RS Global Journals

**Scholarly Publisher**
**RS Global Sp. z O.O.**
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

| | |
|---|---|
| **JOURNAL** | World Science |
| **p-ISSN** | 2413-1032 |
| **e-ISSN** | 2414-6404 |
| **PUBLISHER** | RS Global Sp. z O.O., Poland |

| | |
|---|---|
| **ARTICLE TITLE** | ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НОВІТНЬОГО РОСЛИННО-ВІТАМІННОГО КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЕСТРОГЕНЗАЛЕЖНИХ РОЗЛАДІВ У ГІНЕКОЛОГІЇ |
| **AUTHOR(S)** | Зайченко Г. В., Карпенко Н. О., Равшанов Т. Б. |
| **ARTICLE INFO** | Zaychenko G. V., Karpenko N. O., Ravshanov T. B. (2022) Prospects of Application of the Latest Plant-Vitamin Complex for Prevention and Treatment of Estrogen-Dependent Disorders in Gynecology. World Science. 3(75). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30042022/7800 |
| **DOI** | https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30042022/7800 |
| **RECEIVED** | 07 February 2022 |
| **ACCEPTED** | 16 March 2022 |
| **PUBLISHED** | 21 March 2022 |
| **LICENSE** | This work is licensed under a **Creative Commons Attribution 4.0 International License.** |

© The author(s) 2022. This publication is an open access article.

# ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НОВІТНЬОГО РОСЛИННО-ВІТАМІННОГО КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЕСТРОГЕНЗАЛЕЖНИХ РОЗЛАДІВ У ГІНЕКОЛОГІЇ

***Зайченко Г. В.,*** *докт. мед. наук, проф., завідувачка кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна*
***Карпенко Н. О.,*** *канд. біол. наук, завідувачка лабораторії репродуктивної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», (2006-2020 рр.), Україна*
***Равшанов Т. Б.,*** *канд. мед. наук, ТОВ «Органосін ЛТД», Україна*

**DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30042022/7800**

**ARTICLE INFO**

**Received:** 07 February 2022
**Accepted:** 16 March 2022
**Published:** 21 March 2022

**KEYWORDS**

women's health, premenstrual syndrome, menopause, combined phytovitamin preparations.

**ABSTRACT**

Possibilities and prospects of correcting women's health disorders associated with hypoestrogenic conditions of various etiologies or hormonal imbalances are considered. The causes of estrogen deficiency and features of complaints in women of different ages with an emphasis on peri- and menopause are systematized. An alternative to menopausal hormone therapy (MHT) with the use of phytovitamin preparations is considered. The relationship of hormonal metabolism with vitamin and mineral status, feasibility and benefits of complex phyto-, vitamin- and mineral preparations is shown. The therapeutic efficacy of medicinal plants that are part of the complex phytopreparation "Forevia Maxi" ("Organosyn LTD") in accordance with the symptoms of premenstrual syndrome (PMS): vasomotor (shortness of breath, hot flushes, night sweats, blood pressure fluctuations), genitals and atrophy of the vagina, itching, burning, cystalgia, urinary incontinence, dyspareunia) complications, memory and cognitive impairment, decreased sexuality, libido, sleep disorders, mood swings, anxiety, depression, aggravating psycho-emotional state, osteoporotic changes. Data from clinical trials of phytoextracts are shown, which demonstrate that the effect of the components of Forevia Maxi significantly exceeds the effect of placebo, and sometimes not less than with the use of MHT. The obvious benefits of this tool and as an adjunct to the basic therapy of PMS and hypoestrogenic conditions, characterized by ease of use, good safety profile, allows you to individualize the approach to patients, which is important in cases of medical contraindications for hormone therapy. Forevia Maxi is also the most appropriate for use with MHT, as an additional component of the correction of hypothalamic-pituitary disorders and saturation of the body with essential minerals and vitamins.

**Citation:** Zaychenko G. V., Karpenko N. O., Ravshanov T. B. (2022) Prospects of Application of the Latest Plant-Vitamin Complex for Prevention and Treatment of Estrogen-Dependent Disorders in Gynecology. *World Science.* 3(75). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30042022/7800

**Copyright:** © 2022 **Zaychenko G. V., Karpenko N. O., Ravshanov T. B.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Жіночі статеві гормони, зокрема естрогени, мають визначальну роль у функціонуванні жіночого організму. Естрогени відповідальні за всі структурні зміни тканин статевої системи, визначають ритм її функціонування, а їх дія поширюється й на інші органи, що мають естрогенові рецептори: нервову систему, шкіру та її придатки, судини, серце, уретру, сечовий міхур, кістково-хрящовий апарат, запобігають розвитку серцево-судинних захворювань [1].

Під час статевого дозрівання естрадіол (Е2) відповідає за формування організму за жіночим типом. У жінки фертильного віку синтез Е2 щільно пов'язаний з процесами репродукції, але гормональний дисбаланс естрогенів та прогестинів може супроводжується циклічним передменструальним синдромом (ПМС) з різноманітними симптомами. Цей симптом визначають як зміни настрою та фізичного стану жінки, що з'являються за два – три та більше днів до менструації, чергуються з періодами ремісії (при настанні менструації) та тривають 7 – 12 діб [2]. Велика кількість симптомів (близько 150) поділяють на нервово-психічні, вегетативно-судинні та обмінно-ендокринні. Найбільш характерними проявами є стомлюваність, відчуття набрякання та болісність грудей, здуття живота, нудота, набряки, болі у спині, збільшення маси тіла, тахікардія, порушення сну та координації, блювота та діарея, зміни смаку та апетиту. Деколи жінки відчувають головний біль, занепокоєність, дратівливість або швидкі зміни настрою, депресію. Такі ознаки ПМС відмічають від 25% до 90% жінок, а у 5%-10% його ознаки дуже яскраві та примушують звертатися до лікаря, які рекомендують уживати комбіновані оральні контрацептиви, вітамін $B_6$, кальцій та антидепресанти [3]. Визнано, що ПМС – функціональний розлад ЦНС під впливом несприятливих екзо- чи ендогенних факторів на тлі набутої або вродженої лабільності гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи [4]. Суттєву роль у виникненні ПМС має дисбаланс естрогенів та прогестерону з абсолютним або відносним переважанням естрогенів з численними наслідками для стану організму жінки, дефіцит окремих мінералів та вітамінів.

Після закінчення репродуктивного періоду природне згасання функції яєчників та гормональна перебудова (гіпоестрогенія, відносна гіперандрогенія, зміни співвідношення різних естрогенів, ЛГ, ФСГ, антимюллерового гормону, інгібіну В та ГТ-РГ) тягне за собою дегенеративні зміни у репродуктивних органах та молочних залозах, різноманітні порушення стану здоров´я. Тобто, значущим чинником гіпоестрогенії є вік жінки. Хоча частота розладів здоров´я, асоційованих з естрогеновим статусом, зростає у жінок у пре- та постменопаузальний періоди, нерідко рівень естрогенів є низьким навіть у жінок репродуктивного віку при так званій передчасній недостатності яєчників або при дії різних чинників (див. вище). Поширеність дефіциту естрогенів у жінок до сорокалітнього віку в популяції становить 0,3% - 1,4% внаслідок або первинної недостатності яєчників (нерозвинений фолікулярний шар, необернені його пошкодження, нечутливість до гонадотропних гормонів), або їх вторинної недостатності.

