



## **РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ТРАВМ, ПОРАНЕНЬ, ХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ, НА ТЛІ СТРЕСУ, ПОГАНОВОГО ХАРЧУВАННЯ, ВЖИВАННЯ ДЕЯКИХ МЕДИКАМЕНТІВ**

а також

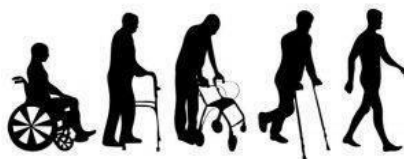
**ПІДТРИМКА РЕАБІЛІТАЦІЇ ПОРАНЕНИХ ТА БІЖЕНЦІВ ІЗ ЗОН БОЙОВИХ ДІЙ В УКРАЇНІ**

В умовах повномасштабних військових дій в Україні велика кількість людей з пораненнями після стадії інтенсивного лікування в медичних центрах стикаються з численними порушеннями здоров'я, які вимагають комплексної терапії, що включає в себе психологічну реабілітацію, фізіотерапію, зміни способу життя, а також корекцію дієти із забезпеченням організму вітамінами та іншими активними компонентами, які в нормі відновлюють та підтримують життєво важливі фізіологічні процеси в організмі.

Частіше в період реабілітації після поранень, травм та психо-неврологічних порушень отриманих в зоні військових дій люди страждають від порушень сну та зниженню якості сну, від проявів острого та хронічного болю, від зниження загального імунітету та чутливості до вірусних та бактеріальних інфекцій, від емоціональної нестабільності та проявів судом, спазмів, нервових тиків, а також від порушень когнітивних функцій головного мозку – пам'яті, уваги, навчання, розумової працездатності.

Всі такі порушення обумовлені не одним, а широким спектром патофізіологічних факторів, тому їх терапія тільки фармакологічними засобами ускладнюється дуже складними схемами з великою кількістю пігулок, несумісність ліків між собою, та великою кількістю побічних ефектів.

Пропозиція стосується використання деяких комплексних добавок до харчування швейцарської компанії ALMEDA в реабілітації поранених та біженців із зон бойових дій в Україні.



## ПОРУШЕННЯ СНУ ТА ЗНИЖЕННЯ ЯКОСТІ СНУ

Порушення сну включає в себе біля 90 видів патологій сну що потребують різних способів діагностики та лікування, та які включають в себе безсоння, часті нічні пробудження, зниження якості сну, що супроводжуються денно сонливістю, хронічною втомою, зниженням фізичної та розумової працездатності<sup>1</sup>.

Основними причинами порушень сну на взаємній основі є депресивні та тривожні стани, неврологічні порушення та порушення з болем, порушення дихання, та побічні дії різних субстанцій, включаючи медикаменти та кофеїн<sup>1,6</sup>. Крім того дослідження показали, що депресивні стани і пов'язані з цим порушення сну часто є результатом дефіцитом вітамінів В9 (фолат) та В12 в умовах поганого харчування, або результатом поширених генетичних порушень метаболізму вітаміну В9 з утворенням активної форми - L-метілфолат. В умовах дефіциту вітаміну В12 або L-метілфолату порушується синтез «гормону щастя» - серотоніну, фактору короткострокової пам'яті – ацетилхоліну, «гормону задоволення» - дофаміну, та «гормону регулювання сну» - мелатоніну. В свою чергу дефіцит цих нейромедіаторів приводять до розвитку порушень функцій головного мозку, депресивних станів та порушень сну<sup>7-11, 78-83</sup>.

Для того щоб сон виконував свої функції відновлення та відпочинку організму необхідне збереження природної структури сну, яка включає в себе 4 стадії. З цих 4 стадій дуже важливими є 3 та 4 стадії. На протязі 3-й стадії – стадії «глибокого сну» усувається «гормон втоми» - аденозин, формується довгострокова пам'ять та навички, регулюється робота імунної системи, виділяється фактор росту для відновлення пошкоджених тканин організму. На 4-й стадії - «швидкого сну» відновлюються зв'язки між нейронами для формування нових спогадів та формування знань та навичок людини<sup>2</sup>. У випадку, коли сон надто короткий, або структура сну порушена за рахунок стадії 3 та 4, то гормон «втоми» аденозин не усувається, фактори росту тканин не в виділяється в достатніх кількостях, і людина зранку навіть після сну відчуває втому, розбитість, сонливість, спад розумових та фізичних сил<sup>2-5</sup>.

Для лікування порушень сну найчастіше використовуються медикаменти рецептурної групи – бензодіазепіни (триазолам, золпідем, зопіклон), барбітурати (фенобарбітал), та седативні антигістаміни (доксиламін). Ці лікарські засоби прискорюють засипання, але викликають звикання та порушують структуру природного сну, та скорочують стадії 3 та 4. Таку ж дію мають і антидепресанти, які самі по собі можуть викликати безсоння. В результаті при використанні цих засобів людина легко засинає, але в ранку просинається з почуттям втоми, спутаною свідомістю, та відчуттям денної сонливості<sup>1, 11</sup>.

**Тому при порушеннях сну тлі стресу, побічної дії ліків, депресивних та тривожних станів для:**

- поліпшення **ЗАСИНАННЯ ТА ЯКОСТІ СНУ**
- відновлення почуття **ВІДПОЧИНКУ ТА ПОНОВЛЕННЯ СИЛ** після пробудження
- збереження **РОЗУМОВИХ ЗДІБНОСТЕЙ**

**НЕОБХІДНО:**

- фізіологічно **ЗБАЛАНСУВАТИ ПЕРЕЗБУДЖЕНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ**
- фізіологічно загальмувати **ЦЕНТРИ БАДЬОРОСТІ** та активувати **ЦЕНТР СНУ** головного мозку за рахунок дії «гормону регулювання сну» **МЕЛАТОНІНУ** та
- підтримки дії «гормону втоми» **АДЕНОЗИНУ**
- фізіологічно підтримати синтез та рівень нейромедіаторів, що регулюють емоційний та розумовий стан людини – серотоніну, дофаміну, ацетилхоліну
- фізіологічно забезпечити засвоєння усіх необхідних для цього біологічних компонентів

Тому на стадії реабілітації після травм та поранень для відновлення здорового сну важливо використовувати психологічну реабілітацію, фізіотерапію, зміни способу життя, а також корекцію дієти із забезпеченням організму вітамінами та іншими активними компонентами, які в нормі відновлюють та підтримують нормальний сон.



## ЗДОРОВИЙ СОН ПРИ СТРЕСІ

**ДОРМІНАЙС** - комплекс для покращення якості сну та відновлення працездатності в умовах стресу.

**Кому потрібен ДОРМІНАЙС?** Людям, які страждають **безсонням** та відсутністю **відновлення сил** при:

1. **стресах**
2. **активному вживанні кофеїну**
3. **різкому зміні звичного способу життя**
4. **в період реабілітації після травм та поранень**
5. **зміні часових поясів під час подорожей**
6. **вікових змінах**

**Для чого потрібен ДОРМІНАЙС?** ДОРМІНАЙС призначений для:

1. поліпшення **ЗАСИПАННЯ ТА ЯКОСТІ СНУ**
2. відновлення почуття **ВІДПОЧИНКУ ТА ПОНОВЛЕННЯ СИЛ**

**Яким чином діє ДОРМІНАЙС?**

Користь від застосування ДОРМІНАЙС визначається комплексною **дією активних компонентів**, які являють собою **фізіологічно природні елементи**, та які в нормі приймають участь у:

- підтримці біохімічних процесів регулювання роботи нейронів та функцій головного мозку людини;
- регулюванні циркадного ритму зміни циклу «бадьорість-сон»;
- регулюванні активності нервової системи;

**МЕЛАТОНІН** – є фізіологічно природним регулятором циркадного ритму зміни «бадьорість-сон», що активує центр сну головного мозку<sup>12-28</sup>.

**L-ГЛІЦИН** - фізіологічно природна амінокислота, яка в організмі виконує функцію нейромедіатора, що знижує активність нервової системи та захищає нейрони мозку при стресі від токсичної дії медіатора збудження глутамату<sup>29-44</sup>.

**ТЕАКРІН** - природний компонент зеленого чаю, який за структурою схожий на природний гормон «втоми» нуклеозид аденозин, який в організмі відповідає за гальмування нервової системи наприкінці дня та активує центр сну головного мозку. У малих дозах теакрін викликає підвищення активності аденозину та стимулює перехід до сну<sup>45-53</sup>.

**ІНУЛІН** - полісахарид, розчинне харчове волокно, яке сприяє збільшенню кількості корисних бактерій у кишечнику, і за рахунок цього сприяє нормалізації процесу травлення, сприяє засвоєнню активних компонентів комплексу та корисних речовин в їжі, та відіграє важливу роль у підтримці роботи імунної системи<sup>52-56</sup>.

Склад комплексу **ДОРМІНАЙС**, капсули №30

1 капсула містить

Мелатонін –

4 мг

L-гліцин–

400 мг

Теакрін – 12 мг Інулін 50 мг

## Спосіб застосування комплексу **ДОРМІНАЙС**

1 капсула на добу перед сном протягом місяця  
Капсулу проковтнути не розжовуючи Запити  
половиною склянки води

## Який очікуваний результат від використання **ДОРМІНАЙС**?

- ЗДОРОВИЙ СОН
- ВІДНОВЛЕННЯ СИЛ
- ЯСНИЙ РОЗУМ
- СВОБОДА ВІД СТРЕСУ

**1 капсула замість 18, зменшення витрат у 4.5 рази**





## ЗДОРОВИЙ СОН ПРИ ДЕПРЕСІЇ ТА ТРИВОЗИ

**ДОБРИЙ СОН ДАЄ НАДІЮ НА КРАЩЕ** - комплекс для покращення якості сну та відновлення працездатності в умовах депресії та тривожних станів.

**Кому потрібен ДОБРИЙ СОН ДАЄ НАДІЮ НА КРАЩЕ?** Людям, які страждають **безсонням** та відсутністю **відновлення сил** при:

1. довготривалому стресі
2. в період реабілітації після травм та поранень
3. підвищеній фізичній та ментальній перенапрузі
4. депресивних станах, пригніченого настрою
5. тривожних станах
6. можливому дефіциті фолатів-вітаміну B9 або порушенні метаболізму фолатів на генетичному або біохімічному рівні
7. прийомі великої кількості кофеїну або медикаментів із побічним впливом на нервову систему
8. вікових змінах включаючи пре- та менопаузальний період

**Для чого потрібен ДОБРИЙ СОН ДАЄ НАДІЮ НА КРАЩЕ?** ДОБРИЙ СОН ДАЄ НАДІЮ НА КРАЩЕ призначений для:

1. поліпшення **ЗАСИНАННЯ ТА ЯКОСТІ СНУ**
2. відновлення почуття **ВІДПОЧИНКУ ТА ПОНОВЛЕННЯ СИЛ**

**Яким чином діє ДОБРИЙ СОН ДАЄ НАДІЮ НА КРАЩЕ?**

Користь від застосування ДОБРИЙ СОН ДАЄ НАДІЮ НА КРАЩЕ визначається комплексною дією **активних компонентів**, які являють собою **фізіологічно природні елементи**, та які в нормі приймають участь у: • підтримці біохімічних процесів регулювання роботи нейронів та функцій головного мозку людини;

- регулюванні циркадного ритму зміни «бадьорість-сон»;
- регулюванні активності нервової системи;
- регулюванні факторів настрою та емоційної стабільності;

**L-ГЛІЦИН** - фізіологічно природна амінокислота, яка в організмі виконує функцію нейромедіатора, що знижує активність нервової системи та захищає нейрони мозку при стресі від токсичної дії медіатора збудження глутамату<sup>29-44</sup>.

**ЕКСТРАКТ ЗВІРОБОЮ** - Спеціальний екстракт, що містить природні елементи, такі як гіперицин, які регулюють активність нервової системи, підтримують вироблення «гормону щастя» серотоніну, знижують вироблення гормону стресу кортизолу<sup>59-73</sup>.

**L-МЕТИЛФОЛАТ** - фізіологічно природна активна форма вітаміну В9, яка в нормі підтримує вироблення «гормону щастя» серотоніну та необхідна на фоні генетичних чи біохімічних порушень обміну фолатів 7-10, 74-97.

**L-ТРЕОНАТ МАГНІЯ** - сіль магнію, яка була розроблена в Массачусетському технологічному інституті (MIT) як харчова добавка для забезпечення потреб головного мозку в магнії. Іони магнію відіграють ключову роль у синтезі та активності нейромедіаторів головного мозку, які регулюють активність нервової системи, сон, емоційний стан. Також магній регулює скорочення м'язів, запобігаючи судомам 98-117, 529-549.

**ТЕАКРІН** - природний компонент зеленого чаю, який за структурою схожий на природний гормон «втоми» нуклеозид аденозин, який в організмі відповідає за гальмування нервової системи наприкінці дня та активує центр сну головного мозку. У малих дозах теакрін викликає підвищення активності аденозину та стимулює перехід до сну 45-53.

**ГАММА-АМІНОМАСЛЯНА КИСЛОТА (ГАМК)** - фізіологічно природний нейромедіатор, який в нормі знижує активність нервової системи при стресі та під час переходу до сну 118-126.

**ІНУЛІН** - полісахарид, розчинне харчове волокно, яке сприяє збільшенню кількості корисних бактерій у кишечнику, і за рахунок цього сприяє нормалізації процесу травлення, сприяє засвоєнню активних компонентів комплексу та корисних речовин в їжі, та відіграє важливу роль у підтримці роботи імунної системи 52-56.

### **Склад комплексу ДОРМІДЕПРІН, капсули №30**

1 капсула містить

L-гліцин–	200 мг
Стандартизованого екстракту трави Звіробою ( <i>Hupericum perforatum</i> )	120 мг
L-метилфолат	2 мг
Магнію L-треонат	250 мг
Теакрін –	6 мг
гамма-аміномасляна кислота (ГАМК)	50 мг
інулін	25 мг

### **Спосіб застосування комплексу ДОРМІДЕПРІН**

1-2 капсула на добу перед сном протягом місяця  
Капсулу проковтнути не розжовуючи  
Запити половиною склянки води

## Який очікуваний результат від використання ДОРМІДЕПРІН?

- ЗДОРОВИЙ СОН і
- ВІДНОВЛЕННЯ СИЛ при
- ДЕПРЕСІЇ І ТРИВОЖНОСТІ

2 капсули замість 18, зменшення витрат у 7 разів



## ГОСТРА ТА ХРОНІЧНА БІЛЬ В СУГЛОБАХ, В ХРЕБТІ, В М'ЯКИХ ТКАНЯХ ТА КІНЦІВКАХ

Біль – це те, що завжди отримує нашу увагу, те, що ми не можемо ігнорувати, і те, чого ми хочемо позбутися насамперед.

Біль представляє собою один із головних та найчастіших проявів пошкоджень в організмі при травмах, пораненнях, при інфекційно-запальних патологіях, при загостреннях багатьох хронічних захворювань, та в період реабілітації всіх цих порушень після періоду основного лікування.

В медицині є багато класифікацій проявів болю по інтенсивності (відсутність болю – нестерпний біль), по характеру (гострий, тупий, пекучий, іррадіаційний і т.п.), по локалізації, по тривалості (гострий – хронічний).

За механізмом виникнення біль розділяється на «біль пошкодження» - ноцицептивний біль (від латинського «посега» - пошкодження), що виникає при дії на больові рецептори на тлі механічних пошкоджень тіла, термічних та хімічних опіках; «біль запалення» виникає на тлі дії запальних факторів (таких як простагландини) на рецептори болю на тлі гострих та хронічних інфекційних та запальних захвалювань; «біль пошкодження нерва» - «нейропатичний біль» на тлі пошкодження самого нерва механічно (при травмі чи при утисканні) або на разі метаболічних порушень (діабет); «дисфункціональний біль» за рахунок відомих або невідомих органічних порушень в різних органах (біль в м'язах, деякі головні болі) <sup>127-130</sup>.

В період реабілітації найбільш поширеними є <sup>127-130</sup>:

### 1) «БІЛЬ ЗАПАЛЕННЯ» <sup>242</sup>:

- Біль в суглобах на тлі травм та поранень;
- Біль на тлі аутоімунних порушень в суглобах – ревматоїдний артрит;
- Біль на тлі дегенаритвних змін хрящової тканини суглоба – остеоартрит;

### 2) «НЕЙРОПАТИЧНИЙ БІЛЬ» <sup>243, 244</sup>

- Радиклопатія – біль утиснення корінців нервів у хребті (частіше шийний та поперековий відділ хребта);
- Нейропатія – біль від пошкодження нерва при пораненнях та травмах, або пошкодження нерва на тлі метаболічних порушень, таких як діабет або на тлі запальних хвороб;

Терапія болю запалення та нейропатичного болю вимагають інтенсивного використання гормональних протизапальних (дексаметазон, преднізолон та інші), нестероїдних протизапальних засобів (ібупрофен, кетопрофен, диклофенак натрію, аспірин та інші), та протибольових засобів (парацетамол) <sup>131-153, 173-175</sup>.

Ці медичні засоби досить ефективні для контролю болю та запалення, але у період реабілітації, який триває довгий час, використання цих медикаментів має багато обмежень, пов'язаних з негативними побічними діями, які не просто ускладнюють терапію, але викликають погіршення основного захворювання.

### Гормональні та нестероїдні протизапальні засоби <sup>131-153</sup>:

- Викликають виразкові ураження шлунково-кишкового тракту;
- Викликають підвищення ризику утворення тромбів та ускладнень у серцево-судинній системі (інсульт, інфаркт міокарду);
- Викликають прискорений розпад та дегенерацію хрящової та кісткової тканин з прискоренням розвитку артрозів (порушень у суглобах) та остеопорозу (зменшення щільності кісток та підвищення ломкості кісток);

Традиційно вважалось <sup>103-106</sup>, що серед факторів запалення та болю одну з основних ролей відіграє простагландин E2 (PG2), що синтезується в місці запалення або пошкодження за допомогою ферменту Циклооксигенази типу 2 – ЦОГ2, на фоні того що простагландин E2, що синтезується в тканинах за допомогою ферменту Циклооксигенази типу 1 – ЦОГ1 виконує позитивну роль в регулюванні функцій систем та органів організму, таких наприклад, як зменшення рівня утворення соляної кислоти в шлунку та підвищення утворення слизової захисної оболонки шлунку.

І відповідно вважалось, що синтез ферменту ЦОГ1 проходить постійно в тканинах організму, а ЦОГ2 утворюється тільки локально у відповідь на патологічний фактор в місцях ураження запалення або пошкодження.

Тому знеболювальний та протизапальний ефект гормональних та неселективних нестероїдних протизапальних пов'язували з блокадою простагландину E2 від ЦОГ2 в місці запалення та пошкодження, а побочні дії, наприклад – виразкові захворювання травної системи, з блокадою простагландину E2 від ЦОГ1 в тканинах.

З цієї причини для зменшення ризику виразки шлунку були розроблені селективні нестероїдні протизапальні (наприклад целекоксиб), які здатні селективно блокувати тільки ЦОГ2 та простагландин E2 в місці запалення блокуючи біль та запалення без впливу на ЦОГ1 та простагландин E2 в тканинах без ризику виразки в травній системі.

Але дійсність виявилась дещо іншою <sup>154-171</sup>:

1. Фермент ЦОГ2 підтримує синтез ще одного простагландину – ПРОСТАЦИКЛІНУ <sup>167-171</sup>, що в нормі регулює агрегацію тромбоцитів та запобігає утворення тромбів. І гормональні та негормональні, і ЦОГ2 селективні і неселективні протизапальні, що блокують тільки фермент ЦОГ2, блокують і синтез ПРОСТАЦИКЛІНУ, і таким чином провокують утворення тромбів, розвиток атеросклерозу, і як наслідок – ризик розвитку гіпертонії, інсульту та інфаркту. При цьому чим більш селективним по відношенню ЦОГ2 є засіб, тим більший ризик для серцево-судинної системи такий засіб провокує.
2. Дослідження показали, що фермент ЦОГ1 та простагландин E2 від ЦОГ1 не тільки впливає на розвиток запалення, але у деяких випадках, наприклад в нервовій тканині, виступає основним фактором розвитку запалення, в той час як простагландин E2 від ЦОГ2 виступає в якості фактору регенерації нервової тканини. Тому селективна блокада тільки ЦОГ2 не гарантує повного блоку болю та запалення, а у випадках захворювань нервової системи, при хворобі Альцгеймера або Паркінсона, може бути навіть шкідливим. Доречі, ЦОГ2 селективні протизапальні, такі як целекоксиб, в клінічних дослідженнях порівнювались з неселективними негормональними протизапальними тільки по рівню безпеки та впливу на травну систему, а по порівнянню їх ефективності серозних досліджень не проводилось.
3. Крім того, дослідження показали <sup>158-171</sup>, що простагландин E2 від ЦОГ2 виступає фактором запалення тільки на першому етапі розвитку запальної реакції при пошкодженні або інфекції, а на більш пізніх етапах починає виступати в якості фактору припинення запалення та запуску процесу РЕГЕНЕРАЦІЇ пошкоджених тканин за рахунок стимуляції виділення факторів росту, регулювання активності та кількості імунних клітин, та блокування виділення цитокінів запалення. Тому, якщо протизапальні приймати довгий час, то на першому етапі вони забезпечують зменшення болю та запалення, але в подальшому блок простагландину E2 від ЦОГ2 приводить до блоку початку регенерації після запалення, гальмування видужання, прискорення дегенерації хрящової, кісткової, та нервової тканин, і як наслідок підвищення рівня та частоти приступів болю, хронізацію та погіршення запальних захворювань.

**Парацетамол** <sup>173-175</sup>:

ПАРАЦЕТАМОЛ, або АЦЕТАМИНОФЕН представляє собою не протизапальний, а протибольовий засіб, який показав здатність зменшувати біль та температуру при запальних хворобах.

Тому, що парацетамол на відміну від протизапальних НЕ БЛОКУЄ активність ферментів Циклооксигеназ, а тільки знижує їх активність на рівні регулювання в головному мозку.

