

УДК 615.11:616.035: 618:15

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.14>

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ

Роїк Олена Миколаївна,
кандидат фармацевтичних наук,
доцент кафедри промислової фармації,
Київського національного університету технологій та дизайну
ORCID: 0000-0002-9502-2290

Мустафаєва Карина Ісмаїлівна,
здобувач вищої освіти,
Київського національного університету технологій та дизайну
ORCID: 0009-0006-9327-5020

У статті розглядається використання альтернативних негормональних методів лікування сечостатевого синдрому менопаузи через місцеве застосування лікарських препаратів у формі супозиторіїв на основі екстрактів рослинної сировини та вітамінів.

Установлено, що на вітчизняному фармацевтичному ринку недостатня кількість лікарських препаратів для полегшення виявів клімактеричних симптомів та є необхідність розробити нові засоби в різних лікарських формах для місцевого лікування сечостатевого синдрому менопаузи. Ураховуючи високу поширеність ССМ у жінок у постменопаузі та значний негативний вплив на якість життя, надання адекватної медичної допомоги та лікування цих симптомів є критично важливими.

Як активні фармацевтичні інгредієнти лікарського засобу для вагінального застосування у формі супозиторіїв обрано комбінацію природних речовин з вираженими регенеративними, антисептичними, протизапальними та імуностимулювальними властивостями, а саме: ресвератрол (фітоалексин), який є рослинним гормоном з естрогеноподібною дією; силімарин (екстракт Розторопиш плямистої extractum Silybi marianii L.) як природна композиція біологічно активних речовин; вітамін Е, місцеву дію якого можливо порівняти з ефектами естрогену; вітамін D, хімічна будова якого подібна до стероїдів. Така комбінація здатна чинити антиоксидантну, протизапальну, імуномодулювальну та локальну протекторну дію на слизові оболонки піхви.

Розроблено оптимальний склад лікарського засобу для лікування сечостатевого синдрому менопаузи у формі вагінальних супозиторіїв для місцевого застосування.

Співвідношення компонентів вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи дібрано так, щоб забезпечити лікарському засобу необхідну фармакологічну дію та належні споживчі властивості.

На підставі фізико-хімічних властивостей інгредієнтів запропоновано технологію виготовлення супозиторіїв вагінальних для лікування сечостатевого синдрому менопаузи в умовах промислового виробництва й розроблено технологічну схему його отримання для фармацевтичних підприємств.

Ключові слова: сечостатевий синдром менопаузи, лікарський засіб, фармацевтична розробка, вагінальні супозиторії, місцеве застосування, активні фармацевтичні інгредієнти, технологічна схема виробництва.

Roik Olena, Mustafaieva Karina. Development of technology for the production of vaginal suppositories for the treatment of menopausal genitourinary syndrome

The article considers the use of alternative non-hormonal methods of treatment of genitourinary syndrome of menopause through the local application of drugs in the form of suppositories based on plant extracts and vitamins.

It has been established that there is an insufficient amount of drugs available on the domestic pharmaceutical market to alleviate the manifestations of climacteric symptoms, and there is a need to develop new drugs in various dosage forms for the local treatment of genitourinary menopause syndrome. Given the high prevalence of PMS in postmenopausal women and the significant negative impact on quality of life, the provision of adequate medical care and treatment of these symptoms is critically important.

A combination of natural substances with pronounced regenerative, antiseptic, anti-inflammatory and immunostimulating properties was chosen as the active pharmaceutical ingredients of the dosage form for vaginal use, namely resveratrol (phytoalexin), which is a plant hormone with an estrogen-like effect; silymarin (extract of milk thistle extractum Silybi marianii L.) as a natural composition of biologically active substances; vitamin E, the local effect of which can be compared with the effects of estrogen; vitamin D, the chemical structure of which is similar to steroids. This combination is able to exert antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory and local protective effects on the vaginal mucosa.

The optimal composition of the medicinal product for the treatment of genitourinary syndrome of menopause has been developed in the form of vaginal suppositories for local use.