Ендокринологи відмічають численні фактори ризику гіпоестрогенії, які можна поділити умовно **на ендогенні**, а саме:

- фізіологічне зменшення функції яєчників у жінок після 40 років;
- затримка статевого розвитку;
- запалення та кистозне перетворення яєчників при синдромі полікистозних яєчників;
- новоутворення ендокринних залоз (яєчників, надниркових залоз, гіпоталамуса, гіпофіза) або їх функціональні порушення (недостатність яєчників, кори надниркових залоз, підвищення утворення пролактину, гіпо- або гіпертиреоз);
- значуща ниркова недостатність;
- автоімунні розлади (хвороба Аддісона), генетичні синдроми (Тернера, Прадера-Віллі, Каллмана)

та **екзогенні**, серед яких:

- надмірні фізичні навантаження та стреси або гіподинамія;
- прихильність до екстремальних дієт для схуднення та розлади харчової поведінки (анорексія) та наявність критичної маси тіла.
- застосування фармацевтичних препаратів (стероїдів, опіоідів, психотропних засобів, інгібіторів ферментів синтезу естрогенів, що використовують в онкології);хірургічні втручання на статевих залозах;
- вплив променевої та хіміотерапії.

Строкатість проявів клімактеричних змін у жінок старшого віку відбивають часову динаміку інволютивних процесів впродовж цього періоду онтогенезу [5]. На початку менопаузи відмічаються вазомоторні симптоми різного ступеня тяжкості (припливи, задуха, підвищена пітливість, зміни артеріального тиску, тахікардія, головний біль) [6], порушення сну [7]. Середня тривалість появи симптомів середнього та тяжкого ступеня становить 10,2 роки [8]. Пізніше з'являються ендокринно-обмінні (інсулінорезистентність, зміни маси тіла, цукровий діабет 2 типу) [9] та нервово-психічні порушення (когнітивні, слабкість, дратівливість та емоційна лабільність, тривожність, депресія) [10]. З часом приєднуються урогенітальні (атрофія та сухість піхви, свербіж,

печіння, цисталгія, нетримання сечі, діспареунія) та сексуальні розлади (зменшення лібідо) [11]. Вони відзначаються у 10 % жінок у періменопаузі, у 55–60 років їх частота досягає 50 %, а після 75 років практично всі жінки страждають від тих чи інших генітоуринальних розладів. Відбуваються зміни стану шкіри та її придатків (сухість шкіри, зморшки, сухість і випадіння волосся, ламкість нігтів) [12], остеопороз, серцево-судинні захворювання [13]. Тобто, з початку менопаузи жінки приєднуються до групи з широким поширенням факторів ризику, які можуть діяти з ефектом «доміно» та суттєво погіршувати якість життя.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) – найбільш ефективний засіб усунення проявів дефіциту естрогенів, але її застосування найбільш ефективне під час відкритого «терапевтичного вікна», на ранніх термінах менопаузи [14]. Поза цим періодом тривала ЗТГ багаторазово підвищує ризик серйозних ускладнень, серед яких інсульти, інфаркти, тромбози, а також пухлини статевих органів і молочної залози. Ще повідомляють про такі побічні реакції як здуття живота, масталгія, спазми, дратівливість, депресія, проривні кровотечи, відновлення менструацій [15-17]. Слід враховувати негативне ставлення багатьох жінок до гормональних лікарських засобів та прагнення до фітотерапії, як більш «м΄якого» впливу з меншим ризиком побічних ефектів. Мабуть тому частота використання жінками ЗГТ в Європі та у США варіює у межах 10%– 50% та 28%– 71%.

У сучасних умовах клінічні рекомендації, спрямовані на полегшення симптомів ПМС або гіпоестрогенних станів, стосуються дотримання здорового харчування, психо-емоційної гігієни життя та праці, збільшення фізичної активності, компенсації дефіциту статевих гормонів, вітамінів, біоелементів за допомогою лікарських засобів та дієтичних добавок. Такі заходи здатні відтермінувати появу вікових змін, практично повністю усунути або полегшити прояви менопаузи. Мабуть тому існує значна прихильність до використання альтернативних методів лікування, які жінки Європи у постменопаузальний період застосовують з такою ж частотою, як і замісну гормональну терапію [18].

Новітнім продуктом для фармацевтичного ринку України є комбінований фітовітаміний комплекс «Форевія Максі» (Organosyn LTD). Він вдало поєднує відомі екстракти лікарських рослин і мікронутрієнтів. До його складу входять у фізіологічних дозах мінерали (магній та залізо у вигляді оксидів, 100 мг та 7,5 мг) та вітаміни B1, B2 і B6, E, PP й D (у вигляді холекальциферолу). Оскільки комплекс містить фітоекстракти, вітаміни та мінерали, Форевія Максі дозволяє задовольнити майже всі потреби для підтримки і покращення фізіології жінки у стані зменшення естрогенів. Форевія Максі особливо доречна як джерело фітоекстрактів, вітамінів та мінералів при гормональному дисбалансі та його наслідках. Вживання можливе і до настання значущих змін в організмі жінки для їх попередження або суттєвого «пом'якшення».

На рисунку 1 наведено як такі компоненти препарату, як вітаміни E, B6, D та магній асоційовані з рівнем естрогенів в організмі. Зокрема, магній не тільки захищає від утворення мітогенних метаболітів E2, а його дефіцит вважають причинним чинником розвитку ПМС [19]. Серед інших наявних компонентів вітаміни групи B відіграють важливу роль у вуглеводному, білковому та жировому обміні. Вітамін B1 (тіамін) бере участь у процесах проведення нервового збудження у синапсах, захищає мембрани клітин від токсичної дії продуктів перекісного окиснення. Вітаміни B2 (рибофлавін) і B6 (піридоксин) задіяні в обміні заліза та окисно-відновних реакціях вуглеводного, білкового та жирового обмінів; каталізують процеси клітинного дихання; забезпечують гостроту зору, світловий та кольоровий зір. Вітамін PP (нікотинова кислота) сприятливо впливає на нервову та серцево-судинну системи; підтримує здоров'я шкіри, слизової оболонки кишечника та ротової порожнини; бере участь у підтримці нормального зору, покращує кровопостачання та знижує підвищений тиск. Біоелемент залізо входить до складу ферментів і білків, що необхідні для дихання, руйнування та утилізації токсинів, регуляції холестеринового обміну, перетворення калорій на енергію, підтримки стану імунної системи.

