

Биологически активные добавки при стресс-зависимых нарушениях менструального цикла

И.В. Кузнецова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

Т.В. Кочемасова, Tatkoc@mail.ru

¹ ООО «Витбиомед+»; 109544, Россия, Москва, ул. Новорогожская, д. 8

Резюме

Стресс-зависимые нарушения менструального цикла (НМЦ) являются распространенной причиной обращения за гинекологической помощью. Будучи функциональными по своему происхождению, они требуют не столько гормонального вмешательства, сколько восстановления адаптационного резерва, по крайней мере, на первом этапе лечения. Как устойчивость к действию стрессоров, так и предрасположенность к формированию стресс-зависимых нарушений определяются генетическими и модифицируемыми факторами, а среди последних большое значение имеет нутритивный статус организма. С целью его коррекции широко используются витамины, минералы и растительные экстракты, обладающие антиоксидантными и регулируемыми нейроэндокринным стрессовым ответ свойствами. Комплексы таких веществ могут применяться в соответствии с физиологическими потребностями фолликулярной/пролиферативной и лютеиновой/секреторной фаз менструального цикла. Биологически активные вещества, получаемые из пищи, участвуют в формировании системного нейрорегуляторного ответа и адаптации к стрессу на клеточном уровне. Их действие многогранно и разнонаправленно, в т. ч. оно значимо для нормального функционирования органов репродуктивной системы. Альтернативные или вспомогательные средства все чаще используются в терапии самых разнообразных заболеваний и патологических состояний. Краткосрочные нарушения менструального цикла по типу олигоменореи или высокая вариабельность ритма менструаций в результате действия стрессовых факторов могут компенсироваться в рамках терапевтической модификации образа жизни с помощью БАД с антиоксидантами и адаптогенными свойствами без дополнительного назначения гормональной терапии. При других нарушениях менструального цикла или эндокринных заболеваниях БАД могут применяться как вспомогательное нелекарственное средство в комплексной терапии.

Ключевые слова: менструальный цикл, стресс, гипоталамическая дисфункция, нерегулярные менструации, олигоменорея, аменорея, аномальные маточные кровотечения, витамины, растительные экстракты, биологически активные добавки к пище

Для цитирования: Кузнецова ИВ, Кочемасова ТВ. Биологически активные добавки при стресс-зависимых нарушениях менструального цикла. *Медицинский совет*. 2025;19(4):86–94. <https://doi.org/10.21518/ms2025-167>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biologically active food additives in stress-related menstrual cycle disorders

Irina V. Kuznetsova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

Tatiana V. Kochemasova, Tatkoc@mail.ru

¹ LLC Vitbiomed+; 8, Novorogorskaya St., Moscow, 109544, Russia

Abstract

Stress-related menstrual cycle disorders (MCDs) is a common reason for seeking gynecological care. Due to their functional origin, MCDs need better adaptive reserve restoration rather than hormonal intervention, at least at the first stage of treatment. Resistance against the action of stressors and predisposition to develop stress-related disorders are determined by genetic and modifiable factors, not least of which is the nutritional status of individuals. The nutritional status can be corrected by a wide use of vitamins, minerals and plant extracts with antioxidant effects and properties regulating neuroendocrine response to stress. Such nutrient substances may be administered in accordance with the physiological needs of the follicular/proliferative and luteal/secretory phases of the menstrual cycle. Biologically active food additives derived from foods contribute to the development of a systemic neurohormonal response and cell adaptation to stress. They have comprehensive and multidirectional effects, which are important for the proper functioning of the reproductive system. Alternative or supplemental products are increasingly used in the therapy of any and all diseases and pathological conditions. Short-term menstrual cycle disorders such as oligomenorrhea or high variability in cycle length due to stress factors can be resolved in the context of therapeutic lifestyle modification using biologically active food additives with antioxidants and adaptogenic effects without additional prescription of hormone therapy. Biologically active food additives can be used as supplemental non-medicinal products as part of complex therapy in other menstrual cycle disorders or endocrine diseases.

Keywords: menstrual cycle, stress, hypothalamic dysfunction, irregular menstruation, oligomenorrhea, amenorrhea, abnormal uterine bleeding, vitamins, plant extracts, biologically active food additives

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные нарушения менструального цикла (НМЦ), не имеющие отчетливого органического субстрата и возникающие в ответ на стрессовую нагрузку, представляют собой распространенную причину обращения за гинекологической помощью, особенно среди молодых женщин [1]. Эти расстройства обычно связаны с ановуляцией и клинически могут проявляться нерегулярным (вариабельным) ритмом менструаций, аномальными маточными кровотечениями (АМК), олигоменореей или аменореей. Как самостоятельные диагнозы, перечисленные категории могут использоваться только после исключения структурных причин нарушений овуляции, включая эндокринные гинекологические и негинекологические заболевания. Разнообразные формы стресс-зависимых НМЦ подразделяются на функциональную гипоталамическую аменорею (ФГА), нормогонадотропную гипоталамическую дисфункцию и эпизоды сиюминутных расстройств, таких как острое АМК или спорадическая задержка менструации. Возможно также возникновение нарушений, ассоциированных с регулярным менструальным циклом, среди которых обильные менструальные кровотечения, дисменорея, циклическая масталгия и предменструальный синдром (ПМС).

Функциональные НМЦ развиваются в результате действия психологического, физического и/или метаболического дистресса, который сопровождается избыточной активностью стрессовой системы или недостаточным потенциалом стресс-лимитирующего нейроэндокринного ответа. Изменение баланса гипоталамо-гипофизарных гормонов нарушает циклическую деятельность эндокринной репродуктивной оси [2], которая может спонтанно вернуться к нормальному статусу при устранении стрессового фактора или переходе в аллостатическое состояние. В свою очередь, длительное функционирование организма в условиях аллостаза может стать основой для развития хронических заболеваний, связанных со стойким гормональным дисбалансом или структурной патологией репродуктивной системы, поэтому игнорировать стресс-зависимые НМЦ нельзя.

Клинический паттерн функциональных НМЦ варьирует от регулярного менструального цикла с нарушением овуляции до длительной аменореи. Нейроэндокринной основой НМЦ является изменение характера секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (гонадолиберин, ГнРГ), которое формирует функциональную гипоталамическую аменорею (ФГА) или нормогонадотропную гипоталамическую дисфункцию, в ряде случаев также манифестирующую аменореей (НГА). Клиническая практика чаще предоставляет нарушения овуляции, связанные с гипоталамической дисфункцией. Происхождение НМЦ у молодых женщин, разумеется, может носить и «органический» характер, поэтому функциональная природа расстройства

в индивидуальных случаях устанавливается после исключения других возможных причин.

По причине своего гипоталамического происхождения функциональные НМЦ часто сопровождаются психическими, поведенческими и психосоматическими симптомами, снижающими качество жизни [3], также требующими клинической оценки и лечения. Маркером дистресса обычно является тревога, но при длительном стрессовом воздействии возможно формирование депрессии [4]. Психические нарушения развиваются на фоне истощения энергетического потенциала клеточных структур центральной нервной системы (ЦНС). Обнаружено, что с развитием аффективных расстройств связана митохондриальная дисфункция, закладывающая в патогенез клинических нарушений фундаментальные процессы нарушения синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), клеточной сигнализации, дифференцировки и роста [5].

