

Можливості лікування стрес-індукованих порушень менструального циклу за допомогою фітотерапії

Т. О. Козуб, В. В. Гнатюк

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Репродуктивна система жінки є одним із чутливих індикаторів стану здоров'я організму. Її порушення свідчать про розвиток в організмі будь-якого патологічного процесу, що часто проявляється змінами специфічних функцій. Особливої актуальності сьогодні набуває вплив постійного стресу під час війни на жінок, які перебувають на прифронтових територіях. За сучасних умов, коли психоемоційний стрес є частиною щоденного існування, це призводить до формування патологій, які знижують якість життя і фертильність жінки.

Мета дослідження: вивчення впливу стресу на організм жінки і формування стрес-індукованих порушень менструального циклу та аналіз впливу фітотерапії у комплексному лікуванні таких станів у жінок.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилися 50 жінок репродуктивного віку (18–45 років) з різними формами стрес-індукованих порушень менструального циклу, які розвинулися під час перебування на прифронтових територіях. Пацієнткам діагностовано такі розлади менструального циклу: відсутня, мізерна та нечаста менструація, надмірні, часті та нерегулярні менструації, біль та інші стани, пов'язані із жіночими статевими органами та менструальним циклом.

Усім пацієнткам проводили клініко-лабораторні, гормональні та інструментальні обстеження для визначення форми порушення менструального циклу. На тлі основної терапії зазначених патологій усім пацієнткам призначали дієтичну добавку, у складі якої купаж рослинних порошкоподібних екстрактів: плодів прутняка звичайного – 43,87 мг, коренів дуднику китайського – 43,87 мг, коренів лабазнику шестипелюсткового – 43,87 мг, коренів петрушки кучерявої (свіжих) – 18,06 мг, коренів селери пахучої (свіжих) – 18,06 мг, трави підмареннику справжнього – 16,13 мг, квіток нагідок лікарських – 16,13 мг, протягом 3 міс по 2 капсули 2 рази на добу з метою досягнення гормонокоригувального, заспокійливого, знеболювального, сечогінного ефектів. Контрольні клініко-гормональні та інструментальні дослідження проводили через 3 міс.

Результати. У дослідженні виявлено відсутність або зменшення скарг (емоційна лабільність – на 68%, періодичний головний біль – на 36%, порушення сну – на 48%, тривожність – на 50%, стомлюваність – на 60%), нормалізацію гормонального фону – зниження рівня пролактину у 2 рази, кортизолу та фолікулостимулювального гормону – в 1,5 рази, лютеїнізуючого гормону – в 1,7 рази, естрадіолу – в 1,3 рази та підвищення вмісту прогестерону у 7 разів. Відзначено зменшення або зникнення клінічних симптомів, які свідчили про порушення менструального циклу, а саме – нормалізацію частоти, тривалості і регулярності менструального циклу, зменшення обсягу крововтрати та проявів дисменореї.

Висновки. Фітотерапія, у складі якої наявний препарат з купажем рослинних порошкоподібних екстрактів: плодів прутняка звичайного – 43,87 мг, коренів дуднику китайського – 43,87 мг, коренів лабазнику шестипелюсткового – 43,87 мг, коренів петрушки кучерявої (свіжих) – 18,06 мг, коренів селери пахучої (свіжих) – 18,06 мг, трави підмареннику справжнього – 16,13 мг, квіток нагідок лікарських – 16,13 мг, є ефективною у комплексному лікуванні різних форм стрес-індукованих порушень менструального циклу.

Ключові слова: стрес, порушення менструального циклу, фітотерапія.

Possibilities of treatment of stress-induced disorders of the menstrual cycle with phytotherapy

Т. О. Kozub, V. V. Hnatyuk

A woman's reproductive system is one of the sensitive indicators of the female health. Its disorders indicate the development of any pathological process in the organism, which is often manifested by changes in specific functions. The impact of constant stress during the war on women who are in the frontline territories is becoming especially relevant today. In modern conditions, when psycho-emotional stress is a part of daily existence, it leads to the formation of pathologies that reduce the quality of life and fertility of a woman.