Тому парацетамол:

- НЕ впливає на секрецію шлунка, і не провокує ризик виразки шлунку;
- НЕ впливає на тромбоутворення, і не провокує ризик атеросклерозу, та інсульту;

Точного механізму дії парацетамолу поки не встановлено, але в дослідженнях було показано, що ПАРАЦЕТАМОЛ забезпечує протибольову дію за рахунок:

- зниження активності циклооксигенази ЦОГ знижуючи, але не блокуючи синтез про-запальних простагландинів
- активації внутрішньої системи канабіноїдів організму, яка блокує сигнал болю в спинному мозку, а також
- за рахунок блокади передачі сигналу від рецептора нейронам нервової системи через субстанцію Р (РЕ);

Нажаль ПАРАЦЕТАМОЛ, як і всі ліки має свої недоліки та побічні дії:

- ПАРАЦЕТАМОЛ все ж таки НЕ блокує ЗАПАЛЕННЯ
- У дозах від 7 мг на день, або терапевтичних дозах при патології системи цитохрому Р450 або утворення глутатіону через вікові зміни при метаболізмі ПАРАЦЕТАМОЛУ в печінці утворюється у великій кількості метаболіт - N-АЦЕТИЛ-П-БЕНЗОХІНОН-ІМІН (або NAPQI), який є дуже токсичним для ПЕЧІНКИ, і викликає ПЕЧІНКОВУ НЕДОСТАТНІСТЬ.
- Також в клінічних дослідженнях було показано, що навіть в терапевтичних дозах довгостроковий прийом ПАРАЦЕТАМОЛУ викликає погіршення функції нирок, серця – та ГІПЕРТОНІЮ, а також підвищує ризик ІНФАРКТУ МІОКАРДУ.

Нейропатичний біль має специфічний патогенез пов'язаний з пошкодженням самого нерву, особливо ізоляційної оболонки нерва, як мієліну так і шару із клітин Шванна через травму, або порушення метаболізму та мікроциркуляції крові на тлі діабету. Пошкоджений нейрон в такому випадку знаходиться у постійному гіперактивному стані посилюючи сигнал болю в головний мозок <sup>244, 245</sup>. Тому для контролю нейропатичного болю звичайні протизапальні мало ефективні. І в терапії застосовуються **опіюїдні анальгетики**, протиепілептичні -протисудомні блокатори кальцієвих каналів – таких як **прегабалін**, що блокують передачу сигналу в синапсі між нейронами, а також топічні засоби на основі подразника та нейротоксину **капсаїцину** <sup>245-248</sup>. Але рівень побічних ефектів і навіть ефективність цих засобів суттєво обмежують їх використання. Опіюїдні анальгетики дійсно блокують біль, але викликають звикання, залежність, та тяжкий синдром відміни <sup>245</sup>. Прегабалін блокує активність нервової системи з відчуттям втоми, запамороченнями, зниженням реакції, зниженням розумової працездатності. Аналіз клінічних досліджень використання прегабаліну та капсаїцину ставить під сумнів їх ефективність та доцільність в терапії нейропатії <sup>246-248</sup>. І усі ці засоби блокуючи біль не впливають на патофізіологічну причину болю – пошкодження нерву.

**Тому на тлі запальних, дегенеративних, та аутоімунних порушень в суглобах та нервової системі для:**

- зменшення **НАПАДІВ БОЛЮ**
- зниження **ЗАПАЛЕННЯ І ДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗМІН** хрящової та нервової тканин
- покращення **РУХЛИВОСТІ** без болю

**НЕОБХІДНО:**

- підтримати фізіологічний **БЛОК ФАКТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА БОЛЮ**
- підтримати фізіологічні процеси **РЕГЕНЕРАЦІЇ ХРЯЦОВОЇ, КІСТКОВОЇ, ТА НЕРВОВОЇ ТКАНИН** за рахунок активації **ФАКТОРІВ РОСТУ**
- фізіологічно **нейтралізувати фактори руйнування ХРЯЦОВОЇ, КІСТКОВОЇ, ТА НЕРВОВОЇ ТКАНИН**
- забезпечити організм **ПРИРОДНИМИ КОМПОНЕНТАМИ** для **ВІДБУДОВИ СТРУКТУРИ ХРЯЦОВОЇ та НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ**
- фізіологічно забезпечити засвоєння усіх необхідних для цього біологічних компонентів

З цих причин використання речовин, що мають природне походження з функціями регулювання запалення, болю, та відновлення хрящової та кісткової тканин можуть мати велике значення на стадії реабілітації після травм, поранень, операцій, та загострення хронічних захворювань <sup>175-182</sup>.



## СВОБОДА ВІД БОЛЮ В СУГЛОБАХ

**РЕВМОЛІТІН** – комплекс для підтримки **рухливості суглобів без болю** при травмах, після операцій на суглобах, а також на тлі хронічних запальних захворювань суглобів.

**Кому потрібен РЕВМОЛІТІН?** Людям, які страждають від **болю в суглобах** при:

1. Ревматоїдних та запальних захворюваннях суглобів - остеоартроз, ревматоїдний артрит.
2. Травмах суглобів
3. Після хірургічних операцій на суглобах
4. При вікових змінах в суглобах

**Для чого потрібен РЕВМОЛІТІН?** РЕВМОЛІТІН призначений для:

1. Зменшення **НАПАДІВ БОЛЮ**
2. Зниження рівня **ЗАПАЛЕННЯ ТА ДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗМІН** хрящової тканини суглобів
3. Покращення **РУХЛИВОСТІ СУГЛОБІВ**

**Яким чином діє РЕВМОЛІТІН?**

Користь від застосування РЕВМОЛІТІН визначається комплексною дією **активних компонентів**, які являють собою **фізіологічно природні елементи**, та які в нормі приймають участь у:

- підтримці біохімічних процесів відновлення хрящової та кісткової тканин;
- підтримці контролю факторів запалення та болю;

**НЕОМИЛЮВАНІ СПОЛУКИ АВОКАДО І СОЇ** - натуральний рослинний екстракт, що містить фітостероли, які підтримують рухливість суглоба без болю за рахунок блокади факторів запалення та болю (інтерлейкіни), підтримання нормального кровопостачання суглоба, відновлення пошкодженого хряща суглоба <sup>174-206</sup>.

**ДІАЦЕРЕЇН** - органічна сполука, яке підтримує рухливість суглоба без болю за рахунок блокади факторів запалення та болю, та за рахунок підтримки відновлення пошкодженого хряща суглобів

<sup>174-181, 207-229</sup>.

**ГЛЮКОЗАМІН І ХОНДРОЇТИН** - природні аміносахариди, джерело структурних компонентів хряща суглоба, які пом'якшують фізичну дію на суглоб під час руху тіла. Підтримують рухливість суглоба за рахунок пригнічення факторів запалення та болю, інактивації вільних радикалів, що руйнують хрящ, та підтримки відновлення пошкодженої хрящової тканини <sup>174-181, 230-242</sup>.

**ІНУЛІН** - полісахарид, розчинне харчове волокно, яке сприяє збільшенню кількості корисних бактерій у кишечнику, і за рахунок цього сприяє нормалізації процесу травлення, сприяє засвоєнню активних компонентів комплексу та корисних речовин в їжі, та відіграє важливу роль у підтримці роботи імунної системи <sup>52-56</sup>.

### Склад комплексу **РЕВМОЛІТІН**, капсули №30

1 капсула містить

глюкозаміну гідрохлориду –	350 мг
хондроїтину сульфату натрію –	275 мг
суміші масел авокадо та сої неомилюваних сполук, стандартизовані за вмістом 30% фітостероїдів –	82.5 мг
діацереїн -	10 мг
інулін	5 мг

### Спосіб застосування комплексу **РЕВМОЛІТІН**

3-4 капсули на добу протягом місяця Капсулу проковтнути не розжовуючи Запити половиною склянки води

### Який очікуваний результат від використання **РЕВМОЛІТІН**?

- СВОБОДА від БОЛЮ
- СВОБОДА РУХУ
- при ПОРУШЕННЯХ у СУГЛОБАХ

**4 капсули замість 14, зменшення витрат у 2.4 рази**





## СВОБОДА ВІД БОЛЮ В СПИНІ, ШИЇ ТА ПРИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

**НЕЙРОПЛАЦІД** - комплекс для підтримки рухливості без болю на тлі травм нервових волокон і нервово м'язового з'єднання, радикулопатій з утиском корінців нерва.

**Кому потрібен НЕЙРОПЛАЦІД?** Людям, які страждають від:

1. Болі в спині та шиї через утиск корінців нервів (люмбаго, ішіас)
2. Болі при діабетичній нейропатії та полінейропатії
3. Болі при травмах м'яких тканин

**Для чого потрібен НЕЙРОПЛАЦІД?** НЕЙРОПЛАЦІД призначений для:

1. Зменшення **НАПАДІВ БОЛЮ**
2. Зниження рівня **ЗАПАЛЕННЯ ТА ДЕГЕНАРАТИВНИХ ЗМІН** нервових тканин
3. Покращення **РУХЛИВОСТІ**

**Яким чином діє НЕЙРОПЛАЦІД?**

Користь від застосування НЕЙРОПЛАЦІД визначається комплексною дією **активних компонентів**, які являють собою **фізіологічно природні елементи**, та які в нормі приймають участь у:

- підтримці біохімічних процесів регулювання функцій нервової системи;
- контролю факторів запалення та болю;
- регенерації пошкодженої нервової тканини;

**АЛЬФА ЛІПОЄВА КИСЛОТА** - природна речовина, яка в нервовій тканині підтримує життєздатність нейронів за рахунок активації синтезу молекул енергії – АТФ, інактивує вільні радикали, що ушкоджують нейрони, підтримує кровопостачання нервової тканини, та блокує фактори болю та запалення (цитокіни) <sup>249-280</sup>.

**БЕНФОТІАМІН** - активне похідне вітаміну В1, яке добре проникає у м'язи, нервову тканину, головний мозок, нирки, і блокує фактори болю та запалення, нормалізує обмін вуглеводів активуючи синтез молекул енергії – АТФ та інактивуючи хімічно агресивні вільні радикали, підтримує відновлення пошкоджених нервових волокон <sup>74, 209, 229-239</sup>.

**МЕТИЛКОБАЛАМІН** - активна форма вітаміну В12, яка підтримує синтез нейромедіаторів "щастя" - дофаміну та серотоніну, інактивує хімічно агресивні вільні радикали, та запобігає розвитку болю за рахунок відновлення оболонки нервових волокон <sup>74, 281-301</sup>.

**L-МЕТИЛФОЛАТ** - природна активна форма вітаміну В9, яка підтримує функції вітаміну В12, а також вироблення «гормону щастя» серотоніну на тлі генетичних або біохімічних порушень, інактивує хімічно агресивні вільні радикали і запобігає розвитку ушкоджень нервової тканини <sup>7-10, 74-97</sup>.

**НЕОМИЛЮВАНІ СПОЛУКИ АВОКАДО І СОЇ** - натуральний рослинний екстракт, що містить фітостероли, які підтримують рухливість суглоба без болю за рахунок блокади факторів запалення та болю (інтерлейкіни), підтримання нормального кровопостачання суглоба, відновлення пошкодженого хряща суглоба <sup>174-206</sup>.

**ДІАЦЕРЕЇН** - органічна сполука, яке підтримує рухливість суглоба без болю за рахунок блокади факторів запалення та болю, та за рахунок підтримки відновлення пошкодженого хряща суглобів <sup>174-181, 207-229</sup>.

**РУТІН** - органічна речовина групи вітаміну Р, що сприяє підтримці еластичності капілярів, зниження проникності судин та нормалізації мікроциркуляції крові в тканинах <sup>250-255</sup>.

**ІНУЛІН** - полісахарид, розчинне харчове волокно, яке сприяє збільшенню кількості корисних бактерій у кишечнику, і за рахунок цього сприяє нормалізації процесу травлення, сприяє засвоєнню активних компонентів комплексу та корисних речовин в їжі, та відіграє важливу роль у підтримці роботи імунної системи <sup>52-56</sup>.

#### Склад комплексу **НЕЙРОПЛАЦІД**, капсули №30

1 капсула містить

альфа-ліпоєвої кислоти–	150 мг
бенфотіаміну (похідна вітаміну В1)–	150 мг
метилкобаламіну (похідна вітаміну В12) –	0.75 мг
L-метилфолат –	1.5 мг
рутін –	75 мг
суміші масел авокадо та сої неомілюваних сполук, стандартизовані за вмістом 30% фітостероїдів –	165 мг
діацереїн -	25 мг
інулін	20 мг

#### Спосіб застосування комплексу **НЕЙРОПЛАЦІД**

1-2 капсули на добу протягом місяця Капсулу проковтнути не розжовуючи Запити половиною склянки води

## Який очікуваний результат від використання НЕЙРОПЛАЦІД?

- СВОБОДА від БОЛЮ
- СВОБОДА РУХУ
- при РАДИКУЛІТАХ та НЕЙРОПАТІЇ

**2 капсули замість 18, зменшення витрат у 4 рази**



## *ПРОФІЛАКТИКА ВТОРИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ В ПЕРІОД РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ТРАВМ, ПОРАНЕНЬ, ХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ, А ТАКОЖ НА ТЛІ СТРЕСУ, ПОГАНОВОГО ХАРЧУВАННЯ, А ТАКОЖ ВЖИВАННЯ ДЕЯКИХ МЕДИКАМЕНТІВ.*

Імунна система <sup>325</sup> – це найголовніший і основний захист нашого організму від небезпечних вірусів, бактерій та пов'язаних із ними хвороб. Імунна система включає безліч систем, органів, клітин і білкових молекул. З одного боку, ми страждаємо, якщо наша імунна система стає слабкою, тому що ми стаємо більш чутливими до вірусних, бактеріальних, грибкових та інших інфекцій. З іншого боку, потужна та некерована реакція імунної системи викликає алергії, аутоімунні захворювання, наприклад, ревматоїдний артрит, або порушення функції легень, як це відбувається при інфекції COVID19. Інфекційні хвороби залишаються одним із основних чинників захворюваності та смертності в світі: так за даними Центра контролю та профілактики захворювань США інфекційні захворювання забирають життя понад 8 мільйонів людей, і щороку в Сполучених Штатах реєструється понад 2,6 мільйона нових випадків зараження. При цьому ситуація погіршується за рахунок швидкого поширення нових типів патогенів, таких як SARS-2, для яких поки не існує ефективних методів діагностики, профілактики, терапії.

Імунна система веде «військові дії» з багатьма супротивниками: вірусами, бактеріями, токсинами, злоякісними раковими клітинами. Для цього наша імунна система включає 3 основні рівні захисту, 3 рівні оборони: бар'єрний імунітет, вроджений імунітет та набутий імунітет. Кожен із цих рівнів імунної системи має свою структуру та механізм дії. Якщо ворог, в особі вірусу, або бактерії, наприклад, прориває одну лінію оборони, то наш організм включає наступний рівень захисту імунної системи.

БАР'ЄРНИЙ ІМУНІТЕТ є першою лінією захисту від зовнішніх інфекцій і токсинів, головним елементом якої є шкіра. Мало хто знає, що шкіра – це найбільший орган людського тіла. У середньому 1.83 квадратні метри. Шкіра та слизова оболонка в імунній системі є основним органом для захисту від зовнішніх загроз у вигляді вірусів, бактерій, грибків, паразитів та токсинів фізично та біологічно за допомогою спеціальних речовин та клітин імунної системи. ВРОДЖЕНИЙ, або ПРИРОДЖЕНИЙ імунітет є результатом еволюційного розвитку захисту від патогенних мікробів і токсинів і НЕ є специфічним, тобто, вроджений імунітет реагує проти всіх видів інфекцій однаково, з однаковим механізмом дії. Вроджений імунітет складається з групи клітин імунної системи – «білих клітин крові – лейкоцитів», та так званої «системи комплементу» – групи захисних білків, які виробляються в печінці та постійно присутні у плазмі крові. НАБУТИЙ ІМУНІТЕТ – з'являється, розвивається і формується протягом усього нашого життя на підставі нашого досвіду контакту з різними мікробами або токсинами. Якщо патоген зміг подолати бар'єрний імунітет та вроджений імунітет у боротьбу з ним вступає набутий імунітет. Основними елементами набутого імунітету є антитіла (речовини, що виробляються для виявлення та знищення патогенів) та спеціальні клітини імунної системи, що знаходяться у лімфі – лімфоцити <sup>325</sup>.

Якщо одне або кілька ланок імунної системи перестають працювати, то нашому організмі виникає стан, яке у медицині називають ІМУНОДЕФІЦИТ. Іншими словами, імунодефіцит означає зниження ефективності імунної відповіді на зовнішні або внутрішні патогени через порушення в одній або кількох ланках імунної системи. ПЕРВИННИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ — це рідкісні, але, як правило, дуже тяжкі порушення здоров'я, які виникають на генетичному рівні у ДНК людини спадково або, у процесі розвитку плода в утробі матері ще до народження дитини. ВТОРИННИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ - виникає після народження під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів – сонячної та промислової радіації, дії токсичних речовин, побічні дії ліків (наприклад гормонів), алкоголізм із ураженням печінки, діабет, видалення селезінки, вірусні захворювання (СНІД, гепатит), онкологічні захворювання з ураженням кісткового мозку, і зв'язно вікові зміни <sup>325, 326-328</sup>.

На стадії реабілітації після травм, поранень, хірургічних операцій, хронічних порушень харчування та стресів існує дуже високий ризик респіраторних та інших вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій через розвиток ВТОРИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ <sup>325, 326-328</sup>.

Для подолання ризиків інфекційних хвороб через вторинний імунодефіцит та протидії новим інфекційним захворюванням (коронавірус COVID19) багато фахівців імунологів в світі розглядають методи «тренування імунітету».

Термін «тренування імунітету» означає виникнення перехресного імунітету до широкого спектру інфекцій після певних захворювань, вакцин, таких як БЦЖ, а також певних стимуляторів імунітету, таких як полісахарид бета-глюкан або ліпополісахариди мембран грам-негативних бактерій (LPS)<sup>259-261</sup>. Термін «вроджена імунна пам'ять» іноді використовується як синонім терміну навчений імунітет, який вперше ввів нідерландський лікар румунського походження, професор РАДБОУД-університету Неймегену - Міхай Нетеа в 2011 році.

Традиційно вважалось, що у разі запалення або інфекції вроджена імунна система за рахунок дії фагоцитів (макрофагів, нейтрофілів) та природних кілерів забезпечує швидкий, але неспецифічний захисний ефект без пам'яті про збудник, а набутий імунітет за рахунок дії В та Т лімфоцитів забезпечує більш повільну реакцію, але більш специфічну та потужну реакцію зі збереженням імунної пам'яті на збудник для більш швидкої та потужної імунної відповіді при повторній появі збудника.

Але дослідження показують, що імунна система організована та функціонує дещо складніше. Зростає кількість доказів, які свідчать про те, що вплив патогену призводить не лише до специфічної імунологічної пам'яті (представленої Т- і В-клітинами пам'яті), але й до посилення вродженої імунної відповіді і на первинний і на інші збудники в майбутньому.

Було показано, що імунологічні індуктори викликають реакцію імунної системи в кістковому мозку на генетичному (епігенетичному) та метаболічному рівні, в результаті яких клітини вродженого імунітету – макрофаги, нейтрофіли, натуральні кілери забезпечують більш швидку та потужну перехресну відповідь на інші збудники не тільки за рахунок підвищення кількості імунних клітин, але і за рахунок їх активності, наприклад виділення цитокінів.

Тому, наприклад було показано, що застосування полісахариду бета-глюкану призводить до зменшення рівня інфекцій, що викликаються стафілококами або кишковою паличкою. Тому використання імунологічних індукторів може бути корисним для зниження ризику інфекційних захворювань на тлі вторинного імунодефіциту<sup>329-340</sup>.



## ІМУННИЙ ЗАХИСТ ЛЕГЕНЬ ВІД ІНФЕКЦІЙ

**РЕСПИГЛЮКАН** – комплекс для підтримки функцій вродженого та набутого імунітету для профілактики вірусних та бактеріальних респіраторних інфекцій, а також зниження ризику інфекційних ускладнень

Кому потрібен **РЕСПИГЛЮКАН**? Людям, які мають послаблений імунітет та ризик чи страждають хронізацію при:

1. Гострих та хронічних інфекційних захворюваннях верхніх та нижніх дихальних шляхів
2. У тому числі при частих БРОНХІТАХ та ПНЕВМОНІЯХ
3. При частих ларингітах та фарингітах
4. Реабілітації після травм, поранень, операцій, тяжких стресів, недоїдання
5. Хронічних хворобах, які потребують використання гормонів
6. Онкологічних захворюваннях та їх терапії
7. Зниження імунітету через перебування на інтенсивному сонячному світлі або радіації

Для чого потрібен **РЕСПИГЛЮКАН**? **РЕСПИГЛЮКАН** призначений для:

1. Загального зміцнення **ІМУНІТЕТУ ОРГАНІЗМУ**
2. Попередження розвитку **ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ**
3. Попередження сезонних **РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ**
4. Попередження **ІНФЕКЦІЙ** після **ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ**

Яким чином діє **РЕСПИГЛЮКАН**?

Користь від застосування **РЕСПИГЛЮКАН** визначається комплексною дією **активних компонентів**, які являють собою **фізіологічно природні елементи**, які здатні підтримувати функції бар'єрного, вродженого та набутого імунітету у захисті організму від вірусів, бактерій та інших патогенів

**БЕТА-1,3 / 1,6-D-ГЛЮКАН**- природний полісахарид, отриманий з пекарських дріжджів з очищенням 80%, який проникає в лімфатичну систему, де активує клітини вродженого імунітету (макрофаги, нейтрофіли, природні кілери) і набутого імунітету (В-лімфоцити, Т-лімфоцити), забезпечуючи більш швидку та сильну імунну відповідь проти вірусної, бактеріальної та іншої інфекції<sup>341-383</sup>.

**ЕКСТРАКТ КОРЕНЯ ПЕЛАРГОНІЯ СІДЛОВИДНА (Африканська герань, Pelargonium sidoides)**- стимулює активне видалення вірусів, бактерій і чужорідних частинок зі слизом з дихальних шляхів, підтримує знищення заражених клітин натуральними кілерами та їх видалення макрофагами, підтримує вироблення антитіл проти вірусів і бактерій В-лімфоцитами, блокує розмноження бактерій<sup>384-402</sup>.

**ВІТАМІН С**- потужний антиоксидант, який захищає клітини вродженого імунітету – фагоцити від дії хімічно руйнівних вільних радикалів, а також підтримує синтез білка колагену, який є основою структури (і молодості) шкіри та необхідний для загоєння ушкоджень шкіри та слизових оболонок 403-406.

**ЦИНК**- Підтримує життєдіяльність та поділ клітин шкіри та слизових мембран і таким чином підтримує функцію шкіри із захисту організму від інфекцій. Підтримує життєдіяльність та поділ клітин кісткового мозку, з яких утворюються всі імунні клітини – лейкоцити, лімфоцити, а також клітини крові cells 407-413 .