Митохондриальная дисфункция влечется в сложный патогенез комплексных нарушений здоровья у женщин, переживающих хронический стресс [6]. В митохондриях экспрессируются ферменты стероидогенеза, включая переносчики холестерина StAR (steroidogenic acute regulatory protein) и TSPO (translocator protein), CYP11A1, конвертирующий холестерин в прегненолон, который затем превращается в тестостерон, и далее – в эстрадиол под действием ароматазы или в дигидротестостерон при участии 5 α -редуктазы [7]. Процессы биосинтеза половых гормонов, таким образом, во многом зависят от деятельности митохондрий и могут нарушаться при митохондриальной дисфункции в ЦНС и периферических тканях.

ПОДДЕРЖКА СТРЕССОВОЙ АДАПТАЦИИ КАК СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Как устойчивость к действию стрессоров, так и предрасположенность к формированию стресс-зависимых нарушений определяются генетическими и модифицируемыми факторами, а среди последних большое значение имеет нутритивный статус организма [8]. Состояние высокой адаптационной способности достигается при обеспечении организма пищей, содержащей необходимый набор макро- и микронутриентов [9, 10]. Микронутриентный дефицит, таким образом, может стать самостоятельной причиной маладаптации. Высокая распространенность недостаточного потребления витаминов и минералов, повсеместно наблюдаемая в настоящее время [10, 11], увеличивает вероятность нарушений, обусловленных дистрессом.

Витамины, минералы и другие биологически активные вещества, получаемые из пищи, участвуют в формировании системного нейрогормонального ответа и адаптации к стрессу на клеточном уровне¹ [12, 13]. Их действие много-

¹ World Health Organization. Coping with stress during the 2019-nCoV outbreak. Geneva: WHO; 2020.

гранно и разнонаправленно, в т. ч. оно значимо для нормального функционирования органов репродуктивной системы. Альтернативные или вспомогательные средства все чаще используются в терапии самых разнообразных заболеваний и патологических состояний [14–18]. Недавно возникшие в ответ на высокую стрессовую нагрузку НМЦ могут полностью разрешиться без гормональной терапии, только при использовании средств, направленных на восстановление адаптационного резерва, но подбор этих средств должен быть разумным. Рассмотрим некоторые из них.

Глутаминовая кислота

Глутаминовая кислота (глутамат) – органическое соединение, входящее в состав белков всех известных живых организмов и играющее самостоятельную роль нейротрансмиттера в ЦНС вместе с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК). Нарушения в возбуждающей (глутамат) и/или тормозной (ГАМК) нейротрансмиссии и пластичности нейронов могут приводить к aberrантным функциональным связям в крупных сетях мозга. Дисфункция нейрональных сетей, связанная с изменением уровней глутамата и ГАМК, выявляется при психических заболеваниях, посттравматических состояниях и стрессогенных воздействиях как в эксперименте на животных, так и в клинических исследованиях у людей [19–21].

Глутаматергическая сеть поддерживает когнитивные функции, особенно в лимбической системе, включая формирование связей гиппокампа с лобной корой. На моделях хронического стресса у грызунов и приматов были продемонстрированы структурные изменения гиппокампа и префронтальной коры [22, 23], которые также обнаруживаются при обследовании пациентов с депрессией. Эти изменения демонстрируют необратимые последствия стресс-зависимых нарушений центральной регуляции, которых можно избежать, своевременно обращая вспять физиологические нейрохимические расстройства, обусловленные дисфункцией нейрональной системы ГАМК/глутамат, и получая клинический антидепрессивный ответ [21].

Нарушения таламо-кортикальной активности сети глутаматергических нейронов и дисфункция N-метил-D-аспартат- (NMDA) рецепторов могут влиять на деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [24, 25], что подтверждается экспериментами на грызунах и результатами клинических исследований [26, 27]. Возникновение аменореи при этом ассоциировано с альтерациями секреции кортизола [28], что предполагает участие в патофизиологическом процессе стрессового ответа и нейроэндокринной оси «кортиколиберин – адренокортикотропный гормон – надпочечники».

Исходя из взаимосвязи нейрональной сети глутамата с эндокринной репродуктивной осью, применение глутаминовой кислоты в виде биологически активной добавки (БАД) к пище можно считать обоснованным. Легкий стимулирующий и ноотропный эффект глутамата особенно актуален для пациенток, испытывающих высокую психосоциальную нагрузку, а также имеющих в клиническом портрете симптомы депрессии или снижение когнитивных способностей.

Фолиевая кислота

Фолат, водорастворимый витамин В9 – важнейший кофермент реакций переноса метильной и других групп в цикле однокарбоновых кислот [29], необходимый для кроветворения, биосинтеза нуклеотидов, репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и метаболизма аминокислот [30]. Сопутствующим эффектом адекватного метилирования в цикле однокарбоновых кислот является противодействие окислительному стрессу [31], которое достигается путем контроля уровня гомоцистеина в крови [32, 33]. Эти функции фолиевой кислоты важны для сохранения здоровья головного мозга, в т. ч. при высокой стрессовой нагрузке.

Известно, что дефицит фолиевой кислоты связан с умеренной депрессией, раздражительностью, нарушениями сна и когнитивной дисфункцией. Этот феномен помогает объяснить эффекты фолатов в ЦНС. Прежде всего, в условиях фолатной недостаточности невозможно быстрое клеточное обновление нейроглии, необходимое для ее нормальной функции. Кроме того, фолаты прямо взаимодействуют с норадренергическими ($\alpha 1$ и $\alpha 2$) и серотонинергическими (5-hydroxytryptamine – 5-HT1A и 5-HT2A/2C) рецепторами. Наконец, развивающаяся в результате дефицита витаминов группы В гипергомоцистеинемия вызывает окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию, повышая риск цереброваскулярных осложнений [34]. Избыток гомоцистеина может оказывать и прямое повреждающее действие на нервные клетки и митохондрии. При пониженной концентрации глицина гомоцистеин действует как его частичный антагонист, конкурируя за N-глутаматный рецептор, в результате чего наблюдается гиподисфункция глутаматергической трансмиссии, приводящая к описанным ранее депрессивным и когнитивным расстройствам [34].

Гипергомоцистеинемия и обусловленный ею окислительный стресс оказывают непосредственное влияние на репродуктивную ось [35]. Повышенная концентрация гомоцистеина в плазме крови ассоциировалась со сниженным уровнем общего эстрадиола в течение менструального цикла (скорректированное процентное изменение на единицу прироста гомоцистеина –2,3%), повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в перiovуляторный период (2,4%) и сниженным прогестероном в лютеиновой фазе (–6,5%). Более высокие концентрации фолатов в сыворотке крови были связаны с увеличением уровня прогестерона (скорректированное процентное изменение на единицу прироста фолатов 1,0%). Повышенные концентрации гомоцистеина, напротив, ассоциировались с 33% увеличением риска спорадической ановуляции, а соотношение «фолаты/гомоцистеин» прямо коррелировало со снижением риска ановуляции [35]. Другое проспективное исследование, включившее анализ данных 9 559 женщин, показало, что прием фолиевой кислоты ≥ 400 мкг/день связан с увеличением частоты зачатия по сравнению с более низким уровнем дотации (коэффициент фертильности 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98) или ее отсутствием (0,49; 95% ДИ 0,31–0,77) [32]. Эти данные обосновывают прием фолиевой кислоты у женщин с функциональными стресс-зависимыми НМЦ.

