



ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ. ВОЗМОЖНОСТИ НУТРИЕНТНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Е.К. Орехова

Клиника EMS (ООО «ЕМС»); Россия, г. Санкт-Петербург

Резюме	<p>Цель обзора: рассмотреть известные патогенетические механизмы развития предменструального синдрома (ПМС), возможности нутриентной поддержки пациенток с ПМС.</p> <p>Основные положения. ПМС — комплекс психологических, поведенческих и физических симптомов, оказывающий значительное влияние на качество жизни женщины. Этиология и патогенез ПМС комплексны и не до конца изучены, сопряжены с балансом нейротрансмиттеров и чувствительностью их рецепторов. Микронутриенты являются ко-факторами синтеза гормонов и нейромедиаторов. Нутриентная поддержка позволяет решить проблему низкой приверженности к терапии лекарственными средствами, связанной с высокой частотой побочных эффектов данных препаратов у пациенток с ПМС.</p> <p>Заключение. ПМС — заболевание, характеризующаяся многочисленными клиническими проявлениями. Витамины, микроэлементы и растительные нутрицевтики обладают разнонаправленными и специфическими свойствами, что позволяет применять их в качестве средств нутриентной поддержки для коррекции симптомов ПМС у пациенток с различными клиническими картинами.</p> <p><i>Ключевые слова:</i> предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство, нутриенты.</p>
Для цитирования	<p>Орехова Е.К. Предменструальный синдром. Возможности нутриентной поддержки. <i>Женское здоровье и репродукция</i>. 2023. № 2 (57). URL: https://journalgynecology.ru/statyi/predmenstrualnyj-sindrom-vozmozhnosti-nutrientnoj-podderzhki/ (дата обращения: дд.мм.гггг).</p>
Автор	<p>Орехова Екатерина Константиновна — к. м. н., врач акушер-гинеколог, заведующая отделением акушерства и гинекологии клиники EMS (ООО «ЕМС»). 196070, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Победы, д. 17А. E-mail: orekhovakatherine@gmail.com</p>

PREMENSTRUAL SYNDROME. NUTRIENT SUPPORT OPTIONS

E.K. Orekhova

The EMS Clinic; 17A Pobedy Str., Saint-Petersburg, Russian Federation 196070

Abstract	<p>Aim: Highlight the known pathogenetic mechanisms for the development of premenstrual syndrome (PMS), the possibilities of nutritional support in patients with PMS.</p> <p>Key points. PMS is a complex of psychological, behavioral and physical symptoms that has a significant impact on a woman's quality of life. The etiology and pathogenesis of PMS are</p>
----------	--

complicated and not fully understood. There is association with imbalance of neurotransmitters and their receptors sensitivity. Nutrients are cofactors in hormonal synthesis and neurotransmitters. Long-term therapies are linked with substantial adverse effects which may reduce adherence to treatment. Nutritional supplements allow to improve compliance in patients with PMS.

Conclusion. PMS is a disease characterized by numerous of clinical manifestations. Nutritional supplements have broad and specific actions, which makes them suitable for use as a nutritional support for the correction of PMS symptoms in patients with various clinical portraits.

Keywords: premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, nutrients.

For citation

Orekhova E.K. Premenstrual syndrome. Nutrient support options. *Women`s Health and Reproduction*. 2023. № 2 (57). (in Russian). URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/predmenstrualnyj-sindrom-vozmozhnosti-nutrientnoj-podderzhki/> (application: mm/dd/yyyy)

Предменструальный синдром (ПМС) — комплекс психологических, поведенческих и физических симптомов, который оказывает значительное влияние на социальные взаимоотношения, профессиональную деятельность и качество жизни женщины в лютеиновую фазу менструального цикла и полностью купируется вскоре после наступления менструации [1, 2].

По данным многочисленных исследований, до 90% женщин испытывают те или иные проявления ПМС, при этом у 20% женщин выраженность симптомов существенно нарушает привычную ежедневную жизненную активность [3]. Тяжелой формой ПМС является предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), которому подвержены 5–8% женщин ежемесячно [1]. По данным T.R. Nyhan и соавт., за вычетом двух беременностей с последующими периодами лактации, при средней продолжительности ПМС 6,4 дня, женщины, страдающие ПМС, испытывают его проявления в течение 8 лет жизни [4].

Этиология ПМС остается не до конца изученной. В понимании патогенеза синдрома в настоящее время значительное внимание уделяется взаимодействию половых стероидных гормонов с нейротрансмиттерами головного мозга в этиологии данного заболевания. При этом овариальные гормоны воспринимаются как патологические эффекторы, однако их избыток или дефицит не играет ключевой роли в развитии синдрома [5].

Одна из основных ролей в патогенезе ПМС отводится изменению чувствительности ГАМК-эргической центральной ингибирующей системы к аллопрегнанолону. Аллопрегнанолон — нейростероид, производное прогестерона, он синтезируется в лютеиновой фазе менструального цикла. Аллопрегнанолон является аллостерическим модулятором рецептора γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) A-R, который потенцирует эффект ГАМК как основного ингибирующего нейротрансмиттера центральной нервной системы (ЦНС).