До складу Форевія Максі входять очищені екстракти відомих лікарських рослин, історія вживання яких налічує століття, а саме: екстракти вітексу звичайного (Vitex agnus castus), 75 мг; енотери дворічної (Oenothera biennis L.), 150 мг; імбиру садового (Zingiber officinale), 50 мг; вітанії снодійної (Withania somnifera), 75 мг; циміцифуги гроновидної (Cimicifuga racemosa), 25 мг; насіння фенхелю звичайного (Foeniculum vulgare), 100 мг. Такий комплекс рекомендовано застосовувати як для послаблення проявів ПМС, так і у жінок на усіх етапах настання клімаксу – пре-, пері- та постменомаузальному періодах життя, при штучному естрогенному дефіциті. Ефективність такої композиції ґрунтується на досвіді їх застосування у нетрадиційній медицині та результатах сучасних експериментальних і клінічних досліджень.

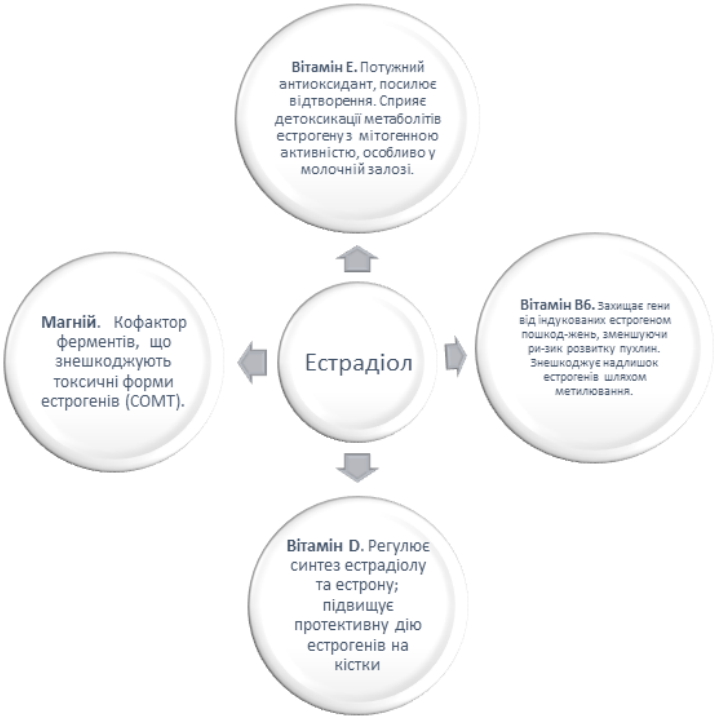


*Рис. 1. Метаболічні взаємозв'язки естрадіолу та деяких мінерально-вітамінних складових препарату «Форевія Максі»*

Існує багато повідомлень про ефективність рослинних компонентів препарату «Форевія Максі» стосовно окремих симптомів ПМС. Як показали рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані тести, екстракт вітексу ефективний для полегшення масталгії, відчуття «напруження» грудей, набряків та головного болю [20, 21]. Активність екстракту вища за дію вітаміну Е, олії енотери та піридоксину. При тестуванні ефективності препарату вітексу Femicur® (20 мг/доба) у 42% жінок через три менструальних цикли зникли симптоми ПМС, відмічена добра або дуже добра переносність засобу [20]. Аналогічні результати одержані іншими групами дослідників [22-24], особливо при легких проявах нейропсихічної форми ПМС [25]. Вважають, що цей ефект забезпечує комплекс іридоїдних глікозидів, флавоноїдів (зокрема, апігеніну, селективного до рецепторів естрогенів ERβ), алкалоїдів, дитерпеноїдів та ефірних олій, домінуючою фармакологічною дією яких є пригнічення секреції пролактину [26]. Слід відмітити, що екстракти вітексу рекомендовано Федеральним інститутом лікарських засобів та медичної продукції Німеччини, що займається експертизою лікарських засобів рослинного походження.

При ПМС застосовують олію насіння енотери, багату на гамма-лінолеву кислоту (7% – 10%) [27]. Популярна дієтична добавка з ентеролом (біологічно активна форма гамма-лінолевої кислоти) широко доступна у багатьох країнах, де користується великим попитом [28]. Кілька клінічних досліджень повідомляють про ефективність його застосування при масталгії, яка передує маніфестації ПМС [28, 29], але наголошують, що стійкий та виражений ефект встановлюється при тривалому регулярному використанні (4 – 6 міс.) [30].

Такі прояви ПМС як блювота, діарея, біль, головний біль, стомлюваність, сонливість занепокоєння, депресія полегшуються вживанням олії фенхелю завдяки впливу її ліпофільних біологічно активних речовин на рецептори гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), найважливішого гальмівного нейромедіатора ЦНС [31]. У низьких дозах (50 мг/кг або 100 мг/кг) проявляється анксіолітична дія олії, у більш високих (200 мг/кг) – седативна [32]. Проведені клінічні тести підтвердили зменшення симптомів ПМС у другому менструальному циклі при вживанні олії фенхелю (від 20 до 60 крапель 2% препарату) у порівнянні з плацебо та мефенамовою кислотою (250 мг) [33]. Дія олії фенхелю ще ефективніше зменшувало фізичні симптоми ПМС і покращувало настрій при приєднанні фізичних вправ.

Для полегшення симптомів ПМС дуже важлива достатня кількість вітамінів групи В. Показано, що у жінок з найвищим споживанням тіаміну (вітамін В1) або рибофлавіну (вітамін В2) ймовірність розвитку ПМС була на 25% та 35% нижче. Вітамін В6 зменшує психоемоційні

прояви ПМС, біль, неприємні відчуття у грудях, затримку води. Ніацин (віт. PP) та вітамін D також зменшують менструальний спастичний абдомінальний біль, сильний головний біль, інші фізичні та психологічні аспекти ПМС [34].

Дещо інший перелік скарг у жінок під час пре- та постменопаузального періоду. Найчастіше вони скаржаться на вазомоторні та генітоуринарні розлади, що відчувають до 80% жінок [2].

Натепер відомо декілька галенових препаратів, ефективних при вазомоторних симптомах менопаузи. Наприклад, препарати вітексу, який найчастіше використовується у рослинних композиціях, зменшують ступінь задухи, а через 12 місяців уживання зменшують Індекс Куппермана (опитувальник з оцінки частоти та вираженості одинадцяти вазомоторних симптомів) з вихідних 4,31 до 2,12 ($p<0,01$) [35]. Аналогічні результати подвійного сліпого та рандомізованого плацебо-контрольованого клінічних досліджень оприлюднено щодо жінок з клімактеричними розладами, зокрема з проявами тривоги та вазомоторної дисфункції [36, 37].

Олія насіння енотери – один з найпопулярніших альтернативних засобів контролю менопаузальних симптомів. Її ефективність підтверджена кількома клінічними рандомізованими плацебо контрольованими дослідженнями [38-41]. Показано не тільки позитивний вплив щодо частоти, тривалості й важкості припливів, пов'язаних з менопаузою, а й зменшення виразності та частоти епізодів нічного потіння, хоча для отримання виразного ефекту необхідно тривале використання [30, 42].