The objective: to study the impact of stress on the female organism and the formation of stress-induced disorders of the menstrual cycle and to analyze the effect of phytotherapy in the complex treatment of such conditions in women.

Materials and methods. 50 women of reproductive age (18–45 years old) with various forms of stress-induced menstrual cycle disorders, which developed during their stay in the front-line territories, were under observed. The patients were diagnosed with the following disorders of the menstrual cycle: absent of menstruation, light and infrequent menstruation, heavy, frequent and irregular menstruations, pain and other conditions related to female sexual organs and menstrual cycle.

All patients had clinical and laboratory, hormonal and instrumental examinations to determine the form of menstrual cycle disorder. Together with the basic therapy of the specified pathologies, all patients were prescribed a dietary supplement, which

included a mixture of plant powder extracts: *Vitex agnus-castus* – 43,87 mg, *Angelica sinensis* – 43,87 mg, *Filipendula vulgaris* – 43,87 mg, *Petroselinum crispum* – 18,06 mg, *Apium graveolens* – 18,06 mg, *Galium verum* – 16,13 mg, *Calendula officinalis* – 16,13 mg, for 3 months, 2 capsules 2 times a day with the aim of achieving hormone-correcting, sedative, analgesic, diuretic effects. Control clinical-hormonal and instrumental studies were conducted after 3 months.

Results. During the study reduction of complaints was observed (emotional lability – by 68%, periodic headache – by 36%, sleep disturbances – by 48%, anxiety – by 50%, fatigue – by 60%), as well as the normalization of the hormonal level – a decrease of prolactin concentration in 2 times, cortisol and follicle-stimulating hormone – 1.5 times, luteinizing hormone – 1.7 times, estradiol – 1.3 times, and an increase of progesterone level – in 7 times.

A decrease or disappearance of clinical symptoms the menstrual cycle disorders, namely, a normalization of the frequency, duration and regularity of the menstrual cycle, a decrease in the amount of blood loss and manifestations of dysmenorrhea were determined.

Conclusions. Phytotherapy, the composition of which contains a preparation with a blend of plant powder extracts: *Vitex agnus-castus* – 43,87 mg, *Angelica sinensis* – 43,87 mg, *Filipendula vulgaris* – 43,87 mg, *Petroselinum crispum* – 18,06 mg, *Apium graveolens* – 18,06 mg, *Galium verum* – 16,13 mg, *Calendula officinalis* – 16,13 mg, is effective in complex treatment of various forms of stress-induced menstrual cycle disorders.

Keywords: stress, menstrual cycle disorders, phytotherapy.

Репродуктивна система жінки є одним із чутливих індикаторів стану здоров'я організму. Сукупні дії різноманітних зовнішніх травмувальних факторів можуть значною мірою впливати на репродуктивну систему жінки [1].

Особливої актуальності набули ці впливи під час війни, особливо для жінок, які перебувають на прифронтових територіях під впливом постійного стресу.

Стрес активує симпатoadреналову систему, вироблення адаптивних гормонів, за допомогою яких впливає на обмін речовин, стан імунної та серцево-судинної систем. За теорією Г. Сельє, до стресу належать реакції організму на будь-які значні впливи навколишнього середовища, якщо вони запускають низку загальних процесів за участю кори надниркових залоз. Разом з цим сам засновник вчення про неспецифічний адаптивний синдром виділяв дві його форми: стрес корисний – еустрес і шкідливий – дистрес.

За значної сили негативної дії на організм первинний корисний стрес переходить у його негативну форму – дистрес. Цьому може сприяти низка факторів як об'єктивного, так і суб'єктивного характеру: емоційно-когнітивні чинники (нестача потрібної інформації, негативний прогноз ситуації, відчуття безпорадності перед проблемою, що виникла), надмірна сила стресу, яка перевищує адаптаційні можливості організму, значна тривалість стресової дії, що призводить до виснаження адаптаційного ресурсу.

За високого рівня резервних компенсацій стрес спричиняє тимчасову зміну обміну речовин. Упродовж стресової реакції може відбуватися адаптація до пошкоджувального агента або втрата резистентності, що завершується розвитком хвороби [2, 3].