**РУТІН** - органічна речовина групи вітаміну Р, яка сприяє підтримці еластичності капілярів, зниженню проникності судин та нормалізації мікроциркуляції крові в тканинах і проникненню клітин імунної системи в тканини 319-324.

**ІНУЛІН** - полісахарид, розчинне харчове волокно, яке сприяє збільшенню кількості корисних бактерій у кишечнику, і за рахунок цього сприяє нормалізації процесу травлення, сприяє засвоєнню активних компонентів комплексу та корисних речовин в їжі, та відіграє важливу роль у підтримці роботи імунної системи 52-56.

### Склад комплексу **РЕСПИГЛЮКАН**, капсули №30

1 капсула містить

бета-1,3/1,6-D-глюкану – що відповідає 240 мг чистого глюкану (80%)	300 мг
сухий екстракт кореня Пеларгонії сідловидної (Pelargonium sidoides), стандартизований (4-25:1)	30мг
вітамін С	50 мг
глюконату цинку	5 мг
рутін–	50 мг
інулін	25 мг

### Спосіб застосування комплексу **РЕСПИГЛЮКАН**

1-2 капсула на добу протягом місяця Капсулу проковтнути не розжовуючи Запити половиною склянки води

## Який очікуваний результат від використання **РЕСПИГЛЮКАН**?

- активація ВРОДЖЕНОГО та НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ,
- СВОБОДА ВІД ІНФЕКЦІЙ ЛЕГЕНІВ
- СВОБОДА ПРАЦЮВАТИ або ВІДПОЧИВАТИ

**2 капсули замість 18, зменшення витрат у 3.5 разів**



*ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ГОЛОВНОГО МОЗКУ – ПАМ'ЯТІ, УВАГИ,  
НАВЧАННЯ, РОЗУМОВОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ НА ТЛІ ПОРАНЕНЬ, ТРАВМ, ТА ЗАГОСТРЕННЯ  
ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УМОВАХ СТРЕСУ <sup>414-432</sup>.*

Травми, поранення, та тяжкий стрес, що викликає загострення хронічних багатьох захворювань можуть провокувати розвинення широкий спектр погіршення функцій головного мозку, від часткового зниження пам'яті, уваги та розумової працездатності до швидкого розвинення деменції з повною втратою соціальної та економічної самостійності.

Всі когнітивні порушення, наприклад, погіршення пам'яті, зниження концентрації уваги, ослаблення здатності до навчання та розумової працездатності є наслідком дегенеративних змін (виродження) в нервовій тканині головного мозку. Причини, що спричиняють руйнування нервової тканини головного мозку – дуже різні.

Частина когнітивних розладів пов'язані з “дегенерацією” тканин головного мозку через біохімічні або метаболічні зміни в головному мозку. Так, на тлі зниження синтезу синаптичного нейромедіатора **ацетилхоліну**, утворення бляшок з **амілоїдних білків** – розвивається хвороба Альцгеймера. На тлі зниження вмісту нейромедіатора **дофаміну** та ферменту **тирозингідроксилази**, а також зменшення числа дофамінових рецепторів розвивається хвороба Паркінсона. Через генетичні порушення розвивається хвороба Хантінгтона.

Другою найчастіше причиною загибелі нейронів та руйнування нервової тканини головного мозку є нестача **кисню** (гіпоксія) та нестача **глюкози** (гіпоглікемія), які необхідні для забезпечення енергією всіх нейронів – клітин головного мозку та нервової системи. Універсальним джерелом енергії всіх життєво важливих біохімічних процесів у клітинах нашого організму є **аденозинтрифосфат або аденозинтрифосфорна кислота або АТФ**. Більшість АТФ синтезується в процесі біохімічної реакції – окисного фосфорилування глюкози, для якої потрібні і **кисень**, і **глюкоза**. Мозок, становлячи лише 2% від загальної маси тіла, споживає 25% кисню та 15% енергії, що виробляється в організмі. При цьому у клітинах мозку немає резервного джерела енергії, немає власних запасів молекул АТФ. Тому мозок щомиті залежить від надходження кисню та глюкози з кров'ю. Тому другою за поширеністю причиною когнітивних порушень є **порушення кровопостачання головного мозку, гостре чи хронічне**. Зниження кровотоку в певному місці організму називається терміном «ішемія» – від грецького «ΙΣΧΟ – затримувати» та «ΑΙΜΑ – кров». При припиненні кровообігу через падіння синаптичної активності людина втрачає свідомість протягом 10 секунд. Через 4 хвилини після припинення кровообігу головного мозку рівень АТФ нейронів падає нанівець і починається загибель нейронів.

Причин ішемії головного мозку може бути багато – це насамперед **підвищений кров'яний тиск** (гіпертонія), **закупорка судин** (атеросклероз) та пов'язані з цим **спазм судин головного мозку**, також це **діабет** та ожиріння, це різні **анемії**, а також **дефіцит фолатів та інших вітамінів групи В** і пов'язані з цим підвищений рівень амінокислоти **гомоцистеїну**. **Травма голови** також серйозний фактор, що призводить до порушення кровопостачання головного мозку. Основними причинами зниження рівня глюкози в крові (гіпоглікемія) є **ниркова та печінкова недостатність**, захворювання **щитовидної залози** – гіпертиреоз та алкоголізм. Зупинку кровотоку у всьому організмі викликають **серцева недостатність, аритмія** при фібриляції передсердь, та зупинка серця. Коли закупорюються дрібні судини мозку, то уражається лише обмежена ділянка головного мозку, і таке порушення називається **фокальний інсульт** або **транзиторна атака**. Транзиторні атаки зазвичай передчують **ішемічному інсульту** – коли в кровоносній системі утворюються тромби досить великих розмірів, щоб закупорити великі судини. Близько 20% всіх інсультів викликані **крововиливом** у головному мозку або в м'якій оболонці головного мозку, і називається **геморагічним інсультом** або внутрішньомозковим крововиливом, або у разі крововиливу в м'якій оболонці мозку – **субарахноїдальним інсультом**.

Однак, незалежно від того, що викликало дефіцит кисню (гіпоксію) і глюкози (гіпоглікемію), спазм судини, закупорка судини, розрив судини, набряк мозку, загальне зниження кровотоку, або недостатність нирок або печінки, результат той самий: порушення синаптичних зв'язків та загибель нейронів зі зниженням або втратою когнітивних та рухових функцій. Тому основною метою профілактики когнітивних порушень є підтримка кровопостачання мозку, підтримка синтезу АТФ в нейронах, інактивація ушкоджуючих факторів: хімічно агресивних вільних радикалів, та токсичної дії «гормону збудження» - глутамату <sup>337-355</sup>.



## ХОРОША ПАМ'ЯТЬ, УВАГА ТА РОЗУМОВІ ЗДІБНОСТІ

**МЕМОЛОНГІН**- комплекс для підтримки функцій головного мозку – пам'яті, уваги, мислення, на тлі травм голови чи хронічних захворюваннях з порушенням кровообігу головного мозку, вікових змін, а також при тяжких перевтомах.

**Кому потрібен МЕМОЛОНГІН?** Людям, які відчувають погіршення пам'яті, концентрації уваги, зниження розумової працездатності на тлі:

- Порушень кровообігу головного мозку
- Травм та контузій голови
- Неврологічних порушень на тлі діабету, атеросклерозу, гіпертонії, порушеннях у шийному відділі хребта
- Значної перевтоми
- Вікових змін нервової системи

**Для чого потрібен МЕМОЛОНГІН?** МЕМОЛОНГІН призначений для:

1. покращення ПАМ'ЯТІ,
2. покращення УВАГИ та
3. підвищення РОЗУМОВОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ

**Яким чином діє МЕМОЛОНГІН?**

Користь від застосування МЕМОЛОНГІН визначається комплексною дією активних компонентів, які являють собою фізіологічно природні елементи, які в нормі підтримують біохімічні процеси регулювання роботи нейронів та функцій головного мозку людини.

**СУЛЬБУТІАМІН** - розроблена в Японії похідна вітаміну В1, яка легко засвоюється, швидко проникає в головний мозок, і як вітамін В1 підтримує синтез молекул енергії АТФ з вуглеводів та білків, активує рецептори «гормону задоволення» дофаміну, підтримує баланс між нейромедіаторами збудження (глутамат) та гальмування (ГАМК), активує синтез медіатора пам'яті – ацетилхоліну та відновлення пошкоджених нервових волокон <sup>74, 281-302,433-447</sup>.

**L-АЛЬФА ГЛІЦЕРИЛФОСФОРІЛХОЛІН** або Альфа ГФХ - являє собою фізіологічно природний попередник для синтезу нейромедіатора ацетилхоліну - який відіграє ключову роль у виникненні нових спогадів та навчанні <sup>486-501</sup>.

**АЦЕТИЛ-L-КАРНІТИН** - похідна природної амінокислоти карнітину, яка за рахунок високої жиророзчинності добре проникає в головний мозок, де виконуючи свою фізіологічну функцію, забезпечує транспорт жирних кислот у мітохондрії нейронів, і таким чином підтримує нормальний синтез АТФ у нейронах, забезпечуючи життєздатність, активність та функції головного мозку <sup>448-485</sup>.

**СТАНДАРТИЗОВАНИЙ ЕКСТРАКТ ЛИСТЯ ГІНКГО БІЛОБА** - природний компонент, який показав здатність позитивно впливати на кровообіг головного мозку <sup>502-528</sup>.

**L-ТРЕОНАТУ МАГНІЯ** - спеціальна сіль магнію, розроблена в Массачусетському технологічному інституті, яка легко засвоюється і швидко проникає в нервову тканину та головний мозок, де іони магнію підтримують баланс між факторами стресу (глутамат, адреналін, кортизол) та спокою (ГАМК, мелатонін), підтримують функції пам'яті за рахунок утворення нових зв'язків між нейронами, підтримують синтез «гормону щастя» серотоніну. У м'язах магній запобігає спазмам за рахунок контролю транспорту кальцію <sup>98-117, 529-549</sup>.

**АЛЬФА ЛИПОЄВА КИСЛОТА** - природна речовина, яка в нервовій тканині підтримує життєздатність нейронів за рахунок активації синтезу молекул енергії – АТФ, інактивує вільні радикали, що ушкоджують нейрони, підтримує кровопостачання нервової тканини, та блокує фактори болю та запалення (цитокіни) <sup>249-280</sup>.

**ІНУЛІН** - полісахарид, розчинне харчове волокно, яке сприяє збільшенню кількості корисних бактерій у кишечнику, і за рахунок цього сприяє нормалізації процесу травлення, сприяє засвоєнню активних компонентів комплексу та корисних речовин в їжі, та відіграє важливу роль у підтримці роботи імунної системи <sup>52-56</sup>.

### Склад комплексу **МЕМОЛОНГІН**, капсули №30

1 капсула містить

альфа-ГФХ (L-альфа гліцерілфосфорілхоліну) 100 мг    Ацетил-L-карнітину гідрохлориду    150 мг  
сульбутіаміну (ліпофільна форма вітаміну В1) 63.3 мг  
сухого екстракту листя Гінкго Білоба (Ginkgo biloba L., folium), стандартизованого за вмістом  
рослинної субстанції 4:1    40 мг    магнію L-треонату –    60 мг альфа-ліпоєвої кислоти  
50 мг інулін    6.67 мг

### Спосіб застосування комплексу **МЕМОЛОНГІН**

4-6 капсула на добу перед сном протягом місяця. Капсулу проковтнути не розжовуючи. Запити половиною склянки води.

## Який очікуваний результат від використання **МЕМОЛОНГІН**?

- Хороша ПАМ'ЯТЬ та УВАГА
- Свобода від РОЗУМОВОЇ ВТОМИ

6 капсул замість 19, зменшення витрат у 1.5 рази



*ПРОФІЛАКТИКА РОЗЛАДІВ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, ЕМОЦІЙНОЇ ЛАБІЛЬНОСТІ (НЕСТАБІЛЬНОСТІ), М'ЯЗОВИХ СПАЗМІВ, СУДОМ І ТИКІВ, ВИКЛИКАНИХ НЕДОСТАТНІМ І НЕЗДОРОВИМ ХАРЧУВАННЯМ, СТРЕСОМ І ПЕРЕВТОМОЮ, РОЗЛАДАМИ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ, ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ПОБІЧНОЮ ДІЄЮ ДЕЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.*

Організм людини - це дуже складна система, яка регулюється мільярдами біохімічних взаємопов'язаних реакцій. Ці біохімічні реакції потребують основних поживних речовин, таких як вода, білки, вуглеводи, ліпіди, а також специфічних мікроелементів - мінералів і вітамінів.

Неправильне та недостатнє харчування, деякі розлади здоров'я та побічна дія деяких лікарських засобів призводять до порушення обміну речовин у нервовій системі та викликають такі симптоми, як часта та тривала втома, апатія, дратівливість, емоційна нестабільність, тривожність, депресія, розлади сну, м'язової недостатності, спазми, судоми, тики, порушення пам'яті та розумової працездатності.

МАГНІЙ – Mg є одним із важливих мінералів, дефіцит якого призводить до погіршення нашого фізичного та емоційного самопочуття. Але не завжди легко виявити дефіцит магнію. Всього в організмі людини міститься 21-28 г чистого магнію. Але лєвова частка магнію зосереджена в кістках та інших тканинах. Тільки 1% магнію знаходиться поза клітинами організму і лише 0,3% знаходиться в плазмі крові. При цьому лише близько половини магнію в плазмі крові знаходиться у вільній біологічно активній формі, а інша частина магнію плазми пов'язана з білками та іншими речовинами. Тому визначення дефіциту магнію в організмі є складним завданням. Ознаками дефіциту магнію є постійне відчуття втоми і апатії, часті м'язові спазми, нервовий тик або посмикування очей, постійне бажання їсти солодке, безсоння, панічні атаки і відчуття постійного стресу і тривоги, емоційна нестабільність, головні болі.

Роль магнію в нервовій системі зводиться до пригнічення активуючих її елементів нервової системи і підтримки функцій гальмівних елементів нервової системи. Таким чином, магній знижує синтез «гормону стресу» кортизолу і тим самим знижує активність збуджуючого нейромедіатора адреналіну, який не дає нам заснути під час стресу. Також магній прямо і опосередковано блокує дію основного збуджуючого нейромедіатора глутамату, який за певних умов (нестача кисню і глюкози) разом з кальцієм викликає масову загибель нейронів мозку. Магній, перебуваючи в структурі кальцієвих каналів, регулює діяльність кальцію, який активує нейрони, а також викликає скорочення м'язів, підвищення м'язового тонуусу і спазм м'язів. З іншого боку, магній підтримує активність серотоніну, «гормону щастя», нейромедіатора, який підтримує гарний, оптимістичний настрій і відчуття спокою. Магній також підтримує активність гамма-аміномасляної кислоти - ГАМК, основного нейромедіатора, що пригнічує нервову систему, а також регулює активацію центру сну головного мозку. Разом з цим, магній підтримує дію мелатоніну, який синтезується в сутінках і запускає систему переходу до сну, пригнічуючи центр активності і активуючи центр сну мозку. Загалом, магній підтримує роботу парасимпатичної вегетативної системи, яка іннервує внутрішні органи та підтримує стан «відпочинку та травлення», одночасно пригнічуючи симпатичну нервову систему, завданням якої є швидка активація стану «боротьби або втечі» під час стресові стани. Тому в умовах дефіциту магнію елементи, що викликають перезбудження нервової системи і викликають депресію, депресивний стан, апатію, відчуття втоми, безсоння і відчуття «важкої голови» після пробудження, підвищену дратівливість і тривожність, переважає зниження пам'яті, уваги і здатності мислити.

Підтримка нормального рівня магнію в організмі, звичайно, вимагає збалансованої та здорової дієти, яка включає достатню кількість овочів, фруктів, горіхів і цільного зерна. Якщо причиною дефіциту магнію є якісь захворювання, то для нормалізації ситуації знадобиться їх ефективне лікування. На жаль, це завжди можливо. Деякі захворювання, такі як панкреатит, виразка шлунка, цукровий діабет є хронічними. Також, на жаль, у сучасному світі їжа довго потрапляє до нашого столу. Овочі та фрукти, навіть влітку, потрапляють на прилавок через тижні та місяці. У цей час вміст вітамінів і мінералів в них значно знижується. Тому, щоб підтримувати нормальний рівень магнію в світі, його потрібно приймати додатково. Але не всі комплекси і препарати магнію однаково ефективні. Біодоступність магнію (здатність засвоюватися в травній системі) залежить від форми солі, в якій присутній магній. Неорганічні солі магнію засвоюються погано, органічні набагато краще. Органічні солі магнію мають високий рівень розчинності у воді, тому їх біодоступність на кілька порядків вище, ніж у неорганічних солей.

Так, біодоступність органічного цитрату магнію становить 37%, а неорганічного оксиду або сульфату магнію лише 4,7%. Ці цифри підтверджуються даними порівняльних досліджень концентрації магнію в сечі та плазмі після вживання різних солей магнію <sup>98-</sup>

117, 447-468.

Серед усіх вітамінів вітаміни групи В відіграють найбільшу роль у роботі нервової системи і найбільше впливають на наш емоційний стан, на наші розумові здібності запам'ятовувати, концентруватися, вчитися, думати і навіть відпочивати <sup>74</sup>.

**ВІТАМІН В1** або тіамін відіграє роль свічки запалювання в енергетичному двигуні організму. Найбільше вітаміну В1 міститься в м'язах, печінці та мозку. Вітамін В1, як кофактор - «свічка запалювання», підтримує реакції окислення і засвоєння вуглеводів, жирів і білків з утворенням універсальної молекули енергії організму - аденозинтрифосфату АТФ. При нестачі В1 припиняються обмінні реакції вуглеводів, що викликає дефіцит енергії в організмі. Енергетичний дефіцит також виникає в нервовій системі, що спричиняє зниження активності нейронів головного мозку та периферичної нервової системи. Але це ще не все. Дефіцит В1 призводить до накопичення недоокислених вуглеводів, які є токсичними і викликають загибель нейронів і руйнування нервової тканини. При дефіциті В1 енергетична криза стимулює підвищене споживання білка. А так як білки в основному містяться в м'язах, організм починає «перетравлювати» власні м'язи, що призводить до втрати м'язової маси. При дефіциті В1 також порушується метаболізм холіну і синтез нейромедіатора ацетилхоліну, який відповідає за короткочасну пам'ять, через що порушується відновлення пошкоджених нейронів і погіршується пам'ять людини. Інший дефіцит В1 викликає запалення нервових волокон із втратою чутливості та болем (невропатія). В країнах Азії, де основним продуктом харчування є рис і риба, які містять речовини, що руйнують вітамін В1, хронічний дефіцит В1 викликає небезпечне захворювання – авітаміноз <sup>74, 356-372</sup>.

**ВІТАМІН В2** або рибофлавін також підтримує процеси утворення енергетичних молекул аденозинтрифосфату АТФ і запобігає утворенню хімічно агресивних вільних радикалів. Дефіцит В2, як і у випадку В1, призводить до зниження енергетичного балансу і розвитку вираженого відчуття втоми. Збій у реакціях синтезу АТФ викликає утворення великої кількості хімічно агресивних вільних радикалів, які руйнують нервові клітини. Порушення енергетичного балансу при дефіциті В2 порушує нормальне формування шкіри і слизової оболонки дихальних шляхів. Тому дефіцит В2 призводить до руйнування шкіри та епітелію слизової оболонки. І, як наслідок, недолік В2 проявляється у вигляді сухості очей, слизової оболонки носоглотки, утворення тріщин на губах і шкірі. Дефіцит В2 також викликає запалення нервових волокон із втратою чутливості та болем (невропатія) <sup>74, 550-553</sup>.

**ВІТАМІН В6** або піридоксин - здійснює дуже важливу хімічну реакцію перетворення амінокислоти гомоцистеїну в іншу амінокислоту - цистеїн. Чому це важливо? Тому що при підвищенні вмісту гомоцистеїну утворюється дуже велика кількість хімічно агресивних деструктивних вільних радикалів, які руйнують нервові клітини і клітини кровоносних судин. Крім того, гомоцистеїн стимулює утворення тромбів, які можуть закупорювати кровоносні судини та викликати ішемію (відсутність кровопостачання) мозку, серця та інших органів. В6 також підтримує утворення ключових нейромедіаторів нервової системи: серотоніну, адреналіну, гамма-аміномасляної кислоти, дофаміну, гістаміну, а також синтез гемоглобіну і ліпопротеїдів нейронних мембран. Тому при дефіциті В6 часто спостерігаються анемія (дефіцит гемоглобіну і активних еритроцитів, які переносять кисень до тканин), відчуття депресії і хронічної втоми, а також загальна втома, сонливість, дратівливість, погіршення пам'яті <sup>74</sup>.

**ВІТАМІН В9** <sup>7-10, 74-97</sup> або фолат і **ВІТАМІН В12** <sup>74, 281-301</sup> - кобаламін тісно пов'язані, оскільки вони беруть участь у підтримці перетворення амінокислоти гомоцистеїну в іншу амінокислоту - метіонін. Це важливо не тільки тому, що при підвищенні вмісту гомоцистеїну утворюється дуже велика кількість хімічно агресивних вільних радикалів, які руйнують нервові клітини і клітини кровоносних судин, утворюються тромби, які закупорюють судини. Справа в тому, що при перетворенні гомоцистеїну в метіонін утворюються речовини, вкрай необхідні для синтезу ключових нейромедіаторів нервової системи, які регулюють нашу поведінку - серотоніну, дофаміну, гамма-аміномасляної кислоти - ГАМК.

Тому при дефіциті В12 і особливо В9 розвивається депресія через дефіцит «гормону щастя» серотоніну. Крім того, така депресія часто не відповідає стандартній терапії інгібіторами зворотного захоплення серотоніну. Тому що блокувати нічого, серотоніну просто занадто мало. В9/В12 підтримує нормальний синтез ДНК у клітинах, у тому числі в клітинах крові, що переносять кисень – еритроцитах. При нестачі В9/В12 через пошкодження ДНК в еритроцитах розвивається анемія (недолік гемоглобіну і активних клітин крові еритроцитів, які переносять кисень до тканин). В9/В12 також підтримує синтез і відновлення оболонки нерва, мієліну, і таким чином підтримує здатність нейронів і нервів проводити сигнали. Нестача вітамінів групи В проявляється у вигляді таких розладів, як загальна втома, дратівливість, сплутаність свідомості, порушення сну, хронічна втома, погіршення пам'яті, втрата м'язової маси, анемія, запалення нервів із втратою чутливості та болю (нейропатія), депресія, почервоніння шкіри. Для підтримки нормального емоційного стану, сну, пам'яті, фізичної та розумової активності важливо отримувати достатню кількість вітамінів групи В за допомогою здорового збалансованого харчування та у вигляді комплексу з достатньою кількістю та біодоступністю.