В женской репродукции фолиевая кислота нужна для созревания и сохранения качества ооцитов, имплантации, эмбриогенеза, плацентации, роста и развития органов плода во время беременности [36–38]. Профилактика акушерских осложнений и нежелательных перинатальных исходов требует создания депо фолатов на этапе прегравидарной подготовки и продолжения дотации витамина во время беременности [39].

Аскорбиновая кислота

Аскорбиновая кислота (витамин С) используется во многих областях медицины с профилактическими и лечебными целями [40]. В процессе стрессовой адаптации аскорбиновая кислота обслуживает секрецию кортиколиберина и тиролиберина, регулирует свертывание крови, проницаемость капилляров, ангиогенез и созревание матрикса соединительной ткани. Витамин С улучшает способность организма усваивать кальций и железо, а также связывать и выводить токсичные металлы – медь, свинец и ртуть, оказывает протективное действие по отношению к другим витаминам. Важно заметить, что при участии витамина С происходит регенерация α -токоферола, и поэтому дефицит аскорбиновой кислоты может привести к недостаточности витамина Е.

Витамин С участвует в секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ, регулируя в гонадотрофах гипофиза специальный трансмембранный канал, вместе с витамином Е защищает яичники от токсического воздействия и окислительного стресса [41]. В эксперименте витаминные-антиоксиданты восстанавливали репродуктивный цикл на моделях индуцированного синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) с несколько большей эффективностью витамина С [42], повышали общую антиоксидантную способность и снижали уровень малондиальдегида. Антиоксидантное действие было связано с экспрессией матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и гемоксигеназы-1.

Множественные положительные эффекты аскорбиновой кислоты позволяют назначать ее женщинам с компрометированным антиоксидантным статусом, особенно при метаболических заболеваниях, сниженном иммунитете и для профилактики последствий окислительного стресса во время использования гормональных препаратов на основе половых стероидов [43]. Применение аскорбиновой кислоты у женщин с нарушениями менструального цикла обусловлено как ее участием в процессе стрессовой адаптации, так и способностью поддерживать другие витамины и минералы.

Витамин Е

Витамин Е (токоферол) – незаменимый липофильный антиоксидант, обладающий и потенциальными нейротекторными свойствами [44–46]. Название «токоферол» объединяет несколько ненасыщенных спиртов (α -, β -, γ - и δ -токоферол и α -, β -, γ - и δ -токотриенолы), из которых наиболее активным является α -токоферол. В клетках животных α -токоферол присутствует в составе всех биологических мембран, где, имея высокое сродство к липидным пероксидам, обеспечивает химическую стойкость

фосфолипидов перед свободнорадикальным окислением, стабилизирует и сохраняет клеточные мембраны.

Основной задачей витамина Е является укрепление антиоксидантной системы и защита от окислительного стресса. Выполняя свои жизненно важные функции, токоферол способствует оптимальному развитию эмбриона, стимулирует рост клеток мозга, усиливает когнитивные способности и защищает от пагубного повреждения свободными радикалами [47]. В серии исследований было показано критическое значение α -токоферола для поддержания здоровья репродуктивной системы и адекватной функции фетоплацентарной системы в ходе беременности [48].

Благодаря своим антиоксидантным свойствам, витамин Е проявляет синергизм в отношении других витаминов, прежде всего аскорбиновой кислоты, а также минералов. Токоферол обладает исключительной способностью функционировать в качестве липофильного антиоксиданта в липоксигеназе, представителя группы ферментов, играющих важную роль в воспалительной реакции и клеточной сигнализации. В числе других негемовых энзимов липоксигеназа, благодаря включению железа, катализирует сложные реакции, связанные с деоксигенацией полиненасыщенных жирных кислот. Это демонстрирует, как ферментативные пути пересекаются с основными питательными веществами, необходимыми для оптимальной физиологической работы [49].

Применение витамина Е целесообразно в период высокой умственной и физической нагрузки, при хронических заболеваниях, способствующих развитию окислительного стресса. В гинекологии токоферол широко используется при заболеваниях репродуктивной сферы, бесплодии, нарушениях менструального цикла. Добавки витамина Е показали эффективность в лечении дисменореи [50]. Таким образом, добавление этого нутриента в ежедневный рацион может служить мощным защитным механизмом, предохраняющим организм от потенциального вреда, связанного со стрессом.

Цинк

Нормальное функционирование антиоксидантной системы невозможно без цинка – микроэлемента, осуществляющего свое действие вместе с витаминами С и Е [51]. От статуса цинка зависят не только деятельность эндогенных антиоксидантов: металл регулирует активность около ста ферментов, входит в состав факторов транскрипции и гистонов, значимых для процессинга ДНК. Цинк обнаружен в рецепторах половых стероидов и гормонов щитовидной железы. При связывании лиганда эти рецепторы димеризуются и транспортируются в ядро клетки, где связываются с реагирующими элементами в составе геномной ДНК. Данный процесс осуществляется благодаря специальному ДНК-связывающему домену, содержащему цинк (домены типа «цинковый палец»). Таким образом, с точки зрения активности рецептора недостаточность цинка производит функциональный эффект, сходный с эффектом дефицита гормонов, и связана с задержкой роста, потерей аппетита и нарушениями иммунитета. Более выраженные случаи дефицита могут привести

к задержке полового развития, потере веса, нарушению вкусового восприятия, поражениям глаз и кожи.

Цинк как компонент антиоксидантной системы выполняет важнейшую функцию по преодолению окислительного стресса [51] в составе СОД, обезвреживающей ионы перекисных соединений. Активность двух типов СОД различается в пределах менструального цикла. Как показали результаты исследований, экспрессия Zn-СОД возрастает от начала до середины лютеиновой фазы цикла с последующим снижением. В условиях стресса ановуляторная дисфункция развивается при снижении экспрессии СОД [52].

Часть эффектов цинка связана со стероидогенезом в периферических тканях и в головном мозге. Роль микроэлемента в центральной нервной системе двояка: с одной стороны, он защищает эндотелий сосудов при ишемии мозга, с другой – стимулирует апоптоз в нейронах. Дефицит цинка провоцирует нейровоспаление, которое может привести к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Применение добавок цинка полезно при наличии условий или признаков, связанных, вероятно, с его недостаточностью: учащенные обильные менструации, полнота, высокая физическая нагрузка, ограничительные диеты, особенно вегетарианство, нарушения ритма менструаций, связанные с отклонениями в секреции ЛГ и ФСГ, дисменорея [50].