The ratio of components of vaginal suppositories for the treatment of genitourinary syndrome of menopause is selected in such a way as to provide the drug with the necessary pharmacological effect and proper consumer properties.

Based on the physico-chemical properties of the ingredients, a technology for manufacturing vaginal suppositories for the treatment of genitourinary menopause syndrome in industrial production conditions was proposed, and a technological scheme for its production was developed for pharmaceutical enterprises.

Key words: *genitourinary syndrome of menopause, medicine, pharmaceutical development, vaginal suppositories, local application, active pharmaceutical ingredients, technological scheme of production.*

Вступ. Сечостатеви́й синдром менопаузи (далі – ССМ), раніше відомий як вульвовагінальна атрофія, атрофічний вагініт або урогенітальна атрофія, є хронічним, прогресувальним станом вульвовагініту, статевих органів і нижніх сечових шляхів, що характеризується набором симптомів, вторинних клінічному стану гіпоестрогенії після початку менопаузи [1].

У 2014 році Міжнародне товариство з вивчення жіночого сексуального здоров'я та Північноамериканське товариство менопаузи дійшли висновку, що ССМ є всеосяжним і більш точним терміном для опису виявів зовнішніх статевих, урологічних і сексуальних наслідків, спричинених гіпоестрогенією під час менопаузи [2]. Крім того, нова термінологія матиме менше соціальної стигматизації, що полегшить жінкам відкрито говорити з лікарем про наявність симптомів, пов'язаних з настанням менопаузи. ССМ містить сукупність сечостатевих, генітальних і соматичних симптомів, які негативно впливають на якість життя [3]. До генітальних симптомів належать сухість піхви, печіння, свербіж та біль. Сечостатеві симптоми містять часті позиви до сечовипускання, дизурію, тазовий біль, ніктурію, стресове нетримання сечі, гематурію, рецидивувальну інфекцію сечовивідних шляхів. Крім того, ССМ суттєво впливає на сексуальне життя жінки, а саме: відсутність змащення, дискомфорт або біль, зниження лібідо, кровотеча або кров'янисті виділення під час статевого акту [4]. ССМ часто буває прогресувальним та переходить у хронічну форму [5]. Для жінок із помірними або важкими генітальними симптомами негативний вплив на якість життя можна порівняти з впливом хронічних захворювань, як-от артрит і хронічне обструктивне захворювання легень [6]. Анонімне опитування майже 4 000 жінок у постменопаузі показало, що майже 45 % респондентів скаржилися на вагінальні симптоми, причому більшість із них повідомили про негативний вплив цих симптомів на життя [7].

Ураховуючи поширеність ССМ у жінок у постменопаузі та значний негативний вплив на якість життя, надання адекватної медичної допо-

моги та лікування цих симптомів є критично важливими [8].

Загалом місцеві терапевтичні методи зниження симптомів сухості піхви в період менопаузи поділяють на дві основні категорії: замісну гормональну терапію (далі – ЗГТ) та місцеву додаткову альтернативну терапію.

ЗГТ є ефективним засобом лікування симптомів менопаузи, включно з вазомоторними симптомами та сечостатевим синдромом менопаузи. Проте є групи жінок, які мають низку протипоказань для використання ЗГТ через наявність високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень. Крім того, під час лікування раку молочної залози не рекомендується приймати естроген, хоча власне саме лікування часто викликає симптоми ССМ унаслідок хіміотерапії та/або антигормональної терапії. Уважається, що вагінальна естрогенна терапія має сприятливий профіль безпеки, як порівняти з пероральним естрогеном: низькі дози, які використовують для вагінальної терапії, не підвищують рівень естрадіолу в сироватці вище нормального діапазону постменопаузи, а обсерваційні дослідження та систематичні огляди не показали підвищення ризику для венозної тромбоемболії (далі – ВТЕ) або серцево-судинних захворювань [9; 10]. Однак довгострокових проспективних даних щодо безпеки естрогензалежного раку та ризику ВТЕ бракує через відсутність рандомізованих контрольованих досліджень (далі – РКД) [9]. Недіагностована вагінальна кровотеча теж є абсолютним протипоказанням до використання вагінального естрогену з додатковими відносними протипоказаннями щодо естрогенозалежних онкологічних захворювань і підвищеного ризику ВТЕ. Тому терапією першої лінії для усунення симптомів вагінальної сухості та диспареунії в жінок, які мають виражені протипоказання до ЗГТ, рекомендовано негормональні методи лікування, тобто використання зволожувальних кремів, супозиторіїв, вагінальних гелів тощо.