Адаптацією можна назвати сукупність особливостей, які забезпечують можливість специфічного способу життя у певних умовах навколишнього середовища. Стрес реалізують адаптивні гормони – адренотропний гормон (АКТГ), соматотропний гормон (СТГ), тиреотропний гормон (ТТГ), глюкокортикостероїди і тиреоїдні гормони. АКТГ запускає синтез глюкокортикостероїдів у надниркових залозах.

Водночас збільшується синтез бета-ендорфіну, який є нейропептидом групи ендорфінів. Він утворюється у багатьох клітинах центральної нервової системи (ЦНС) і є ендogenous лигандом опіоїдних рецепторів. Бета-ендорфін чинить знеболювальну, протишо-

кову, антистресову дію і пригнічує функцію гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі на всіх її рівнях, а також знижує тонус симпатичної нервової системи.

Стрес спричиняє гіперактивацію системи гіпоталамус–гіпофіз–надниркові залози. Напруження адаптивних систем супроводжується порушеннями кровообігу, мікроциркуляції, ацидозом, пошкодженням клітинних мембран, активацією катаболізму та імунними порушеннями, розпадом лімфоїдних клітин [4].

Неспецифічна стрес-реалізуюча система складається з центральної ланки і двох периферійних гілок, які здійснюють зв'язок центральної ланки з усім організмом. Центральна ланка знаходиться у головному мозку – у гіпоталамусі та ядрах стовбура мозку [5].

До периферійних гілок стрес-системи класично належать: гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна система (ГГНС), симпатoadреналова система (САС), парасимпатична нервова система [6].

У відповідь на дію стресора першою активізується САС. Оскільки САС є системою, що швидко реагує, вона забезпечує короточасні ефекти, потім відповідно до своєї активації вона підключає ГГНС, що потенцілює і доповнює її вплив. У забезпеченні і підтриманні ефектів САС і ГГНС беруть участь й інші гормони – СТГ, тиреоїдні гормони, паратгормон, вазопресин, окситоцин, ренін-ангіотензинова система.

САС здійснює ерготропну перебудову функцій організму, що вимагає відповідного енергетичного забезпечення. Під дією спочатку САС, потім глюкокортикоїдів, СТГ і тиреоїдних гормонів відбуваються такі зміни метаболічних процесів:

- активація глікогенолізу, а потім гліоконеогенезу, що призводить до гіперглікемії;
- активація ліполізу і збільшення вмісту вільних жирних кислот;
- збільшення концентрації у крові кальцію внаслідок остеолізу;
- затримка в організмі рідини і натрію [7, 8].

Також відомо, що рівні естрогену у сироватці крові визначають характер реакції на стрес і стан психоемоційної сфери жінки. Естроген чинить стимулювальний вплив на ГГНС [9]. Паралельно спостерігається відстрочена реакція центральної норадренергічної системи на естроген, що ще більше стимулює нейрони, які продукують ГТРГ [10, 11].

Репродуктивна система жінки дуже чутлива до дії стресу, що зумовлено особливостями її фізіології.

По-перше, жіночий організм має циклічний характер функціонування, що визначається менструальним циклом. Стан репродуктивної системи тісно пов'язаний із коливаннями рівнів статевих гормонів – естрогенів і прогестерону. Тому жінки більш чутливі до стресу у другу фазу циклу, коли рівень гормонів знижується.

По-друге, естрогени мають стимулювальний вплив на стресреалізуючі системи організму. Вони підвищують чутливість до катехоламінів і кортикостероїдів. Тому у відповідь на стрес у жінок спостерігається більш виражена реакція з боку САС та ГНС.

По-третє, стрес впливає на різні ланки регуляції менструальної функції. Він пригнічує секрецію гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ) гіпоталамусом, що призводить до зниження синтезу фолікулостимулювального (ФСГ) і лутеїнізуючого (ЛГ) гормонів гіпофізом. Порушується процес дозрівання фолікулів у яєчниках. Крім того, надлишок кортизолу гальмує синтез яєчниками естрадіолу і прогестерону, знижує чутливість матки до естрогенів, погіршує утилізацію глюкози репродуктивними тканинами, чинить пролактиноподібну дію, що також негативно впливає на репродуктивну функцію.

