).
2. Втручання: пероральне чи інше клінічне застосування L-аргініну. Якщо дослідження розглядає тільки одну речовину – врахувати лише якщо комбінація або порівняння з комбінацією доступні (включити у вторинний аналіз).
3. Контроль: плацебо, стандартна терапія або інша активна терапія.
4. Наслідки:
 - первинні: зміна частоти/інтенсивності ВМС; ендотеліальна функція;
 - вторинні: сексуальна функція, показники якості життя (шкали MENQOL, SF-36), ліпіди, глікемічні маркери, фізичні функції, показники судинного ризику, небажані явища.
5. Типи досліджень: рандомізовані контрольовані дослідження – основний фокус; якщо мало рандомізованих контрольованих досліджень – включити великі проспективні когортні дослідження для додаткового аналізу.
6. Час спостереження: будь-який, але можливо виконати розділення (< 8 тиж., 8–24 тиж., > 24 тиж.).
7. Мови: англійська, французька, німецька, італійська, китайська, українська; якщо ресурсів для перекладу не було – зверталися до перекладачів і використовували спеціальні програми штучного інтелекту.

Стратегія синтезу та статистичний план

1. Попередній підхід: якщо визначали ≥ 2 клінічно схожих досліджень із сумісними вимірами, то виконували метааналіз. В інших випадках – структурований нарративний синтез.

2. Вимір ефекту:
 - дихотомічні дані → відношення ризиків або відношення шансів із 95% довірчим інтервалом (ДІ);
 - неперервні дані → середня різниця (MD) або стандартизована MD (SMD) з 95% ДІ (SMD, якщо шкали різні).
3. Модель метааналізу – використовували випадкові ефекти (рандомний ефект або DerSimonian та Laird) як основну модель через очікувану гетерогенність.
4. Оцінювання гетерогенності:
 - I^2 (I -squared – індекс гетерогенності), τ^2 (Tau-squared – дисперсія між дослідженнями) та p -value Cochran's Q; інтерпретація I^2 : 0–40% (низька), 30–60% (помірна), 50–90% (висока), 75–100% (дуже висока).

З метою дослідження впливу ризику за оцінкою ступеня погрішності для всіх результатів проводили аналіз чутливості. Ми виключили дослідження з високим ризиком за кожним аналізом, щоб оцінити вплив такого виключення на загальний результат.

Оскільки огляд ґрунтувався на опублікованих даних, формального етичного схвалення для огляду не потрібно.

Потенційні обмеження:

- мовні та публікаційні упередження;
- гетерогенність доз, формул і тривалості.

Проведений нами аналіз виявив рандомізовані клінічні дослідження та контрольовані дослідження, що безпосередньо оцінювали пероральний L-аргінін у жінок пери- та постменопаузального віку [18]. Історично перші клінічні дослідження показали, що L-аргінін може відновлювати ЕЗВД у пацієнтів із судинною патологією, у дослідженнях на здорових жінках у період менопаузи також відмічався ефект [36].

Дослідження Jelena Klawitter та співавт. надало нове розуміння потенційної ролі зниженої біодоступності L-аргініну як фактора, що сприяє ендотеліальній дисфункції на всіх етапах менопаузального переходу [17]. Зокрема, було виявлено, що у жінок у постменопаузі спостерігався підвищений рівень побічного продукту метаболізму орнітину порівняно з жінками в пременопаузі, що може свідчити про посилений метаболізм L-аргініну через аргіназу. Крім того, порівняно з жінками в пре- та перименопаузі, у жінок у постменопаузі спостерігався підвищений рівень метиларгініну та інгібітора eNOS (endothelial nitric oxide synthase) L-NMMA (L-N^G-monomethylarginine), а також знижене співвідношення L-аргінін/L-NMMA, що відображало доступність субстрату eNOS. Ба більше, L-NMMA мав обернену кореляцію, а співвідношення L-аргінін/L-NMMA позитивно корелювало з ЕЗВД плечової артерії та концентрацією естрадіолу в крові [17].

Ранішні дослідження вказували на прогресуюче порушення функції судинного ендотелію, виміряної за допомогою ЕЗВД плечової артерії, на всіх етапах менопаузального переходу у здорових жінок, незалежно від віку та несприятливих факторів ризику серцево-судинних захворювань [13, 26]. Одним із механізмів втрати біодоступності NO є зниження синтезу NO.