**ФОЛІЄВА КИСЛОТА** – вітамін В9, НЕ є активною формою вітаміну, яка не може проникнути в мозок через захисний (гематоенцефалічний) бар'єр і забезпечити нормальний синтез нейромедіаторів серотоніну, дофаміну та ГАМК.

На жаль, останні дослідження показують, що у багатьох людей є мутації в гені, відповідальному за кодування та синтез ферменту МТНFR, який відповідає за активацію фолату В9. Важкі мутації з повним припиненням синтезу МТНFR є рідкісним явищем. Але пошкодження гена ферменту МТНFR виявилось дуже поширеним явищем (від 10 до 40% дорослих у різних країнах), і в цьому випадку синтез МТНFR йде, але кількість активного ферменту зменшується на 35-60%. У 70% людей, які страждають на депресію, спостерігається часткове пошкодження гена МТНFR і порушення синтезу цього ферменту. Тому з фолієвої кислоти В9, яка надходить в організм з їжею або вітамінами, НЕ утворюється активна форма L-метилфолату в кількості, достатній для підтримки необхідної кількості «гормону щастя» - серотоніну. У свою чергу дефіцит серотоніну призводить до розвитку у людини депресії. Причому, якщо вони погано піддаються лікуванню. чому Тому що в більшості випадків депресію лікують спеціальними препаратами, які називаються інгібіторами зворотного захоплення серотоніну – СІЗС. Дія цих препаратів спрямована на блокування зворотного захоплення серотоніну нейроном синапсу. Зрозуміло, що при дефіциті самого серотоніну блокувати нічого і лікування виявляється неефективним. За статистикою, близько 20% людей, які страждають на депресію, погано піддаються лікуванню. Тому після відкриття цих фактів стало популярним приймати В9 не у вигляді фолієвої кислоти, а відразу в його активній формі - у вигляді L-метилфолату. Здійсненість цього була продемонстрована клінічними дослідженнями, в яких застосування 15 мг метилфолату приблизно у 80% пацієнтів із резистентною депресією допомогло нарешті відповісти на стандартну терапію. Тобто підвищити рівень серотоніну в мозку. У той же час практика показує, що 15 мг - це дуже висока дозування. Багато людей вважають, що прийому 1-5 мг L-метилфолату на день достатньо для покращення настрою <sup>7-10, 74-97</sup>.

Дефіцит вітамінів і особливо мінералів виникає через порушення їх засвоєння кишечнику. Особливо це стосується мінералів. Вони не лише погано засвоюються, але часто конкурують одна з одною. Для того, щоб підвищити рівень засвоєння вітамінів і мінералів у кишечнику можна активувати діяльність кишкової флори – корисних бактерій, від якої залежить нормальна робота слизової мембрани кишечника. Якщо не вистачає своєї флори, то можна прийняти пробіотики – спеціальні комплекси із кисломолочними та іншими бактеріями, які покращують роботу кишечника. Крім того, є засоби, які допомагають та активують діяльність власної флори кишечника. Наприклад, інулін. ІНУЛІН – це розчинне харчове волокно, яке сприяє збільшенню кількості власних корисних бактерій у кишечнику, і за рахунок цього сприяє нормалізації процесу травлення, покращує метаболізм вуглеводів та відіграє важливу роль у підтримці імунної системи. За рахунок цього інулін сприяє засвоєнню мікроелементів та вітамінних комплексів. Дослідження показали, що додавання інуліну до раціону дозволяє суттєво збільшити засвоєння таких «важких» мінералів, як кальцій та магній <sup>52-56</sup>.

Клінічні дослідження та ретроспективні дослідження на великих масивах даних показують, що низький рівень вітамінів групи В – В1, В2, В6, В9 та В12 пов'язаний з ризиком серцево-судинних <sup>560-563</sup> захворювань та депресивних станів <sup>564-566</sup>, а прийом та підвищення рівня вітамінів групи В знижують ризик ускладнень та смерті через порушення у серцево-судинній системі <sup>560-563</sup>, а також розвитку депресії <sup>564-566</sup>.

Крім того клінічні дослідження виявили, що комбінація органічної солі магнію та вітаміну B6 дозволяють покращити емоційний стан людей, та знизити ризик розвитку депресії <sup>567-569</sup>.



**ГЛАДКІ ЕМОЦІЇ ГЛАДКА ШКІРА ТА ВОЛОССЯ  
ЖИТТЯ БЕЗ СПАЗМІВ ТА**

**NEYROMAGNIL**- комплекс для стабілізації нервової системи та профілактики спазмів чи судом в умовах стресу та поганого харчування.

**Кому потрібен NEYROMAGNIL?** Людям, які мають відчуття дратівливості, емоційній нестабільності, зниженні працездатності, погіршення стану шкіри та волосся, судом. спазмів на тлі:

1. хронічних стресів
2. перевтоми
3. бідного та одноманітного харчування
4. куріння, вживання алкоголю
5. при тривалому прийомі проносних, противиразкових ліків, контрацептивів, діуретиків
6. при цукровому діабеті

**Для чого потрібен NEYROMAGNIL?** NEYROMAGNIL призначений для:

1. покращення ЕМОЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ, НАСТРОЮ, ПРАЦЕЗДАТНОСТІ
2. покращення СТАНУ ШКІРИ та ВОЛОССЯ та
3. запобігання СУДОМ та СПАЗМІВ

**Яким чином діє NEYROMAGNIL?**

Користь від застосування NEYROMAGNIL визначається комплексною дією активних компонентів, які являють собою фізіологічно природні елементи, що здатні підтримувати функції нервової системи, синтез активуючих та гальмівних нейромедіаторів, підтримувати їх баланс, регулювати нормальний нервово-м'язовий зв'язок без ризику розвитку м'язових судом.

**ЦИТРАТ МАГНІЯ** - органічна сіль магнію з високим ступенем засвоєння магнію в системі травлення. Магній необхідний для фізіологічної підтримки синтезу та активації нейромедіаторів які гальмують нервову систему та пригнічують збуджуючі нейромедіатори для підтримки гарного настрою, спокою, гарного сну, гарної пам'яті, уваги, розумової та фізичної працездатності. Крім того, магній регулює дію кальцію у скороченні м'язів та запобігає м'язовим спазмам і нервовому тику. У кістковій тканині магній підтримує засвоєння кальцію, підтримуючи щільність кісток та знижує ризик переломі <sup>98-117, 529-549, 567-569</sup>.

**ВІТАМІН В1** - або тіамін, що виконує в організмі роль «свічки запалювання» в енергетичному «двигуні організму». В1 підтримує реакції окислення та засвоєння вуглеводів, жирів та білків з утворенням універсальних молекул енергії організму – Аденозин Трифосфату АТФ. За рахунок цього В1 підтримує енергетичне забезпечення головного мозку, запобігає утворенню хімічно агресивних вільних радикалів та токсичних продуктів окиснення вуглеводів, що руйнують нервову тканину, а також запобігає розщепленню амінокислот у м'язах та зменшення м'язової маси. Крім цього, В1 підтримує синтез нейромедіатора ацетилхоліну, який формує короткострокову пам'ять

74, 356-373.

**ВІТАМІН В2** - або рибофлавін – також підтримує процеси утворення молекул енергії Аденозин Трифосфату АТФ та запобігає утворенню хімічно агресивних руйнівних вільних радикалів. За рахунок цього В2 підтримує хороший емоційний стан, сон, пам'ять та увагу, працездатність, а також гарний стан шкіри та слизових оболонок <sup>74, 550-553, 560-566</sup>.

**ВІТАМІН В6** - або піридоксин – підтримує утворення ключових нейромедіаторів нервової системи: серотоніну, адреналіну, гамма аміномасляної кислоти, дофаміну, гістаміну, а також синтез гемоглобіну та ліпопротеїдів мембрани нейронів, а також утворення нормальних клітин крові – еритроцитів. В6 необхідний для підтримки гарного емоційного стану, спокою, сну, пам'яті та уваги

74, 554-559, 560-566.

**L-МЕТИЛФОЛАТ** – активна форма вітаміну В9. **ВІТАМІН В9** <sup>7-10, 74-97</sup> та **ВІТАМІН В12** <sup>74, 281-301</sup> – підтримують синтез нейромедіаторів серотоніну, дофаміну, ГАМК. Підтримка синтезу «гормону щастя» серотоніну мінімізує ризик розвитку депресії, підтримує гарний настрій, здоровий сон, високу фізичну та розумову активність <sup>7-10, 74-97, 560-566</sup>.

**ТЕАКРІН** - природний компонент зеленого чаю, який за структурою схожий на природний нуклеозид аденозин, який відповідає за гальмування нервової системи в кінці дня та активації центру сну головного мозку. У малих дозах теакрін викликає підвищення активності аденозину та його рецепторів на нейронах, стимулюючи перехід організму до сну <sup>45-53</sup>.

**ІНУЛІН** - полісахарид, розчинне харчове волокно, яке сприяє збільшенню кількості корисних бактерій у кишечнику, і за рахунок цього сприяє нормалізації процесу травлення, сприяє засвоєнню активних компонентів комплексу та корисних речовин в їжі, та відіграє важливу роль у підтримці роботи імунної системи <sup>52-56</sup>.

#### Склад комплексу **НЕЙРОМАГНІЛ**, капсули №30

1 капсула містить

цитрат магнію, що відповідає 105 мг елементарного магнію	700 мг
тіаміну мононітрату (вітамін В1)	1.65 мг
рибофлавіну (вітамін В2)	2.1 мг
піридоксину гідрохлориду (вітамін В6)	2.1 мг
ціанокобаламіну (вітамін В12) –	0.0038 мг
L-метилфолату	2 мг
теакрину	6 мг
інулін	25 мг

#### Спосіб застосування комплексу **НЕЙРОМАГНІЛ**

1-2 капсула на добу протягом місяця. Капсулу проковтнути не розжовуючи. Запити половиною склянки води.

Який очікуваний результат від використання НЕЙРОМАГНІЛ?

- ДУШЕВНИЙ СПОКІЙ
- КРАСИВА ШКІРА, ГЛАДКЕ ВОЛОССЯ
- ВІДСУТНІСТЬ СПАЗМІВ ТА СУДОМ

2 капсули замість 19, зменшення витрат у 1.6 рази



## БІБЛІОГРАФІЯ

1. J.F. Pagel et al, Medications for sleep disorders: an overview, *Primary Care Companion J Clinical Psychiatry* 2001; 3(3);
2. Kristin Harper, *The Science of Sleep*, CHEMMATTERS | DECEMBER 2014 /JANUARY 2015;
3. *Brain Basics: Understanding Sleep*, Office of Communications and Public Liaison, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892;
4. Jian-Sheng Lin et al., The waking brain: an update, *Cell. Mol. Life Sci.* (2011) 68:2499–2512;
5. Mirosław Mackiewicz et al, Enzymes of adenosine metabolism in the brain: diurnal rhythm and the effect of sleep deprivation; *Journal of Neurochemistry*, 2003, 85, 348–357;
6. *Insomnia Causes*, ASA - American Sleep Association 2020;
7. Alan L. Miller, ND, *The Methylation, Neurotransmitter, and Antioxidant Connections Between Folate and Depression*, *Alternative Medicine Review* Volume 13, Number 3 2008;
8. E H Reynolds, Folic acid, ageing, depression, and dementia, *BMJ* VOLUME 324 22 JUNE 2002;
9. M. A. Beydoun et al., Serum folate, vitamin B-12 and homocysteine and their association with depressive symptoms among US adults, *Psychosom Med.* 2010 November; 72(9): 862–873;
10. Tze-Pin Ng et al., Folate, Vitamin B12, Homocysteine, and Depressive Symptoms in a Population Sample of Older Chinese Adults, *J Am Geriatr Soc* 57:871–876, 2009;
11. Xiao Yu et al., Sleep and Sedative States Induced by Targeting the Histamine and Noradrenergic Systems, *Front. Neural Circuits* 12:4., doi: 10.3389/fncir.2018.00004;
12. Ruslán Álvarez-Diduk et al, N-Acetylserotonin and 6-Hydroxymelatonin against Oxidative Stress: Implications for the Overall Protection Exerted by Melatonin, *J. Phys. Chem. B* 2015, 119, 8535–8543;
13. Mohammed M. S. Jan, Melatonin for the Treatment of Handicapped Children with Severe Sleep Disorders, *PEDIATRIC NEUROLOGY* Vol. 23 No. 3;
14. Zizhen Xie et al, A review of sleep disorders and melatonin, *Neurological Research*, 2017;
15. Anne Kristine Amstrup et al, The effect of melatonin treatment on postural stability, muscle strength, and quality of life and sleep in postmenopausal women: a randomized controlled trial, *Nutrition Journal* (2015) 14:102;
16. Shazia Jehan et al, Sleep, Melatonin, and the Menopausal Transition: What Are the Links? *Sleep Sci.* 2017;10(1):11-18;
17. C. Cajochen et al, Role of Melatonin in the Regulation of Human Circadian Rhythms and Sleep, *Journal of Neuroendocrinology*, 2003, Vol. 15, 432–437;
18. Xiaoran Sun, The Potential Role of Melatonin on Mental Disorders: Insights from Physiology and Pharmacology, *Bipolar Disord* 2016, 2:1;
19. RE Appleton et al, The use of Melatonin in children with Neurodevelopmental Disorders and impaired Sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS), *Health Technology Assessment* 2012; Vol. 16: No. 40;
20. Jung Goo Lee et al, The Neuroprotective Effects of Melatonin: Possible Role in the Pathophysiology of Neuropsychiatric Disease, *Brain Sci.* 2019, 9, 285;
21. Asilay Pazar et al, The neuroprotective and anti-apoptotic effects of melatonin on hemolytic hyperbilirubinemia-induced oxidative brain damage, *J. Pineal Res.* 2016; 60:74–83;
22. Roberto C. Leonardo-Mendonça et al, The benefits of four weeks of melatonin treatment on circadian patterns in resistance-trained athletes, *Chronobiology International*, Early Online: 1–10, (2015);
23. Miguel Cervantes et al, Melatonin and ischemia–reperfusion injury of the brain, *J. Pineal Res.* 2008; 45:1–7;
24. Cochrane Central Register of Controlled Trials, Treatment of insomnia with melatonin in patients aged 45-60 years old: a randomized double blind placebocontrolled study, *Sleep medicine*, 2017, 40, e273- added to CENTRAL: 30 April 2018 | 2018 Issue 4, Qian Y, Guan J, Yi H, Zou J, Yin S;
25. Cochrane Central Register of Controlled Trials, Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes, *Current medical research and opinion*, 2007, 23(10), 2597-2605 | added to CENTRAL: 30 April 2008 | 2008 Issue 2, Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, Zisapel N;
26. N Buscemi et al., *Melatonin for Treatment of Sleep Disorders: Summary*, NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health., AHRQ Evidence Report Summaries. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 1998-2005, AHRQ Publication Number 05-E002-1, Bookshelf ID: NBK11941;
27. Olivia J. Veatch et al. Melatonin in Children with Autism Spectrum Disorders: How Does the Evidence Fit Together?, *J Nat Sci.* 2015 ; 1(7);

28. Jiabei Liu et al, MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective, *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016 ; 56: 361–383;
29. File SE et al, Beneficial effects of glycine (bioglycin) on memory and attention in young and middleaged adults, *J Clin Psychopharmacol.* 1999 Dec;19(6):506-12.;
30. Uriel Heresco-Levy et al, Efficacy of High-Dose Glycine in the Treatment of Enduring Negative Symptoms of Schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56:29-36;
31. Marc J. Kaufman et al, Oral glycine administration increases brain glycine/creatine ratios in men: a proton magnetic resonance spectroscopy study, *Psychiatry Res.* 2009 August 30; 173(2): 143– 149;
32. Seong S. Shim et al, Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2008) 258:16–27;
33. E.I. Gusev et al, Neuroprotective Effects of Glycine for Therapy of Acute Ischaemic Stroke, *Cerebrovasc Dis* 2000;10:49–60;
34. Juan Chen et al, Glycine confers neuroprotection through microRNA-301a/PTEN signaling, *Molecular Brain* (2016) 9:59;
35. R. Y. GUNDERSEN et al, Glycine — an important neurotransmitter and cytoprotective agent, *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1108—1116;
36. Heinrich Betz and Bodo Laube, Glycine receptors: recent insights into their structural organization and functional diversity, *Journal of Neurochemistry*, 2006, 97, 1600–1610;
37. N.G. Bowery, G. Smart, GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history, *British Journal of Pharmacology* (2006) 147, S109–S119;
38. Joseph W. Lynch, Native glycine receptor subtypes and their physiological roles, *Neuropharmacology* 56 (2009) 303–309;
39. Kentaro INAGAWA et al, Subjective effects of glycine ingestion before bedtime on sleep quality, *Sleep and Biological Rhythms* 2006; 4: 75–77;
40. Robert W. Schmidt et al, Glycinergic signaling in the human nervous system: An overview of therapeutic drug targets and clinical effects, *Ment Health Clin [Internet].* 2016;6(6):266-76;
41. Scott W. Woods et al, Glycine treatment of the risk syndrome for psychosis: Report of two pilot studies, *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 August; 23(8): 931–940;
42. Nobuhiro Kawai et al, The Sleep-Promoting and Hypothermic Effects of Glycine are Mediated by NMDA Receptors in the Suprachiasmatic Nucleus, *Neuropsychopharmacology* (2015) 40, 1405–1416;
43. Makoto Bannai et al, Oral administration of glycine increases extracellular serotonin but not dopamine in the prefrontal cortex of rats, *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2011; 65: 142– 149;
44. Wataru YAMADERA et al, Glycine ingestion improves subjective sleep quality in human volunteers, correlating with polysomnographic changes, *Sleep and Biological Rhythms* 2007; 5: 126–131;
45. Amy Clewell et al, A 90-Day Oral Toxicological Evaluation of the Methylurate Purine Alkaloid Theacrine, *Journal of Toxicology Volume 2016, Article ID 6206859;*
46. Daniel J. Kuhman et al, Cognitive Performance and Mood Following Ingestion of a Theacrine-Containing Dietary Supplement, Caffeine, or Placebo by Young Men and Women, *Nutrients* 2015, 7, 9618–9632; doi:10.3390/nu7115484;
47. Allison A. Feduccia et al, Locomotor activation by theacrine, a purine alkaloid structurally similar to caffeine: Involvement of adenosine and dopamine receptors, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 102 (2012) 241–248;
48. Lem Taylor et al, Safety of TeaCrine®, a non-habituating, naturally-occurring purine alkaloid over eight weeks of continuous use, *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (2016) 13:2;
49. Marissa L. Bello et al, The effects of TeaCrine® and caffeine on endurance and cognitive performance during a simulated match in high-level soccer players, *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (2019) 16:20;
50. Xu JK et al, Theacrine, a special purine alkaloid with sedative and hypnotic properties from *Cammelia assamica* var. *kucha* in mice, *J Asian Nat Prod Res.* 2007 Sep-Dec;9(6-8):665-72;
51. Tim N. Ziegenfuss et al, A Two-Part Approach to Examine the Effects of Theacrine (TeaCrine®) Supplementation on Oxygen Consumption, Hemodynamic Responses, and Subjective Measures of Cognitive and Psychometric Parameters, *Journal of Dietary Supplements*, 00(00):1–16, 2016;
52. Haoyi Qiao et al, Theacrine: a purine alkaloid from *Camellia assamica* var. *kucha* with a hypnotic property via the adenosine system, *Neuroscience Letters*, 28-8-2017;
53. Yuanyuan Wang et al, Theacrine, a purine alkaloid with anti-inflammatory and analgesic activities, *Fitoterapia* 81 (2010) 627–631;
54. Charles Coudray et al, Dietary inulin intake and age can significantly affect intestinal absorption of calcium and magnesium in rats: a stable isotope approach, *Nutrition Journal* 2005, 4:29, doi:10.1186/1475-2891-4-29;
55. Gertjan Schaafsma, Joanne L. Slavin, Significance of Inulin Fructans in the Human Diet, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* Vol.14,2015;