Традиційним засобом лікування менопаузальних розладів є олія фенхелю, хоча це питання потребує більш масштабних досліджень. Показано як значне зниження тяжкості симптомів (припливи, нічне потіння) після 8 тижнів вживання засобу (100 мг/день) як відносно вихідного стану, так і відносно групи плацебо (достовірне зниження оцінки шкали менопаузи MRS) [43].

Значна кількість досліджень присвячена дії екстрактів циміцифуги, фармакологічний ефект яких пов´язаний з впливом на гіпоталамо-гіпофізарну вісь, що призводить до зменшення продукування ЛГ (лютеінізуючий гормон) не впливаючи на рівень ФСГ (фолікуло-стимулюючий гормон) і рецептори естрогенів [44]. Деякі автори не знаходили різниці між дією екстракту циміцифуги та плацебо, і цей факт пояснюють значною відповіддю жінок на ефект плацебо [45]. Але результати понад тридцяти клінічних досліджень підтверджують надійну ефективність та безпечність лікарських засобів на основі екстрактів циміцифуги при симптомах менопаузи [46]. Відбувається значне зменшення вазомоторних ($p = 0,015$) та фізичних ($p = 0,041$) симптомів, покращення загальних показників клімактеричної шкали Гріна (GCS) та усіх балів підшкали (вазомоторні, психіатричні, фізичні та сексуальні симптоми) без будь-яких негативних наслідків через вісім тижнів терапії [35, 47].

Вітанія снодійна – офіцінальна рослина індійської аюрведичної медицини, хоча у традиційних рекомендаціях до застосування майже не йдеться про клімактеричні проблеми. Результати першого клінічного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження жінок з клімактеричними симптомами, які приймали екстракт вітанії 8 тижнів, показали зменшення частоти та інтенсивності припливів та нічного потіння [48]. Фармакологічну ефективність вітанії пов'язують з наявністю фітостероїдів – вітанолідів [49], а можливим шляхом реалізації вважають ГАМК-ергічний механізм їх дії [50].

Відмічене значне зменшення припливів (тяжкості та частоти) у жінок у постменопаузі при пероральному вживанні відомого антиоксиданту – вітаміну Е [51, 52], хоча змін інших симптомів менопаузи, сексуальності та тривожності не було.

Другими за частотою симптомами менопаузи вважають урогенітальні – сухість та атрофію піхви, свербіж, печіння, уретральний синдром, цисталгію, нетримання сечі, диспареунію, хоча лише декілька досліджень розглядають це питання. Серед обмеженого кола лікарських рослин – ромашка, солодка, фенхель, пуерарія (Pueraria mirifica), насіння льону, циміцифуга та червона конюшина, тобто, рослини, багаті на фітоестрогени [44, 53, 54]. Стосовно фенхелю показана ефективність екстракту при місцевому застосуванні у вигляді вагінального крему. У жінок через 8 тижнів у піхві зросла кількість епітеліальних клітин (майже 7 у разів, $p <0,001$), зменшилась кількість проміжних та парабазальних клітин ($p < 0,001$) у порівнянні з контрольною групою. В усіх жінок зменшилось значення показника вагінального pH (100% проти 7,4% у контрольній групі) [44, 55]. При пероральному застосуванні екстракту фенхеля автори відмітили зменшення сечовипускання при кашлі чи чханні [56]. Стосовно циміцифуги повідомляють про її незначний естрогеноподібний вплив на піхву [57, 58].

Атрофія м'язового апарату сечостатевого тракту внаслідок зниження рівню естрогенів може сприяти розвитку неутримання сечі, хоча цей зв'язок дуже суперечливий [59, 60]. Такий симптом значною мірою знижує якість життя жінки у менопаузі, однак, практично жодна лікарська рослина не застосовується для послаблення цього симптому через низьку ефективність у порівнянні з сучасними засобами для місцевого застосування з ультрамалими дозами естрогенів [61]. Більш оптимістичні результати оцінки ефектів вагінальних супозиторіїв з вітаміном D або E. Клінічними дослідженнями показано, що вітамін D більш ефективно, ніж плацебо покращував проліферацію епітелію піхви, знижував pH та диспареунію [62]. Терапія вітаміном Е була ефективною щодо атрофії піхви у жінок у постменопаузальному періоді [63, 64].

Внаслідок атрофії вагінального епітелію з'являються біль під час статевого акту (диспареунія), знижується статевий потяг (лібідо), що, як і вазомоторні порушення знижують якість життя. За даними клінічних досліджень покращення сексуальних функцій у жінок в менопаузі відбувалося після застосування вагінального крему з екстрактом фенхелю [44] або олії енотери. В останньому випадку відмічене підвищення сексуальності (за шкалою щоденних перешкод внаслідок припливів, HFRDIS). Дані щодо циміцифуги суперечливі, бо повідомляють як про покращення сексуальної функції [47], так і про відсутність ефекту [39]. Показано, що сексуальність та статеве задоволення посилюються у здорових жінок в результаті вживання екстракту вітанії снодійної [65], але досліджень ефективності вітанії у жінок після настання менопаузи не проводилося.

Такі симптоми як погіршення когнітивних функцій (зокрема пам'яті), частіше спостерігаються на початку менопаузи та характеризуються як помірні у подальшому [10, 66]. Ефективним підходом до корекції когнітивних порушень вважають застосування екстракту імбиру. У двох рандомізованих клінічних дослідженнях жінок середнього та постменопаузального віку показано, що вживання імбиру або його стандартизованого екстракту покращує когнітивні функції (відновлення неперервності уваги, її сили, швидкості запам'ятовування та якості пам'яті) [67, 68]. Така нейропротективна дія імбиру обумовлена його високою антиоксидантною та протизапальною дією, а його активні компоненти, включаючи 6-гінгерол, 6-шогаол, 10-гінгерол, гінгердіони, імбирні діоли та парадоли діють і як нейро- та геропротектори [66].

Відомо, що під час менопаузи відмічено дефіцит в організмі жінок вітамінів B12 та B6, які відіграють важливу роль у підтримці функцій нервової системи, що погіршується [69], і це має відношення до порушень когнітивних функцій у жінок [70-72]. Тому цілком обґрунтовано введення вітамінів групи В до складу препарату. Слід також враховувати, що прояви когнітивних порушень може посилювати дефіцит заліза, який нерідко зустрічається у жінок після 40 років [73].