Оксид азоту утворюється з напівнезамінної амінокислоти L-аргініну, що каталізується eNOS, і таким чином синтез NO залежить як від доступності L-аргініну, так і від функції eNOS. Знижена біодоступність L-аргініну відіграє певну роль у різноманітних захворюваннях, включно з тими, що мають серцево-судинні ускладнення [21, 39]. Концентрація L-аргініну відновлювалася в жінок у постменопаузі, але це може бути компенсаторною реакцією на збільшення біосинтезу NO, як це було постульовано раніше авторами, які спостерігали подібне підвищення рівня L-аргініну в гіпертоніків з ендотеліальною дисфункцією порівняно з нормотензивними пацієнтками [31]. Цей компенсаторний сигнал для збільшення біосинтезу NO може бути пов'язаний із відносним дефіцитом L-аргініну поблизу eNOS, який може виникати, коли існує дисбаланс між синтезом L-аргініну та метаболізмом L-аргініну, та/або пригніченням клітинного транспорту L-аргініну [9].

Як було вказано в уже згаданому вище дослідженні Jelena Klawitter та співавт., співвідношення L-аргінін/L-NMMA, потенційного біомаркера відносного рівня L-аргініну, було нижчим у жінок у постменопаузі порівняно з жінками в пре- або перименопаузі (в обох випадках $p < 0,001$) та позитивно корелювало з ЕЗВД ($r = 0,33$, $p < 0,001$) [17]. Ці дані свідчили про те, що відносний дефіцит L-аргініну може бути механізмом, що лежить в основі зниження ендотеліальної функції з переходом до менопаузи в жінок. Відносний дефіцит L-аргініну може бути пов'язаний із підвищеним рівнем метиларгініну L-NMMA, який конкурує з L-аргініном за eNOS та за внутрішньоклітинний транспорт, зменшуючи біосинтез NO [17].

Коли внутрішньоклітинна концентрація L-аргініну низька (тобто відносний дефіцит L-аргініну), eNOS проявляє нову каталітичну функцію та роз'єднується, генеруючи супероксид замість NO [17]. У цьому ж дослідженні було показано, що середовище зі зниженим вмістом L-аргініну та/або метиларгінінів (L-NMMA та ADMA (asymmetric dimethylarginine)) дозалежно збільшує синтез супероксиду з незв'язаної eNOS. Підвищений рівень супероксиду поглинає NO та зменшує його біодоступність, що спричиняє подальший розвиток менопаузальної ендотеліопатії. Крім того, підвищений рівень активних форм кисню може призводити до підвищення рівня метиларгінінів, створюючи порочне коло оксидативного стресу та додаткове пошкодження ендотелію. У зв'язку з цим було показано, що естрадіол зворотно впливає на окиснення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на L-NMMA та ADMA [17]. Подальші дослідження визначили внесок відносного дефіциту L-аргініну та/або підвищеного рівня L-NMMA в генезі ендотеліальної дисфункції, що опосередкована оксидативним стресом у постменопаузі. Крім того, ми визнаємо, що концентрація L-аргініну та його побічних продуктів метаболізму в плазмі не обов'язково відображає рівні, що спостерігаються на локальному судинному рівні.

Декілька клінічних досліджень та оглядові статті повідомляють про зниження окремих симптомів клімактеричного синдрому при використанні L-аргініну у [22, 46]. Пероральне застосування L-аргініну (9 г

на добу) може покращити менопаузальний синдром у жінок у постменопаузі. Ранні корисні ефекти спостерігалися через 30 днів [24].

Наш аналіз засвідчує, що пероральний L-аргінін демонстрував **послідовну спрямованість** на покращення частоти/інтенсивності ВМС у жінок саме з клінічними проявами менопаузи [24, 47]. Так, O. V. Zanko та співавт. у статті «Роль ендотеліальної дисфункції в генезі розвитку клінічних проявів клімактеричного синдрому в жінок у пременопаузі» досліджували показники лазерної доплерівської флуометрії в жінок із проявами клінічного клімактеричного синдрому [47]. Після застосування L-аргініну (Валаргіну®) протягом 1 міс. відзначили достовірне покращення показників загального рівня мікроциркуляції, амплітуди коливань кровотоку, обумовлених активністю ендотеліоцитів, резерву капілярного кровотоку, що свідчило про позитивний вплив пероральних форм L-аргініну (Валаргіну®) на ендотелій мікросудин. У ході проведеного лікування також зменшилися клінічні прояви клімактеричного синдрому: через 1 міс. після застосування Валаргіну® ступінь вираженості клімактеричного синдрому за менопаузальною рейтинговою шкалою зменшився з $14,7 \pm 1,5$ до $8,6 \pm 1,3$ бала ($p < 0,05$) [47].