У пациенток с ПМС и ПМДР повышена чувствительность к стрессовому воздействию в лютеино-

вую фазу менструального цикла [6]. А аллопрегнанолон обладает анксиолитической, анестезирующей и седативной активностью, сходной с таковой у барбитуратов и бензодиазепинов [7].

Парадоксально, что уровни аллопрегнанолона у пациенток с ПМДР не отличаются от показателей женщин без таких симптомов, в связи с чем особую значимость приобретает чувствительность самого рецептора ГАМК A-R к аллопрегнанолону [5, 6]. Известно также, что полное блокирование синтеза аллопрегнанолона уменьшает выраженность ПМС [5].

Изменение метаболизма серотонина и снижение его биодоступности оказывают существенное влияние на наличие и интенсивность ПМС. У пациенток с разной степенью тяжести ПМС выявлены уменьшение экспрессии рецепторов серотонинового переносчика, низкие уровни серотонина в плазме в лютеиновую фазу менструального цикла, повышение ответа серотониновых рецепторов на действие гормона в фолликулярную фазу менструального цикла в сравнении с таковым в лютеиновой [5]. Получены данные о том, что некоторые ингибиторы обратного захвата серотонина тоже влияют на уровень аллопрегнанолона [6]. В исследовании R. Hiroi и соавт. описано усиление выраженности ПМС при дефиците триптофана — аминокислоты, предшественника серотонина [8].

Эстрогены и прогестерон стимулируют выработку дофамина [9]. Дофамин является нейромедиатором, одним из химических факторов «внутреннего подкрепления», вызывает чувство удовольствия (удовлетворения), вырабатывается в больших количествах во время положительного, по субъективному мнению человека, опыта [10]. Нарушение баланса дофамина оказывает прямое действие на настроение и может приводить к формированию тревожного расстройства и в значительной мере влиять на проявления ПМС [11]. Неотъемлемыми ко-факторами синтеза дофамина являются железо, фолиевая кислота, витамин B₆, дефицит которых активно изучается как фактор риска развития ПМС [12–14].

Хроническое низкоуровневое воспаление лежит в основе многих нозологий, а также принимает участие во взаимосвязи периферических раздражителей и нейробиологических ответов. Эстрадиол и прогестерон обладают противовоспалительным и антиоксидантным свойствами [15]. Существенное снижение их содержания в конце лютеиновой фазы приводит к усилению оксидативного стресса в эндометрии и выработке провоспалительных простагландинов, цитокинов, хемокинов и матриксных протеиназ [16, 17].

Углубленное изучение хронического низкоуровневого воспаления выявило взаимосвязь между ним и развитием психиатрических и соматических заболеваний со сходными с ПМС/ПМДР симптомами, такими как депрессия, тревожность, мигрени, синдром хронической усталости [18–22]. Уровни фактора некроза опухоли α и провоспалительных интерлейкинов у пациенток с ПМС повышены. Содержание С-реактивного белка имеет положительную корреляцию с тяжестью проявлений ПМС, в первую очередь относящихся к настроению и болевой чувствительности [23]. При этом уровни витаминов с антиоксидантной активностью (А, С, Е) в сыворотке крови не ассоциированы с выраженностью симптомов ПМС [24].

Некоторыми исследователями описана генетическая предрасположенность к развитию ПМС [25]. Так, в исследовании близнецов отмечено участие гена, кодирующего серотониновый рецептор 5HT_{1A}, и варибельность аллельных вариантов гена α -рецептора эстрогена ESR1 в развитии ПМС и ПМДР [26, 27].

Основные проявления ПМС условно можно разделить на соматические, поведенческие и психологические. К соматическим симптомам относятся масталгия, головные и мышечно-суставные боли, вздутие живота, отеки, увеличение массы тела. Среди поведенческих симптомов выделяют снижение энергии и концентрации, интереса к повседневной активности, изменение аппетита, нарушения сна, усталость. Среди психологических симптомов встречаются депрессивное состояние, чувство подавленности, грусти и бесполезности, эмоциональная лабильность, вспышки ярости и гнева, тревожность, общая напряженность и т. п. [2].

Для постановки диагноза данные симптомы должны быть зарегистрированы на протяжении хотя бы двух месяцев с длительностью от нескольких дней до двух недель перед менструацией и полностью купироваться после наступления менструации в течение четырех дней [1]. Диагноз устанавливается при исключении таких состояний, как аффективные расстройства (депрессия, тревожный синдром, дистимия, панические атаки), анорексия/булимия, хронические соматические заболевания (анемия, гипотиреоз, сахарный диабет 2 типа), наркотическая зависимость, применение психотропных препаратов.