Дуже часто у пері- та постменопаузальний період жінки страждають від порушень сну, змін настрою, тривоги, депресії, які обтяжують психо-емоційний стан, зменшують працездатність та погіршують якість життя [10]. Такі симптоми здатні полегшити рослинні біологічно активні речовини, серед яких можна відмітити, зокрема, сполуки вітексу, які посилюючи вивільнення мелатоніну, природного снодійного, покращує якість сну [35], олію фенхелю, що зменшує симптоми безсоння у жінок у менопаузальному періоді після 8 тижнів уживання та чинить заспокійливу дію [33, 74], циміцифугу, стосовно якої у клінічних рандомізованих, контрольованих подвійних сліпих дослідженнях показано зменшення тривалості пробуджень після початку сну (P = 0,009) та підвищення ефективності сну (P = 0,01) [44]. У жінок з клімактеричними симптомами якість сну також покращувалась після уживання 600 мг екстракту вітанії [48]. При цьому нормалізувалася концентрація Е2, знижувалась – ЛГ і ФСГ без змін вмісту тестостерону.

З віком відмічається зменшення щільності кісткової тканини внаслідок втрати кальцію [75]. Натепер дані експериментальних досліджень свідчать про захисну дію ізопропанольного екстракту циміцифуги, який збільшує продукування остеопротегерину, інгібує диференціацію остеокластів та посилює функції остеобластів. У жінок, що вживали такий екстракт циміцифуги у період менопаузи, знижувався показник кісткової реабсорбції N-телопептид колагену типу I (NTx) та зростав рівень лужної фосфатази [57]. Перспективним є імбир, бо виявлено у щурів з моделлю остеопорозу, які отримували екстракт імбиру, зменшення порушень трабекулярної мікроархітектури, що дозволяє розглядати рослину як альтернативний засіб для лікування важких наслідків остеопенії. Втім, це потребує подальших досліджень [77]. Прискорена демінералізація кісток під час менопаузи частково обумовлена недостатністю вітамінів D, B6 [77] та B2 [78], тому уживання цих вітамінів можна розглядати як профілактику остеопорозу [79]. Показано, що

позитивно на щільність кісток впливає уживання вітаміну Е, препаратів кальцію та вітаміну D. Крім того, вживання вітаміну D у цілому підвищує якість життя [80].

У таблиці 1 підсумовані результати фармакологічної активності стосовно симптомів ПМС або пері- та менопаузального періоду лікарських рослин, які входять до складу засобу Форевія Максі.

Таблиця 1. Дія екстрактів лікарських рослин та інших компонентів фітовітамінного комплексу Форевія Максі на прояви гормонального дисбалансу в різні періоди життя жінки

| **Стан** | **Прояви** | **Фітоекстракти або олії** | **Мінерали** | **Вітаміни** |
|---|---|---|---|---|
| Передчасна гіпоестрогенія<br><br>Періменопауза<br><br>Менопауза, | Вазомоторні симптоми (задуха, припливи жару, пітливість, коливання артеріального тиску) | Вітанія<br>Вітекс<br>Енотера<br>Фенхель<br>Циміцифуга | | Віт. Е |
| | Зміни стану шкіри та волосся | Імбир Циміцифуга | Fe | Віт. D<br>Віт. Е<br>Віт. В2<br>Віт. В6 |
| | Урогенітальні симптоми (сухість та атрофія піхви, свербіж, печіння, цисталгія, нетримання сечі, диспареунія) | Вітанія<br>Енотера<br>Фенхель<br>Циміцифуга | Fe | Віт. D |
| | Зменшення тонусу матки та піхви, атрофія піхви | Вітанія<br>Циміцифуга | Mg | Віт. Е<br>Віт. D |
| | Втомлюваність та зменшення м’язової сили | Вітанія<br>Циміцифуга | Fe | |
| | Швидкі та часті зміни настрою, занепокоєність, дратівливість, депресія | Вітекс<br>Фенхель<br>Циміцифуга | | Віт. D |
| | Зменшення сексуальності, лібідо | Вітанія<br>Енотера<br>Циміцифуга | | |
| | Когнитивні симптоми проблеми з пам´яттю, увагою, концентрацією | Вітанія<br>Імбир | Fe | Віт. В2<br>Віт. В6 |
| | Порушення сну | Вітанія<br>Вітекс<br>Циміцифуга | | |
| | Остеопоротичні зміни кісткової тканини | Імбир Циміцифуга | | Віт. D<br>Віт. Е<br>Віт. В2<br>Віт. В6 |
| | Залізодефіцитна анемія | | Fe | |
| Зменшення фертильності<br><br>Перед-менструальний синдром | Покращення функціонування яєчників | Вітекс<br>Енотера<br>Циміцифуга | Fe | Віт. Е |
| | Деактивація мітогенних метаболітів естрогенів | | Mg, | Віт. Е<br>Віт. В6 |
| | Попередження розвитку або послаблення ПМС | Вітекс | Mg | Віт. В1<br>Віт. В2 |
| | Покращення стану ендометрію матки | Вітекс<br>Енотера<br>Циміцифуга, | Mg | Віт. Е |
| | Масталгія, відчуття «набухання» грудей, набряки, головний біль | Вітекс<br>Енотера Фенхель, | | Віт. Е<br>Віт. В6<br>Віт. D |
| | Блювота, діарея, головний біль, стомлюваність та сонливість. Біль у животі, занепокоєність, дратівливість, депресія | Вітекс<br>Фенхель<br>Циміцифуга | | Віт. В6<br>Віт. D<br>Віт. РР |

Щодо заліза у формі оксиду, що також входить до складу препарату, то воно не тільки підтримує стан імунної системи, а й задіяно у процесах кровоутворення, входить до будови ферментів та білків, необхідних для дихання та синтезу макроергів, руйнування та утилізації токсинів, холестеринового обміну.

Крім сприятливого профілю безпеки та можливості застосування у осіб, яким протипоказана гормональна терапія [46, 81], експериментальними та клінічними дослідженнями показана фармакологічна активність і ряд позитивних супутніх метаболічних ефектів, зокрема, вплив на симптоми, що знижують якість життя жінки у клімактеричному періоді. Імбир (1 г на день) у пацієнтів з гіпертонією та ішемічною хворобою серця суттєво зменшує артеріальний тиск, впливаючи на активність АПФ (ангіотензинперетворюючий фермент) та пригнічуючи перекісне окиснення ліпідів у серці [66]. Завдяки антиоксидантній та протизапальній активності він також проявляє нейрозахисну, протипухлинну та геропротективну дію. Екстракти вітанії показали нейротропну активність на кількох моделях нейродегенеративних захворювань [82]. Олі енотери за рахунок антиоксидантної та протизапальної активності зменшу ожиріння у лабораторних тварин [83]. Знеболювальна, спазмолітична активність фенхелю практично дорівню дії синтетичних нестероїдних протизапальних засобів [33]. Олія енотери та екстракт імбиру мають потенційну протипухлинну активність та здатні підвищити ефект хіміотерапевтичнихзасобів [29, 66].