Порушення якості життя у період менопаузи охоплюють фізичні, психосоціальні та сексуальні домени, тому для їх кількісного оцінювання в дослідженнях часто використовують специфічні інструменти (MENQOL) та загальні шкали здоров'я (SF-36) [17].

Рандомізоване контрольоване дослідження в Японії показало, що L-аргінін призводив до статистично значущого зниження показників менопаузальних симптомів порівняно з плацебо (включали оцінювання менопаузальних симптомів за методикою, аналогічною шкалі Куппермана) [46]. Таким чином, існують біологічна правдоподібність (через NO-опосередковане покращення судинної функції) та деякі клінічні симптоми від комбінованих саплементів про покращення окремих domenів якості життя.

Існують рандомізовані контрольовані дослідження, які оцінювали L-аргінін щодо сексуальної функції в жінок. Нещодавнє рандомізоване дослідження серед жінок із великим депресивним розладом показало поліпшення деяких domenів (зволоження, оргазм) та покращення настрою після приймання L-аргініну порівняно з плацебо [41]. Ранні дослідження комбінованих саплементів повідомляли про певний позитивний ефект на сексуальну функцію у жінок у пре-/перименопаузі [5].

На основі аналізу активних інгредієнтів можна припустити, що L-аргінін є основним фактором, що сприяє ефектам, які спостерігаються у включених дослідженнях [5].

Менопауза супроводжується змінами цереброваскулярної функції та підвищенням ризику судинно-когнітивних фенотипів, саме тому гірша реактивність мозкових судин у менопаузі пов'язана з ранніми ознаками когнітивного зниження [4, 43]. Найважливіші клінічні дані у жінок у постменопаузі підтверджують послідовне поліпшення судинних показників, а тривале застосування може мати судинні ефекти [6]. В узагальнювальних

оглядах зазначено, що менопауза – вікно вразливості для когнітивних симптомів; докази ефективності негормональних нутрієнтів, зокрема L-аргініну, для цільової корекції когнітивних скарг потребують доопрацювання.

Проаналізовані нами рандомізовані та контрольовані дослідження, що оцінювали вплив перорального L-аргініну на ліпідні й глікемічні маркери, показують загалом сприятливі ефекти на ліпідний профіль і рівень глюкози у вибраних популяціях. N. Pahlavani et al. (рандомізоване контрольоване дослідження, невеликі групи, 2 г/добу протягом 45 днів) повідомили про значне зниження глюкози натще та покращення ліпідного профілю (зниження тригліцеридів, загального холестерину і ЛПНЩ; підвищення ліпопротеїнів високої щільності) порівняно з плацебо. Автори не зареєстрували значущого впливу на артеріальний тиск у цьому популяційному дослідженні [30]. P. Tripathi та співавт. досліджували застосування L-аргініну у пацієнтів після гострого інфаркту міокарда і виявили поліпшення ліпідного профілю вже в короткотерміновому періоді (перші 15 днів) [42]. Це свідчить про потенційну ранню метаболічну реакцію на пероральне вживання L-аргініну у високоризикових суб'єктів. Дані клінічних випробувань демонструють, що застосування L-аргініну асоціюється зі зниженням тригліцеридів, загального холестерину, ЛПНЩ та рівня глюкози натще, особливо у пацієнтів із вихідною ендотеліальною дисфункцією або метаболічними розладами [7]. Найбільш послідовний ефект спостерігається за наявності метаболічного синдрому, гіперглікемії чи серцево-судинної патології [17]. Тенденція до покращення ліпідного профілю та зниження глікемії натще підтверджує метаболічний потенціал L-аргініну в цій когорті.

У доступних рандомізованих контрольованих дослідженнях пероральні дози L-аргініну зазвичай добре переносилися; найчастіші побічні ефекти – легкі гастроінтестинальні симптоми.

ВИСНОВКИ

1. L-аргінін є метаболічно активною сполукою з доведеним впливом на ендотеліальну функцію, що реалізується через вісь «L-аргінін – NO – цГМФ – вазодилатація». У жінок у пери- та постменопаузі спостерігається відносний дефіцит L-аргініну та підвищення рівня його ендогенних інгібіторів (L-NMMA, ADMA), що асоціюється зі зниженням ЕЗВД та підвищенням оксидативного стресу.