Терапия предменструального синдрома

К возможным средствам медикаментозного лечения ПМС относятся комбинированные ораль-

ные контрацептивы, ингибиторы обратного захвата серотонина, нестероидные противовоспалительные препараты, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона и диуретики. Однако при терапии данной нозологии практикующий врач зачастую сталкивается с низкой приверженностью к приему лекарственных средств и высокой частотой побочных эффектов данных препаратов.

В Кохрановском протоколе 2018 года отмечена значимость нутриентной поддержки. Некоторые микронутриенты, в частности витамины группы В, витамин D, кальций, магний, являются неотъемлемыми участниками синтеза нейротрансмиттеров и гормонов, которые потенциально вовлечены в патогенез ПМС [28].

Витамины — натуральные органические вещества, которые необходимы организму в малых количествах. Витамины работают как ко-ферменты и их предшественники в регуляции различных метаболических процессов. Минералы — это химические элементы, требующиеся для поддержания всех функций организма. Данные о возможности применения микронутриентов при ПМС основаны на увеличении его распространенности среди женщин со сниженным потреблением микронутриентов с пищей [28].

Магний является важным микроэлементом для живых организмов и четвертым наиболее распространенным минералом в организме человека. Магний в основном находится внутри клетки, где он действует как противоион для аденозинтрифосфата (АТФ) и нуклеиновых кислот. Магний — это ко-фактор более 300 ферментных систем, которые регулируют различные биохимические реакции в организме, включая синтез белка, нервно-мышечную проводимость, контроль уровня глюкозы в крови и регуляцию артериального давления. Магний-зависимыми ферментами являются Na⁺/K⁺-АТФаза, гексокиназа, креатинкиназа, протеинкиназа и циклаза. Магний необходим для структурной функции белков, нуклеиновых кислот, митохондрий, синтеза ДНК и РНК, а также в процессах аэробного и анаэробного производства энергии — окислительного фосфорилирования и гликолиза — либо косвенно в составе комплекса «магний — АТФ», либо непосредственно в качестве активатора ферментов [29].

Магний нужен для синтеза дофамина, в связи с чем недостаточность магния может играть ключевую роль в развитии ПМС. У женщин с ПМС наблюдается значимое снижение содержания магния в сыворотке крови в лютеиновую фазу [28]. Помимо участия в синтезе дофамина, действие магния реализуется на уровне ЦНС посредством снижения пресинаптического высвобождения глутамата и катехоламинов и стимуляции выработки ГАМК [11, 30].

Цитрат магния (Solgar) представлен в органической форме для наилучшего усвоения с оптимальным содержанием элементарного магния — 200 мг в таблетке.

У пациенток с ПМС уровни кальция и магния в эритроцитах и волосах меньше, чем у здоровых женщин [31]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 2017 года доказано

значительное облегчение симптомов тревожности, депрессии, перепадов настроения и отеков в группе пациенток, принимающих препараты кальция, уже в первый и второй месяцы исследования, по сравнению с показателями контрольной группы [32].

В исследовании S. Thys-Jacobs и соавт. отмечено, что дефицит кальция во время лютеиновой фазы у женщин с ПМС был вторичным по отношению к нарушению баланса гормонов, регулирующих обмен кальция, вследствие повышения концентраций стероидных гормонов яичников и дефицита витамина D [33]. Установлено влияние кальция на уровень выработки серотонина и метаболизм триптофана [28, 34].

Обсуждается использование терапевтических дозировок кальция 500–1200 мг/день [32]. Соли кальция имеют разную биодоступность. Абсорбция цитрата кальция в среднем на 24% выше, чем карбоната кальция, независимо от приема пищи [35].

По данным Nurses' Health Study, у женщин, регулярно принимающих витамин D и кальций, риск развития ПМС ниже (относительный риск (ОР) = 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,4–0,86), чем у пациенток с низким потреблением кальция и витамина D (ОР = 0,7; 95% ДИ: 0,5–0,97) [36].

Витамин D является нейростероидом, способным проникать через гематоэнцефалический барьер, его рецепторы расположены в зонах головного мозга, связанных с развитием депрессии и ассоциированных с ней расстройств настроения. Применение витамина D оказывает значительное клиническое влияние на такие симптомы, как тревога, депрессия или чрезмерная эмоциональная вовлеченность [37]. Эти расстройства настроения имеют общие черты с проявлением ПМС. По данным метаанализа 2019 года с участием 4946 пациенток в 16 исследованиях, взаимосвязь между уровнем витамина D в сыворотке крови и наличием ПМС отсутствует, однако применение витамина D эффективно уменьшало проявления ПМС [38].

В исследовании A.C. Jagosz и соавт. показано, что пациентки с полиморфизмом генов рецептора витамина D в условиях недостаточности витамина D (менее 50 нмоль/л) более часто испытывают слабость и/или повышение аппетита как проявления ПМС [39]. Недостаточность витамина D, в свою очередь, напрямую ассоциирована с симптомами нагрубания молочных желез (ОР = 1,27; 95% ДИ: 1,03–1,55), мышечных болей (ОР = 1,36; 95% ДИ: 0,41–4,45) [40–43].