Отже, реакція жіночого організму на стрес має характерні особливості, які ставлять жінку на найвищу сходинок ризику розвитку різної патології [12].

За сучасних умов, коли психоемоційний стрес – частина щоденного існування, ця пристосувальна реакція призводить до формування патологій, які знижують якість життя і фертильність жінки [13–15].

Нормальна менструальна функція реалізується внаслідок правильної синхронної взаємодії важливих ланок нейроендокринної регуляції. У цій системі регуляції розрізняють п'ять рівнів: кора головного мозку, гіпоталамус, гіпофіз, яєчники та органи-мішені. Характеристикою нормального менструального циклу для жінок репродуктивного віку 18–45 років є: *частота* циклу – 24–38 днів, *тривалість* – до 8 днів, *регулярність* – від найкоротшого до найдовшого циклу у 7–9 днів, *обсяг крововтрати* (визначається пацієнткою) – нормальна.

Порушення у складній системі регуляції менструального циклу можуть відбуватись на різних рівнях. При цьому виникають різні за своїм характером і тяжкістю порушення менструального циклу (ПМЦ): від маткових кровотеч до аменореї.

Під час діагностики ПМЦ необхідно спиратися на класифікацію FIGO (2022) розладів овуляції (НУРО - Р) (рис. 1).

Нова система розрізняє три основних рівня після діагностики порушення овуляції.

Перший рівень – це класифікація за однією з чотирьох основних анатомічних категорій:

- Тип I: Гіпоталамус (НУ)
- Тип II: Гіпофіз (Р)
- Тип III: Яєчник (О)
- Тип IV: Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) (Р) – був виділений як окремий від анатомічної категоризації клас.

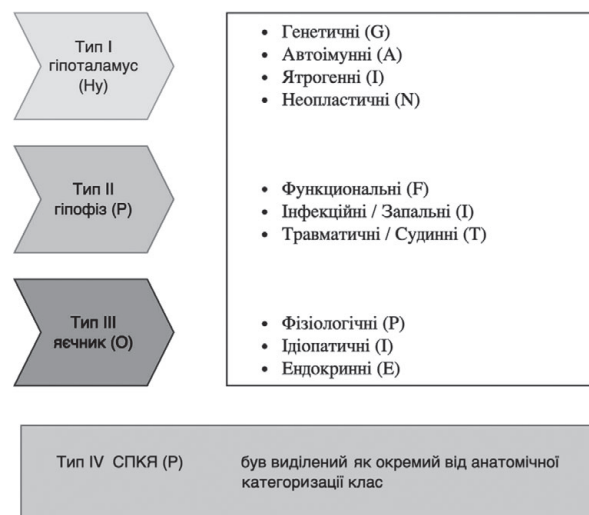


Рис. 1. Класифікація розладів овуляції за FIGO (2022)

Другий рівень вимагає віднесення до відомої або підозрюваної причини анатомічної аномалії згідно з аббревіатурою GAIN-FIT-PIE:

- Генетичні (G)
- Автоімунні (A)
- Ятрогенні (I)
- Неопластичні (N)
- Функціональні (F)
- Інфекційні / Запальні (I)
- Травматичні / Судинні (Т)
- Фізіологічні (Р)
- Ідіопатичні (I)
- Ендокринні (Е)

Третій, або третинний, рівень визначає конкретну сутність, яка спричинює або сприяє овуляторному розладу.

Класифікація за цими рівнями вимагає від клініциста проведення будь-яких досліджень, які вважаються доцільними, щоб локалізувати місце та передбачуваний основний механізм, що зумовлює овуляторну дисфункцію [16].

Також для клініциста є актуальною і важливою клінічна класифікація хвороб МКХ-10, за якою виділяють різні нозологічні форми ПМЦ, що наведені у розділах N91.0 – N94.9 [17]:

- **N91** Відсутня, мізерна та нечаста менструація
- **N91.0** Первинна аменорея
- **N91.1** Вторинна аменорея
- **N91.2** Аменорея, неуточнена
- **N91.3** Первинна олігоменорея
- **N91.4** Вторинна олігоменорея
- **N91.5** Олігоменорея, неуточнена
- **N92** Надмірні, часті та нерегулярні менструації
- **N92.0** Надмірні та часті менструації з регулярним циклом
- **N92.1** Надмірні та часті менструації з нерегулярним циклом
- **N92.2** Надмірні менструації у період статевого дозрівання
- **N92.3** Овуляційна кровотеча