Магний

Среди металлов, заслуживающих внимание в контексте терапии стресс-зависимых НМЦ, интересен магний – типичный внутриклеточный ион, выполняющий функцию кофактора примерно для 300 ферментов, прямо или косвенно участвующий практически во всех анаболических и катаболических процессах, обеспечении процессов возбуждения в нервных клетках и сокращения гладкой и поперечнополосатой мускулатуры [53]. Стрессовая адаптация невозможна в условиях нехватки магния; недаром так похожи симптомы дистресса и магниевых дефицита – усталость, раздражительность и умеренная тревожность [54]. Магний ограничивает стрессовую реакцию, опосредованную катехоламинами и глюкокортикоидами, и защищает ЦНС, повышая экспрессию фактора нейротрофии, вырабатываемого мозгом [55]. Хроническое воздействие стрессора и прогрессирующая потеря магния из костного резервуара может в конечном итоге нарушить физиологическое ингибирующее действие минерала и привести к чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [56].

Магний проявляет антиоксидантные свойства, подавляя продукцию свободных радикалов в различных тканях, включая головной мозг [57], и его нехватка усугубляет окислительный стресс, а также провоцирует изменения метаболизма, которые влекут за собой увеличение кардиометаболического риска и остеопороза [58]. Негативные эффекты дефицита магния обосновывают его включение в схемы терапии стресс-зависимых состояний.

Применение магния улучшает парасимпатический ответ на стресс [59]. Антагонистическое действие магния на кальциевые каналы и Ca^{2+} -зависимые белки важно в терапии судорожных сокращений мышц [60], включая

болезненные сокращения матки во время менструации (дисменорея). В головном мозге магний регулирует функцию рецепторов ГАМК и NMDA-рецепторов, тем самым обеспечивая нормальное соотношение тормозных и возбуждающих сигналов ГАМК и глутамата и предохраняя от возможной нейротоксичности нарушенного баланса этих медиаторов нервной системы [58]. Отсюда становится понятным положительное действие магния при стресс-зависимых расстройствах, и его опосредованное позитивное влияние на характеристики менструального цикла.

Рутин

Флавоноид рутин обладает многочисленными полезными свойствами [61]. Среди его эффектов упоминаются снижение уровней провоспалительных цитокинов, повышение активности антиоксидантных ферментов, активация каскада митоген-активируемых протеинкиназ, снижение экспрессии мРНК PD-связанных и проапоптотических генов, повышение экспрессии генов ионного транспорта и антиапоптотических генов, восстановление активности ферментов митохондриального комплекса [62].

Рутин может регулировать менструальный цикл путем нормализации соотношения ЛГ/ФСГ и снижения уровня тестостерона, что важно при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и патогенетически близких к нему состояниях. Применение рутина у экспериментальных животных с моделированным СПКЯ приводило к снижению уровня С-реактивного белка и восстановлению эстральной фазы цикла. При гистопатологическом исследовании яичников у животных с экспериментально моделированным СПКЯ после применения рутина выявлялось значительное снижение числа мелких фолликулярных кист. Эти эффекты были сходны с действием метформина [63]. Еще один интересный результат, полученный на моделях СПКЯ, заключался в отсутствии прибавки массы тела у животных, получающих рутин. Данное наблюдение позволило предположить, что рутин может снижать уровень экспрессии адипогенных генов, тем самым уменьшая массу жировой ткани [64].

Рутин известен как сильный антиоксидант с противовоспалительными, ранозаживляющими и ангиопротективными свойствами [65], которые позволяют ему восстанавливать кровоток в репродуктивных органах, улучшать регенерацию эндометрия и условия для наступления беременности. У женщин со стресс-зависимыми НМЦ прием рутина помогает стабилизировать эндометрий и предотвращать метаболические нарушения.

Имбирь

Многочисленными полезными свойствами обладает имбирь, используемый традиционной медициной на протяжении многих веков [66]. Известные антиоксидантные эффекты имбиря определяют его нелетучие биоактивные компоненты, прежде всего гингеролы, способные ингибировать ксантиноксидазу, которая участвует в образовании активных форм кислорода (АФК) [67].

Предполагается, что именно антиоксидантный потенциал обеспечивает положительное влияние имбиря на менструальный цикл. Введение имбиря самкам крыс

с моделированной ановуляцией было связано с увеличением числа антральных фолликулов и экспрессией фактора роста эндотелия сосудов в строме яичника по сравнению с контрольной группой, а также улучшало условия для имплантации [68]. В другом исследовании на модели мышей в условиях стресса добавление имбирного меда в рацион значительно повышало уровни эстрогена и глутатиона, не влияя при этом на уровень кортизола [69]. На модели СПКЯ было показано, что экстракт имбиря устраняет индуцированные в эксперименте альтерации уровней эстрадиола, прогестерона и ФСГ сравнимо с действием кломифена цитрата [70]. В клинических исследованиях 12-недельный прием имбиря в сочетании с физической активностью у женщин с СПКЯ позволил значительно снизить уровень ЛГ, тестостерона и инсулина, одновременно способствуя повышению уровня ФСГ и глобулина, связывающего половые гормоны [71]. Следует отметить, что по отдельности оба метода также имели позитивный эффект.

Эффективность экстракта имбиря оценивалась в популяции пациенток с дисменореей. В рандомизированном контролируемом исследовании имбирный чай и витамин Е существенно снижали болевой синдром [72]. В наблюдательном исследовании доля участниц, сообщивших о сильной боли после применения имбиря, значительно уменьшилась по сравнению с процентом до начала терапии [73]. Несмотря на то что это и другие процитированные исследования имеют ряд ограничений по дизайну и объему выборки, предполагаемая эффективность имбиря и отсутствие побочных эффектов применения [74] позволяют считать его достойной внимания альтернативой в терапии НМЦ, заслуживающей дальнейшего изучения.

Витекс священный

Экстракт витекса священного содержит иридоиды, флавоноиды, алкалоиды, органические кислоты, бициклические терпены и кумарины. Стандартизацию экстракта обычно выполняют по аукубину – иридоиду с обширными биологическими эффектами, включающими антиоксидантные, антифибротические, противовоспалительные, канцеропротективные, нейропротективные, гепатопротективные и другие полезные свойства [75–80].

В периферических тканях и ЦНС аукубин подавляет воспалительные каскады, инактивируя ядерный фактор каппа-В (NF-κB) и продукцию фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкинов (IL)-6, -1β и интерферона γ [78]. Антиоксидантные свойства аукубина связаны со снижением уровней АФК, малонового альдегида, СОД и глутатионпероксидазы в клетках [76]. Центральное действие аукубина в антистрессовом аспекте положительно влияет на настроение, уменьшает раздражительность и тревожность сопоставимо с флуоксетином [81].

В контексте влияния на репродуктивную систему имеет значение способность стандартизированного экстракта витекса священного связываться с рецепторами дофамина 2-го типа в ЦНС, снижая уровень цикло-АМФ и высвобождение пролактина. В доклинических и клинических исследованиях доказана эффективность экстракта

в отношении нормализации уровня пролактина, улучшения характеристик менструального цикла и восстановления фертильности. В том числе у юных пациенток с функциональными нарушениями применение витекса священного улучшало характеристики менструального цикла [82], а у женщин с СПКЯ имело эффект, сходный с таковым при лечении метформином, в отношении продолжительности менструального цикла [83].