Витамины группы B необходимы на разных этапах синтеза серотонина, таких как превращение триптофана в серотонин и активация молекул серотонина. Дефицит витаминов группы B является одним из мощных ограничителей синтеза серотонина, что приводит к перепадам настроения [44].

В исследовании S. Abdollahifard и соавт. отмечено, что применение витамина B1 снижает тяжесть ментальных проявлений ПМС на 35,08%, физических — на 21,2% ($p < 0,0001$), при этом максимально уменьшилась выраженность тревожности (96%),

депрессии (80,4%), нарушений сна (80,2%), слабости (73,9%) [45].

P.O. Chocano-Bedoya и соавт. доказали снижение риска развития ПМС на 25–35% у женщин с высоким потреблением тиамина и рибофлавина [46], при этом значимая связь между возникновением ПМС и потреблением с пищей ниацина, витамина B₆, фолиевой кислоты и витамина B₁₂ не наблюдается. Однако известно, что витамин B₆ необходим для синтеза серотонина, дофамина и ГАМК, так как он выступает как ко-фактор декарбоксилазы (пиридоксаль-5-фосфат) на этапах синтеза данных нейромедиаторов, в связи с чем его можно использовать в качестве средства альтернативной и сателлитной поддержки при коррекции ПМС [14, 44].

Фолиевая кислота и ее метаболит 5-аденозилметионин участвуют в синтезе дофамина, норадреналина и серотонина [47]. По данным A. Bender и соавт., у пациентов с депрессией более низкие уровни фолиевой кислоты в сыворотке, чем у людей без нее, и сниженное потребление фолиевой кислоты с пищей [48]. Дефицит фолатов может усугублять психоэмоциональные симптомы ПМС, более того, стоит отметить, что пациентки, страдающие ПМС, — женщины репродуктивного возраста с овуляторными циклами, с высокой вероятностью наступления беременности, с связи с чем особое внимание должно быть уделено профилактике дефицита фолатов у этих пациенток.

Активная форма фолиевой кислоты в виде метафолина (Solgar) не требует дополнительного метаболического преобразования для активации и функционирования в организме, что имеет особое значение для тех, у кого присутствует полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы.

Железодефицитная анемия является одним из самых распространенных заболеваний в мире и стоит на первом месте по частоте встречаемости у женщин детородного возраста¹. Железо — неотъемлемый микроэлемент (ко-фактор фермента тирозингидроксилазы) в процессе синтеза дофамина. Дефицит железа может значительно влиять на концентрации цитохрома C, дофамина, серотонина и ГАМК и приводить к многочисленным неблагоприятным последствиям для функций мозга [49].

P. Chocano-Bedoya и соавт. после наблюдения 3000 женщин в течение 10 лет установили, что ежедневное потребление > 20 мг железа с пищей на 33% снижает риск развития ПМС [13]. Важным условием при применении железа у пациенток является хорошая переносимость. За счет хелатной формы минерала бисглицинат железа (Solgar) имеет наилучшую переносимость, и все эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта минимизированы.

Цинк — микроэлемент, обладающий выраженными противовоспалительными, антидепрессивными и антиоксидантными свойствами [5]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании F. Jafari и соавт. с участием

¹ Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021. 35 с.

69 пациенток оценено влияние применения 30 мг цинка глюконата в течение 12 недель на выраженность ПМС, уровень нейротрофического фактора мозга и общую антиоксидантную способность. Установлено снижение выраженности физических и психических проявлений ПМС ($p = 0,03$ и $p = 0,006$ соответственно) в сравнении с таковыми в группе плацебо, повышение уровня нейротрофического фактора мозга и общей антиоксидантной способности [50].

Лекарственные травы, эффективно используемые в китайской медицине многие столетия, содержат активные соединения и обладают антиоксидантными свойствами. Данные недавних исследований подтвердили, что применение таких растительных препаратов уменьшает окислительный стресс и влияет на воспалительный профиль у женщин, страдающих ПМС. Подразумевается, что окислительный стресс и антиоксиданты могут действовать на сложный процесс развития психологических и физических заболеваний, в том числе и ПМС [24].

Помимо противовоспалительного и антиоксидантного, некоторые лекарственные травы оказывают специфическое влияние на структуры головного мозга. Так, корень дягиля (*Agnelica sinensis*) и пустырник сердечный (*Motherwort/Leonurus cardiaca*) модулируют ГАМК A-R рецептор, обеспечивая анксиолитический эффект [51, 52]. Клопогон кистевидный (*Black cohosh*) обладает выраженным серотонинэргическим эффектом [53]. Витекс священный (*Vitex agnus-castus*) имеет дофаминоэргические свойства, является агонистом опиоидных рецепторов, соиз-

мерим по действию с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [51, 54].