Таким чином, наведений огляд клінічних контрольованих досліджень ефективності рослинних екстрактів свідчить, що ефект біологічно активних речовин, що входять до складу нового засобу «Форевія Максі», здатні перевершувати ефект плацебо, а потенційна фармакологічна дія може бути не меншою, ніж у групах МГТ. До того ж показання для застосування такого засобу може бути більш широкими, ніж просто менопаузальна терапія, зокрема це стосується корекції когнітивних розладів та проявів депресії [10, 84, 85]. Тобто, мультикомпонентний продукт «Форевія Максі» може бути корисним як можлива альтернатива МГТ або доповнення до основної терапії гіпоестрогенних станів як у пери-, пост- та менопаузі, так і у репродуктивному періоді. Це унікальний комплекс фітоекстрактів і мікронутриєнтів, що необхідні для підтримки організму жінки при зміні гормонального фону та його наслідках (психо-емоційні прояви, зниження лібідо, зменшення фертильності, припливи, зміна маси тіла, погіршення стану шкіри, волосся та кісток, під час підвищеної потреби у мінералах та вітамінах). До його переваг можна віднести здатність комплексно та персоніфіковано впливати на дисгормональні прояви, можливість охвату кількох симптомів одночасно, зручність застосування (одна капсула на добу), сприятливий профіль безпеки, особливо у випадках наявності медичних протипоказань для гормональної терапії.

## ЛІТЕРАТУРА


1. Зайченко Г. В., Сініцина О. С., Карпенко Н. О. та ін. Розлади жіночого здоров'я внаслідок вікового дефіциту естрогенів та їх корекція (огляд літератури). Журнал Національної академії медичних наук України. 2019. Т 25. № 2. С. 211-222.
2. Артымук Н. В., Марочко К. В., Марочко Т. Ю., Тачкова О. А. Современные представления о предменструальном синдроме. Обзор литературы. Мать и дитя в Кузбассе. 2021. Т. 84. №1. С. 32-38. doi: 10.24411/2686-7338-2021-10003.
3. Bäckström T., Andreen L., Birzniece V. et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. CNS Drugs. 2003. Vol. 17. № 5. С. 325-342. https://doi.org/10.2165/00023210-200317050-00003.
4. Наказ № 676 МОЗ України від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»
5. Schnatz P.F., Banever A.E., Greene J.F., O'Sullivan D.M. Menopausal symptoms in clinical population: a pilot study. Menopause. 2005. Vol. 12. № 5. P. 623–629. DOI: 10.1097/01.GME.0000156347.54144.AC.
6. Stuenkel C. A. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. Maturitas. 2021. Vol. 143. P. 36-40. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.005
7. Schaedel Z. et al. Management of sleep disorders in the menopausal transition. Post Reproductive Health. 2021. Vol. 27. № 4. P. 209-214 https://doi.org/10.1177/20533691211039151
8. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. et al. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. Obstetrics and gynecology. 2011. Vol.117. № 5. P. 1095-1104. doi: 10.1097/AOG.0b013e318214f0de. PMID: 21508748; PMCID: PMC3085137.2011;117:1095–1104.
9. Sriram U. Applying a Women's Health Lens to Endocrine and Metabolic Disorders. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2021. Vol. 25. № 3. P. 171 -175. doi: 10.4103/2230-8210.328899
10. Shea A. K. et al. Guideline No. 422c: Menopause: Mood, Sleep, and Cognition. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2021. P. 1316-1323.e1. https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.08.009
11. Siregar M. F. G. et al. Literature Review: Menopause and Sexual Disorders. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021. Vol. 9. № T3. P. 298-304. https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6345.
12. Reus T. L. et al. Revisiting the effects of menopause on the skin: functional changes, clinical studies, in vitro models and therapeutic alternatives. Mechanisms of ageing and development. 2020. Vol.185. P 111193. https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.111193.
13. Maas A. H. E. M. et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. European Heart Journal. 2021.Vol. 42. № 10. P. 967-984. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044.

14. Hodis H. N., Mack W. J. A "window of opportunity:" the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age-and time-dependent. Brain research. 2011. Vol. 1379. P. 244-252. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.076.
15. Clarkson T. B., Meléndez G. C., Appt S. E. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. Menopause. 2013. Vol. 20. № 3. P. 342-353. doi: 10.1097/GME.0b013e3182843aad.
16. Vickers M. R. et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ. 2007. Vol.335. №7613. P.239. doi: 10.1136/bmj.39266.425069.AD.
17. Эседова А. Э., Уруджева Н. Г., Ильина И. Ю. Менопаузальный метаболический синдром и риски назначения менопаузальной гормональной терапии. Пути решения. РМЖ. Мать и дитя. 2020. Т.3. №4. С.260-266. DOI: 10.32364/2618-8430- 2020-3-4-260-266.
18. Hernández Mesa N., Anías Calderón J. Estrés. Salvia officinalis, fitoestrógeno natural para mejorar síntomas de la menopausia. Rev Cubana Med Gen Integr. 2006. Vol. 8. № 3. P. 261-70.
19. Fathizadeh N., Ebrahimi E., Valiani M. et al. Evaluating the effect of magnesium and magnesium plus vitamin B6 supplement on the severity of premenstrual syndrome. Iran J Nurs Midwifery Res. 2010. Vol.15. P.401–405. PMID: 22069417.
20. Herbal products: toxicology and clinical pharmacology. Tracy T. S., & Kingston R. L. (Eds.). Springer Science & Business Media. 2007. P. 245-259.
21. Salehi A., Momeni H., Kerami A., Naeimi N. Effect of Evening Primrose, Vitex agnus and vitamin E on premenstrual syndrome. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2015. Vol. 16. № 4. P.1-6.
22. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with Vitex agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ. 2001. Vol.322. P.134–137. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.322.7279.134.
23. Lauritzen C., Reuter H.D., Repges R. et al. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus-castus. Controlled, double-blind study versus pyridoxine. Phytomedicine. 1997. №4. P.183–189. https://doi.org/10.1016/S0944-7113(97)80066-9.
24. Berger D. et al. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). Archives of gynecology and obstetrics. 2000. Vol.264. №3. P.150-153. https://doi.org/10.1007/s004040000123.
25. Татарчук Т. Ф., Захаренко Н. Ф., Маноляк І. П. Передменструальний синдром. Патогенетичні аспекти лікування. Reproductive Endocrinology. 2018. 43. С.50-54. DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.43.50-54
26. Chen S. N., Friesen J. B., Webster D. et al. Phytoconstituents from Vitex agnus-castus fruits. Fitoterapia. 2011. Vol. 82. № 4. P. 528-533. doi: 10.1016/j.fitote.2010.12.003.
27. Barrett M. The handbook of clinically tested herbal remedies. Birmingham (NY): The Haworth Herbal Press®, 2004.
28. Thakur U., Dutt B., Sharma S. S. et al. Evening Primrose (Oenothera biennis L.): Morphology and Reproductive Biology. Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci. 2019. Vol.10. №8(10). P.1400-1409. DOI: https://doi.org/10.20546/ijcmas.2019.810.164.
29. Asghari R. Effects of planting beds, nutrient treatment and drought stress on biochemical properties and vegetative traits of common evening primrose ('Oenothera biennis' L.) seeds. Australian Journal of Crop Science. 2019. Vol. 13. № 5. doi: 10.21475/ajcs.19.13.05.p1491.
30. Mahboubi M. Evening primrose (Oenothera biennis) oil in management of female ailments. Journal of menopausal medicine. 2019. Vol. 25. № 2. P. 74-82. doi: 10.6118/jmm.18190.
31. Pourabbas S., Kesmati M., Rasekh A. Study of the 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. Vol. 15. P. 134–143. URL: http://ppj.phypha.ir/article-1-664-en.html
32. 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. Vol.14. P.310. doi: 10.1186/1472-6882-14-310.
33. Mahboubi M. Foeniculum vulgare as valuable plant in management of women's health. Journal of menopausal medicine. 2019. Vol. 25. № 1. P. 1-14. https://doi.org/10.6118/jmm.2019.25.1.1
34. Bahrami A., Avan A., Sadeghnia H.R., et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. Gynecol Endocrinol. 2018. Vol. 34. № 8. P. 659-663. doi: 10.1080/09513590.2017.1423466. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29447494.
35. Martínez, Y. U., Cadalso A. E. R., Muñoz R. D. C. R. et al. Application of Medicinal Plants on Menopause Symptoms. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2021. №9. P.245-255. DOI:10.17265/2328-2150/2021.07.002.
36. Abbaspoor Z., Hajikhani N. A., Afshari P. Effect of Vitex agnus-castus on menopausal early symptoms in postmenopausal women: a randomized, double blind, placebo–controlled study. Journal of Advances in Medicine and Medical Research. 2011. Vol. 1. № 3. P. 132–140. DOI: 10.9734/BJMMR/2011/163.
37. Naseri R., Farnia V., Yazdchi K. et al. Comparison of vitex agnus-castus extracts with placebo in reducing menopausal symptoms: a randomized double-blind study. Korean Journal of Family Medicine. 2019. Vol. 40. № 6. P. 362. doi: 10.4082/kjfm.18.0067.
38. Kazemi F. et al. The Effect of Evening Primrose Oil Capsule on Hot Flashes and Night Sweats in Postmenopausal Women: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. Journal of Menopausal Medicine. 2021. Vol. 27. № 1. P. 8 - 14. doi: 10.6118/jmm.20033.