2. Пероральне застосування L-аргініну в період менопаузи потенційно покращує показники судинної реактивності, мікроциркуляції та метаболічного профілю, що проявляється зниженням рівня тригліцеридів, холестерину, ЛПНЩ та глюкози натще, а також незначним зниженням артеріального тиску. Найвираженіший ефект спостерігається у жінок із початковою ендотеліальною дисфункцією чи супутнім метаболічним синдромом.

3. Клінічні дослідження демонструють позитивний вплив препаратів L-аргініну (зокрема Валаргіну®) на симптоми клімактеричного синдрому, що проявляється достовірним зниженням індексу Куппермана, частоти й інтенсивності ВМС, покращенням мікроциркуляції та загального самопочуття.

4. L-аргінін може справляти позитивний вплив на сексуальну функцію у менопаузі. Монотерапія L-аргініном продемонструвала попередні результати; необхідні більш масштабні та контрольовані випробування у типових популяціях жінок у постменопаузі.

5. Загальний профіль безпеки L-аргініну є сприятливим: побічні ефекти обмежуються легкими гастроінтестинальними симптомами. Однак у разі тривалого застосування або комбінації з антигіпертензивними чи нітратними препаратами рекомендовано клінічний контроль.

6. Перспективи подальших досліджень: необхідні добре спроектовані подвійно сліпі рандомізовані дослідження монотерапії L-аргініном у менопаузі з оціню-

ванням ВМС, індексу Куппермана, показників якості життя (MENQOL, SF-36) та біомаркерів NO-шляху.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що рецензування проводилося за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б тлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

Примітка видавця. Усі твердження, висловлені в цій статті, є винятково твердженнями авторів та не обов'язково відображають твердження їхніх афілійованих організацій або твердження видавця, редакторів і рецензентів. Будь-який продукт, що може бути оцінений у цій статті, або твердження, яке може бути зроблене його виробником, не гарантується та не схвалюється видавцем.

Відомості про авторів

Коньков Дмитро Геннадійович – Навчально-науковий інститут інноваційних медичних та освітніх технологій імені Андрія Ткаченка Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Тихолаз Віталій Олександрович – Навчально-науковий інститут менеджменту здоров'я Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (063) 318-85-16. *E-mail: tikholaz.vo@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9650-9834

Дан Наталя В'ячеславівна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 974-16-30.

E-mail: natalya.dan77@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8121-7225

Маркевич Богдана Олександрівна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (068) 708-17-11. *E-mail: markevichbogdana3001@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8553-2377

Information about the authors

Konkov Dmytro H. – Andriy Tkachenko Educational and Scientific Institute of Innovative Medical and Educational Technologies Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Tykhola Vitalii O. – Educational and Scientific Institute of Health Management Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (063) 318-85-16. *E-mail: tikholaz.vo@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9650-9834

Dan Natalia V. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (067) 974-16-30. *E-mail: natalya.dan77@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8121-7225

Markevych Bohdana O. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (068) 708-17-11. *E-mail: markevichbogdana3001@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8553-2377