Примула вечерняя (*Evening primrose*) — источник γ -линоленовой кислоты, полифенолов, катехина, оказывает выраженное антиоксидантное действие [51]. Дефицит γ -линоленовой кислоты значимо ассоциирован с циклической масталгией [55]. Использованию масла примулы вечерней в лечении ПМС, циклической масталгии посвящены многие метаанализы и рандомизированные исследования [56]. Установлено максимальное снижение тяжести симптомов ПМС по оценочной шкале с $53,2 \pm 14,31$ до $33,62 \pm 16,94$ через 3 месяца применения масла примулы вечерней в дозировке 1500 мг, а в группе плацебо — с $53,38 \pm 13,93$ до $50,27 \pm 13,56$ (табл. 1) [57].

Отмечено сходное снижение интенсивности циклической масталгии у пациенток, применяющих масло примулы вечерней и даназол, при этом частота побочных эффектов от приема масла примулы вечерней составила 12%, даназола — 32% [58]. В простом слепом полужекспериментальном когортном исследовании обнаружено более выраженное уменьшение частоты масталгии у пациенток, использовавших масло примулы вечерней, чем у принимавших витамин Е ($61,3\%$ vs $26,7\%$; $p < 0,003$) (табл. 2) [59].

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) класса омега-3, помимо противовоспалительных, обладают нейротропными свойствами, стимулируя нейрогенез, синаптогенез, миграцию нейронов и миелинизацию нервных волокон [60].

Таблица 1

Сравнение средней тяжести симптомов до и после лечения маслом примулы вечерней и в группе плацебо, значение \pm стандартное отклонение [57]

Момент оценки	Масло примулы вечерней	Плацебо	P
До лечения	$53,20 \pm 14,31$	$53,38 \pm 13,93$	0,996
Через 1 месяц	$41,27 \pm 15,86$	$52,25 \pm 14,04$	$< 0,001$
Через 2 месяца	$36,92 \pm 16,64$	$51,82 \pm 13,61$	$< 0,001$
Через 3 месяца	$33,62 \pm 16,94$	$50,27 \pm 13,56$	$< 0,001$

Таблица 2

Сравнение частоты масталгии в группах применения масла примулы вечерней и витамина Е, n (%) [59]

Выраженность боли	Масло примулы вечерней (n = 31)	Витамин Е (n = 30)	P
До лечения	выраженная	13 (41,9)	$p = 0,788$ $\chi^2 = 0,425$
	средняя	18 (58,1)	
	отсутствует	0	
После лечения	выраженная	7 (23,3)	$p < 0,003$ $\chi^2 = 11,585$
	средняя	15 (50,0)	
	отсутствует	8 (26,7)	
P	$< 0,001$	$< 0,04$	-

Более того, применение омега-3 ПНЖК улучшает когнитивные функции, дает нейропротективный и антиапоптотический эффекты. Омега-3 ПНЖК играют определенную роль в метаболизме серотонина, в частности снижают уровень простагландина E₂, что способствует уменьшению деградации серотонина [61]. Омега-3 ПНЖК также модулируют активность серотонинового рецептора и транспортера серотонина, участвует в формировании мембран синаптических пузырьков за счет образования синаптоина, тем самым способствует увеличению секреции серотонина в синапс [62]. Поступление незаменимых жирных кислот с пищей значительно снижает интенсивность ПМС [63].

У пациенток с ПМС чаще встречаются различные нарушения пищевого поведения, у них больше окружность талии и масса жировой ткани, чем у женщин без ПМС [64]. Установлена взаимосвязь между потреблением определенных продуктов питания и выраженностью ПМС (шоколада, алкоголя, чая, кофе, фастфуда) [63, 65]. Доказано, что повышенное потребление углеводов и насыщенных жиров, увеличение их потребления в лютеиновую фазу способствуют повышению уровней эстрогенов в крови, задержке жидкости, отеку молочных желез [65].

Хром увеличивает чувствительность тканей к инсулину и стимулирует термогенез; кроме того, хром модулирует потребление пищи через

чувствительные к инсулину глюкорецепторы в головном мозге [66]. Рекомендованное суточное потребление хрома составляет 50–200 мкг в день. Тем не менее поступление его с пищей, как правило, субоптимально, в связи с этим возрастает потребность в применении биодоступных форм хрома. Биодоступность хрома возрастает в соединении с пиколиновой кислотой, метаболитическим производным триптофана, что активно используется в стратегиях снижения массы тела и изменении состава тела, улучшении гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [67].

Заключение

ПМС — нозология, характеризующаяся многочисленными клиническими проявлениями. Витамины, микроэлементы и растительные нутрицевтики обладают разнонаправленными и специфическими свойствами, что позволяет применять их в качестве средств нутриентной поддержки для коррекции симптомов ПМС у пациенток с различными клиническими картинами.

Широкий ассортимент препаратов компании Solgar дает возможность формировать индивидуальную нутриентную поддержку для каждой пациентки.