56. Wassef Girgiss Nicola et al, Is there a role of inulin in the management of type 2 diabetes mellitus ?!, *Int. J. Pharm Tech Res.* 2015,8(10), pp 01-09;
57. Corrie M. Whisner, Luisa F. Castillo, *Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism, Calcif Tissue Int* (2018) 102:443–479;
58. Cassie M. Mitchell et al, The Effect of Prebiotic Supplementation with Inulin on Cardiometabolic Health: Rationale, Design, and Methods of a Controlled Feeding Efficacy Trial in Adults at Risk of Type 2 Diabetes, *Contemp Clin Trials.* 2015 November; 45(0 0): 328–337;
59. Monica Nangia et al, Efficacy and safety of St. John's wort for the treatment of major depression, of major depression;
60. Masumeh Ghazanfarpour et al, Effects of flaxseed and *Hypericum perforatum* on hot flash, vaginal atrophy and estrogen dependent cancers in menopausal women: a systematic review and metaanalysis, *Avicenna J Phytomed.* 2016 MayJun; 6(3): 273–283;
61. By Peter Bongiorno et al, *Hypericum for Depression, Natural Medicine Journal* 2(12), December 2010;
62. Fariba Fahami et al, A comparative study on the effects of *Hypericum Perforatum* and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers, Iran *J Nurs Midwifery Res.* 2010 Autumn; 15(4): 202–207, PMID: PMC3203277;
63. Khadijeh Abdali et al, Effect of St John's wort on severity, frequency, and duration of hot flashes in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 17, No. 2, pp. 326/331;
64. Qin Xiang Ng et al, Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A metaanalysis, *Journal of Affective Disorders* 210 (2017) 211–221;
65. Maurizio Fava et al, A Double-blind, Randomized Trial of St John's Wort, Fluoxetine, and Placebo in Major Depressive Disorder, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Volume 25, Number 5, October 2005;
66. Alicia Ruelaz Maher et al, *St. John's Wort for Major Depressive Disorder*, prepared for the Office of the Secretary of Defense, NATIONAL DEFENSE RESEARCH INSTITUTE, Published by the RAND Corporation, Santa Monica, Calif.;
67. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use, EU COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC), ASSESSMENT REPORT ON *HYPERICUM PERFORATUM L.*, HERBA, London, 12 November 2009;
68. Mahe´ra Al-Akoum et al, Effects of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) on hot flashes and quality of life in perimenopausal women: a randomized pilot trial, *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 16, No. 2, pp. 307/314;
69. Alieh Eatemadnia et al, The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial, *Complementary Therapies in Medicine* 45 (2019) 109– 113;
70. Kazufumi Hirano et al, Effects of oral administration of extracts of *Hypericum perforatum* (St John's wort) on brain serotonin transporter, serotonin uptake and behavior in mice, *JPP* 2004, 56: 1589–1595;
71. Wenpei Bai eta al, Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: A randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone, *Maturitas* 58 (2007) 31–41;
72. Takashi Yoshitake et al, *Hypericum perforatum L* (St John's wort) preferentially increases extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex, *British Journal of Pharmacology* (2004) 142, 414–418;
73. Cochrane Database of Systematic Reviews, St John's wort for major depression (Review), Linde K, Berner MM, Kriston L, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD000448;
74. David O. Kennedy, *B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review*, *Nutrients* 2016, 8, 68;
75. Klaus Pietrzik et al, Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate - Comparison of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, *Clin Pharmacokinet* 2010; 49 (8): 535-548;
76. Richard C. Shelton eta al, Assessing Effects of L-Methylfolate in Depression Management: Results of a Real-World Patient Experience Trial, *Prim Care Companion CNS Disord.* 2013; 15(4): PCC.13m01520;
77. Richard N. Podell, "Methyl Folate Improves Severe Depression: Is this Relevant for the Biochemistry of ME/CFS?", February 7, 2015 · [www.ProHealth.com](http://www.ProHealth.com);
78. LAWRENCE D. et al, L-methylfolate Plus SSRI or SNRI from Treatment Initiation Compared to SSRI or SNRI Monotherapy in a Major Depressive Episode, *Innov Clin Neurosci.* 2011;8(1):19– 28;
79. Stephen M. Stahl, L-Methylfolate: A Vitamin for Your Monoamines, *Clin Psychiatry* 69:9, September 2008;
80. Simon Gilbody et al, Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Genetic Polymorphisms and Psychiatric Disorders: A HuGE Review, *Am J Epidemiol* 2007;165:1–13;

81. Elias Zintzaras, C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies, *Psychiatric Genetics* 2006, Vol 16 No 3;
82. Erik G Joˆnsson et al, Two Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene (MTHFR) Polymorphisms, Schizophrenia and Bipolar Disorder: An Association Study, *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 147B:976–982 (2008);
83. DAVID W. MORRIS et al, Folate and Unipolar Depression, *THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE*, Volume 14, Number 3, 2008, pp. 277–285;
84. Christopher B. Kelly et al, The MTHFR C677T polymorphism is associated with depressive episodes in patients from Northern Ireland, *Journal of Psychopharmacology*, 18(4) (2004) 567– 571;
85. Bamini Gopinath et al, Serum homocysteine and folate but not vitamin B12 are predictors of CHD mortality in older adults, *European Journal of Preventive Cardiology*, 19(6) 1420–1429;
86. Bjelland I et al, Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C->T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study, *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):618-26;
87. Pat Rabjohn, Mechanism of L-Methylfolate Augmentation in Major Depression: A Case-Report, *PSYCHIATRIC ANNALS* 44:4 | APRIL 2014;
88. Lauren L. Dartois et al, L-methylfolate Augmentation to Antidepressants for Adolescents with Treatment-Resistant Depression: A Case Series, *JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY* Volume 29, Number 5, 2019;
89. Samet Kose & Kemal Sayar, L-methylfolate in patients with treatment resistant depression: fulfilling the goals of personalized psychopharmacological therapy, *PSYCHIATRY AND CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY*, 2018, VOL. 28, NO. 4, 359–362;
90. Matthias Endres et al, Folate Deficiency Increases Postischemic Brain Injury, *Stroke* February 2005, DOI: 10.1161/01.STR.0000153008.60517.ab;
91. Joshua L Roffman et al, Biochemical, physiologic, and clinical effects of L-methylfolate in schizophrenia: A randomized controlled trial, *Mol Psychiatry*. 2018 February; 23(2): 316–322;
92. George I. Papakostas et al, L-Methylfolate as Adjunctive Therapy for SSRI-Resistant Major Depression: Results of Two Randomized, Double-Blind, Parallel-Sequential Trials, *Am J Psychiatry* 2012; 169:1267–1274;
93. John M. Zajecka et al, Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of L-Methylfolate Calcium 15 mg as Adjunctive Therapy with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A 12-Month, Open-Label Study Following a Placebo-Controlled Acute Study, *Clin Psychiatry* 2016;77(5):654–660;
94. Mark Lucock, Folic Acid: Beyond Metabolism, *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 16(2) 102-113;
95. K.E. Niederberger et al, Safety evaluation of calcium L-methylfolate, *Toxicology Reports* 6 (2019) 1018–1030;
96. Krista S. Crider et al, Folate and DNA Methylation: A Review of Molecular Mechanisms and the Evidence for Folate’s Role, *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.* 3: 21–38, 2012;
97. A. Rasic-Markovic et al, The effect of subchronic supplementation with folic acid and L-arginine on homocysteine-induced seizures, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 94: 1–7 (2016);
98. Inna Slutsky et al, Enhancement of Learning and Memory by Elevating Brain Magnesium, *Neuron* 65, 165–177, January 28, 2010;
99. Jun Wang et al, Magnesium L-threonate Prevents and Restores Memory Deficits Associated with Neuropathic Pain by Inhibition of TNF- $\alpha$ , *Pain Physician* 2013; 16: E563-E575;
100. Wei Li et al, Elevation of brain magnesium prevents synaptic loss and reverses cognitive deficits in Alzheimer’s disease mouse model, *Molecular Brain* 2014, 7:65;
101. Nashat Abumaria et al, Effects of Elevation of Brain Magnesium on Fear Conditioning, Fear Extinction, and Synaptic Plasticity in the Infralimbic Prefrontal Cortex and Lateral Amygdala, *Journal of Neuroscience*, Vol. 31, Issue 42, 19 Oct 2011;
102. G. Andrew Mickley et al, Chronic dietary magnesium-L-threonate speeds extinction and reduces spontaneous recovery of a conditioned taste aversion, *Pharmacol Biochem Behav.* 2013 May; 106: 16–26;
103. Bartłomiej Pochwat et al, Antidepressant-like activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits, *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2014), 17, 393–405;
104. S.B. Sartori et al, Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: Modulation by therapeutic drug treatment, *Neuropharmacology* 62 (2012) 304e312;
105. Nashat Abumaria et al, Magnesium supplement enhances spatial-context pattern separation and prevents fear overgeneralization, *Behavioural Pharmacology* 2013, Vol 00 No 00;
106. Behnood Abbasi et al, The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial, *J Res Med Sci.* 2012 Dec; 17(12): 1161–1169;
107. Ying Huang et al, Magnesium boosts the memory restorative effect of environmental enrichment in Alzheimer’s disease mice, *CNS Neurosci Ther.* 2018;24: 70–79;

108. Xin Yu et al, Magnesium Ions Inhibit the Expression of Tumor Necrosis Factor and the Activity of  $\gamma$ -Secretase in a  $\beta$ -Amyloid Protein-Dependent Mechanism in APP/PS1 Transgenic Mice, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, May 2018 | Volume 11 | Article 172;
109. Ting Xu et al, Oral Application of Magnesium-L-Threonate Attenuates Vincristine-induced Allodynia and Hyperalgesia by Normalization of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ /Nuclear Factor- $\kappa$ B Signaling, *Anesthesiology* 2017; 126:1151-68;
110. Qifeng Sun et al, Regulation of structural and functional synapse density by L-threonate through modulation of intraneuronal magnesium concentration, *Neuropharmacology*, NP 6307;
111. SHANSHAN JIA et al, Elevation of Brain Magnesium Potentiates Neural Stem Cell Proliferation in the Hippocampus of Young and Aged Mice, *J. Cell. Physiol.* 231: 1903–1912, 2016;
112. Guosong Liu et al, Efficacy and Safety of MMFS-01, a Synapse Density Enhancer, for Treating Cognitive Impairment in Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Journal of Alzheimer's Disease* 49 (2016) 971–990;
113. Xin Yu et al, By suppressing the expression of anterior pharynxdefective- 1a and -1b and inhibiting the aggregation of  $\beta$ -amyloid protein, magnesium ions inhibit the cognitive decline of amyloid precursor protein/ presenilin 1 transgenic mice, *FASEB J.* 29, 5044–5058 (2015);
114. Shen Y et al, Treatment Of Magnesium-L-Threonate Elevates the Magnesium Level In The Cerebrospinal Fluid And Attenuates Motor Deficits And Dopamine Neuron Loss in A Mouse Model Of Parkinson's disease, *DOVEPRESS*, 11 November 2019 Volume 2019:15 Pages 3143—3153;
115. T.E. Wroolie et al, OPEN LABEL TRIAL OF MAGNESIUM L-THREONATE IN PATIENTS WITH DEMENTIA, *Innovation in Aging*, 2017, Vol. 1, No. S1;
116. Qifeng Sun et al, Regulation of structural and functional synapse density by L-threonate through modulation of intraneuronal magnesium concentration, *Neuropharmacology* 108 (2016) 426–439;
117. ROBERT VINK, MIHAI NECHIFOR, *Magnesium in the Central Nervous System*, University of Adelaide Press, Barr Smith Library, The University of Adelaide, South Australia;
118. Adham M. Abdou et al, Relaxation and immunity enhancement effects of  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) administration in humans, *BioFactors* 26 (2006) 201–208;
119. A. Yoto et al, Oral intake of  $\gamma$ -aminobutyric acid affects mood and activities of central nervous system during stressed condition induced by mental tasks, *Amino Acids* (2012) 43:1331–1337;
120. Suhyeon Kim et al, GABA and L-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep, *PHARMACEUTICAL BIOLOGY*, 2019, VOL. 57, NO. 1, 65–73;
121. Liu H et al, Intervention effect of gamma aminobutyric acid on anxiety behavior induced by phthalate (2-ethylhexyl ester) in rats, *Int J Neurosci.* 2018 Oct;128(10):928-934;
122. Dai-Hung Ngo, Thanh Sang Vo, An Updated Review on Pharmaceutical Properties of GammaAminobutyric Acid, *Molecules* 2019, 24, 2678;
123. Katsuji UETAKE et al, Calming effect of orally administered  $\gamma$ -aminobutyric acid in Shih Tzu dogs, *Animal Science Journal* (2012) 2012 Japanese Society of Animal Science;
124. H. NAKAMURA et al, "Psychological stress-reducing effect of chocolate enriched with gamma aminobutyric acid (GABA) in humans: assessment of stress using heart rate variability and salivary chromogranin A", *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, September 2009; 60(S5): 106–113;
125. He Yongjian et al, Intervention mechanism of repeated oral GABA administration on anxiety-like behaviors induced by emotional stress in rats, *Psychiatry Research* 271 (2019) 649–657;
126. *Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)*, *Alternative Medicine Review* Volume 12, Number 3 2007;.
127. *Practice Guidelines for Chronic Pain Management, An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force*, *Anesthesiology* 2010; 112:1–1;
128. Srinivasa N. Raja et al, The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises, *Pain*. 2020 September 01; 161(9): 1976–1982;
129. Aruna Gottumukkala et al, *POCKET GUIDE FOR CLINICIANS FOR MANAGEMENT OF CHRONIC PAIN*, South Central Mental Illness Research, Education, and Clinical Centers;
130. Vaskar Das, An Introduction to Pain Pathways and Pain "Targets", *Progress in Molecular Biology and Translational Science* · March 2015;
131. MacDonald TM. Epidemiology and pharmaco-economic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity. *Rheumatology*. 2000; 2:13-30;
132. 132. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions-2. *British Medical Journal (Clin Res Ed)*. 1986; 292:1190-1;
133. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS data bank. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System*. *American Journal Ther.* 2000; 7:115-121;
134. Biossonnault WG, et al. Risk factors for anti-inflammatory drugs- or aspirin-induced gastrointestinal complications in individuals receiving outpatient physical therapy services. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2002;32: 510-517;

135. Pamoski MJ, et al. Effect of salicylate on proteoglycan metabolism in normal canine articular cartilage in vitro. *Arthritis and Rheumatism*. 1979; 22:746-754;
136. Pamoski MJ, et al. Aspirin aggravates the degeneration of canine joint cartilage caused by immobilization. *Arthritis and Rheumatism*. 1982; 25:1333-1342;
137. MARSHALL J. PALMOSKI. ROBERT A. COLYER, and KENNETH D. BRANDT, MARKED SUPPRESSION BY SALICYLATE OF THE AUGMENTED PROTEOGLYCAN SYNTHESIS IN OSTEOARTHRITIC CARTILAGE, *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 23, No. 1 (January 1980);
138. Pamoski MJ, et al. Effect of salicylate and indomethacin on glycosaminoglycan and prostaglandin E2 synthesis in intact canine cartilage ex vivo. *Arthritis Rheum*. 1984; 27:398-403;
139. Slowman-Kovacs SD, et al. Effects of salicylates on chondrocytes from osteoarthritic and contralateral knees of dogs with unilateral anterior cruciate ligament transaction. *Arthritis and Rheumatism*. 1989; 32:486-489;
140. Kalbhen DA. The inhibitory effects of steroidal and nonsteroidal antirheumatic drugs on articular cartilage in osteoarthritis and its counteraction by a biological GAG peptide complex. *Z Rheumatol*. 1982;41: 202-211;
141. D.A. KALBHEN, The Influence of NSAIDs on Morphology of Particular Cartilage, *Scand J Rheumatology* 1989; Suppl. 77 13-22;
142. Serup J, et al. Salicylate arthropathy: accelerated coxarthrosis during long-term treatment with acetyl salicylic acid. *Praxis*. 1981;70: 359-362;
143. Huskisson HC, et al. Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. *Journal of Rheumatology*. 1995; 22:1941-1946;
144. D. L. Scott et al, The long-term effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled trial, *Rheumatology*, Volume 39, Issue 10, October 2000, Pages 1095–1101;
145. Shield MJ. Anti-inflammatory drugs and their effects on cartilage synthesis and renal function. *European Journal of Rheumatology and Inflammation*. 1993; 13:7-16;
146. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation*. 2002; 26:139-142;
147. Ross A. Hauser, The Acceleration of Articular Cartilage Degeneration in Osteoarthritis by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, *JOURNAL of PROLOTHERAPY | VOLUME 2, ISSUE 1 | FEBRUARY 2010*;
148. Jessica Cottrell, J. Patrick O'Connor, Effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Bone Healing, *Pharmaceuticals* 2010, 3, 1668-1693;
149. Omar Salem et al., Naproxen affects osteogenesis of human mesenchymal stem cells via regulation of Indian hedgehog signaling molecules, *Arthritis Research & Therapy* 2014;
150. Katsuyuki Fujii et al., Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Collagen Biosynthesis of Cultured Chondrocytes, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol 18, No 3. Suppl 1 (February), 1989: pp 16- 18;
151. Raymond Purves Bone, Evaluation of disease progression during nonsteroidal antiinflammatory drug treatment: experimental models, *Osteoarthritis and Cartilage* (1999) 7, 340–342;
152. M. Reijman et al, Is There an Association Between the Use of Different Types of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Radiologic Progression of Osteoarthritis? *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 52, No. 10, October 2005, pp 3137–3142;
153. Ross Hauser, When NSAIDs make pain worse, [caringmedical.com/prolotherapy-news/nsaids-chronic-pain-medications/](http://caringmedical.com/prolotherapy-news/nsaids-chronic-pain-medications/);
154. Emanuela Ricciotti, Garret A. FitzGerald, Prostaglandins and Inflammation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May ; 31(5): 986–1000;
155. Emer M. Smyth et al., Prostanoids in health and disease, *Journal of Lipid Research* April Supplement, 2009 S423;
156. Sang-Ho Choi et al., The distinct roles of cyclooxygenase-1 and -2 in neuroinflammation: implications for translational research, *Trends Pharmacol Sci*. 2009 April ; 30(4);
157. Nina Zidar et al., Cyclooxygenase in normal human tissues – is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform?, *J. Cell. Mol. Med*. Vol 13, No 9B, 2009 pp. 3753-3763;
158. Aoyama T, et al. PGE2 signal through EP2 promotes the growth of articular chondrocytes. *J Bone Miner Res*. 2005; 20:377-389;
159. Miyamoto M, et al. Simultaneous stimulation of EP2 and EP4 is essential to the effect of prostaglandin E2 in chondrocyte differentiation. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2003; 11:644-652;
160. Clark CA, et al. Differential regulation of EP receptor during chondrogenesis and chondrocyte maturation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 328:764-776;
161. Christian Brenneis et al., Anti-inflammatory Role of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 in a Model of Neuroinflammation, *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* VOL. 286, NO. 3, pp. 2331–2342, January 21, 2011;

162. Brochhausen C, et al. Cyclooxygenases and prostaglandin E2 in growth plate chondrocytes in vitro and in situ – Prostaglandin E2 dependent proliferation of growth plate chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8:1-21;
163. Agnieszka Kulesza et al., The Role of COX-2 and PGE2 in the Regulation of Immunomodulation and Other Functions of Mesenchymal Stromal Cells, *Biomedicines* 2023, 11, 445;
164. Catherine A. Loynes et al., PGE2 production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution in vivo, *Sci. Adv.* 2018; 4;
165. Jose U. Scher, Michael H. Pillinger, The Anti-Inflammatory Effects of Prostaglandins, (*J Investig Med* 2009;57: 703-708;
166. Nafiseh Ghazanfar et al., Is cyclooxygenase-1 involved in neuroinflammation?, *J Neurosci Res.* 2021;99:2976-2998;
167. Karine M. Egan et al., COX-2–Derived Prostacyclin Confers Atheroprotection on Female Mice, *SCIENCE*, 10 DECEMBER 2004 VOL 306;
168. Domenico Pratico`, Acceleration of atherogenesis by COX-1-dependent prostanoid formation in low density lipoprotein receptor knockout mice, *PNAS*, March 13, 2001, vol. 98, no. 6;
169. Nafiseh Ghazanfar et al., Is cyclooxygenase-1 involved in neuroinflammation?, *J Neurosci Res.* 2021;99:2976–2998;
170. Kenneth K. Wu, Jun-Yang Liou, Cellular and molecular biology of prostacyclin synthase, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 338 (2005) 45–52;
171. Garry G. Graham<sup>1</sup>, Kieran F. Scott, Mechanism of Action of Paracetamol, *American Journal of Therapeutics* 12, 46–55 (2005);
172. BRIAN J et al, Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action, *Pediatric Anesthesia* 2008 18: 915–921;
173. MARTA JOZWIAK-BEBENISTA and JERZY Z. NOWAK, PARACETAMOL: MECHANISM OF ACTION, APPLICATIONS AND SAFETY CONCERN, *Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*, Vol. 71 No. 1 pp. 11–23, 2014;
174. Philip J. Gregory et al, Dietary Supplements as Disease-Modifying Treatments in Osteoarthritis: A Critical Appraisal, *P&T*, June 2014, Vol. 39 No. 6;
175. Yuanyuan Wang et al, The Effect of Nutritional Supplements on Osteoarthritis, *Altern Med Rev* 2004;9(3):275-296;
176. Loseli M et al, A Review of Nutraceuticals in Joint Arthritis, *J Pain Relief* 2015, 4:3;
177. Germain Honvo et al, Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis, *Drugs & Aging* (2019) 36 (Suppl 1): S65–S99;
178. W. Steven Pray, Managing Osteoarthritis with Nutritional Supplements Containing Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and Avocado/Soybean Unsaponifiables, *U.S. Pharmacist* October 2011;
179. K M Jordan et al, EULAR Recommendations 2003: an evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT), *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–1155;
180. R.R. Bannuru et al., OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis, *Osteoarthritis and Cartilage* 27 (2019) 1578-1589;
181. Blaine A. Christiansen et al. Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables, *Cartilage* 2015, Vol. 6(1) 30 –44;
182. R. Y. Au B.A. et al, Avocado soybean unsaponifiables (ASU) suppress TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , COX-2, iNOS gene expression, and prostaglandin E2 and nitric oxide production in articular chondrocytes and monocyte/macrophages, *OsteoArthritis and Cartilage* (2007) 15, 1249e1255;
183. Yves E. Henrotin et al, Avocado/Soybean Unsaponifiables Increase Aggrecan Synthesis and Reduce Catabolic and Proinflammatory Mediator Production by Human Osteoarthritic Chondrocytes, *Rheumatol* 2003;30:1825-1834;
184. L. F. Heinecke et al, Inhibition of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in chondrocytes by avocado soybean unsaponifiables and epigallocatechin gallate, *Osteoarthritis and Cartilage* (2010) 18, 220-227;
185. Louis Lippiello et al, Metabolic Effects of Avocado/Soy Unsaponifiables on Particular Chondrocytes, *Advance Access Publication* 10 October 2007;
186. Stacy L Ownby et al, Expression of pro-inflammatory mediators is inhibited by an avocado/soybean unsaponifiables and epigallocatechin gallate combination, *Journal of Inflammation* 2014, 11:8;
187. Emmanuel Maheu et al, Randomised, controlled trial of avocado–soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study, *Ann Rheum Dis* Published Online First: doi:10.1136/annrheumdis-2012-202485;
188. Michel Lequesne et al, Structural Effect of Avocado/Soybean Unsaponifiables on Joint Space Loss in Osteoarthritis of the Hip, *Arthritis Care & Research* 47:50–58, 2002;