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ И РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Лечение функциональных НМЦ складывается из двух компонентов. Гормональная терапия помогает достичь внешнего благополучия, т. е. регулярных кровотечений, возникающих на отмену приема прогестагена или эстрогена с прогестагеном в конце каждого цикла. Это важно с позиций профилактики повторных эпизодов АМК, развития гиперплазии эндометрия и поддержания общего гомеостаза. Однако гормональная терапия не решает задачи устранения причины расстройств менструального цикла, поскольку этой причиной является ответ стресс-чувствительной ЦНС на действие внешнего фактора.

Устранение стрессового воздействия возможно далеко не всегда, поэтому главной целью негормональных интервенций является повышение ресурсов адаптации организма, что достигается в т. ч. путем модификации образа жизни. Витамины и растительные экстракты, эффекты которых направлены на сигнальную систему репродуктивной оси, способны сбалансировать нейрональную деятельность гипоталамуса и гипофиза, вернув пульсовую секрецию ГнРГ и гонадотропинов в нормальное русло [84].

Биологически активные компоненты давно используются в гинекологической практике в двухфазном режиме, соответствующем месячному (лунному) биоритму. Первая фаза менструального цикла нуждается в центральной стимуляции, поддержке фолликулогенеза, регенерации и пролиферации эндометрия без избыточного воспаления и окислительного стресса, а также восстановлению уровня запасов железа, утраченного во время менструации [85]. С этой задачей справляются глутаминовая и фолиевая кислоты, витамин Е, железо, рутин, экстракт корня имбиря [86–88]. Во второй фазе менструального цикла антиоксидантную поддержку с балансом воспаления и пролиферации, а также успокаивающим центральным эффектом обеспечивают витамин С, цинк, магний, индол-3-карбинол и экстракт витекса священного [33, 53, 86, 89].

Положительные результаты применения антиоксидантных комплексов были получены во многих исследованиях. Двухмесячное использование антиоксидантных БАД женщинами с ПМС приводило к значительному облегчению физических и психоэмоциональных симптомов заболевания при высокой удовлетворенности пациенток [90]. Назначение антиоксидантных БАД подросткам на этапе реабилитации после остановки АМК имело хорошие результаты по улучшению адаптационных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы [91]. Прием комплексной БАД

женщинами, использующими чисто прогестагенную контрацепцию, улучшал контроль непредсказуемых кровяных выделений и качество жизни в целом [92]. Наш опыт назначения БАД женщинам со стресс-зависимыми НМЦ [93] также свидетельствует о его высоком потенциале улучшения функционирования гипоталамо-гипофизарной системы.

Применение антиоксидантных комплексов повышает адаптационные резервы организма у женщин с гипоталамической стресс-зависимой дисфункцией, позволяя центральному регулируемому звену репродуктивной оси восстановить регулярный ритм продукции нейrogормонов, а периферическим органам и тканям улучшить ответ на сигналы гормонов и факторов роста. Клиническим результатом этих процессов становится нормализация ритма менструаций, купирование или облегчение патологических симптомов, ассоциированных с менструальным циклом, а в конечном итоге – повышение качества жизни и улучшение прогноза на стабильную менструальную и репродуктивную функцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапевтическую модификацию образа жизни с помощью БАД можно рекомендовать для рационализации питания женщинам с краткосрочными нарушениями менструального цикла и предрасположенным к стресс-зависимым нарушениям ритма менструаций для повышения резервов адаптации к влиянию факторов внешней среды. При длительном существующих нарушениях функционального стресс-зависимого происхождения, также как и при эндокринопатиях, БАД целесообразно назначать в сочетании с лекарственной терапией. Этот комплекс биологически активных веществ, рассчитанный на нормализацию циклических процессов в репродуктивной оси, представляет собой хороший ресурс для поддержки менструальной функции в условиях высокого напряжения нейроэндокринной системы.



Поступила / Received 21.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 19.02.2025
Принята в печать / Accepted 19.02.2025

Список литературы / References

1. Волев Б.А., Рагимова А.А., Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Современные представления о стресс-зависимых расстройствах менструального цикла. *Акушерство и гинекология*. 2016;(12):34–40. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.12.34-40>.
2. Volel BA, Ragimova AA, Kuznetsova IV, Burchakov DI. Modern concepts of stress-dependent menstrual cycle disorders. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(12):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.12.34-40>.
3. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476–494. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>.
4. Борисенко М.Ю., Петецкая У.С., Уварова Е.В., Агарков В.А., Бронфман С.А., Шерина Т.Ф. Нарушения гендерной идентичности у девочек-подростков с вторичной аменореей. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;(4):281–288. Режим доступа: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2016-4/7-9.pdf>. Borisenko MYu, Petetskaya US, Uvarova EV, Agarkov VA, Bronfman SA, Sherina TF. Violation of gender identity adolescent girls with secondary amenorrhea. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;(4):281–288. (In Russ.) Available at: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2016-4/7-9.pdf>.
5. Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, Cui R. The Effects of Psychological Stress on Depression. *Curr Neuropsychol*. 2015;13(4):494–504. <https://doi.org/10.2174/1570159X1304150831150507>.
6. Babenko VN, Smagin DA, Galyamina AG, Kovalenko IL, Kudryavtseva NN. Altered SLC25 family gene expression as markers of mitochondrial dysfunction in brain regions under experimental mixed anxiety/depression-like disorder. *BMC Neurosci*. 2018;19(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12868-018-0480-6>.
7. Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Баранова А.В., Высоких М.Ю., Сальникова И.А. Взаимосвязь нейроэндокринных факторов и эмоционального благополучия девочек-подростков с расстройством менструаций. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2019;15(1):41–50. <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-11006>.
8. Khashchenko EP, Uvarova EV, Baranova AV, Vysokikh MYu, Salnikova IA. Psychoemotional wellbeing of adolescent girls with reproductive disorders with regard to neuroendocrine factors. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2019;15(1):41–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-11006>.
9. Stárka L, Dušková M, Hill M. Dehydroepiandrosterone: a neuroactive steroid. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:254–260. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.03.008>.
10. Рахманов Р.С., Пискарев Ю.Г., Блинова Т.В., Сапожникова М.А., Бахмудов Н.Г., Истомин А.В., Тарасов А.В. Оценка витаминно-минеральной обеспеченности организма при физических и нервно-эмоциональных нагрузках. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2016;(4):11–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vspapaz>.
11. Rakhmanov RS, Piskarev YuG, Blinova TV, Sapozhnikova MA, Bakhmudov NG, Istomin AV, Tarasov AV. Evaluation of vitamin-minerals saturation in human organism during physical and neuro-emotional loads. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2016;(4):11–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vspapaz>.
12. Никитюк Д.Б., Порожева А.В., Шарафетдинов Ф.Ф., Батулин А.К., Богданов А.Р., Гаппарова К.М. и др. *Стандарты лечебного питания*. М.; 2017. 313 с. Режим доступа: <https://apicr.minzdrav.gov.ru/Files/recomend/MP100.PDF>.
13. Дударева В.А. Стресс и питание: синдром хронической усталости и другие ассоциированные со стрессом состояния. *Вестник терапевта*. 2018;(9):51–58. Режим доступа: <https://journaltherapy.ru/statyi/stress-i-pitanie-sindrom-hronicheskoy-ustalosti-i-drugie-associrovannye-so-stressom-sostojaniya>.
14. Dudareva VA. Stress and nutrition: chronic fatigue syndrome and other stress-related conditions. *Therapist's Bulletin*. 2018;(9):51–58. (In Russ.) Available at: <https://journaltherapy.ru/statyi/stress-i-pitanie-sindrom-hronicheskoy-ustalosti-i-drugie-associrovannye-so-stressom-sostojaniya>.
15. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. *Вопросы питания*. 2017;86(4):113–124. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>.
16. Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Risnik DV, Nikityuk DB, Tutelyan VA. Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem. *Voprosy Pitaniia*. 2017;86(4):113–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>.
17. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы: рациональное применение в терапии. *Вестник терапевта*. 2018;(9):40–50. Режим доступа: <https://journaltherapy.ru/statyi/vitaminno-mineralnye-kompleksy-racionalnoe-primenenie-v-terapii>.
18. Kodentsova VM, Risnik DV. Vitamin and mineral complexes: rational use in therapy. *Therapist's Bulletin*. 2018;(9):40–50. (In Russ.) Available at: <https://journaltherapy.ru/statyi/vitaminno-mineralnye-kompleksy-racionalnoe-primenenie-v-terapii>.
19. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы для коррекции множественного микронутриентного дефицита. *Медицинский совет*. 2020;(11):192–200. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-192-200>.
20. Kodentsova VM, Risnik DV. Vitamin-mineral supplements for correction of multiple micronutrient deficiency. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(11):192–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-192-200>.
21. Barnes LAJ, Barclay L, McCaffery K, Aslani P. Women's health literacy and the complex decision-making process to use complementary medicine products in pregnancy and lactation. *Health Expect*. 2019;22(5):1013–1027. <https://doi.org/10.1111/hex.12910>.
22. Johnson PJ, Kozhimannil KB, Jou J, Ghildayal N, Rockwood TH. Complementary and Alternative Medicine Use among Women of Reproductive Age in the United States. *Womens Health Issues*. 2016;26(1):40–47. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2015.08.009>.
23. Meier-Girard D, Lüthi E, Rodondi PY, Wolf U. Prevalence, specific and non-specific determinants of complementary medicine use in Switzerland: Data from the 2017 Swiss Health Survey. *PLoS ONE*. 2022;17(9):e0274334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274334>.
24. Moini Jazani A, Nasimi Doost Azgomi H, Nasimi Doost Azgomi A, Nasimi Doost Azgomi R. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *Daru*. 2019;27(2):863–877. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00312-0>.
25. Steel A, Munk N, Wardle J, Adams J, Sibbritt D, Lauche R. Generational differences in complementary medicine use in young Australian women: Repeated cross-sectional dataset analysis from the Australian longitudinal study on women's health. *Complement Ther Med*. 2019;43:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.009>.