Литература

1. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome & premenstrual dysphoric disorder, *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(suppl.3):39–53. DOI: 10.1016/S0306-4530(03)00096-9
2. Mishra S., Elliott H., Marwaha R. Premenstrual dysphoric disorder. [Updated 2022 May 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532307/> (обращение — 15.04.2023).
3. Yesildere Saglam H., Orsal O. Effect of exercise on premenstrual symptoms: a systematic review. *Complement Ther. Med.* 2020;48:102272. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102272
4. Hylan T.R., Sundell K., Judge R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: experience from the United States, United Kingdom, and France. *J. Womens Health Gen. Based Med.* 1999;8(8):1043–52. DOI: 10.1089/jwh.1.1999.8.1043
5. Tiranini L., Nappi R.E. Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. *Fac. Rev.* 2022;11:11. DOI: 10.12703/r/11-11
6. Nin M.S., Martinez L.A., Pibiri F., Nelson M. et al. Neurosteroids reduce social isolation-induced behavioral deficits: a proposed link with neurosteroid-mediated upregulation of BDNF expression. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2011;2:73. DOI: 10.3389/fendo.2011.00073
7. Hantsoo L., Neill Epperson C. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. *Neurobiology of Stress*. 2020;12:100213. DOI: 10.1016/j.nynstr.2020.100213
8. Hiroi R., Mcdevitt R.A., Neumaier J.F. Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: association between gene expression and anxiety behavior in the open field. *Biol. Psychiatry*. 2006;60(3):288–95. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.10.019
9. Wang J.X., Zhuang J.Y., Fu L., Lei Q. et al. How ovarian hormones influence the behavioral activation and inhibition system through the dopamine pathway. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237032. DOI: 10.1371/journal.pone.0237032
10. Berke J.D. What does dopamine mean? *Nat. Neurosci.* 2018;21(6):787–93. DOI: 10.1038/s41593-018-0152-y
11. Li W., Zheng T., Altura B.M., Altura B.T. Sex steroid hormones exert biphasic effects on cytosolic magnesium ions in cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationships to migraine frequency in premenstrual syndromes and stroke incidence. *Brain Res. Bull.* 2001;54(1):83–9. DOI: 10.1016/s0361-9230(00)00428-7
12. Matt S.M., Gaskill P.J. Where is dopamine and how do immune cells see it? Dopamine-mediated immune cell function in health and disease. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(1):114–64. DOI: 10.1007/s11481-019-09851-4
13. Chocano-Bedoya P., Manson J., Hankinson S., Johnson S.R. et al. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. *Am. J. Epidemiol.* 2013;177(1):118–27. DOI: 10.1093/aje/kws363
14. Retallick-Brown H., Blampied N., Rucklidge J.J. A pilot randomized treatment-controlled trial comparing vitamin B6 with broad-spectrum micronutrients for premenstrual syndrome. *J. Altern. Complement Med.* 2020;26(2):88–97. DOI: 10.1089/acm.2019.0305