ПОСИЛАННЯ

- Alotaibi S, Hinchliff S, Ali P. A meta-ethnography of women's intimate and sexual experiences across the menopause continuum. *Int J Womens Health*. 2025;17:2465-91. doi: 10.2147/IJWH.S517807.
- Arias E. United States life tables, 2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2019;68(7):1-66.
- Cao X, Wu WY, Han Y, Hong H, Wu Y, Kong APS, et al. Role of Argininosuccinate Synthase 1 -Dependent L-Arginine Biosynthesis in the Protective Effect of Endothelial Sirtuin 3 Against Atherosclerosis. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(12):e2307256. doi: 10.1002/adv.202307256.
- Conde DM, Verdade RC, Valadares ALR, Mella LFB, Pedro AO, Costa-Paiva L. Menopause and cognitive impairment: A narrative review of current knowledge. *World J Psychiatry*. 2021;11(8):412-28. doi: 10.5498/wjp.v11.i8.412.
- ConsumerLab.com. L-Arginine Supplements Review [Internet]. 2019. Available from: <https://www.consumerlab.com/reviews/l-arginine-supplements-review/arginine/>.
- Cziraki A, Lenkey Z, Sulyok E, Szokodi I, Koller A. L-arginine-nitric oxide-asymmetric dimethylarginine pathway and the coronary circulation: Translation of basic science results to clinical practice. *Front Pharmacol*. 2020;11:569914. doi: 10.3389/fphar.2020.569914.
- Da Silva DVT, Baião DDS, Almeida CC, Paschoalin VMF. A critical review on vasoactive nutrients for the management of endothelial dysfunction and arterial stiffness in individuals under cardiovascular risk. *Nutrients*. 2023;15(11):2618. doi: 10.3390/nu15112618.
- Davis SR, Pinkerton J, Santoro N, Simoncini T. Menopause-Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell*. 2023;186(19):4038-58. doi: 10.1016/j.cell.2023.08.016.
- El-Hattab AW, Emrick LT, Craigen WJ, Scaglia F. Citrulline and arginine utility in treating nitric oxide deficiency in mitochondrial disorders. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):247-52. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.06.018.
- Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924-32. doi: 10.1097/GME.000000000000196.
- Gonçalves WS, Gherman BR, Abdo CHN, Coutinho ESF, Nardi AE, Appolinario JC. Prevalence of sexual dysfunction in depressive and persistent depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*. 2023;35(4):340-9. doi: 10.1038/s41443-022-00539-7.
- Hickey M, LaCroix AZ, Doust J, Mishra GD, Sivakami M, Garlick D, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947-57. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X.
- Hildreth KL, Ozemek C, Kohrt WM, Blatchford PJ, Moreau KL. Vascular dysfunction across the stages of the menopausal transition is associated with menopausal symptoms and quality of life. *Menopause*. 2018;25(9):1011-19. doi: 10.1097/GME.0000000000001112.
- Javadivala Z, Merghati-Khoei E, Underwood C, Mirghafourvand M, Allahverdipour H. Sexual motivations during the menopausal transition among Iranian women: a qualitative inquiry. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):191. doi: 10.1186/s12905-018-0684-z.