39. Farzaneh F., Fatehi S., Sohrabi M.R., Alizadeh K. The effect of oral evening primrose oil on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet. 2013. Vol. 288. P. 1075–1079. https://doi.org/10.1007/s00404-013-2852-6.
40. Motaghi Dastenaie B., Safdari F., Raisi Z., Karimian Z. The effect of evening primrose plant on physical symptoms of menopause. JBUMS. 2017. Vol. 19. № 2. P. 34–40. URL: http://jbums.org/article-1-6583-en.html.
41. Mehrpooya M., Rabiee S., Larki-Harchegani A. et al. A comparative study on the effect of "black cohosh" and "evening primrose oil" on menopausal hot flashes. J Educ Health Promot. 2018. Vol. 7. P. 36. doi: 10.4103/jehp.jehp_81_17.
42. Yousefi Z., Abdollahpour N., Ghazanfarpour M. et al. Impacts of herbal medicines on hot flash: a systematic review. J Med Plants. 2016. Vol. 15. P. 40–46.
43. Rahimikian F., Rahimi R., Golzareh P. et al. Effect of Foeniculum vulgare Mill. (fennel) on menopausal symptoms in postmenopausal women. Menopause.2017. Vol. 24. № 9. P. 1017–1021. doi: 10.1097/gme.0000000000000881.
44. Kargozar R., Azizi H., Salari R. A. review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. Electronic physician. 2017. Vol. 9. № 11. P. 5826 -5833. doi: 10.19082/5826.
45. Tanmahasamut P., Vichinsartvichai P., Rattanachaiyanont M. et al. Cimicifuga racemosa extract for relieving menopausal symptoms: a randomized controlled trial. Climacteric. 2015. Vol. 18. № 1. P. 79-85. doi: 10.3109/13697137.2014.933410.
46. Henneicke-von Zepelin H. H. 60 years of Cimicifuga racemosa medicinal products. Wiener medizinische wochenschrift. 2017. Vol. 167. № 7-8. P. 147-159. doi: 10.1007/s10354-016-0537-z.
47. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Shahnazi M., Nahaee J., Bayatipayan S. Efficacy of black cohosh (Cimicifuga racemosa L.) in treating early symptoms of menopause: a randomized clinical trial. Chinese medicine. 2013. Vol. 8. № 1. P 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-8-20.
48. Gopal S., Ajgaonkar A., Kanchi P. 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. Vol. 47. № 12. P. 4414-4425. doi: 10.1111/jog.15030.
49. Міщенко В. А. Представники родини Solanaceae (пасльонові) як перспективні рослини для створення оригінальних лікарських засобів рослинного походження. Зб. наук. спраць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014. Т. 23. № 4. P. 336-340.
50. Kulkarni S. K. Akula K. K., Dhir A. Effect of Withania somnifera Dunal root extract against pentylenetetrazol seizure threshold in mice: Possible involvement of GABAergic system. Indian J. Exp. Biol. 2008. Vol. 46. № 6. P. 465 – 469.
51. Ziaei S., Kazemnejad A., Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. Gynecol Obstet Invest. 2007. Vol. 64. № 4. P. 204-207. doi: 10.1159/000106491.
52. Ataei-Almanghadim K., Farshbaf-Khalili A., Ostadrahimi A.R. et al. The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind randomised controlled trial. Complement Ther Med. 2020. Vol. 48. P. 102267. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102267.
53. Asgharpoor M. et al. Medicinal Plants Used in Treatment of Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2021. Vol. 30. №. 194. P. 140-155. (персидска мова, анотація).
54. Rashidi Fakari F., Simbar M., Nasab M.B. et al., A Review of Pharmacological Treatments for Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women in Iran. J Menopausal Med. 2020. Vol. 26. № 2. P. 104-111. doi: 10.6118/jmm.19021.
55. Yaralizadeh M., Abedi P., Naja, S., et al. Effect of Foeniculum vulgare (fennel) vaginal cream on vaginal atrophy in postmenopausal women: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Maturitas. 2016. Vol. 84. P. 75-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.11.005.
56. Ghazanfarpour M., Shokrollahi P., Khadivzadeh T. et al. Effect of Foeniculum vulgare (fennel) on vaginal atrophy in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Post Reprod Health. 2017. Vol. 23. P. 171–176. https://doi.org/10.1177/2053369117733629.
57. Wuttke W., Gorkow C., Seidlová-Wuttke D. Effects of black cohosh (Cimicifuga racemosa) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. Menopause. 2006. Vol.13. №2. P.185-196. doi: 10.1097/01.gme.0000174470.44822.57.
58. Reed S.D., Newton K.M., LaCroix A.Z. et al. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. Menopause. 2007. Vol. 15. № 1. P. 51-58. PMID: 18257142.
59. Chen Y.-C., Chen G. D., Hu S. W. et al. Is the Occurrence of Storage and Voiding Dysfunction Affected by Menopausal Transition or associated with the Normal Aging Process? Menopause. Vol. 10. № 3. P. 203-208. DOI:10.1097/00042192-200310030-00005.
60. Holte A. Influences of Natural Menopause on Health Complaints: A Prospective Study of Healthy Norwegian Women. Maturitas. 1992. Vol. 14. № 2. P. 127-141. doi: 10.1016/0378-5122(92)90005-o.
61. Safary M., Hakimi S., Mobaraki-Asl N. et al. Comparison of the Effects of Fenugreek Vaginal Cream and Ultra Low-Dose Estrogen on Atrophic Vaginitis. Curr Drug Deliv. 2020. Vol. 17. № 9. P. 815-822. doi: 10.2174/1567201817666200708112655.
62. Rad P., Tadayon M., Abbaspour M. The effect of vitamin D on vaginal atrophy in postmenopausal women. Iran J Nurs Midwifery Res. 2015. Vol. 20. № 2. P. 211–215. PMC4387645.