15. Evans J., Salamonsen L.A. Inflammation, leukocytes and menstruation. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012;13(4):277–88. DOI: 10.1007/s11154-012-9223-7
16. Sugino N., Karube-Harada A., Taketani T., Sakata A. et al. Withdrawal of ovarian steroids stimulates prostaglandin F2alpha production through nuclear factor-kappaB activation via oxygen radicals in human endometrial stromal cells: potential relevance to menstruation. *J. Reprod. Dev.* 2004;50(2):215–25. DOI: 10.1262/jrd.50.215
17. Gloire G., Legrand-Poels S., Piette J. NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later. *Biochem. Pharmacol.* 2006;72(11):1493–505. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.04.011
18. Miller A.H., Maletic V., Raison C.L. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry.* 2009;65(9):732–41. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029
19. Leighton S.P., Nerurkar L., Krishnadas R., Johnman C. et al. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry.* 2018;23(1):48–58. DOI: 10.1038/mp.2017.205
20. Brennan A.M., Fargnoli J.L., Williams C.J., Li T. et al. Phobic anxiety is associated with higher serum concentrations of adipokines and cytokines in women with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(5):926–31. DOI: 10.2337/dc08-1979
21. Lippi G., Mattiuzzi C., Cervellini G. C-reactive protein and migraine. Facts or speculations? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014;52(9):1265–72. DOI: 10.1515/cclm-2014-0011
22. Montoya J.G., Holmes T.H., Anderson J.N., Maecker H.T. et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2017;114(34):E7150–8. DOI: 10.1073/pnas.1710519114
23. Bertone-Johnson E.R., Ronnenberg A.G., Houghton S.C., Nobles C. et al. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. *Hum. Reprod.* 2014;29(9):1987–94. DOI: 10.1093/humrep/deu170
24. Frankel R.A., Michels K.A., Kim K., Kuhr D.L. et al. Serum antioxidant vitamin concentrations and oxidative stress markers associated with symptoms and severity of premenstrual syndrome: a prospective cohort study. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):49. DOI: 10.1186/s12905-021-01187-7
25. Dubey N., Hoffman J.F., Schuebel K., Yuan Q. et al. The ESC/E(Z) complex, an effector of response to ovarian steroids, manifests an intrinsic difference in cells from women with premenstrual dysphoric disorder. *Mol. Psychiatry.* 2017;22(8):1172–84. DOI: 10.1038/mp.2016.229
26. Dhingra V., Magnay J.L., O'Brien P.M., Chapman G. et al. Serotonin receptor 1A C(-1019)G polymorphism associated with premenstrual dysphoric disorder. *Obstet. Gynecol.* 2007;110(4):788–92. DOI: 10.1097/01.AOG.0000284448.73490.ac
27. Huo L., Straub R.E., Roca C., Schmidt P.J. et al. Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biol. Psychiatry.* 2007;62(8):925–33. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.12.019
28. Kaewrudee S., Kietpeerakool C., Pattanittum P., Lumbiganon P. Vitamin or mineral supplements for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;2018(1):CD012933. DOI: 10.1002/14651858.CD012933
29. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients.* 2015;7(9):8199–226. DOI: 10.3390/nu7095388
30. Papadopol V., Nechifor M. Magnesium in neuroses and neuroticism. In: Vink R., Nechifor M., eds. Magnesium in the central nervous system. University of Adelaide Press; 2011: 269–82.
31. Shamberger R.J. Calcium, magnesium, and other elements in the red blood cells and hair of normals and patients with premenstrual syndrome. *Biol. Trace Elem. Res.* 2003;94(2):123–9. DOI: 10.1385/BTER:94:2:123
32. Shobeiri F., Araste F.E., Ebrahimi R., Jenabi E. et al. Effect of calcium on premenstrual syndrome: a double-blind randomized clinical trial. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017;60(1):100–5. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.1.100
33. Thys-Jacobs S., McMahon D., Bilezikian J.P. Cyclical changes in calcium metabolism across the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoric disorder. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(8):2952–9. DOI: 10.1210/jc.2006-2726
34. Whelan A.M., Jurgens T.M., Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2009;16:e407–29.
35. van der Velde R.Y., Brouwers J.R.B.J., Geusens P.P., Lems W.F. et al. Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice. *Food Nutr. Res.* 2014;58(1): 21796. DOI: 10.3402/fnr.v58.21796
36. Bertone-Johnson E.R., Hankinson S.E., Bendich A., Johnson S.R. et al. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(11):1246–52. DOI: 10.1001/archinte.165.11.1246
37. Tartagni M., Cicinelli M.V., Tartagni M.V., Alrasheed H. et al. Vitamin D supplementation for premenstrual syndrome-related mood disorders in adolescents with severe hypovitaminosis D. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2016;29(4):357–61. DOI: 10.1016/j.jpog.2015.12.006
38. Arab A., Golpour-Hamedani S., Rafie N. The association between vitamin D and premenstrual syndrome: a systematic review and meta-analysis of current literature. *J. Am. Coll. Nutr.* 2019;38(7):648–56. DOI: 10.1080/07315724.2019.1566036
39. Jarosz A.C., Noori D., Zeitoun T., Garcia-Bailo B. et al. Variation in the vitamin D receptor gene, plasma 25-hydroxyvitamin D, and risk of premenstrual symptoms [published correction appears in Genes Nutr. 2021 Oct 19;16(1):18]. *Genes Nutr.* 2021;16(1):15. DOI: 10.1186/s12263-021-00696-2
40. Alkhalaf Z., Kim K., Kuhr D.L., Radoc J.G. et al. Markers of vitamin D metabolism and premenstrual symptoms in healthy women with regular cycles. *Hum. Reprod.* 2021;36(7):1808–20. DOI: 10.1093/humrep/deab089
41. Bahrami A., Avan A., Sadeghnia H.R., Esmaeili H. et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol. Endocrinol.* 2018;34(8):659–63. DOI: 10.1080/09513590.2017.1423466
42. Karimi Z., Dehkordi M.A., Alipour A., Mohtashami T. Treatment of premenstrual syndrome: appraising the effectiveness of cognitive behavioral therapy in addition to calcium supplement plus vitamin D. *PsyCh. J.* 2018;7(1):41–50. DOI: 10.1002/pchj.206
43. Khajehei M., Abdali K., Parsanezhad M., Tabatabaee H. Effect of treatment with dydrogesterone or calcium plus vitamin D on the severity of premenstrual syndrome. *Int. J. Gynaecol. Obstetr.* 2009;105(2):158–61. DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.01.016
44. Hellmann H., Mooney S. Vitamin B₆: a molecule for human health. *Molecules.* 2010;15(1):442–59. DOI: 10.3390/molecules15010442
45. Abdollahifard S., Rahmanian Koshkaki A., Moazamiyanfar R. The effects of vitamin B₆ on ameliorating the premenstrual syndrome symptoms. *Glob. J. Health Sci.* 2014;6(6):144–53. DOI: 10.5539/gjhs.v6n6p144
46. Chocano-Bedoya P.O., Manson J.E., Hankinson S.E., Willett W.C. et al. Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome. *Am. J. Clin.* 2011;93(5):1080–6. DOI: 10.3945/ajcn.110.009530