На вітчизняному фармацевтичному ринку недостатня кількість лікарських препаратів (далі – ЛП) для полегшення виявів клімактерич-

них симптомів. Тому необхідно розробити нові ЛП в різних лікарських формах для місцевого лікування ССМ, що збереже працездатність жінок у період менопаузи та забезпечить їм належну якість життя.

Мета та завдання – розробити технологію виробництва вагінальних супозиторіїв для лікування ССМ на основі лікарської рослинної сировини й вітамінів групи D та E.

Методи дослідження. Для розробки технології виготовлення лікарського засобу використано бібліометричний метод, а саме проведено аналіз публікацій у науково-практичних виданнях, здійснено огляд наукової літератури, специфікацій обладнання. У процесі дослідження використано методики Державної фармакопеї України (далі – ДФУ) з визначення показників якості супозиторіїв [11–13]. Визначення часу повної деформації супозиторіїв проводили згідно з ДФУ 1 вид., с. 505; визначення показника температури плавлення проводили відкритим капілярним методом згідно з ДФУ 1 вид., с. 27; середню масу та однорідність визначали згідно з ДФУ 2.0, Т.1, п. 2.9.5, рН – згідно з ДФУ 2.0, Т.1, п. 2.2.3, однорідність дозованих одиниць – згідно з ДФУ 2.0, Т.1 п. 2.9.40.

Об'єктами дослідження були активні фармацевтичні інгредієнти (далі – АФІ): екстракт розторопші олійний, ресвератрол, вітамін E, вітамін D та допоміжні речовини (супозиторна основа, емульгатор).

Результати й обговорення. Проаналізовані літературні дані доказової медицини засвідчили, що ефективним у лікуванні ССМ є ЛЗ, які містять препарати рослинного походження фітоестрогенної дії [14]. Як активні фармацевтичні інгредієнти (далі – АФІ) лікарської форми для вагінального застосування обрано комбінацію природних речовин з вираженими регенеративними, антисептичними, протизапальними та імуностимулювальними властивостями, які використовують для швидкого відновлення слизової оболонки піхви.

Ресвератрол як фітоалексин є рослинним гормоном з естрогеноподібною дією через його структурну схожість з діетилстилбестролом, завдяки чому може зв'язуватися з рецептором естрогену, активуючи транскрипцію естрогеназалежних генів [15]. Ресвератрол, як й інші фітоестрогени, можна застосовувати топічно (місцево), оскільки він здатний інгібувати фермент 5-альфаредуктазу. У такому разі ресвератрол бажано поєднувати з іншими фітоестрогенами [16].

Олійний екстракт розторопші плямистої (*Oil extractum Silybi mariani* (L.)) становить жиророзчинну маслянисту рідину від жовтого до коричневого кольору. Екстракт розторопші плямистої є джерелом силімарину. Силімарин – природна композиція біологічно активних речовин, що міститься в плодах розторопші плямистої (*Fructus Silybi Mariae*) і налічує 7 флаволігнанів, 1 флавоноїд (сукупно близько 83 %) та додаткові поліфеноли та жирні кислоти (сукупно близько 17 %) [17].