63. Parnan Emamverdikhan A., Golmakani N., Tabassi S. A. et al. A survey of the therapeutic effects of Vitamin E suppositories on vaginal atrophy in postmenopausal women. Iran J Nurs Midwifery Res. 2016. Vol. 21. P. 475–481. doi: 10.4103/1735-9066.193393.
64. Ziagham S., Abbaspoor Z., Safyari S., Rad P. Effect of vitamin E vaginal suppository on atrophic vaginitis among postmenopausal women. Jundishapur J Chronic Dis Care. 2013. Vol. 2. № 4. P. 11–19.
65. 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.
66. Mohd Sahardi N.F.N., Makpol S. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) in the Prevention of Ageing and Degenerative Diseases: Review of Current Evidence. Evid Based Complement Alternat Med. 2019. Vol. 20. 2019:5054395. doi: 10.1155/2019/5054395.
67. Saenghong N., Wattanathorn J., Muchimapura S. et al. Zingiber officinale Improves Cognitive Function of the Middle-Aged Healthy Women. Evid Based Complement Alternat Med. 2012. 2012:383062. doi: 10.1155/2012/383062.
68. Saenghong N., Wattanathorn J., Tong-Un T. Ginger Supplementation Enhances Working Memory of the Post-Menopause Women. Am J App Sci. 2011. Vol. 8, № 12. P. 1241–1248. DOI:10.3844/ajassp.2011.1241.1248
69. Canadian Consensus on Female Nutrition: Adolescence, Reproduction, Menopause, and Beyond. Nutrition Working Group., O'Connor DL, Blake J, Bell R, et al. J Obstet Gynaecol Can. 2016. Vol. 6. № 38. P. 508-554.e18. doi: 10.1016/j.jogc.2016.01.001.
70. Moorthy D., Peter I., Scott T.M. et al. Status of vitamins B-12 and B-6 but not of folate, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism are associated with impaired cognition and depression in adults. Am J Nutr. 2012. Vol. 142. № 8. P. 1554-1560. doi: 10.3945/jn.112.161828.
71. Morris M. S., Selhub J., Jacques P.F. Vitamin B-12 and folate status in relation to decline in scores on the mini-mental state examination in the Framingham heart study. Am Geriatr Soc. 2012. Vol.60. №8. P.1457-1464. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04076.x.
72. Kado D. M., Karlamangla A. S., Huang M. H. et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. Am J Med. 2005. Vol. 118. № 2. P. 161-167. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.08.019.
73. Гусева С.А. Женщины 40-55 лет и железодефицитная анемия: особенности течения, диагностики и лечения. Health-ua.com. Спеціалізований медичний портал. 2017. Т 417. № 20.
74. Ghazanfarpour M., Mohammadzadeh F., Shokrollahi P. et al. Effect of Foeniculum vulgare (fennel) on symptoms of depression and anxiety in postmenopausal women: a double-blind randomised controlled trial. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2018. Vol. 38. № 1. P. 121-126. doi: 10.1080/01443615.2017.1342229.
75. Beyene Y., Martin M. Menopausal Experiences and Bone Density of Mayan Women in Yucatan, Mexico. Am J Hum Biol. 2001. Vol. 13. № 4. P. 505-511. doi: 10.1002/ajhb.1082.
76. Zammel N., Amri N., Chaabane R. et al. Proficiencies of Zingiber officinale against spine curve and vertebral damage induced by corticosteroid therapy associated with gonadal hormone deficiency in a rat model of osteoporosis. Biomed Pharmacother. 2018. Vol. 10. P. 1429-1435. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.159.
77. McLean R. R., Jacques P. F., Selhub J. et al. Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Vol. 93. № 6. P. 2206-2212. doi: 10.1210/jc.2007-2710.
78. Yazdanpanah N., Zillikens M. C., Rivadeneira F. et al. Effect of dietary B vitamins on BMD and risk of fracture in elderly men and women: the Rotterdam study. Bone. 2007. Vol.41. №6. P.987-994. doi: 10.1016/j.bone.2007.08.021.
79. Ortega Anta R. M. et al. Ingesta de calcio y vitamina D en una muestra representativa de mujeres españolas: problemática específica en menopausia. Nutrición Hospitalaria. 2013. Vol. 28. № 4. P. 306-313. DOI: 10.3305 / nh.2013.28.2.6286.
80. Manoy P., Yuktanandana P., Tanavalee A. et al. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. Nutrients. 2017. Vol. 9. № 8. P. 799. doi: 10.3390/nu9080799.
81. Kargozar R., Azizi H., Salari R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. Electronic physician. 2017. Vol. 9. № 11. P. 5826 – 5833. doi: 10.19082/5826
82. Dutta K., Patel P., Julien J. P. Protective effects of Withania somnifera extract in SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Experimental neurology. 2018. Vol. 309. P. 193-204. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.08.008.
83. Kwak C. S., Kim M. J., Kim S. G. Antioxidant and antiobesity activities of oral treatment with ethanol extract from sprout of evening primrose (Oenothera laciniata) in high fat diet-induced obese mice. Journal of Nutrition and Health. 2019. Vol. 52. № 6. P. 529-539. https://doi.org/10.4163/jnh.2019.52.6.529.
84. Перспективы применения лекарственных средств на основе экстракта плодов Витекса священного для коррекции симптомов гормонального дисбаланса у женщин / Зайченко А.В., Процька В.В., Журавель И.А., Кисличенко В.С., Ходаковская О.В. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа, 2021. Т 11. № 6. С. 806-819.
85. Frigo M. et al. Effects of a Cereal Bar with a Combination of Phytoestrogens on the Climacteric Symptoms: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. Journal of the American College of Nutrition. 2021. P. 1-8. doi: 10.1080/07315724.2021.1884143.