189. R. Christensen et al, Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Osteoarthritis and Cartilage* (2008) 16, 399-408;
190. Ramin Goudarzi et al, Effects of ARTHROCEN, an avocado/soy unsaponifiables agent, on inflammatory mediators and gene expression in human chondrocytes, *FEBS Open Bio* 7 (2017) 187–194 © 2016 The Authors. Published by FEBS Press and John Wiley & Sons Ltd.;
191. Grzanna et al, Enhancement of NSAIDs anti-inflammatory effect by avocado/soybean Unsaponifiables, glucosamine, chondroitin sulfate combination in il-1 $\beta$  activated Chondrocytes,
192. Piotr Głuszko, Małgorzata Stasiak, Symptom-modifying effects of oral avocado/soybean unsaponifiables in routine treatment of knee osteoarthritis in Poland. An open, prospective observational study of patient's adherence to a 6-month treatment, *Reumatologia* 2016; 54, 5: 217–226; Poster No. 1981 • ORS 2011 Annual Meeting;
193. Thierry Appelboom et al, Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis, *Scand J Rheumatol* 2001;30:242-7;
194. Aliaa S.A. Al-Afify et al, Avocado soybean unsaponifiables ameliorates cartilage and subchondral bone degeneration in mono-iodoacetate-induced knee osteoarthritis in rats, *Tissue and Cell* 52 (2018) 108–115;
195. M. A. Cake et al, Modification of articular cartilage and subchondral bone pathology in an ovine meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soya unsaponifiables (ASU), *Osteoarthritis and Cartilage* (2000) 8, 404–411;
196. Dr. C. Kut-Lasserre et al, Effect of Avocado and Soybean Unsaponifiables on Gelatinase A (MMP-2), Stromelysin 1 (MMP-3), and Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinase (TIMP-1 and TIMP2) Secretion by Human Fibroblasts in Culture, *JOP Volume*72, Issue12 December 2001 Pages 1685-1694;
197. I. S. Catunda et al, Clinical effects of an avocado–soybean unsaponifiable extract on arthralgia and osteoarthritis of the temporomandibular joint: preliminary study, *Int J Oral Maxillofac Surg* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2016.01.008>;
198. EVELYN LAMAUD et al., Biochemical effects of unsaponifiable lipidic components of avocado and soya bean administered percutaneously on the connective tissue components of hairless rat skin, *International Journal of Cosmetic Science* 1, 213-219 (1979);
199. EMMANUEL MAHEU et al., SYMPTOMATIC EFFICACY OF AVOCADO/SOYBEAN UNSAPONIFIABLES IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE AND HIP, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, Vol 41, No 1, January 1998, pp 811-91;
200. L.F. Heinecke et al., INHIBITION OF PRO-INFLAMMATORY MEDIATORS IN ACTIVATED HUMAN ARTICULAR CARTILAGE BY THE COMBINATION OF AVOCADO/SOYBEAN UNSAPONIFIABLES, GLUCOSAMINE, AND CHONDROITIN SULFATE AND BY ASPIRIN, Poster Presentations / *Osteoarthritis and Cartilage* 19S1 (2011) S53–S236;
201. S.L. Ownby et al., INHIBITION OF CYTOKINE-INDUCED INFLAMMATORY GENE EXPRESSION IN CHONDROCYTES FROM HORSES AFFLICTED WITH HEREDITARY EQUINE REGIONAL DERMAL ASTHENIA (HERDA) BY THE COMBINATION OF AVOCADO/SOYBEAN UNSAPONIFIABLES, GLUCOSAMINE, AND CHONDROITIN SULFATE, Poster Presentations / *Osteoarthritis and Cartilage* 19S1 (2011) S53–S236;
202. Ramin Goudarzi et al., Evaluation of the novel avocado/soybean unsaponifiable Arthrocen to alter joint pain and inflammation in a rat model of osteoarthritis, *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191906> February 28, 2018;
203. Yves Edgard Henrotin, Avocado/Soybean Unsaponifiables (Piacledine®300) show beneficial effect on the metabolism of osteoarthritic cartilage, synovium and subchondral bone: An overview of the mechanisms, *AIMS Medical Science*, 5(1): 33–52;
204. Mario Simental-Mendía et al., Efficacy and safety of avocado-soybean unsaponifiables for the treatment of hip and knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, *Int J Rheum Dis.* 2019;00:1–9;
205. Carmelita G. Frondoza et al.,  $\alpha$ -Lipoic Acid Potentiates the Anti-Inflammatory Activity of Avocado/Soybean Unsaponifiables in Chondrocyte Cultures, *Cartilage*, 2018, Vol. 9(3) 304–312;
206. Mark W. Grzanna et al, Anti-Inflammatory Effect of Carprofen Is Enhanced by Avocado/Soybean Unsaponifiables, Glucosamine and Chondroitin Sulfate Combination in Chondrocyte Microcarrier Spinner Culture, *Cartilage*, 2020, Vol. 11(1) 108–116;
207. Kichul Shin et al, The Efficacy of Diacerein in Hand Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study, *Clinical Therapeutics/Volume* 35, Number 4, 2013;
208. Jean-Pierre Pelletier et al, Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee, A DoubleBlind, Placebo-Controlled Trial, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 43, No. 10, October 2000, pp 2339–2348;
209. Karel Pavelka et al, The Efficacy and Safety of Diacerein in the Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee, A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with

- Primary End Points at Two Months After the End of a Three-Month Treatment Period, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, Vol. 56, No. 12, December 2007, pp 4055–4064;
210. 210. Kuljinder SINGH et al, Diacerein as adjuvant to diclofenac sodium in osteoarthritis knee, *International Journal of Rheumatic Diseases* 2012; 15: 69–77;
  211. 211. Bernhard Rintelen et al, A Meta-analysis of Controlled Clinical Studies with Diacerein in the Treatment of Osteoarthritis, *Arch Intern Med.* 2006;166:1899-1906;
  212. 212. EM Bartels et al, Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, *Osteoarthritis and Cartilage* (2010) 18, 289296;
  213. 213. Navin Gupta, Somnath Datta, Efficacy and safety of diacerein and diclofenac in knee osteoarthritis in Indian patients- a prospective randomized open label study, *JOURNAL OF BIOMEDICAL SCIENCES*, Vol. 1 No. 1:5;
  214. 214. Daljit Kaur et al, Diacerein, its beneficial impact on chondrocytes and notable new clinical applications, *Braz. J. Pharm. Sci.* 2018;54(4): e17534;
  215. 215. European Medicines Agency, 2014, Assessment report for diacerein containing medicinal products, 28 August 2014, EMA/527347/2014;
  216. 216. Xiaoqian Liu et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis, *Br J Sports Med* 2017;0:1–10;
  217. 217. W. Louthrenoo M.D. et al, The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study, *OsteoArthritis and Cartilage* (2007) 15, 605-614;
  218. 218. Walla'a A Osman et al, Comparative Study of the Effect of Diacerein and Diclofenac Sodium and Their Combination in Osteoarthritis Model Induced By Monoiodoacetate in Albino Rats, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, January 2015, ISSN: 0975-8585;
  219. 219. K. Nakata et al, Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review, *Osteoarthritis and Cartilage* 26 (2018) 1263e1273;
  220. 220. Dario Gregori et al, Association of Pharmacological Treatments with Long-term Pain Control in Patients with Knee Osteoarthritis, a Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA.* 2018;320(24):2564-2579;
  221. 221. Yuktanandana P et al., Efficacy and safety of diacerein in the treatment of patients with painful knee osteoarthritis: A modified regimen, *Chula Med J Vol. 56 No. 3 May - June 2012*;
  222. 222. Jatupon Kongtharvonskul et al, Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis, *European Journal of Medical Research* (2015) 20:24;
  223. 223. Javeria Zaheer et al, Diacerein, an inhibitor of IL-1 $\beta$  downstream mediated apoptosis, improves radioimmunotherapy in a mouse model of Burkitt's lymphoma, *Am J Cancer Res* 2021;11(12):6147-6159;
  224. 224. Jean-Pierre Pelletier et al, An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis, *Rheumatology* 2020;59:3858–3868;
  225. 225. María Permuy et al, Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model, *Veterinary Research* (2015) 11:143;
  226. 226. Diacerein for osteoarthritis, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Version published: 25 January 2006;
  227. 227. Jean-Pierre Pelletier et al, Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study, *Arthritis Research & Therapy* (2016) 18:256;
  228. 228. N. Shuba et al., CHOICE OF STRUCTURE-MODIFYING AND ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS, *UKRAINIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY* • No. 2 (52) • 2013;
  229. Maged Almezgagi et al., Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 131 (2020) 110594;
  230. Yves Henrotin et al, Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations, *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, (2010) 2(6) 335-348;
  231. Lukas Martin Wildi et al, Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI, *Ann Rheum Dis* 2011;70:982–989;
  232. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Glucosamine therapy for treating osteoarthritis, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;

233. Marc C Hochberg et al, Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib, *Ann Rheum Dis* 2016;75:37–44;
234. S. G. Petersen et al, Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training, *Osteoarthritis and Cartilage* (2010) 18, 34-40;
235. Cochrane Database Syst Rev. 2015, Chondroitin for osteoarthritis;
236. John N. Hathcock et al, Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 47 (2007) 78–83;
237. Jean-Yves Reginster et al, Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis, *Rheumatol Int* (2012) 32:2959–2967;
238. Jean-Yves Reginster et al., Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis, *Rheumatol Int* (2012) 32:2959–2967;
239. Jatupon Kongtharvonskul et al., Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis, *Eur J Med Res.* 2015; 20(1): 24;
240. Kirsten M. Neil et al., The role of glucosamine and chondroitin sulfate in treatment for and prevention of osteoarthritis in animals, *JAVMA*, Vol 226, No. 7, April 1, 2005;
241. Jorg Jerosch, Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids, *International Journal of Rheumatology*, Volume 2011, Article ID 969012, 17 pages;
242. Kori A. Dewing et al., Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis 2012: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment, *Clinical Advisor*, October 31, 2012;
243. Nick Christelis, Co-chair, International Neuromodulation Society Public Education, Outreach, and Website Committee, 2016 -Director and Co-Founder Victoria Pain Specialists, Richmond, Australia, Neuropathy, Neuropathic Pain, and Painful Peripheral Neuropathy: Many Kinds, Causes, and Treatments, International Neuromodulation Society, [https://www.neuromodulation.com/fact\\_sheet\\_painful\\_peripheral\\_neuropathy/](https://www.neuromodulation.com/fact_sheet_painful_peripheral_neuropathy/);
244. Francesca Magrinelli et al., Neuropathic pain: diagnosis and treatment, *Pract Neurol* 2013;13:292–307;
245. Eva L. Feldman et al., Diabetic neuropathy, *Nat Rev Dis Primers.* ; 5(1): 42;
246. Igho J Onakpoya et al., Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials, *BMJ Open* 2019;9:e023600;
247. Batakeh Ba Agoons et al., Effect of Topical Capsaicin on Painful Sensory Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes: A Double-Blind Placebo-Controlled Randomised Clinical Trial, *Cureus* 12(10): e11147. DOI 10.7759/cureus.11147;
248. DTB CME/CPD, What role for capsaicin in diabetic peripheral neuropathy?, Vol 54 | No 8 | August 2016, <http://dtb.bmj.com/>;
249. Saeid Golbidi et al, Diabetes and alpha lipoic acid, *Frontiers in Pharmacology | Ethnopharmacology*, November 2011 | Volume 2 | Article 69 | 2;
250. Natalia Vallianou et al, Alpha-Lipoic Acid and Diabetic Neuropathy, *Rev Diabet Stud.* 2009 Winter; 6(4): 230–236;
251. Tang J et al, Alpha-lipoic acid may improve symptomatic diabetic polyneuropathy, *Neurologist.* 2007 May;13(3):164-7;
252. Mehmet Yucel et al, Effect of Alpha-Lipoic Acid on Cutaneous-Silent-Period Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (P01.201), *G2 Clinical Neurophysiology*, April 23, 2012, Poster Session I;
253. Janet Schloss et al, New Insights into Potential Prevention and Management Options for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing* • Jan-Mar 2016 • Vol 3 • Issue 1;
254. Zulkhairi Amom et al, Lipid Lowering Effect of Antioxidant Alpha-Lipoic Acid in Experimental Atherosclerosis, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 43, 88–94, September 2008;
255. Siti Balkis Budin, Effect of alpha lipoic acid on oxidative stress and vascular wall of diabetic rats, *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2009, 50(1):23–30;
256. Kate Petersen Shay et al, Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential, *Biochim Biophys Acta.* 2009 October; 1790(10): 1149–1160;
257. Xianwen Yi and Nobuyo Maeda, Lipoic Acid Prevents the Increase in Atherosclerosis Induced by Diabetes in Apolipoprotein E-Deficient Mice Fed High-Fat/Low-Cholesterol Diet, *DIABETES*, VOL. 55, AUGUST 2006;
258. Beata Skibska and Anna Goraca, The Protective Effect of Lipoic Acid on Selected Cardiovascular Diseases Caused by Age-Related Oxidative Stress, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2015, Article ID 313021, 11 pages;
259. Zhekang Ying et al, Lipoic acid effects on established atherosclerosis, *Life Sci.* 2010 January 16; 86(3-4): 95–102;

260. Scott V. Harding et al, Evidence for Using Alpha-Lipoic Acid in Reducing Lipoprotein and Inflammatory Related Atherosclerotic Risk, *Journal of Dietary Supplements*, 9(2):116–127, 2012;
261. Lei Zhang et al,  $\alpha$ -lipoic acid protects rat cortical neurons against cell death induced by amyloid and hydrogen peroxide through the Akt signaling pathway, *Neuroscience Letters* 312 (2001) 125– 128;
262. H. Fai Poon et al, Proteomic analysis of specific brain proteins in aged SAMP8 mice treated with alpha-lipoic acid: implications for aging and age-related neurodegenerative disorders, *Neurochemistry International* 46 (2005) 159–168;
263. J. Timothy Greenamyre et al, The endogenous cofactors, thioctic acid and dihydrolipoic acid, are neuroprotective against NMDA and malonic acid lesions of striatum, *Neuroscience Letters* 171 (1994) 17-20;
264. Ahmed O Abdel-Zaher et al, Alpha-lipoic acid protects against potassium cyanide-induced seizures and mortality, *Experimental and Toxicologic Pathology* 63 (2011) 161–165;
265. M. Ranieri et al, The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health-related quality of life, *INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY* Vol. 22, no. 3, (S) 45-50 (2009);
266. Fulvio Bertolotto and Antonino Massone, Combination of Alpha Lipoic Acid and Superoxide Dismutase Leads to Physiological and Symptomatic Improvements in Diabetic Neuropathy, *Drugs R D* 2012; 12 (1): 29-34;
267. Jung H. Suh et al, Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid, *PNAS* March 9, 2004 vol. 101 no. 10 3381–3386;
268. JUNG H. SUH et al, Oxidative stress in the aging rat heart is reversed by dietary supplementation with (R)- $\alpha$ -lipoic acid, *FASEB J.* 2001 March; 15(3): 700–706;
269. B. B. Heinisch et al, Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebocontrolled randomized trial, *European Journal of Clinical Investigation* Vol 40;
270. Guangda Xiang et al,  $\alpha$ -Lipoic acid can improve endothelial dysfunction in subjects with impaired fasting glucose, *Metabolism Clinical and Experimental* 60 (2011) 480–485;
271. Guang-Da Xiang et al, The antioxidant alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction induced by acute hyperglycemia during OGTT in impaired glucose tolerance, *Clinical Endocrinology* (2008) 68, 716–723
272. WEI-JIAN ZHANG AND BALZ FREI,  $\alpha$ -Lipoic acid inhibits TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells, *The FASEB Journal*, Vol. 15 November 2001;
273. G.S. Mijnhout et al., Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes?, Netherlands, the *Journal of Medicine*, April 2010 , vol . 68, no 4;
274. Gerritje S.Mijnhout et al., Alpha Lipoic Acid for Symptomatic Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *International Journal of Endocrinology*, Volume 2012, Article ID 456279, 8 pages;
275. Victoria Serhiyenko et al., Alpha-lipoic acid: mechanisms of action and beneficial effects in the prevention and treatment of diabetic complications, *MOJ Public Health*. 2018;7(4):174–178;
276. Triantafyllos Didangelos et al., Efficacy and Safety of the Combination of Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamin B12, and Carnitine for 12 Months in Patients with Diabetic Neuropathy, *Nutrients* 2020, 12, 3254;
277. Nikolaos Papanas, Dan Ziegler, Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy, *Expert Opin. Pharmacother.* (2014) 15(18):2721-2731;
278. DAN ZIEGLER et al., Oral Treatment With Alpha-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy, *DIABETES CARE*, VOLUME 29, NUMBER 11, NOVEMBER 2006;
279. ANDREEA ROTARU et al., The Neuroprotective Role of Alpha Thioctic Acid and Vitamin B Complex in Diabetic Neuropathy - Experimental Study, *Curr Health Sci J.* 2020 Apr-Jun; 46(2): 150–155;
280. ALEXANDER S. AMETOV et al., The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With alpha-Lipoic Acid, *DIABETES CARE*, VOLUME 26, NUMBER 3, MARCH 2003;
281. Feifan Xie et al, Pharmacokinetic Study of Benfotiamine and the Bioavailability Assessment Compared to Thiamine Hydrochloride, *The Journal of Clinical Pharmacology* 54(6) 688–695;
282. V. RAJ et al, Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2018; 22: 3261-3273;
283. Pitchai Balakumar et al, The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine, *Pharmacological Research* 61 (2010) 482–488;
284. H. Stracke et al, Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a Randomised, Double Blind, Placebocontrolled Clinical Study, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, DOI 10.1055/s2008-1065351;
285. Carlos-Alberto Calderon-Ospina et al, Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Metaanalysis, *Pain Medicine*, 21(4), 2020, 766–781;

286. M.A. Mibielli et al, Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study, *Current Medical Research & Opinion* Volume 25, Number 11 November 2009;
287. Julie K. Hurt et al, Prostatic Acid Phosphatase Is Required for the Antinociceptive Effects of Thiamine and Benfotiamine, *PLOS ONE* October 2012 | Volume 7 | Issue 10 | e48562;
288. Ashit SYNGLE et al, Advanced glycation end-products inhibition improves endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis, *International Journal of Rheumatic Diseases* 2012; 15: 45–55;
289. Umesh C S Yadav et al, Protective role of benfotiamine, a fat-soluble vitamin B1 analogue, in the lipopolysaccharide–induced cytotoxic signals in murine macrophages, *Free Radic Biol Med.* 2010 May 15; 48(10): 1423–1434;
290. Raphael de Souza Pinto et al, Inhibition of Macrophage Oxidative Stress Prevents the Reduction of ABCA-1 Transporter Induced by Advanced Glycated Albumin, *Lipids* (2012) 47:443–450;
291. Mohammad Shoeb and Kota V Ramana, Anti-Inflammatory Effects of Benfotiamine are Mediated Through the Regulation of Arachidonic Acid Pathway in Macrophages, *Free Radic Biol Med.* 2012 January 1; 52(1): 182–190;
292. H. Stracke et al., Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(6): 330-336;
293. Derrick Lonsdale, Thiamin, *Adv Food Nutr Res*, 2018;83:1-56, PMID: 29477220, DOI: 10.1016/bs.afnr.2017.11.001;
294. Bertha F Polegato et al., Role of Thiamin in Health and Disease, *Nutr Clin Pract.* 2019 Aug;34(4):558-564;
295. Laura L. Frank, Thiamin in Clinical Practice, *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015 Jul;39(5):503-20;
296. Marie-Laure Volvert et al, Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives, *BMC Pharmacol.* 2008; 8: 10;
297. Xiaoli Pan et al., Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and b-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice, *Brain* 2010: 133; 1342–1351;
298. Elena Beltramo et al., Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications, *Acta Diabetol* (2008) 45:131–141;
299. Shan Wu, Jun Ren, Benfotiamine alleviates diabetes-induced cerebral oxidative damage independent of advanced glycation end-product, tissue factor and TNF- $\alpha$ , *Neuroscience Letters* 394 (2006) 158–162;
300. Gabor Winkler et al., Effectiveness of Different Benfotiamine Dosage Regimens in the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy, *Arzneimittelforschung* 1999; 49(3): 220-224;
301. Ursula Schmid et al., Benfotiamine exhibits direct antioxidative capacity and prevents induction of DNA damage in vitro; *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 371–377;
302. E Haupt, H Ledermann, W Köpcke, Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy—a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study), *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005 Feb;43(2):71-7;
303. Scott Buesing et al, Vitamin B12 as a Treatment for Pain, *Pain Physician* 2019; 22: E45-E52;
304. Ming Zhang et al, Methylcobalamin: A Potential Vitamin of Pain Killer, *Neural Plasticity*, Volume 2013, Article ID 424651, 6 pages;
305. Gupta JK and Qureshi Shaiba Sana, Potential Benefits of Methylcobalamin: A Review, *Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics*, Volume 3 Issue 3 – 2015;
306. A. Abyad, Update on the Use of Vitamin B12 in Management of pain, *Middle East Journal Of Internal Medicine* Volume 8 Issue 2 May 2015, *Middle East Journal Of Internal Medicine* Volume 9 Issue 2 August 2016;
307. Jacqueline C. Dominguez et al, A prospective, open label, 24-week trial of methylcobalamin in the treatment of diabetic polyneuropathy, *Journal of Diabetes Mellitus*, Vol.2, No.4, 408-412 (2012);
308. Gang Xu et al, A Single-Center Randomized Controlled Trial of Local Methylcobalamin Injection for Subacute Herpetic Neuralgia, *Pain Medicine* 2013; 14: 884–894;
309. Triantafyllos Didangelos et al, Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Nutrients* 2021, 13, 395;
310. Amrita Sil et al, A randomized, open labeled study comparing the serum levels of cobalamin after three doses of 500 mcg vs. a single dose methylcobalamin of 1500 mcg in patients with peripheral neuropathy, *Korean J Pain* Vol. 31, No. 3, 2018;
311. SU Naik and DV Sonawane, Methylcobalamine is effective in peripheral neuropathies, *European Journal of Clinical Nutrition* (2015) 69, 530;
312. Lawrence R. Solomon, Disorders of cobalamin (Vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment, *Blood Reviews* (2007) 21, 113–130;
313. Yu Sun et al., Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials, *Acta Neurol Taiwan.* 2005 Jun;14(2):48-54;