Використання в лікарських засобах для лікування ССМ вітаміну E може призвести до покращення лабораторних показників вагінальної атрофії (вагінального рН), що можна порівняти з ефектами місцевого естрогену в довгостроковій перспективі [18]. Хімічна будова вітаміну D подібна до стероїдів, його олійний розчин здійснює антиоксидантну, протизапальну, імуномодулювальну та локальну протекторну дію на слизові оболонки [19].

Як оптимальну та ефективну лікарську форму для лікування ССМ обрали вагінальні супозиторії. Супозиторії як дисперсні системи містять дисперсійне середовище (супозиторна основа) і дисперсну фазу (лікарські речовини у твердому чи рідкому стані – розчин, емульсія, суспензія або комбінація цих систем), яка рівномірно розподілена в дисперсійному середовищі.

На підставі наукових даних та результатів досліджень розроблено оптимальний склад вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи.

Співвідношення компонентів вагінальних супозиторіїв для лікування ССМ дібрано так, щоб забезпечити ЛЗ необхідну фармакологічну дію та належні споживчі властивості (зручність використання, безпечність при застосуванні, стійкість при зберіганні тощо).

Технологія приготування ЛЗ є одним із фармацевтичних факторів, що впливає на стабільність та ефективність готового ЛЗ. При розробці технології ЛЗ у формі супозиторіїв необхідно враховувати температурний режим введення технологічного процесу та фізико-хімічні властивості розробленого ЛЗ.

За результатами проведених органолептичних, фізико-хімічних досліджень супозиторіїв вагінальних установлено специфікаційні характеристики розробленого ЛЗ, що наведено в табл. 2.

З отриманих експериментальних результатів, що наведені в табл. 2, установлено, що розроблений ЛЗ за специфікаційними характеристиками відповідає вимогам ДФУ.

Таблиця 1

Склад вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи

Найменування компонентів	Кількість
	г
Екстракт розторопші олійний (м. ч. флаволігнанів у перерахунку на силімарин 2,73 %)	0,150
Ресвератрол	0,150
Вітамін Е	1,49 МО
Вітамін D	1500 МО
Емульгатор № 1	0,150
Естерін В 02	2,434
Загальна маса на один супозиторій	3,000

Таблиця 2

Специфікаційні характеристики вагінальних супозиторіїв для лікування ССМ

Показники якості	Вимоги проєкту МКЯ	Методи контролю
Опис	Супозиторії у формі овулі, білого кольору із жовтуватим відтінком, рівномірного забарвлення, без тріщин та сколів. На зрізі однорідні, без механічних включень	Органолептичний ДФУ 2.0
Однорідність	На поздовжньому зрізі супозиторіїв вагінальних відсутні крапління та інші прояви неоднорідності	Візуально, ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.9.5.
Середня маса	2,86–3,14 г	ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.9.5
Температура плавлення	не більш ніж 37 °С	ДФУ 1.0, с. 27
Час повної деформації, хв	не перевищує 15 хв	ДФУ 1 вид., с. 505
pH	6,0–8,0	ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.2.3
Однорідність дозованих одиниць	85–115 %	ДФУ 2.0, Т.1 пункт 2.9.40

Під час розробки ЛЗ у формі супозиторіїв було враховано основні вимоги, що висувають до технологічних процесів: відтворюваність і надійність технології, виключення факторів, які негативно впливають на процес виробництва; мінімальна енергоємність технологічного процесу; мінімальна кількість стадій виробництва; наявність типового обладнання; надійність системи контролю якості препаратів у процесі розробки, промислового виробництва та зберігання [20].

Технологічний процес промислового виробництва вагінальних супозиторіїв передбачає такі стадії.

Стадія 1. Підготовка вихідної сировини.

На вагах у ємності відважують компоненти лікарського засобу – екстракт розторопші олійний, ресвератрол, вітамін Е, вітамін D, емульгатор № 1, Естерін В 02 – згідно з прописаною в рецептурі кількістю. Усі АФІ та допоміжні речовини відважують на електронних вагах. Ємності з відваженою сировиною маркують, накривають

кришками й перемішують на ділянку виготовлення супозиторної маси.