19. Dauvermann MR, Lee G, Dawson N. Glutamatergic regulation of cognition and functional brain connectivity: insights from pharmacological, genetic and translational schizophrenia research. *Br J Pharmacol*. 2017;174(19):3136–3160. <https://doi.org/10.1111/bph.13919>.
20. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>.
21. Lener MS, Nicu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, Zarate CA Jr. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry*. 2017;81(10):886–897. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005>.
22. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238–249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>.
23. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1353–1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>.
24. Guerriero RM, Giza CC, Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(5):27. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0545-1>.
25. Ntali G, Tsagarakis S. Traumatic brain injury induced neuroendocrine changes: acute hormonal changes of anterior pituitary function. *Pituitary*. 2019;22(3):283–295. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00944-0>.
26. Fortess AM, Avcu P, Wagner AK, Dixon CE, Pang KC. Experimental traumatic brain injury results in estrous cycle disruption, neurobehavioral deficits, and impaired GSK3 β -catenin signaling in female rats. *Exp Neurol*. 2019;315:42–51. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.01.017>.
27. Snook ML, Henry LC, Sanfilippo JS, Zeleznik AJ, Kontos AP. Association of concussion with abnormal menstrual patterns in adolescent and young women. *JAMA Pediatr*. 2017;171(9):879–886. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1140>.
28. Ranganathan P, Kumar RG, Davis K, McCullough EH, Berga SL, Wagner AK. Longitudinal sex and stress hormone profiles among reproductive age and post-menopausal women after severe TBI: a case series analysis. *Brain Inj*. 2016;30(4):452–461. <https://doi.org/10.3109/02699052.2016.1144081>.
29. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017;57(5):138–141. <https://doi.org/10.1111/cga.12233>.
30. Abbasi IHR, Abbasi F, Wang L, Abd El Hack ME, Swelum AA, Hao R et al. Folate promotes S-adenosyl methionine reactions and the microbial methylation cycle and boosts ruminants production and reproduction. *AMB Express*. 2018;8(1):65. <https://doi.org/10.1186/s13568-018-0592-5>.
31. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):379–389. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.010>.
32. Cueto HT, Riis AH, Hatch EE, Wise LA, Rothman KJ, Sørensen HT, Mikkelsen EM. Folic acid supplement use and menstrual cycle characteristics: a cross-sectional study of Danish pregnancy planners. *Ann Epidemiol*. 2015;25(10):723–729.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.05.008>.
33. Vašková J, Klepcová Z, Špaková I, Urdzik P, Štofilová J, Bertková I et al. The Importance of Natural Antioxidants in Female Reproduction. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(4):907. <https://doi.org/10.3390/antiox12040907>.
34. Бутенко АВ. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека. *Молодой ученый*. 2016;105(1):78–82. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/105/24912>.
Butenko AV. Homocysteine: effects on biochemical processes in the human body. *Young Scientist*. 2016;105(1):78–82. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/105/24912>.
35. Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL, Schliep KC, Gaskins AJ, Yeung EH et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Hum Reprod*. 2017;32(8):1743–1750. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex233>.
36. Paffoni A, Reschini M, Noli SA, Viganò P, Parazzini F, Somigliana E. Folate Levels and Pregnancy Rate in Women Undergoing Assisted Reproductive Techniques: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2022;29(2):341–356. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00467-9>.
37. Tunçalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA, Barreix M, Peña-Rosas JP, Bucagu M et al. WHO recommendations on antenatal nutrition: an update on multiple micronutrient supplements. *BMJ Glob Health*. 2020;5(7):e003375. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003375>.
38. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, Garcia FA et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(2):183–189. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19438>.
39. Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Применение фолиевой кислоты в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):24–31. <https://doi.org/10.17116/rosakush201515124-31>.
Kuznetsova IV, Kononov VA. Use of folic acid during pregravid preparation and pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(1):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201515124-31>.
40. Mehta N, Pokharna P, Shetty SR. Unwinding the potentials of vitamin C in COVID-19 and other diseases: An updated review. *Nutr Health*. 2023;29(3):415–433. <https://doi.org/10.1177/02601060221139628>.
41. Jafari E, Alavi M, Zal F. The evaluation of protective and mitigating effects of vitamin C against side effects induced by radioiodine therapy. *Radiat Environ Biophys*. 2018;57(3):233–240. <https://doi.org/10.1007/s00411-018-0744-7>.
42. Bafor EE, Uchendu AP, Osayande OE, Omoruyi O, Omogide UG, Panama EE et al. Ascorbic Acid and Alpha-Tocopherol Contribute to the Therapy of Polycystic Ovarian Syndrome in Mouse Models. *Reprod Sci*. 2021;28(1):102–120. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00273-9>.
43. Xie D, Hu J, Yang Z, Wu T, Xu W, Meng Q et al. Vitamin Supplementation Protects against Nanomaterial-Induced Oxidative Stress and Inflammation Damages: A Meta-Analysis of In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients*. 2022;14(11):2214. <https://doi.org/10.3390/nu14112214>.
44. Kolnik S, Wood TR. Role of Vitamin E in Neonatal Neuroprotection: A Comprehensive Narrative Review. *Life*. 2022;12(7):1083. <https://doi.org/10.3390/12071083>.
45. La Torre ME, Villano I, Monda M, Messina A, Cibelli G, Valenzano A et al. Role of Vitamin E and the Orexin System in Neuroprotection. *Brain Sci*. 2021;11(8):1098. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081098>.
46. Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, Hassan H, Alias E. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanofomulations to Enhance Bioavailability. *Int J Nanomed*. 2020;15:9961–9974. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>.
47. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGE, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD002854. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002854.pub5>.
48. Mohd Mutalip SS, Ab-Rahim S, Rajikin MH. Vitamin E as an Antioxidant in Female Reproductive Health. *Antioxidants*. 2018;7(2):22. <https://doi.org/10.3390/antiox7020022>.
49. Kolnik S, Corry K, Hildahl K, Filteau J, White O, Brandon O et al. Vitamin E Decreases Cytotoxicity and Mitigates Inflammatory and Oxidative Stress Responses in a Ferret Organotypic Brain Slice Model of Neonatal Hypoxia-Ischemia. *Dev Neurosci*. 2022;44(4–5):233–245. <https://doi.org/10.1159/000522485>.
50. Pattanittum P, Konyanone N, Brown J, Sangkomkamhang US, Barnes J, Seyfoddin V, Marjoribanks J. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD002124. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002124.pub2>.
51. Громова ОА, Торшин ИЮ. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 672 с.
52. Kala M, Nivsarkar M. Role of cortisol and superoxide dismutase in psychological stress induced anovulation. *Gen Comp Endocrinol*. 2016;225:117–124. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2015.09.010>.
53. Jomova K, Makova M, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K et al. Essential metals in health and disease. *Chem Biol Interact*. 2022;367:110713. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110713>.
54. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: A principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>.
55. Pochwat B, Sowa-Kucma M, Kotarska K, Misztak P, Nowak G, Szwedczyk B. Antidepressant-like activity of magnesium in the olfactory bulbectomy model is associated with the AMPA/BDNF pathway. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(2):355–367. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3671-6>.
56. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2018;10(6):730. <https://doi.org/10.3390/nu10060730>.
57. Yamanaka R, Shindo Y, Oka K. Magnesium Is a Key Player in Neuronal Maturation and Neuropathology. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3439. <https://doi.org/10.3390/ijms20143439>.
58. De Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: Implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>.
59. Wienecke E, Nolden C. Long-term HRV analysis shows stress reduction by magnesium intake. *MMW Fortschr Med*. 2016;158(6):12–16. <https://doi.org/10.1007/s15006-016-9054-7>.
60. Garrison SR, Korownyk CS, Kolber MR, Allan GM, Musini VM, Sekhon RK, Dugré N. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD009402. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009402.pub3>.
61. Ożarowski M, Karpiński TM. Extracts and Flavonoids of Passiflora Species as Promising Anti-inflammatory and Antioxidant Substances. *Curr Pharm Des*. 2021;27(22):2582–2604. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200526150113>.
62. Enogieru AB, Haylett W, Hiss DC, Barden S, Ekpo OE. Rutin as a Potent Antioxidant: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:6241017. <https://doi.org/10.1155/2018/6241017>.
63. Jahan S, Munir F, Razak S, Mehboob A, Ain QU, Ullah H et al. Ameliorative effects of rutin against metabolic, biochemical and hormonal disturbances in polycystic ovary syndrome in rats. *J Ovarian Res*. 2016;9(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0295-y>.
64. Kim S, Seo S, Lee M-S, Jang E, Shin Y, Oh S, Kim Y. Rutin Reduces Body Weight with an Increase of Muscle Mitochondria Biogenesis and Activation of AMPK in Diet-induced Obese Rats. *FASEB J*. 2015;29(1):595.
65. Stoyanova N, Spasova M, Manolova N, Rashkov I, Georgieva A, Toshkova R. Quercetin- and Rutin-Containing Electropun Cellulose Acetate and Polyethylene Glycol Fibers with Antioxidant and Anticancer Properties. *Polymers (Basel)*. 2022;14(24):5380. <https://doi.org/10.3390/polym14245380>.
66. Akimoto M, Iizuka M, Kanematsu R, Yoshida M, Takenaga K. Anticancer effect of ginger extract against pancreatic cancer cells mainly through reactive oxygen species-mediated autotic cell death. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126605>.
67. Li N, Xing Y, Sultan AH, Raeeszadeh M, Akbari A, Liu H. Zingiber officinale roscoe improves ethanol-induced reproductive dysfunction by enhancing steroidogenesis and inhibiting oxidative stress and inflammation. *Braz Arch Biol Technol*. 2021;64:24–26.