314. Samuel Pratama et al., The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 16 (2022) 102634;
315. Turki J. Alharbi et al., The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus, Copyright: © 2018 Alharbi et al., *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204420> October 15, 2018;
316. L.E. Chapman et al. / *Diabetes & Metabolism* xxx (2016) xxx–xxx;
317. Yuka Sato et al., Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes, *Endocrine Journal* 2013, 60 (12), 1275-1280;
318. Carolina Lamha Machado Carapinha et al., Chronic pain and vitamin B12 deficiency, a challenging and important differential diagnosis. Case report, *BrJP. São Paulo*, 2021 jul-sep;4(3):291-4;
319. Aditya Ganeshpurkar, Ajay K. Saluja, The Pharmacological Potential of Rutin, *Saudi Pharmaceutical Journal* (2017) 25, 149–164;
320. Naif Abdullah Al-Dhabi et al, AN UP-TO-DATE REVIEW OF RUTIN AND ITS BIOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES, *EXCLI Journal* 2015;14:59-63;
321. Shrestha Sharma et al, Rutin: therapeutic potential and recent advances in drug delivery, 10.1517/13543784.2013.805744 © 2013 Informa UK, Ltd. ISSN 1354-3784, e-ISSN 1744-7658;
322. Jun-Hui Choi et al, Anti-thrombotic effect of rutin isolated from *Dendropanax moribifera* Leveille, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, VOL. xx No. xx, 1e6, 2014;
323. Ana Teresa Azevedo Sachetto et al, Rutin (quercetin-3-rutinoside) modulates the hemostatic disturbances and redox imbalance induced by *Bothrops jararaca* snake venom in mice, *PLOS Neglected Tropical Diseases*, October 11, 2018;
324. Mohammad Arif Dar, Nahida Tabassum, Rutin- potent natural thrombolytic agent, *Dar and Tabassum, International Current Pharmaceutical Journal* 2012, 1(12): 431-435;
325. Understanding the Immune System How It Works, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Cancer Institute, NIH Publication No. 03-5423, September 2003, [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov), [www.nci.nih.gov](http://www.nci.nih.gov);
326. Javier Chinen et al, Secondary immunodeficiencies, including HIV infection, *J Allergy Clin Immunol.* 2010 February; 125(2 Suppl 2): S195–S203;
327. Karen S. et al, Secondary immunodeficiencies, *Ann Allergy Asthma Immunol* 127 (2021) 617–626; 260. Angel A. et al, Immunodeficiency, *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan*;
328. Angel A. et al., Immunodeficiency, NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health, *Stat Pearls Publishing; Jan 2022*;
329. Samir Jawhara, How to boost the immune defense prior to respiratory virus infections with the special focus on coronavirus infections, *Jawhara Gut Pathog* (2020) 12:47,
330. Mihai G. Netea et al, Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease, *Science*. 2016 April 22; 352(6284): aaf1098;
331. Mihai G. Netea et al, Defining trained immunity and its role in health and disease, *Nature Reviews, Immunology*, volume 20, June 2020;
332. Adeline Peignier, Dane Parker, Trained immunity and host-pathogen interactions, *Cell Microbiol.* 2020 December; 22(12): e13261;
333. Thomas Pradeu, Louis Du Pasquier, Immunological memory: What's in a name?, *Immunological Reviews*, special issue on immunological memory, edited by Dirk Homann and Ross Kedl;
334. Zhidong Hu et al., Trained immunity: A Yin-Yang balance, *MedComm.* 2022; 3:e121;
335. Justin M. Brueggeman et al., Trained Immunity: An Overview and the Impact on COVID-19, *Frontiers in Immunology*, February 2022, Volume 13, Article 837524;
336. Jordi Ochando et al., Trained immunity — basic concepts and contributions to immunopathology, *NATURE REVIEWS | NEPHROLOGY*, VOLUME 19 | January 2023;
337. Valentin Nica et al., The future clinical implications of trained immunity, *EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY*, 2022, VOL. 18, NO. 11, 1125–1134;
338. Alberto Mantovani, Mihai G. Netea, Trained Innate Immunity, Epigenetics, and Covid-19, *N ENGL J MED* 383;11 *NEJM.ORG* September 10, 2020;
339. Benjamin Gourbal et al., Innate immune memory: An evolutionary perspective, *Immunological Reviews*. 2018; 283:21–40;
340. Mihai G. Netea et al., Trained Immunity: A Memory for Innate Host Defense, *Cell Host & Microbe* 9, May 19, 2011;
341. Roger Mason, WHAT IS BETA GLUCAN? A Concise Guide to the Benefits and Uses of the Most Powerful Natural Immune Enhancer Known to Science, ISBN#: 1-884820-66-2, Printed in the U.S.A., Fall 2011 Revision;

342. Godfrey Chi-Fung Chan et al, The effects of  $\beta$ -glucan on human immune and cancer cells, *Journal of Hematology & Oncology* 2009, 2:25;
343. Hans-Joachim Graubau et al, A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Nutritional Study Using an Insoluble Yeast Beta-Glucan to Improve the Immune Defense System; *Food and Nutrition Sciences*, 2012, 3, 738-746;
344. Feng Hong et al, Mechanism by Which Orally Administered  $\beta$ -1,3-Glucans Enhance the Tumoricidal Activity of Antitumor Monoclonal Antibodies in Murine Tumor Models, *J Immunol* 2004; 173:797-806;
345. M. Novak,  $\beta$ -1,3-Glucans, History, and the Present: Immunomodulatory Aspects and Mechanisms of Action, *Journal of Immunotoxicology* · February 2008, 5:47–57, 2008;
346. E. Patchen Dellinger et al, Effect of PGG-glucan on the Rate of Serious Postoperative Infection or Death Observed After High-Risk Gastrointestinal Operations, *Arch Surg.* 1999;134(9):977-983;
347. Shawn Talbott, and Julie Talbott, Effect of BETA 1, 3/1, 6 GLUCAN on upper respiratory tract infection symptoms and mood state in marathon athletes, *Journal of Sports Science and Medicine* (2009) 8, 509-515;
348. Anne Berit C. et al, Effects of orally administered yeast-derived beta-glucans: A review, *Mol. Nutr. Food Res.* 2014, 58, 183–193;
349. E. Angela Murphy et al, Immune modulating effects of  $\beta$ -glucan, *Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2010, 13:656–661;
350. Heike Stier et al, Immune-modulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1,6-D-glucan, *Nutrition Journal* 2014, 13:38;
351. Kohl A et al, Increased interleukin-10 but unchanged insulin sensitivity after 4 weeks of (1, 3)(1, 6)- $\beta$ -glucan consumption in overweight humans, *Nutr Res.* 2009 Apr;29(4):248-54;
352. Richard Fuller et al, Influence of yeast-derived 1,3/1,6 glucopolysaccharide on circulating cytokines and chemokines with respect to upper respiratory tract infections, *Nutrition* 28 (2012) 665–669;
353. Timothy J. Babineau et al, Randomized Phase I/II Trial of a Macrophage-Specific Immunomodulator (PGG-Glucan) in High-Risk Surgical Patients, *ANNALS OF SURGERY* Vol. 220, No. 5, 601-609;
354. Samantha Feldman et al, Randomized Phase II Clinical Trials of Wellmune WGP® for Immune Support During Cold and Flu Season, *The Journal of Applied Research*, Vol. 9, No. 1 & 2, 2009;
355. Jiezhong Chen, Recent advance in the studies of beta-glucans for cancer therapy, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 13 (5) 679-680;
356. Annegret Auinger et al, Yeast (1,3) - (1,6)- $\beta$ -glucan helps to maintain the body's defense against pathogens: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicentric study in healthy subjects, *European Journal of Nutrition* · January 2013, DOI: 10.1007/s00394-013-0492-z;
357. Khawaja Muhammad Imran Bashir, Jae-Suk Choi, Clinical and Physiological Perspectives of Glucans: The Past, Present, and Future, *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1906;
358. Vaclav Vetvicka et al, Beta Glucan: Supplement or Drug? From Laboratory to Clinical Trials, *Molecules* 2019, 24, 1251;
359. Vaclav Vetvicka, Glucan-immunostimulant, adjuvant, potential drug, *World J Clin Oncol* 2011 February 10; 2(2): 115-119;
360. Vaclav Vetvicka, Evaluation of a Special Combination of Glucan with Organic Selenium Derivative in Different Murine Tumor Models, *ANTICANCER RESEARCH* 34: 6939-6944 (2014);
361. Vaclav Vetvicka et al, Orally administered marine (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan Phycarine stimulates both humoral and cellular immunity, *International Journal of Biological Macromolecules* 40 (2007) 291–298;
362. Vetvicka Vaclav et al, Placebo-Driven Clinical Trials of Transfer Point Glucan #300 in Children with Chronic Respiratory Problems: Antibody Production, *American Journal of Immunology* 9 (2): 43-47, 2013;
363. Elena De Marco Castro et al,  $\beta$ -1,3/1,6-glucans and Immunity: State of the Art and Future Directions, *Molecular Nutrition & Food Research*, doi: 10.1002/mnfr.201901071;
364. Manuela Del Cornò et al, Shaping the Innate Immune Response by Dietary Glucans: Any Role in the Control of Cancer?, *Cancers* 2020, 12, 155;
365. Dalia Akramienė et al, Effects of  $\beta$ -glucans on the immune system, *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(8); 289. A. S. AL Tuwajri, Effect of glucan on *Leishmania major* infection in BALB/c mice, *J. Med. Microbiol.* - Vol. 23 (1987), 363-365;
366. Richter J et al, Anti-Inflammatory Effects of  $\beta$ -Glucan in Cancer Related Fatigue, *Journal of Nutrition and Health Sciences*, Volume 2 | Issue 3;
367. Vaclav Vetvicka, Jana Vetvickova, Glucan supplementation enhances the immune response against an influenza challenge in mice, *Ann Transl Med* 2015;3(2):22;
368. Julia J. Volman et al, Dietary modulation of immune function by  $\beta$ -glucans, *Physiology & Behavior* 94 (2008) 276–284;
369. Liz M. Lavigne et al,  $\beta$ -Glucan Is a Fungal Determinant for Adhesion-Dependent Human Neutrophil Functions, *J Immunol* 2006; 177:8667-8675;

370. Peter J. Rice et al, Oral Delivery and Gastrointestinal Absorption of Soluble Glucans Stimulate Increased Resistance to Infectious Challenge, *THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS* Vol. 314, No. 3;
371. E. A. Murphy et al, Benefits of oat-glucan on respiratory infection following exercise stress: role of lung macrophages, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294: R1593–R1599, 2008;
372. Anne Geller and Jun Yan, “Could the Induction of Trained Immunity by b-Glucan Serve as a Defense Against COVID-19?”, *Frontiers in Immunology*, July 2020 | Volume 11 | Article 1782;
373. Nobunao Ikewaki et al, Commentary: Beyond “TRIM” Benefits of b-Glucan by Blood Glucose and Lipid Balancing Potentials in Its Defense Against COVID-19, *Frontiers in Immunology*, March 2021 | Volume 12 | Article 620658;
374. Shawn M. Talbott & Julie A. Talbott, Baker's Yeast Beta-Glucan Supplement Reduces Upper Respiratory Symptoms and Improves Mood State in Stressed Women, *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 31, No. 4, 295–300 (2012);
375. Milos Jesenak et al, Immunomodulatory effect of pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections, *International Immunopharmacology* 15 (2013) 395–399;
376. Josef Richter et al, Clinical trials of yeast-derived  $\beta$ -(1,3) glucan in children: effects on innate immunity, *Ann Transl Med* 2014;2(2):15;
377. Katarina Bergendiova, Elena Tibenska, Pleuran (b-glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation, cellular immune response and respiratory tract infections in athletes, *Eur J Appl Physiol* (2011) 111:2033–2040;
378. K. Jung et al, Antiviral Effect of *Saccharomyces cerevisiae* b-glucan to Swine Influenza Virus by Increased Production of Interferon-c and Nitric Oxide, *J. Vet. Med. B* 51, 72–76 (2004);
379. Tanita Dharsono et al, Effects of Yeast (1,3)-(1,6)-Beta-Glucan on Severity of Upper Respiratory Tract Infections: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Healthy Subjects, *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF NUTRITION*, 2019, VOL. 38, NO. 1, 40–50;
380. Richard Fuller et al, Yeast-derived beta 1,3/1,6 glucan, upper respiratory tract infection and innate immunity in older adults, *Nutrition*, NUT 9929, DOI: 10.1016/j.nut.2017.03.003;
381. Nargess Hassanzadeh-Kiabi et al, Autocrine Type I IFN Signaling in Dendritic Cells Stimulated with Fungal b-Glucans or Lipopolysaccharide Promotes CD8 T Cell Activation, *J Immunol* 2017; 198:375-382;
382. Sudhanshu Agrawal et al, Human Dendritic Cells Activated via Dectin-1 Are Efficient at Priming Th17, Cytotoxic CD8 T and B Cell Responses, *PLoS ONE*, October 2010 | Volume 5 | Issue 10 | e13418;
383. H. Matthys et al, *Pelargonium sidoides* preparation (EPss 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children, *Phytomedicine* 14 (2007) SVI 69–73;
384. M. Haidvogla, M. Heger, Treatment effect and safety of EPss 7630-solution in acute bronchitis in childhood: Report of a multicentre observational study, *Phytomedicine* 14 (2007) SVI 60–64;
385. A.G. Chuchalin et al, Treatment Of Acute Bronchitis In Adults With A *Pelargonium Sidoides* Preparation (Eps® 7630): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Explore* 2005; 1:437– 445;
386. H. Matthys et al, Efficacy and tolerability of EPs 7630 tablets in patients with acute bronchitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled dose-finding study with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, *Current Medical Research & Opinion* Volume 26, Number 6 June 2010;
387. Turkan Patiroglu et al, The efficacy of *Pelargonium sidoides* in the treatment of upper respiratory tract infections in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy, *Phytomedicine* 19 (2012) 958– 961;
388. Fulya Tahan, Melih Yaman et al, Can the *Pelargonium sidoides* root extract EPs® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children?, *Phytomedicine* 20 (2013) 148– 150;
389. Amy Whitehead et al, HATRIC: a study of *Pelargonium sidoides* root extract EPs®7630 (Kaloba®) for the treatment of acute cough due to lower respiratory tract infection in adults—study protocol for a double blind, placebocontrolled randomised feasibility trial, *BMC, Pilot and Feasibility Studies* (2019) 5:98;
390. Domenico Careddu, Andrea Pettenazzo, *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children, *International Journal of General Medicine*, 2018:11 91–98;
391. Fulya Tahana, Melih Yaman, Can the *Pelargonium sidoides* root extract EPs® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children?, *Phytomedicine* 20 (2013) 148– 150;
392. Herbert Kolodziej, Albrecht F. Kiderlen, In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPss 7630, *Phytomedicine* 14 (2007) SVI 18–26;

393. Herbert Kolodziej, Aqueous Ethanolic Extract of the Roots of *Pelargonium sidoides* – New Scientific Evidence for an Old Anti-Infective Phytopharmaceutical, *Planta Med* 2008; 74: 661–666;
394. Andreas Conrad et al, Extract of *Pelargonium sidoides* (EPss 7630) improves phagocytosis, oxidative burst, and intracellular killing of human peripheral blood phagocytes in vitro, *Phytomedicine* 14 (2007) SVI 46–51;
395. Andreas Conrad et al, Extract of *Pelargonium sidoides* (EPss 7630) inhibits the interactions of group A-streptococci and host epithelia in vitro, *Phytomedicine* 14 (2007) SVI 52–59;
396. Aneta Janecki et al, Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEp-2 epithelial cells, *Journal of Ethnopharmacology* 133 (2011) 147–152;
397. W. Beil, P. Kilian, EPss 7630, an extract from *Pelargonium sidoides* roots inhibits adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells, *Phytomedicine* 14 (2007) SVI 5–8;
398. N. Wittschier et al, An extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) inhibits in situ adhesion of *Helicobacter pylori* to human stomach, *Phytomedicine* 14 (2007) 285–288;
399. Herbert Kolodziej, Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory Activity Studies of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) in the Context of Health Promotion, *Pharmaceuticals* 2011, 4, 1295-1314;
400. O. Kayser and H. Kolodziej, Antibacterial Activity of Extracts and Constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, *Planta Medica* 63(1997)508–510;
401. Linda L. Theisen, Claude P. Muller, EPs 7630 (Umckaloabo), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo, *Antiviral Research* 94 (2012) 147–156;
402. E. Kocha, A. Biber, Treatment of rats with the *Pelargonium sidoides* extract EPss 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin, *Phytomedicine* 14 (2007) SVI 40–45;
403. Anitra C. Carr, and Silvia Maggini, Vitamin C and Immune Function, *Nutrients* 2017, 9, 1211;
404. Harri Hemilä, Vitamin C and Infections, *Nutrients* 2017, 9, 339;
405. Eva S. Wintergerst et al, Immune-Enhancing Role of Vitamin C and Zinc and Effect on Clinical Conditions, *Ann Nutr Metab* 2006;50:85–94;
406. Cochrane Database of Systematic Reviews, Vitamin C for preventing and treating the common cold (Review), Hemilä H, Chalker E., *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000980;
407. Hajo Haase and Lothar Rink, The immune system and the impact of zinc during aging, *Immunity & Ageing* 2009, 6:9;
408. Shintaro Hojyo and Toshiyuki Fukada, Roles of Zinc Signaling in the Immune System, *Journal of Immunology Research*, Volume 2016, Article ID 6762343, 21 pages;
409. Magdalena Jarosz et al, Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- $\kappa$ B signaling, *Inflammopharmacol* (2017) 25:11–24;
410. M Dardenne, Zinc and immune function, *European Journal of Clinical Nutrition* (2002) 56, Suppl 3, S20–S23;
411. Ananda S. Prasad, Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health, *Frontiers in Nutrition, Clinical Nutrition*, September 2014, Volume 1, Article 14;
412. Ananda S Prasad, Zinc in Human Health: Effect of Zinc on Immune Cells, *M O L M E D* 14 (5 - 6 ) 3 5 3 - 3 5 7 , MAY- J U N E 2 0 0 8;
413. Eva S. Wintergerst et al, Immune-Enhancing Role of Vitamin C and Zinc and Effect on Clinical Conditions, *Ann Nutr Metab* 2006;50:85–94;
414. Larry R. Squire, Mechanisms of Memory, *SCIENCE*, VOL. 232, 27 JUNE 1986;
415. Da Zhou et al, Advances in chronic cerebral circulation insufficiency, *CNS Neurosci Ther.* 2018; 24:5–17;
416. Kinga Szydłowska, Michael Tymianska, Calcium, ischemia and excitotoxicity, *Cell Calcium* 47 (2010) 122–129;
417. Xiaoming Hu et al, Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke, *Circulation Research* February 3, 2017;
418. Cognitive Problem Symptoms, Causes and Effects, *An Addiction Centers Recourse*;
419. Jing Yan, C. Peter Bengtson, Bettina Buchthal, Anna M. Hagenston, Hilmar Bading, Coupling of NMDA receptors and TRPM4 guides discovery of unconventional neuroprotectants, *Science* 370, 191 (2020) 9 October 2020;
420. Manuel Velasco et al, Excitotoxicity: An Organized Crime at The Cellular Level, *Journal of Neurology and Neuroscience*, 2017, Vol. 8 No. 3: 193;
421. Dmitri P. Agamanolis, *Neuropathology*, Chapter 2 Cerebral Ischemia and Stroke, Hypoxic Ischemic Encephalopathy. General Principles, An illustrated interactive course for medical students and residents;
422. amón Rama Bretón and Julio César García Rodríguez, Excitotoxicity and Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke, *Acute Ischemic Stroke*, InTech Europe, <http://www.intechopen.com/books/acute-ischemic-stroke/excitotoxicity-and-oxidativestress-inacute-ischemic-stroke>;

423. David M. Greer, Mechanisms of Injury in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Implications to Therapy, *Seminars in Neurology*/Volume 26, Number 4 2006;
424. F Portet et al, Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:714–718;
425. Xiao-xia Dong et al, Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases, *Acta Pharmacol Sin* 2009 Apr; 30 (4): 379–387;
426. Carlos Manlio Di'az-García et al, Neuronal Stimulation Triggers Neuronal Glycolysis and Not Lactate Uptake, *Cell Metabolism* 26, 361–374, August 1, 2017;
427. Cesar Reis et al, Pathophysiology and the Monitoring Methods for Cardiac Arrest Associated Brain Injury, *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 129;
428. Ronald C. Petersen et al, Mild Cognitive Impairment, *Arch Neurol.* 1999;56:303-308;
429. Avital Schurr et al, Understanding cerebral energy metabolism: a key to successful neuroprotection, *CEREBRAL ENERGY METABOLISM*, Bailli-re's Clinical Anaesthesiology, Vol. 10, No. 3, September 1996;
430. Avital Schurr, Benjamin M. Rigor, Brain Anaerobic Lactate Production: A Suicide Note or a Survival Kit?, *Dev Neurosci* 1998;20:348–357;
431. Raj N. Kalaria, The pathology and pathophysiology of vascular dementia, *Neuropharmacology* 134 (2018) 226-239;
432. Jeffrey L. Saver, Time Is Brain—Quantified, *Stroke* January 2006, DOI: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab;
433. K.P. Tiev et al, Treatment of asthenia in the postinfectious period: randomized double-blind study of two doses of sulbutiamine (400–600 mg/d) versus placebo, *Rev Med Interne.* 1999 Oct;20(10):912-8;
434. K.K. Kiew et al, Effects of Sulbutiamine on Diabetic Polyneuropathy: An Open Randomised Controlled Study in Type 2 Diabetics, *Malays J Med Sci.* 2002 Jan; 9(1): 21–27;
435. Serhan Sevim et al, Sulbutiamine shows promising results in reducing fatigue in patients with multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2017.05.010>;
436. Van Reeth O, Pharmacologic and therapeutic features of sulbutiamine, *Drugs Today (Barc).* 1999 Mar;35(3):187-92;
437. Jacques Micheau et al, Chronic Administration of Sulbutiamine Improves Long Term Memory Formation in Mice: Possible Cholinergic Mediation, *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, Vol. 23, pp. 195-198, 1985;
438. Micheau J. et al, Chronic administration of sulbutiamine improves long term memory formation in mice: possible cholinergic mediation, *Pharmacol Biochem Behav.* 1985 Aug;23(2):195-8;
439. Fabrice Trovero et al, Evidence for a modulatory effect of sulbutiamine on glutamatergic and dopaminergic cortical transmissions in the rat brain, *Neuroscience Letters* 292 (2000) 49-53;
440. Shah SN, Adjuvant role of vitamin B analogue (sulbutiamine) with anti-infective treatment in infection associated asthenia, *J Assoc Physicians India.* 2003 Sep;51:891-5;
441. Levin OS, Slizkova IuB, The use of ENERION in the treatment of asthenic disorders in patients after mild cranio-cerebral trauma, *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2007;107(5):44-8;
442. Jean-Charles Bizot et al, Chronic treatment with sulbutiamine improves memory in an object recognition task and reduces some amnesic effects of dizocilpine in a spatial delayed-non-match-to-sample task, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 29 (2005) 928 – 935;
443. Ollat H et al, Effects of the association of sulbutiamine with an acetylcholinesterase inhibitor in early stage and moderate Alzheimer disease, *Encephale.* 2007 Mar-Apr;33(2):211-5;
444. Jeehyun Kwag et al, Evidence for Neuroprotective Effect of Sulbutiamine against Oxygen–Glucose Deprivation in Rat Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons, *Biol. Pharm. Bull.* 34(11) 1759—1764 (2011);
445. Balzamo E, Vuillon-Cacciuttolo G, Facilitation of a state of wakefulness by semi-chronic treatment with sulbutiamin (Arcalion) in *Macaca mulatta*; *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1982 Dec;12(4):373-8;
446. Bernardo Starling-Soares et al, Role of the Synthetic B1 Vitamin Sulbutiamine on Health, *Journal of Nutrition and Metabolism* Volume 2020, Article ID 9349063, 9 pages;
447. Hunter C. Jonus et al, Thiamine mimetics sulbutiamine and benfotiamine as a nutraceutical approach to anticancer therapy, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 121 (2020) 109648;
448. Yoshiro KOHJIMOTO et al, Effects of Acetyl-L-Carnitine on the Brain Lipofuscin Content and Emotional Behavior in Aged Rats, Japan. *J. Pharmacol.* 48, 365-371, (1988);
449. Matthew W. T. Curran et al, Acetyl-L-carnitine (ALCAR) to enhance nerve regeneration in carpal tunnel syndrome: study protocol for a randomized, placebo-controlled trial, *Curran et al. Trials* (2016) 17:200;