Стадія 2. Приготування супозиторної основи.

У реактор з паровою сорочкою і якірною мішалкою вносять відважену кількість Естеріну В 02, вмикають обігрів і розплавляють основу за температури 34–36 °С при постійному перемішуванні до утворення однорідної консистенції.

Стадія 3. Приготування супозиторної маси.

До розплавленої супозиторної основи по чергово вводять екстракт розторопші, ресвератрол, вітамін Е, вітамін D і все ретельно перемішують. Потім вносять з проміжної ємності відважену кількість емульгатора № 1 і перемішують. Суміш у реакторі гомогенізують протягом 10 хв під вакуумом. Після отримання однорідної маси з рівномірним вмістом активних речовин в усіх шарах по системі трубопроводів за допомогою насоса передають супозиторну масу на стадію формування та фасування супозиторіїв.

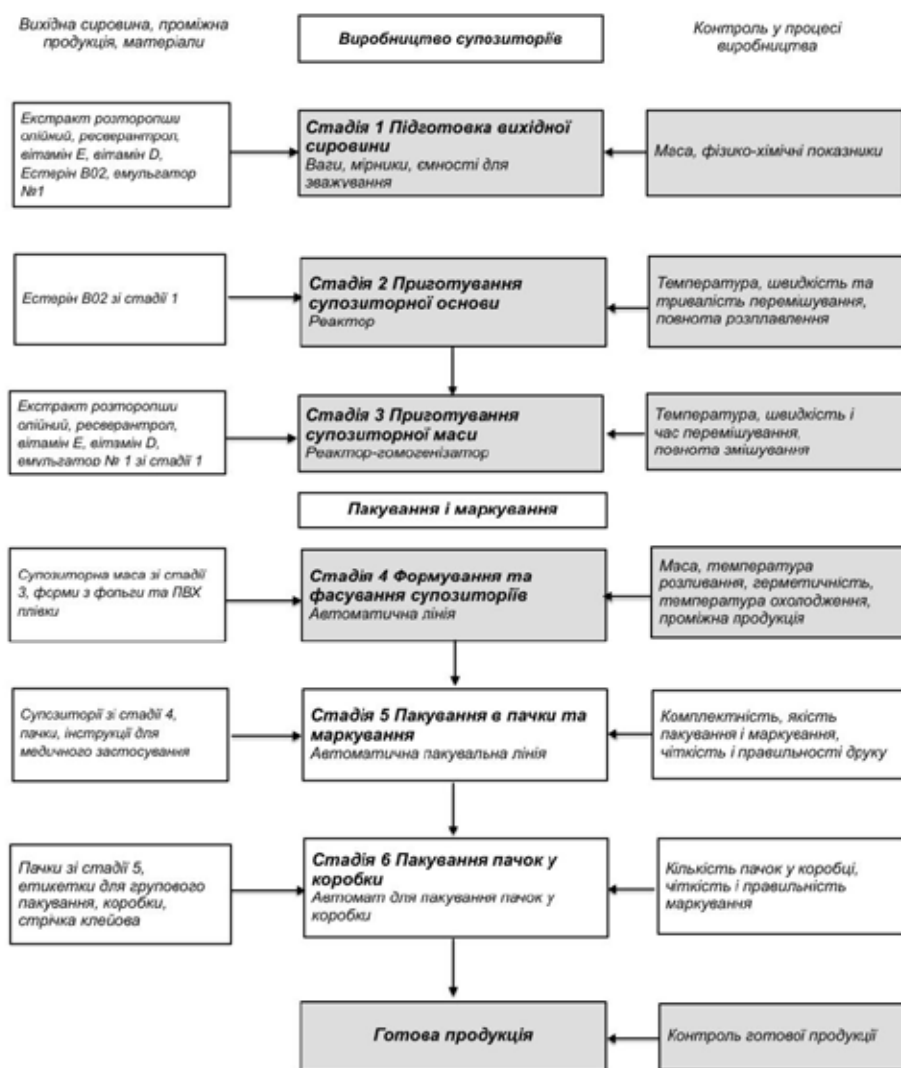


Рис. 1. Технологічна схема виробництва вагінальних супозиторіїв

Стадія 4. Формування та фасування супозиторіїв.