68. Yilmaz N, Seven B, Timur H, Yorgancı A, İnal HA, Kalem MN et al. Ginger (zingiber officinale) might improve female fertility: A rat model. *J Chin Med Assoc.* 2018;81(10):905–911. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.12.009>.
69. Usman AN, Raya I, Yasmin R, Aliyah, Dirpan A, Arsyad A et al. Ginger honey affects cortisol, estrogen and glutathione levels; preliminary study to target preconceptional women. *Gac Sanit.* 2021;35(2):251–253. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.07.018>.
70. Atashpour S, Kargar Jahromi H, Kargar Jahromi Z, Maleknasab M. Comparison of the effects of Ginger extract with clomiphene citrate on sex hormones in rats with polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Biomed.* 2017;15(9):561–568. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29662964>.
71. Bonab SB. The effect of 12-week pilates training and ginger supplementation on polycystic ovary syndrome in women. *Studies Med Sci.* 2020;31:146–157.
72. Naveed M, Imran M, Khalid S, Qureshi I, Ahmad I, Inayat S, Imtiaz F. Comparative effect of ginger and vitamin E supplements on pain and quality of life among females with dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Pak Biomed J.* 2022;5:104–109.
73. Harjai K, Chand R. A study to assess the effectiveness of ginger for reducing pain in primary dysmenorrhea among adolescent girls in selected college of nursing at Dehradun. *Int J Res Cult Soc.* 2018;2:136–141.
74. Kim SD, Kwag EB, Yang MX, Yoo HS. Efficacy and Safety of Ginger on the Side Effects of Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11267. <https://doi.org/10.3390/ijms231911267>.
75. Kartini Piyaviriyakul S, Thongpraditchote S, Siripong P, Vallisuta O. Effects of *Plantago major* Extracts and Its Chemical Compounds on Proliferation of Cancer Cells and Cytokines Production of Lipopolysaccharide-activated THP-1 Macrophages. *Pharmacogn Mag.* 2017;13(51):393–399. <https://doi.org/10.4103/pm.406.16>.
76. Lv PY, Feng H, Huang WH, Tian YY, Wang YQ, Qin YH et al. Aucubin and its hydrolytic derivative attenuate activation of hepatic stellate cells via modulation of TGF- β stimulation. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017;50:234–239. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.012>.
77. Zeng X, Guo F, Ouyang D. A review of the pharmacology and toxicology of aucubin. *Fitoterapia.* 2020;140:104443. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104443>.
78. Zhou Y, Li P, Duan JX, Liu T, Guan XX, Mei WX et al. Aucubin Alleviates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in a Mouse Model. *Inflammation.* 2017;40(6):2062–2073. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0646-x>.
79. Zhu Z, Xie Q, Huang Y, Zhang S, Chen Y. Aucubin suppresses Titanium particles-mediated apoptosis of MC3T3-E1 cells and facilitates osteogenesis by affecting the BMP2/Smads/RunX2 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2018;18(3):2561–2570. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9286>.
80. Wang H, Zhou XM, Wu LY, Liu GJ, Xu WD, Zhang XS et al. Aucubin alleviates oxidative stress and inflammation via Nrf2-mediated signaling activity in experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):188. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01863-9>.
81. Svoboda P, Doležel R, Kupka P, Rudiš J, Pohnán R. Penetrating abdominal trauma – selected case reports. *Rozhl Chir.* 2021;100(5):246–251. <https://doi.org/10.33699/Pis.2021.100.5.249-254>.
82. Шамина ИВ, Дудкова ГВ. Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек. Новые возможности применения фитопрепаратов. *Гинекология.* 2014;16(4):28–32. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2014/gn2014_16_4/kompleksnyy-podkhod-k-problemam-stanovleniya-reproduktivnoy-funktsii-u-devochek-novye-vozmozhnosti-p.
83. Shamina IV, Dudkova GV. An integrated approach to the problems of the formation of reproductive function in girls. New possibilities of application of phytopreparations. *Gynecology.* 2014;16(4):28–32. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2014/gn2014_16_4/kompleksnyy-podkhod-k-problemam-stanovleniya-reproduktivnoy-funktsii-u-devochek-novye-vozmozhnosti-p.
84. Shayana A, Masoumi SZ, Shobeiri F, Tohidli A. Comparing the Effects of Agnugol and Metformin on Oligomenorrhea in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(12):QC13–QC16. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/22584.9040>.
85. Amarakoon D, Lee WJ, Tamia G, Lee SH. Indole-3-Carbinol: Occurrence, Health-Beneficial Properties, and Cellular/Molecular Mechanisms. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2023;14:347–366. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-060721-025531>.
86. Батищева ГА, Мубаракшина ОА, Дронова ЮМ, Мубаракшин ЭА, Прокудина ЕА. Новые возможности фармакологической коррекции нарушений менструального цикла. *Акушерство и гинекология.* 2015;10(1):125–129. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-farmakologicheskoi-korrekcii-narushenii-menstrualnogo-cikla.html>.
87. Batishcheva GA, Mubarakshina OA, Dronova YuM, Mubarakshin EA, Prokudina EA. New possibilities of pharmacological correction of menstrual disorders. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2015;10(1):125–129. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-farmakologicheskoi-korrekcii-narushenii-menstrualnogo-cikla.html>.
88. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0391-5>.
89. Bansal K, Sundram S, Malviya R. Herbal Components Inspiring Current Lifestyle Disease Treatment: Role of Nutraceuticals. *Curr Drug Res Rev.* 2024;16(2):111–127. <https://doi.org/10.2174/2589977515666230512142020>.
90. Lan X, Field MS, Stover PJ. Cell cycle regulation of folate-mediated one-carbon metabolism. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2018;10(6):e1426. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1426>.
91. Teixeira J, Oliveira C, Amorim R, Cagide F, Garrido J, Ribeiro JA et al. Development of hydroxybenzoic-based platforms as a solution to deliver dietary antioxidants to mitochondria. *Sci Rep.* 2017;7(1):6842. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07272-y>.
92. Татарова НА, Линде ВА, Айрапетян МС, Жигалова ЕВ. Гормонотерапия нарушений менструального цикла и предменструального синдрома. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017;25(2):86–90. Режим доступа: https://wchjournal.com/articles/ginekologiya/Gormonomoduliruyushchaya_i_ciklicheskaya_vitaminoterapiya_narusheniy-menstrualnogo_cikla_i_predmenstrualnogo_sindroma.
93. Tatarova NA, Linde VA, Hayrapetyan MS, Zhigalova EV. Hormone modulating and cyclic vitamin therapy of menstrual disorders and premenstrual. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2017;25(2):86–90. (In Russ.) Available at: https://wchjournal.com/articles/ginekologiya/Gormonomoduliruyushchaya_i_ciklicheskaya_vitaminoterapiya_narusheniy-menstrualnogo_cikla_i_predmenstrualnogo_sindroma.
94. Ткаченко ЛВ, Хамад НР, Яхонтова МА. К проблеме реабилитации пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода. Тезисы II Научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков» (26–29 апреля 2016 г., Москва). Часть Г. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2016;3(3):53–54. Режим доступа: https://child-reprodhealth.ru/ru/articles_repr/459.html?SR=320134ff2f13fffff27c_07e9040f0d201c-f19.
95. Tkachenko LV, Hamad NP, Yakhontova MA. To the problem of rehabilitation of patients with uterine bleeding during puberty. In: Abstracts of the II Scientific and Practical Conference with international participation “National and international experience in the protection of reproductive health of children and adolescents” (April 26–29, 2016, Moscow). Part G. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2016;3(3):53–54. (In Russ.) Available at: https://child-reprodhealth.ru/ru/articles_repr/459.html?SR=320134ff2f13fffff27c_07e9040f0d201c-f19.
96. Наделеева ЯГ, Данусевич ИИ, Илькова ВФ, Воронова АР, Толстых АГ, Аслаева ЭЛ. Способ комплексного лечения дисфункции яичников при применении гормонального контрацептива имплантата «Импланона». Патент на изобретение RU 2595818 C1, 27.08.2016. Заявка №2015119734/15 от 25.05.2015.
97. Кузнецова ИВ, Хаджиева НХ. Применение биологически активных добавок при нарушениях менструального цикла. *Медицинский совет.* 2020;3(3):32–36. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-32-36>.
98. Kuznetsova IV, Khadzhiyeva NK. Use of biologically active food supplements for menstrual disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;3(3):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-32-36>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Информация об авторах:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе, ООО «Витбиомед+»; 109544, Россия, Москва, ул. Новорогожская, д. 8; ms.smith.ivk@gmail.com

Кочемасова Татьяна Владимировна, к.м.н.; Tatkoc@mail.ru

Information about the authors:

Irina V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General for Research and Development, LLC Vitbiomed+; 8, Novorogorskaya St., Moscow, 109544, Russia; ms.smith.ivk@gmail.com

Tatiana V. Kochemasova, Cand. Sci. (Med.); Tatkoc@mail.ru

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.