450. JW Pettegrew et al, Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression, *Molecular Psychiatry* (2000) 5, 616–632;
451. Kitti Kocsis et al, Acetyl-L-Carnitine Restores Synaptic Transmission and Enhances the Inducibility of Stable LTP After Oxygen–Glucose Deprivation, *Neuroscience NSC* 17193 4 July 2016;
452. M. Rossini et al, Double-blind, multicenter trial comparing Acetyl L-Carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 182-188;
453. Stuart A. Montgomery et al, Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease, *International Clinical Psychopharmacology* 2003, 18:61–71;
454. Bruce N. Ames and Jiankang Liu, Delaying the Mitochondrial Decay of Aging with Acetyl carnitine, *Annals New York Academy of Sciences*, 1033: 108-116 (2004);
455. Calvani M, Arrigoni-Martelli E., Attenuation by acetyl-L-carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion, *Int J Tissue React.* 1999;21(1):1-6;
456. Fumihiko Yasui et al., Effects of chronic acetyl-L-carnitine treatment on brain lipid hydroperoxide level and passive avoidance learning in senescence-accelerated mice, *Neuroscience Letters* 334 (2002) 177–180;
457. Seong Wan Bak et al, Neuroprotective Effects of Acetyl-L-Carnitine Against Oxygen-Glucose Deprivation-Induced Neural Stem Cell Death, *Mol Neurobiol*, DOI 10.1007/s12035-015-9563-x;
458. A. CARTA and M. CALVANI, Acetyl-L-Carnitine: A Drug Able to Slow the Progress of Alzheimer's Disease?, *ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES*;
459. A. CARTA et al, Acetyl-L-Carnitine and Alzheimer's Disease: Pharmacological Considerations beyond the Cholinergic Sphere, *ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES*;
460. Santina Chiechio et al, Acetyl-L-Carnitine in Neuropathic Pain, *CNS Drugs* 2007; 21 Suppl. 1: 3138;
461. Domenico De Grandis, Acetyl-L-Carnitine for the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, *CNS Drugs* 2007; 21 Suppl. 1: 39-43;
462. Susanna Scafidi et al, Neuroprotection by Acetyl- L -Carnitine after Traumatic Injury to the Immature Rat Brain, *Dev Neurosci* 2010;32:480–487;
463. Ramacci MT et al, Effect of long-term treatment with acetyl-L-carnitine on structural changes of ageing rat brain, *Drugs Exp Clin Res.* 1988;14(9):593-601;
464. Sheyu Li et al, Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial, *J Diabetes Investig* 2016; 7: 777–785;
465. TORY M. HAGEN et al, Mitochondrial Decay in the Aging Rat Heart, Evidence for Improvement by Dietary Supplementation with Acetyl-L-Carnitine and/or Lipoic Acid, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 959: 491–507 (2002);
466. Gjumrakch Aliev et al, Neuronal mitochondrial amelioration by feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to aged rats, *J. Cell. Mol. Med.* Vol 13, No 2, 2009 pp. 320-333;
467. K. Kocsis et al, Acetyl-L-carnitine and oxaloacetate in post-treatment against LTP impairment in a rat ischemia model. An in vitro electrophysiological study. *J Neural Transm*, DOI 10.1007/s00702014-1343-7;
468. S. Chiechio et al, L-Acetylcarnitine: A Proposed Therapeutic Agent for Painful Peripheral Neuropathies, *Current Neuropharmacology*, 2006, 4, 233-237;
469. Gustavo C. Ferreira, Mary C. McKenna, L-Carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain, *Neurochem Res.* 2017 June ; 42(6): 1661–1675;
470. YUANBIN LIU et al., INHIBITION OF POSTCARDIAC ARREST BRAIN PROTEIN OXIDATION BY ACETYL-L-CARNITINE, *Free Radical Biology & Medicine.* Vol. 15, pp. 667-670, 1993;
471. SANTINA A. ZANELLI et al, Mechanisms of Ischemic Neuroprotection by Acetyl-L-carnitine, *Ann N Y Acad Sci.* 2005 August; 1053: 153–161;
472. SA Montgomery et al, Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet].* York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995;
473. S. DINICOLA et al, Natural products – alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine – in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2018; 22: 4739-4754;
474. L. Angelucci et al, Nerve Growth Factor Binding in Aged Rat Central Nervous System: Effect of Acetyl-L-Carnitine, *Journal of Neuroscience Research* 20:491-496 (1988);
475. Rui Zhang et al, Neuroprotective Effects of Pre-Treatment with L-Carnitine and Acetyl-L-Carnitine on Ischemic Injury In Vivo and In Vitro, *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13, 2078-2090;
476. Luigi Nicassio et al, Dietary supplementation with acetyl-L-carnitine counteracts age-related alterations of mitochondrial biogenesis, dynamics and antioxidant defenses in brain of old rats, *Experimental Gerontology* 98 (2017) 99–109;

477. Jiangang Long et al, Mitochondrial Decay in the Brains of Old Rats: Ameliorating Effect of Alpha-Lipoic Acid and Acetyl-L-carnitine, *Neurochem Res.* 2009 April ; 34(4): 755–763;
478. Susanna Scafidi et al., Metabolism of acetyl-L-carnitine for energy and neurotransmitter synthesis in the immature rat brain, *J Neurochem.* 2010 August ; 114(3): 820–831;
479. Marco Onofri et al, Acetyl-L-carnitine: from a biological curiosity to a drug for the peripheral nervous system and beyond, 2013 Informa UK Ltd, 14737175.2013.814930;
480. Jiankang Liu et al, Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA DNA oxidation: Partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and or R- -lipoic acid, *PNAS*, February 19, 2002 vol. 99 no. 4, 2356–2361;
481. Francesco Amenta et al, Reduced lipofuscin accumulation in senescent rat brain by long-term acetyl-L-carnitine treatment, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 9 (1989) 147-153;
482. Bichitra Nanda Patra, Current Status of use of Acetyl-L-Carnitine in Neuropsychiatry, *DELHI PSYCHIATRY JOURNAL* Vol. 15 No.1;
483. Olav B. Smeland et al, Chronic acetyl-L-carnitine alters brain energy metabolism and increases noradrenaline and serotonin content in healthy mice, *Neurochemistry International* 61 (2012) 100–107;
484. Joanna K Soczynska et al, Acetyl-L-carnitine and  $\alpha$ -lipoic acid: possible neurotherapeutic agents for mood disorders?, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 17:6, 827-843;
485. Sawsan A. Zaitone et al, Acetyl-L-carnitine and  $\alpha$ -lipoic acid affect rotenone-induced damage in nigral dopaminergic neurons of rat brain, implication for Parkinson's disease therapy, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 100 (2012) 347–360;
486. Nancy J. Woolf, Acetylcholine, Cognition, and Consciousness, *Journal of Molecular Neuroscience*, Volume 30, 2006;
487. Steven H. Zeisel, DIETARY CHOLINE: DIETARY CHOLINE: BIOCHEMISTRY, PHYSIOLOGY, AND PHARMACOLOGY, *Ann. Rev. Nutr.* 1981. 1:9)-121;
488. Pier Luigi Scapicchio, Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci*, 2013; Early Online: 1–5;
489. Gatti et al, A comparative study of free plasma choline levels following intramuscular administration of L-alpha-glycerolphosphorylcholine and citicoline in normal volunteers, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1992 Sep;30(9):331-5;
490. Takashi Kawamura et al, Glycerophosphocholine enhances growth hormone secretion and fat oxidation in young adults, *Nutrition* 28 (2012) 1122–1126;
491. G Abbiati et al, Absorption, tissue distribution and excretion of radiolabeled compounds in rats after administration of [14C]-L-alpha-glycerolphosphorylcholine, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* Apr-Jun 1993;18(2):173-80;
492. M Trabucchi et al, Changes in the interaction between CNS cholinergic and dopaminergic neurons induced by L-alpha-glycerolphosphorylcholine, a cholinomimetic drug, *Farmaco Sci.* 1986 Apr;41(4):325-34;
493. Amy M. Brownawell et al, Safety assessment of AGPC as a food ingredient, *Food and Chemical Toxicology* 49 (2011) 1303–1315;
494. Tim Ziegenfuss et al, Acute supplementation with alpha-glycerolphosphorylcholine augments growth hormone response to, and peak force production during, resistance exercise, *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2008, 5(Suppl 1):P15;
495. Vincenzo Bramanti et al, Choline Alphoscerate (Alpha-Glyceryl-Phosphoryl-Choline) An Old Cholinecontaining Phospholipid with a Still Interesting Profile as Cognition Enhancing Agent, *Current Alzheimer research* · October 2013, 10, 1070-1079;
496. Lucilla Parnetti et al, Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data, *Mechanisms of Ageing and Development*, 122 (2001) 2041–2055;
497. Maria De Jesus Moreno Moreno, Cognitive Improvement in Mild to Moderate Alzheimer's Dementia After Treatment with the Acetylcholine Precursor Choline Alphoscerate: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial, *CLINICAL THERAPEUTICS*;
498. David Bellar et al., The effect of 6 days of alpha glycerylphosphorylcholine on isometric strength, *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (2015) 12:42;
499. J. Haam and J. L. Yakel, Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function, *J. Neurochem.* (2017) 142 (Suppl. 2), 111–121;
500. Lena Marcus et al., Evaluation of the effects of two doses of alpha glycerylphosphorylcholine on physical and psychomotor performance, *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (2017) 14:39;
501. Nacu A, Hoerr R, Neuropsychiatric symptoms in dementia and the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® treatment: additional results from a 24-week randomized, placebo-controlled trial, *Dovepress*, 18 January 2016 Volume 2016:8 Pages 1–6;

502. Stefan Weinmann et al, Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and metanalysis, BMC Geriatrics 2010, 10:14;
503. Satoshi Akiba et al, INHIBITORY EFFECT OF THE LEAF EXTRACT OF GINKGO BILOBA L. ON OXIDATIVE STRESS-INDUCED PLATELET AGGREGATION, BIOCHEMISTRY and MOLECULAR BIOLOGY INTERNATIONAL, Vol. 46, No. 6, December 1998, Pages 1243-1248;
504. Jung Jun Kim et al, Effects of Ginkgo biloba extracts with mirodenafil on the relaxation of corpus cavernosal smooth muscle and the potassium channel activity of corporal smooth muscle cells, Asian Journal of Andrology (2011) 13, 742–746;
505. Natalia Bachinskaya et al, Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761®. Findings from a randomized controlled trial. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2011;7 209–215;
506. Anatol Nacu Robert Hoerri, Neuropsychiatric symptoms in dementia and the effects of Ginkgo biloba extract EG b 761® treatment: additional results from a 24-week randomized, placebocontrolled trial, Open Access Journal of Clinical Trials 2016;8 1–6;
507. S. I. Gavrilova et al, Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761® in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial, Int J Geriatr Psychiatry 2014; 29: 1087–1095;
508. Egemen Savaskan et al, Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials, International Psychogeriatrics: page 1 of 9;
509. Bäurle P et al, Safety and effectiveness of a traditional ginkgo fresh plant extract - results from a clinical trial, Forsch Komplementmed. 2009 Jun;16(3):156-61;
510. Mix JA, Crews WD Jr. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings, Hum Psychopharmacol. 2002 Aug;17(6):267-77;
511. Thássio R. R. Mesquita et al, Cardioprotective Action of Ginkgo biloba Extract against Sustained  $\beta$ -Adrenergic Stimulation Occurs via Activation of M2/NO Pathway, Frontiers in Pharmacology, May 2017 | Volume 8 | Article 220;
512. CJ Tian et al, A combination of cilostazol and Ginkgo biloba extract protects against cisplatin-induced Cochleo-vestibular dysfunction by inhibiting the mitochondrial apoptotic and ERK pathways; Cell Death and Disease (2013) 4, e509;
513. Bárbara Luisa Fermino et al, Ginkgo biloba L.: Phytochemical components and antioxidant activity, Afr. J. Pharm. Pharmacol. Vol. 9(38), pp. 950-955, 15 October, 2015;
514. Abdulmumin Abdulkadir Nuhu et al, Ginkgo biloba Leaf Extract Mitigates Chlorpyrifos-Induced Oxidative Stress in Albino Rats, Asian J. Med. Pharm. Res. 7(4): 42-47, Dec 25, 2017;
515. Natascia Brondino et al, Systematic Review and Meta-Analysis of Ginkgo biloba in Neuropsychiatric Disorders: From Ancient Tradition to Modern-Day Medicine, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Volume 2013, Article ID 915691, 11 pages;
516. Christopher D. Gardner et al, Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial, Blood Coagulation and Fibrinolysis 2007, 18:787–793;
517. Ameneh Mashayekh et al, Effects of Ginkgo biloba on cerebral blood flow assessed by quantitative MR perfusion imaging: a pilot study, Neuroradiology. 2011 March ; 53(3): 185–191;
518. Andy Suter et al, A New Ginkgo Fresh Plant Extract Increases Microcirculation and Radical Scavenging Activity in Elderly Patients, Adv Ther (2011), DOI 10.1007/s12325-011-0083-4;
519. Herrschaft H et al, Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg, J Psychiatr Res. 2012 Jun;46(6):716-23;
520. Serge Gauthier, Sandra Schlaefke, Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, Clinical Interventions in Aging 2014;9 2065–2077;
521. Armin von Gunten et al, Efficacy of Ginkgo biloba extract EGb 761 ® in dementia with behavioural and psychological symptoms: A systematic review, The World Journal of Biological Psychiatry, 2016; 17: 622–633;
522. Ihl R et al, Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial, Int J Geriatr Psychiatry. 2011 Nov;26(11):1186-94;
523. Masayuki Hashiguchi et al, Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia, Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences (2015) 1:14;
524. Brigitte Grass-Kapanke et al, Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI), Neuroscience & Medicine, 2011, 2, 48-56;
525. Stefanie M. Beck et al, Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on cognitive control functions, mental activity of the prefrontal cortex and stress reactivity in elderly adults with subjective memory

- impairment – a randomized double-blind placebo-controlled trial, *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2016; 31: 227–242;
526. Kaschel R, Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 in middle-aged healthy volunteers, *Phytomedicine*. 2011 Nov 15;18(14):1202-7;
  527. Vida Demarin et al., Efficacy and safety of Ginkgo biloba standardized extract in the treatment of vascular cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017:13;
  528. Liming Xie et al., Can We Use Ginkgo biloba Extract to Treat Alzheimer's Disease? Lessons from Preclinical and Clinical Studies, *Cells* 2022, 11, 479;
  529. Haensch Carl-Albrecht, Cerebrospinal Fluid Magnesium Level in Different Neurological Disorders, *Neuroscience & Medicine*, 2010, 1, 60-63;
  530. R Swaminathan, Magnesium Metabolism and its Disorders, *Clin Biochem Rev Vol* 24 May 2003;
  531. Jean Durlach et al, Neurotic, neuromuscular and autonomic nervous form of magnesium imbalance, *Magnesium Research* (1997) 10, 2, 169-195;
  532. Ragnar Rylander, Bioavailability of Magnesium Salts – A Review, *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 2014, 4, 57-59;
  533. Koenig K et al, Bioavailability of potassium and magnesium, and citraturic response from potassium-magnesium citrate, *J Urol*. 1991 Feb;145(2):330-4;
  534. Dominik Kappeler et al, Higher bioavailability of magnesium citrate as compared to magnesium oxide shown by evaluation of urinary excretion and serum levels after single-dose administration in a randomized cross-over study, *BMC Nutrition* (2017) 3:7;
  535. Jill S. Lindberg et al, Magnesium. Bioavailability from Magnesium Citrate and Magnesium Oxide, *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 9, No. 1,48-55 (1990);
  536. C. Coudray et al, Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach, *Magnesium Research* 2005; 18 (4): 215-23;
  537. Gromova O et al, Correction of magnesium and pyridoxine deficiency: clinical and pharmacological perspectives, *Obstetrics*, №7 (58) – 2010;
  538. Gromova O et al, Magnesium secret of the Cochrane database: current view of the problem, *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist* 5, 2011;
  539. Gromova O et al, World experience in the use of magnesium citrate in medicine, "Difficult patient"; VOLUME 8; No. 8; 2010; pp. 20-27;
  540. Sara Castiglioni et al, Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions, *Nutrients* 2013, 5, 3022-3033;
  541. Anna E. Kirkland et al, The Role of Magnesium in Neurological Disorders, *Nutrients* 2018, 10, 730;
  542. Wenwen XUE et al, The Effect of Magnesium Deficiency on Neurological Disorders: A Narrative Review Article, *Iran J Public Health*, Vol. 48, No.3, Mar 2019, pp.379-387;
  543. ROBERT VINK, MIHAI NECHIFOR, Magnesium in the Central Nervous System, University of Adelaide Press, Barr Smith Library, ISBN (electronic) 978-0-9870730-5-1, ISBN (paperback) 9780-9870730-6-8;
  544. Gisèle Pickering et al, Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited, *Nutrients* 2020, 12, 3672; doi:10.3390/nu12123672;
  545. George A. Eby. et al, Magnesium and major depression, University of Adelaide Press; 2011;
  546. Neil Bernard Boyle et al, The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review, *Nutrients* 2017, 9, 429; doi:10.3390/nu9050429;
  547. James M. Greenblatt et al, Evidence-Based Research on the Role of Zinc and Magnesium Deficiencies in Depression, *Psychiatric Times*, Vol 33 No 12, Volume 33, Issue 12;
  548. Behnood Abbasi et al, The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebocontrolled clinical trial, *J Res Med Sci*. 2012 Dec; 17(12): 1161–1169;
  549. Ivana Pilchova et al, The Involvement of Mg<sup>2+</sup> in Regulation of Cellular and Mitochondrial Functions, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2017, Article ID 6797460, 8 pages;
  550. Mahshid Naghashpour et al, Riboflavin may ameliorate neurological motor disability but not spatial learning and memory impairments in murine model of multiple sclerosis, *Clinical Nutrition Experimental*, www.clinicalnutritionexperimental.com;
  551. Nittiya Suwannasom et al., Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 950;
  552. Ming Li, Zumin Shi, Riboflavin Intake Inversely Associated with Cardiovascular-Disease Mortality and Interacting with Folate Intake: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2016, *Nutrients* 2022, 14, 5345;
  553. Hilary J Powers, Riboflavin (vitamin B-2) and health, *Am J Clin Nutr* 2003;77:1352–60;
  554. Hanjo Hellmann, Sutton Mooney, Vitamin B6: A Molecule for Human Health?, *Molecules* 2010, 15, 442-459;
  555. Felix Hadtstein, Misha Vrolijk, Vitamin B-6-Induced Neuropathy: Exploring the Mechanisms of Pyridoxine Toxicity, *Adv Nutr* 2021;12:1911–1929;

556. Ranjana P. Bird, The Emerging Role of Vitamin B6 in Inflammation and Carcinogenesis, CHAPTER FOUR, *Adv Food Nutr Res.* 2018;83:151-194;
557. Thanutchaporn Kumrungsee et al., Emerging cardioprotective mechanisms of vitamin B6: a narrative review, *European Journal of Nutrition*, <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02665-2>;
558. Simonetta Friso, V. Lotto, R. Corrocher, Sang Woon Choi, Vitamin B6 and Cardiovascular Disease, Chapter 14, *Review Subcell Biochem.* 2012;56:265-90;
559. Duaa Durrani et al., Vitamin B6: A new approach to lowering anxiety, and depression?, *Annals of Medicine and Surgery* 82 (2022) 104663;
560. Yujie Liu et al., Associations of Serum Folate and Vitamin B12 Levels With Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes; *JAMA Netw Open.* 2022 Jan; 5(1);
561. Shangling Wu et al., Dietary Folate, Vitamin B6, and Vitamin B12 and Risk of Cardiovascular Diseases among Individuals with Type 2 Diabetes: A Case-Control Study, *Ann Nutr Metab* 2023;79:5–15;
562. Yacong Bo et al., Intakes of Folate, Vitamin B6, and Vitamin B12 in Relation to All-Cause and Cause-Specific Mortality: A National Population-Based Cohort, *Nutrients* 2022, 14, 2253;
563. Yanjun Wu et al., Associations of dietary vitamin B1, vitamin B2, niacin, vitamin B6, vitamin B12 and folate equivalent intakes with metabolic syndrome, *INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD SCIENCES AND NUTRITION*, <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1719390>;
564. Katie Moore et al., B-vitamins in Relation to Depression in Older Adults Over 60 Years of Age: The Trinity Ulster Department of Agriculture (TUDA) Cohort Study, *JAMDA* xxx (2019) 1-7;
565. Samuel Berkins et al., Depression and Vegetarians: Association between Dietary Vitamin B6, B12 and Folate Intake and Global and Subcortical Brain Volumes, *Nutrients* 2021, 13, 1790;
566. Yanjun Wu et al., Associations of dietary vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, and vitamin B12 with the risk of depression: a systematic review and meta-analysis, *Nutrition Reviews* VR Vol. 80(3):351–366;
567. Lionel Noah et al., Impact of magnesium supplementation, in combination with vitamin B6, on stress and magnesium status: secondary data from a randomized controlled trial, *Magnesium Research* 2020; 33 (3): 45-57;
568. Lionel Noah et al., Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial, *Stress and Health.* 2021;37:1000–1009;
569. Etienne Pouteau et al., Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial, *PLOS ONE*, December 18, 2018, *PLoS ONE* 13(12): e0208454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208454>;