З бункера автоматичної лінії через дозувальний насос розрахована доза супозиторної маси автоматично надходить у відформовані чарунки з плівки полівінілхлоридної. Під час роботи автоматичної лінії періодично (тричі протягом однієї зміни) контролюють масу супозиторіїв.

Після заповнення верхніх частин чарункових упаковок їх герметизують за допомогою термозварювання. Потім упаковки переміщують у зону охолодження автоматичної лінії. Після охолодження за температури 10–16 °С до повного затвердіння протягом 20 хв стрічка з чарунковими упаковками поділяється на сегменти, які містять по 10 супозиторіїв, і передається на стадію упаковки.

Надалі послідовно виконують такі операції, як термозварювання верхнього краю контурної упаковки, нанесення номера серії продукції та роз-

різання контурної стрічки із супозиторіями № 10.

Супозиторії відбраковують за наявності таких дефектів: недостатня наповненість чарунки, наявність бруду на поверхні контурної упаковки, відсутність герметичності, деформація плівкової поверхні. Кондиційні чарункові упаковки лікарського засобу збирають у збірник, прикріплюють етикетку з назвою кінцевої продукції, номером серії, датою виготовлення, кількістю та передають на стадію пакування.

Стадія 5. Пакування та маркування.

Відділ контролю якості відбирає зразок напівфабрикату для контролю зовнішнього вигляду та кількісного вмісту АФІ.

Контурні чарункові упаковки пакують у марковані відповідно аналітично-нормативної документації пачки по 1 упаковці супозиторіїв у пачку. У кожену пачку вкладають інструкцію для медичного застосування. Перевіряють комплектність та відповідність друку на пачках оригінал-макету.

Стадія 6. Пакування пачок у коробки.

Пачки пакують у групову упаковку на пакувальному столі. У кожену коробку вкладають листівку. Перевіряють маркування на груповій етикетці.

Із серії готової продукції, сформованої з одного технологічного завантаження, відбирають середню пробу для аналізів за всіма показниками.

Після підтвердження відповідності серії препарату аналітично-нормативній документації готовий лікарський засіб разом із сертифікатом якості передають на склад готової продукції, де вона повинна зберігатися в сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25 °С до відвантаження споживачу.

На основі розробленої технології виробництва вагінальних супозиторіїв складено технологічну схему виробничого процесу (рис. 1).

Висновки. За результатами проведених досліджень установлено оптимальний склад ЛЗ для

лікування ССМ у формі вагінальних супозиторіїв для місцевого застосування: екстракт розторопші олійний (0,150 г), ресвератрол (0,150 г), вітамін Е 1,49 МО, вітамін D 1500 МО, емульгатор № 1 (0,150 г), Естерін В 02 (2,434 г).

Співвідношення компонентів вагінальних супозиторіїв для лікування ССМ дібрано так, щоб забезпечити ЛЗ необхідну фармакологічну дію та належні споживчі властивості.

За результатами проведених органолептичних, фізико-хімічних досліджень супозиторіїв вагінальних установлено специфікаційні характеристики розробленого ЛЗ.

На підставі фізико-хімічних властивостей інгредієнтів запропоновано технологію виготовлення супозиторіїв вагінальних для лікування ССМ в умовах промислового виробництва й розроблено технологічну схему його отримання для фармацевтичних підприємств.