15. Khalaf A, Mathew R, Nayak SG. Exploring symptom clusters across the menopausal stages – systematic review and meta-analysis. *Sex Reprod Healthc.* 2025;45:101137. doi: 10.1016/j.srhc.2025.101137.
16. Kingsberg S, Banks V, Caetano C, Janssenswillen C, Moeller C, Schoof N, et al. Real-world clinical evaluation of natural and induced vasomotor symptoms in the USA and Europe. *Climacteric.* 2024;27(4):364-72. doi: 10.1080/13697137.2024.2340472.
17. Klawitter J, Hildreth KL, Christians U, Kohrt WM, Moreau KL. A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition. *Physiol Rep.* 2017;5(17):e13409. doi: 10.14814/phy2.13409.
18. Lakhani SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J.* 2010;9:42. doi: 10.1186/1475-2891-9-42.
19. Lakhno I. Possibilities of using xylitol and L-arginine drugs in menopausal management. *Reprod Health Woman.* 2021;(2):64-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232554.
20. Mad Azli AA, Salami N, Aminuddin A, Roos NAC, Mokhtar MH, Kumar J, et al. The role of curcumin in modulating vascular function and structure during menopause: A systematic review. *Biomedicines.* 2024;12(10):2281. doi: 10.3390/biomedicines12102281.
21. Madigan M, Zuckerbraun B. Therapeutic potential of the nitrite-generated NO pathway in vascular dysfunction. *Front Immunol.* 2013;4:174. doi: 10.3389/fimmu.2013.00174.
22. Maharaj A, Fischer SM, Dillon KN, Kang Y, Martinez MA, Figueroa A. Effects of L-Citrulline supplementation on endothelial function and blood pressure in hypertensive postmenopausal women. *Nutrients.* 2022;14(20):4396. doi: 10.3390/nu14204396.
23. Mariotti F. Arginine supplementation and cardiometabolic risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23(1):29-34. doi: 10.1097/MCO.0000000000000612.
24. Gupta VM, Sachan R, Srivastava N, Tiwari S. Impact of oral L-arginine on menopausal syndrome. *Int J Pure Med Res.* 2021;6(9):18-9.
25. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):199-215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180.
26. Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL, Deane KD, Kohrt WM. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4692-700. doi: 10.1210/jc.2012-2244.
27. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular changes in menopause. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(4):e230421187681. doi: 10.2174/1573403X16666201106141811.
28. Nappi RE, Panay N, Davis SR. In search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric.* 2024;27(3):223-5. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129.
29. Neal-Perry G. Treatment Guidelines. *Healio [Internet].* 2024. Available from: <https://www.healio.com/clinical-guidance/menopause/treatment-guidelines>.
30. Pahlavani N, Jafari M, Sadeghi O, Rezaei M, Rasad H, Rahdar HA, et al. L-arginine supplementation and risk factors of cardiovascular diseases in healthy men: a double-blind randomized clinical trial. *F1000Res.* 2014;3:306. doi: 10.12688/f1000research.5877.2.
31. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Galiano LG, Bruni R, et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2010;142(3):236-41. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.131.
32. Puga GM, de P Novais I, Katsanos CS, Zanesco A. Combined effects of aerobic exercise and L-arginine ingestion on blood pressure in normotensive postmenopausal women: A crossover study. *Life Sci.* 2016;151:323-9. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.091.
33. Raj A, Chakole S, Agrawal S, Gupta A, Khakade H, Prasad R, et al. The Impact of menopause on cardiovascular aging: A comprehensive review of androgen influences. *Cureus.* 2023;15(8):e43569. doi: 10.7759/cureus.43569.
34. Rapone B, Inchingolo F, Tartaglia GM Jr, De Francesco M, Ferrara E. Asymmetric dimethylarginine as a potential mediator in the association between periodontitis and cardiovascular disease: A systematic review of current evidence. *Dent J.* 2024;12(9):297. doi: 10.3390/dj12090297.
35. Shoaib M, Khaliq HMH, Baig D. Dysregulation of nitric oxide/cGMP Pathway: a pathological cascade in vascular dysfunction. *Zenodo openAIRE.* 2024. doi: 10.5281/zenodo.10643924.
36. Somani YB, Pawelczyk JA, De Souza MJ, Kris-Etherton PM, Proctor DN. Aging women and their endothelium: Probing the relative role of estrogen on vasodilator function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317(2):H395-H404. doi: 10.1152/ajpheart.00430.2018.
37. Stevens GA, Mathers CD, Beard JR. Global mortality trends and patterns in older women. *Bull World Health Organ.* 2013;91(9):630-9. doi: 10.2471/BLT.12.109710.
38. Stuenkel CA, Santen RJ. An introduction to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on treatment of symptoms of the menopause. *Post Reprod Health.* 2016;22(1):6-8. doi: 10.1177/2053369115626029.
39. Tang WH, Shrestha K, Wang Z, Troughton RW, Klein AL, Hazen SL. Diminished global arginine bioavailability as a metabolic defect in chronic systolic heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(2):87-93. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.01.001.
40. Taran O, Konkov D, Bulavenko O, Lobastova T, Malinina O, Homon N, et al. Alternative therapy of menopausal vegetative disorders in women taking the metabolic status into account. *Reprod Endocrinol.* 2023;(69):80-8. doi: 10.18370/2309-4117.2023.69.80-88.
41. Torkaman P, Meybodi AM, Kheradmand A, Eliaei S, Ardakani MT. Effect of L-arginine compared to placebo on sexual function in women with major depressive disorder: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):358. doi: 10.1186/s12888-024-05781-5.
42. Tripathi P, Misra MK, Pandey S. Role of L-arginine on dyslipidemic conditions of acute myocardial infarction patients. *Indian J Clin Biochem.* 2012;27(3):296-9. doi: 10.1007/s12291-012-0188-9.
43. Wong RHX, Evans HM, Howe PRC. Poor cerebrovascular function is an early marker of cognitive decline in healthy postmenopausal women. *Alzheimer's Dement (N Y).* 2016;2(3):162-8. doi: 10.1016/j.trci.2016.07.003.
44. Woods NF, Mitchell ES, Smith-Di Julio K. Sexual desire during the menopause transition and early postmenopause: Observations from the Seattle midlife women's health study. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(2):209-18. doi: 10.1089/jwh.2009.1388.
45. Wright VJ, Schwartzman JD, Ilinoche R, Wittstein J. The musculoskeletal syndrome of menopause. *Climacteric.* 2024;27(5):466-72. doi: 10.1080/13697137.2024.2380363.
46. Yamashita R, Ooe M, Saya Y, Sugisawa N, Murakami Y, Matsunaka H. Effect of vitamin-containing amino acid supplements on menopausal symptoms and age-related skin changes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(5):1681-92. doi: 10.1007/s13555-021-00589-7.
47. Zanko OV, Bolgova LV, Kovalenko NV, Tatarchuk TF, Yarotska NV. The role of endothelial dysfunction in the development of clinical manifestations of climacteric syndrome in premenopausal women. *Reprod Endocrinol.* 2017;(37):58-64. doi: 10.18370/2309-4117.2017.37.58-64.

Стаття надійшла до редакції 16.10.2025. – Дата першого рішення 21.10.2025. – Стаття подана до друку 24.11.2025