47. Briguglio M., Dell'Osso B., Panzica G., Malgaroli A. et al. Dietary neurotransmitters: a narrative review on current knowledge. *Nutrients*. 2018;10(5):591. DOI: 10.3390/nu10050591
48. Bender A., Hagan K.E., Kingston N. The association of folate and depression: a meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2017;95:9–18. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.019
49. Hidese S., Saito K., Asano S., Kunugi H. Association between iron-deficiency anemia and depression: a web-based Japanese investigation. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018;72(7):513–21. DOI: 10.1111/pcn.12656
50. Jafari F., et al. Effect of zinc supplementation on physical and psychological symptoms, biomarkers of inflammation, oxidative stress, and brain-derived neurotrophic factor in young women with premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol. Trace Element Research*. 2019;194:89–95.
51. Dietz B.M., Hajirahimkhan A., Dunlap T.L., Bolton J.L. Botanicals and their bioactive phytochemicals for women's health. *Pharmacol. Rev.* 2016;68(4):1026–73. DOI: 10.1124/pr.115.010843.
52. Fierascu R.C., Fierascu I., Ortan A., Fierascu I.C. et al. *Leonurus cardiaca* L. as a source of bioactive compounds: an update of the European medicines agency assessment report (2010). *Biomed. Res. Int.* 2019;2019:4303215. DOI: 10.1155/2019/4303215
53. Wuttke W., Jarry H., Haunschild J., Stecher G. et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014;139:302–10. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.007
54. Atmaca M., Kumru S., Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum. Psychopharmacol.* 2003;18(3):191–5. DOI: 10.1002/hup.470
55. Graham J., Franks S., Bonney R.C. *In vivo* and *in vitro* effects of gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid on prostaglandin production and arachidonic acid uptake by human endometrium. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 1994;50:321–9. DOI: 10.1016/0952-3278(94)90241-0
56. Mahboubi M. Evening primrose (*Oenothera biennis*) oil in management of female ailments. *J. Menopausal Med.* 2019;25(2):74–82. DOI: 10.6118/jmm.18190
57. Saki M., Akbari S., Saki M., Tarrahi M.J. et al. The effect of primrose oil on the premenstrual syndrome among the female students in Lorestan University of Medical Sciences: a triple blind study. *J. Nurs. Midwifery Sci.* 2015;2(1):20–6. DOI:10.4103/2345-5756.231415
58. Parveen S., Sarwar G., Ali M., Channa G.A. Danazol versus oil of evening primrose in the treatment of mastalgia. *Pak. J. Surg.* 2007;23:10–13.
59. Fathizadeh N., Takfallah L., Ehsanpour S., Namnabati M. et al. Effects of evening primrose oil and vitamin E on the severity of periodical breast pain. *Iran J. Nurs. Midwifery Res.* 2008;13:90–3.
60. Lukiw W.J., Bazan N.G. Docosahexaenoic acid and the aging brain. *J. Nutr.* 2008;138(12):2510–4. DOI: 10.3945/jn.108.096016
61. Song C., Manku M.S., Horrobin D.F. Long-chain polyunsaturated fatty acids modulate interleukin-1beta-induced changes in behavior, monoaminergic neurotransmitters, and brain inflammation in rats. *J. Nutr.* 2008;138(5):954–63. DOI: 10.1093/jn/138.5.954
62. Marza E., Long T., Saiardi A., Sumakovic M. et al. Polyunsaturated fatty acids influence synaptojanin localization to regulate synaptic vesicle recycling. *Mol. Biol. Cell.* 2008;19(3):833–42. DOI: 10.1091/mbc.e07-07-0719
63. Farasati N., Siassi F., Koohdani F., Qorbani M. et al. Western dietary pattern is related to premenstrual syndrome: a case-control study. *Br. J. Nutr.* 2015;114(12):2016–21. DOI: 10.1017/S0007114515003943
64. Isgin-Atici K., Buyuktuncer Z., Akgül S., Kanbur N. Adolescents with premenstrual syndrome: not only what you eat but also how you eat matters! *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018;3(11):1231–9. DOI: 10.1515/jpem-2018-0125
65. Hashim M.S., Obaideen A.A., Jahrami H.A., Radwan H. et al. Premenstrual syndrome is associated with dietary and lifestyle behaviors among university students: a cross-sectional study from Sharjah, UAE. *Nutrients*. 2019;11(8):1939. DOI: 10.3390/nu11081939
66. Hua Y., Clark S., Ren J., Sreejayan N. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *J. Nutr. Biochem.* 2012;23:313–9. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.11.001
67. Willoughby D., Hewlings S., Kalman D. Body composition changes in weight loss: strategies and supplementation for maintaining lean body mass, a brief review. *Nutrients*. 2018;10(12):1876. DOI: 10.3390/nu10121876 P