ЛІТЕРАТУРА

- Gandhi J., Chen A., Dagur G., Suh Y., Smith N., Cali B., Khan S. A. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016. № 215(6). P. 704–711. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.045>.
- Mastroianni J., Thompson J. A., Shifren J. L., Zuckerman A. L., Pereira K. Improving the identification of genitourinary syndrome of menopause through the utilization of the Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire. *Menopause*. 2020. № 27. P. 1295–1301.
- Kim H. K., Kang S.Y., Chung Y. J., Kim J. H., Kim M. R. The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *J. Menopausal Med.* 2015. № 21. P. 65–71.
- Gabes M., Knüttel H., Stute P., Apfelbacher C. J. Measurement properties of patient-reported outcome measures (PROMs) for women with genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Menopause*. 2019. № 26. P. 1342–1353.
- Sturdee D. W., Panay N., International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2010. № 13(6). P. 509–522. URL: <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>.
- DiBonaventura M., Luo X., Moffatt M., Bushmakin A. G., Kumar M., Bobula J. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *Journal of women's health*. 2015. № 24(9). P. 713–722. URL: <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5177>.
- Constantine G. D., Graham S., Clerinx C., Bernick B. A., Krassan M., Mirkin S., Currie H. Behaviours and attitudes influencing treatment decisions for menopausal symptoms in five European countries. *Post reproductive health*. 2016. № 22(3). P. 112–122. URL: <https://doi.org/10.1177/2053369116632439>.
- Nappi R. E., Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*. 2010. № 67(3). P. 233–238. URL: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.08.001>.
- The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020. № 27(9). P. 976–992. URL: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.
- Manson J. E., Goldstein S. R., Kagan R., Kaunitz A. M., Liu J. H., Pinkerton J. V., Rebar R. W., Schnatz P. F., Shifren J. L., Stuenkel C. A., Gass M. L., Utian W. H., Working Group on Women's Health and Well-Being in Menopause. Why the product labeling for low-dose vaginal estrogen should be changed. *Menopause*. 2014. № 21(9). P. 911–916. URL: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000316>.
- Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. Т. 1. 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 4. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с. ISBN 978-966-97390-5-6
- Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр. Державна фармакопея України. 1-е вид. Харків : РИПЕГ; 2001. 556 с.
- Давидова Ю., Лиманська А., Дзуліт М., Федорова Н. Роль негормональних методів лікування сечостатевого синдрому менопаузи: сучасні погляди. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 9–10. С. 17–22. URL: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252578>.

15. Kong X. X. Resveratrol, an effective regulator of ovarian development and oocyte apoptosis. *J. Endocrinol. Invest.* 2011. Vol. 34. № 11. P. 374–381.
16. Bowers J. L. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 2000. № 141. P. 3657–3667.
17. Юр'єв К. Л. Силімарин: ефекти та механізми дії, клінічна ефективність та безпека. Частина III. Нові ефекти та сфери застосування. Поточні клінічні випробування. *Український медичний журнал.* 2011. № 2 (82). С. 54–60.
18. Роїк О. М., Мустафаєва К. І. Використання вітаміну Е в засобах для інтимної гігієни як альтернативне місцеве лікування сечостатевого синдрому менопаузи. *Vector of science, education and technology development in the context of globalisation: international scientific-practical conference, Tampere, Finland, December 20, 2023.* Tampere, Finland: Scholarly Publisher ICSSH, 2023. С. 43–45.
19. Del Pinto R., Ferri C., Cominelli F. Vitamin D Axis in Inflammatory Bowel Diseases: Role, Current Uses and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2017. № 18 (11). URL: <https://doi.org/10.3390/ijms18112360>.
20. Левачкова Ю. В. Методологія створення вагінальних супозиторіїв на основі комбінації природних та синтетичних речовин. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* 2019. № 3(5). С. 23–27.

REFERENCES

1. Gandhi, J., Chen, A., Dagur, G., Suh, Y., Smith, N., Cali, B., & Khan, S. A. (2016). Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(6), 704–711. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.045.
2. Mastroianni, J., Thompson, J.A., Shifren, J.L., Zuckerman, A.L., & Pereira, K. (2020). Improving the identification of genitourinary syndrome of menopause through the utilization of the Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire. *Menopause*, 27, 1295–1301.
3. Kim, H. K., Kang, S. Y., Chung, Y. J., Kim, J. H., & Kim, M.R. (2015). The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *J. Menopausal Med.*, 21, 65–71.
4. Gabes, M., Knüttel, H., Stute, P., & Apfelbacher, C. J. (2019). Measurement properties of patient-reported outcome measures (PROMs) for women with genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Menopause*, 26, 1342–1353.
5. Sturdee, D. W., Panay, N., & International Menopause Society Writing Group (2010). Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*, 13(6), 509–522. doi: 10.3109/13697137.2010.522875.
6. DiBonaventura, M., Luo, X., Moffatt, M., Bushmakina, A. G., Kumar, M., & Bobula, J. (2015). The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *Journal of women's health*, 24(9), 713–722. doi: 10.1089/jwh.2014.5177.
7. Constantine, G. D., Graham, S., Clerinx, C., Bernick, B. A., Krassan, M., Mirkin, S., & Currie, H. (2016). Behaviours and attitudes influencing treatment decisions for menopausal symptoms in five European countries. *Post reproductive health*, 22(3), 112–122. doi: 10.1177/2053369116632439.
8. Nappi, R. E., & Kokot-Kierepa, M. (2010). Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*, 67(3), 233–238. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.08.001.
9. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel (2020). The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 27(9), 976–992. doi:10.1097/GME.0000000000001609.
10. Manson, J. E., Goldstein, S. R., Kagan, R., Kaunitz, A. M., Liu, J. H., Pinkerton, J. V., Rebar, R. W., Schnatz, P. F., Shifren, J. L., Stuenkel, C. A., Gass, M. L., Utian, W. H., & Working Group on Women's Health and Well-Being in Menopause (2014). Why the product labeling for low-dose vaginal estrogen should be changed. *Menopause*, 21(9), 911–916. doi: 10.1097/GME.0000000000000316.
11. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. 2-e vyd. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv»; 2015. T. 1. 1128 s.
12. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy / Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Dopovnennia 4. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2020. 600 s. ISBN 978-966-97390-5-6
13. Derzhavne pidpriemstvo Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. 1-e vyd. Kharkiv: RIREH;2001. 556 s.
14. Davydova, Yu., Lymanska, A., Dvulit, M., & Fedorova, N. (2021). Rol nehormonalnykh metodiv likuvannia sechostatevoho syndromu menopauzy: suchasni pohliady. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*, 9-10, 17–22. URL: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252578> [in Ukrainian].
15. Kong, X. X. (2011). Resveratrol, an effective regulator of ovarian development and oocyte apoptosis. *J. Endocrinol. Invest*, 11, 374–381.
16. Bowers, J. L. (2020). Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*, 141, 3657–3667.
17. Yur'iev, K. L. (2011). Sylimaryn: efekty ta mekhanizmy dii, klinichna efektyvnist ta bezpeka. Chastyna III. Novi efekty ta sfery zastosuvannia. Potochni klinichni vyprobuvannia. *Ukrainskyi medychnyi zhurnal*, 2 (82), 54–60 [in Ukrainian].
18. Roik, O. M., & Mustafaieva, K. I. (2023). Vykorystannia vitaminu E v zasobakh dlia intymnoi hihiieny yak alternatyvne mistseve likuvannia sechostatevoho syndromu menopauzy. *Vector of science, education and technology development in*

the context of globalisation: international scientific-practical conference. Tampere, Finland: Scholarly Publisher ICSSH [in Ukrainian].

19. Del Pinto, R., Ferri, C., & Cominelli, F. (2017). Vitamin D Axis in Inflammatory Bowel Diseases: Role, Current Uses and Future Perspectives. *Int J. Mol. Sci.*, 18 (11). URL: <https://doi.org/10.3390/ijms18112360>.

20. Levachkova, Yu. V. (2019). Metodolohiia stvorennia vahinalnykh supozytoriiiv na osnovi kombinatsii pryrodnykh ta syntetychnykh rehovyn. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 3(5) [in Ukrainian].