- **N92.4** Надмірна кровотеча у перименопаузальний період
- **N92.5** Інша уточнена нерегулярна менструація
- **N92.6** Нерегулярна менструація, неуточнена
- **N93** Інші патологічні кровотечі з матки та піхви
- **N93.0** Кровотеча після та під час статевого акту
- **N93.8** Інша уточнена патологічна кровотеча з матки та піхви
- **N93.9** Патологічна кровотеча з матки та піхви, неуточнена
- **N94** Біль та інші стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом
- **N94.0** Міжменструальний біль
- **N94.1** Відсутність лібідо (диспареунія)
- **N94.2** Вагінізм
- **N94.3** Синдром передменструального напруження
- **N94.4** Первинна дисменорея
- **N94.5** Вторинна дисменорея
- **N94.6** Дисменорея, неуточнена
- **N94.8** Інші уточнені стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом
- **N94.9** Стан, пов'язаний з жіночими статевими органами та менструальним циклом, неуточнений.

Для лікування жінок із ПМЦ слід застосовувати комплексний різносторонній підхід з урахуванням форми порушення, вираженості симптомів та віку жінки – репродуктивний період, менопаузальний перехід; репродуктивні плани жінки, потреба у гормональній контрацепції, протипоказання для призначення гормонального лікування та схвалення жінкою того чи іншого методу лікування.

У разі призначення емпіричної терапії найбільш вагомі докази існують для застосування токоферолу (вітаміну Е), екстракту плодів прутняку звичайного (*Agni casti fructus*). Також призначають негормональні лікарські засоби, такі, як нестероїдні протизапальні препарати – диклофенак, ібупрофен, індометацин, мефенамінова кислота та ін.; інгібітори фібринолізу – транексамова кислота.

Призначаючи лікарські засоби, що містять гормони, використовують:

- монофазні комбіновані оральні контрацептиви (КОК) (30–35 мкг етинілестрадіолу з дієногестом, дроспіреноном, гестоденом та іншими гестагенами);

- КОК у режимі динамічних дозувань – естрадіолу валерат із дієногестом;
- прогестини – медроксипрогестерону ацетат;
- внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом, дидрогестерон, норетистерон, лінестренол та ін.;
- агоністи гонадотропін-релізінг-гормону.

Проте у комплексній терапії ПМЦ використовують також альтернативні методи лікування: фізичні навантаження, рефлексотерапію, вживання полівітамінів, мікроелементів, рослинні препарати. Різні дослідження демонструють різну ефективність та безпечність такого лікування. Однак це лікування має особливе значення для жінок, які не можуть отримувати гормональну терапію через наявність протипоказань [18, 19].

Мета дослідження: вивчення впливу стресу на організм жінки і формування стрес-індукованих ПМЦ та аналіз впливу фітотерапії, а саме – дієтичної добавки Ци-клофїт, у комплексному лікуванні таких станів у жінок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було проведено ретроспективний аналіз даних пацієнток, які знаходились у зоні бойових дій та звернулися по допомогу до жіночої консультації комунального некомерційного підприємства «Міська студентська лікарня» Харківської міської ради з січня по грудень 2023 р. Вивчено патологічні зміни, з якими найчастіше зверталися жінки.

Виявлено, що перше місце посідають аномальні вагінальні виділення (АВВ) – 49% (515 жінок) від усіх гінекологічних захворювань, з якими звернулися жінки, друге місце – ПМЦ – 23% (242 жінки), третє місце – доброякісні захворювання репродуктивної системи (ДЗРС) – 15,5% (164 жінки), четверте місце – запальні захворювання статевих органів (ЗЗСО) – 12,5% (131 жінка).

Результати наведено на рис. 2.

Основну увагу серед зазначених вище патологій привернули ПМЦ як основна патологія, що, за даними різних авторів, може виникати на тлі стресу [20–24]. Тому жінки саме цієї групи були включені у дослідження з метою подальшого аналізу.

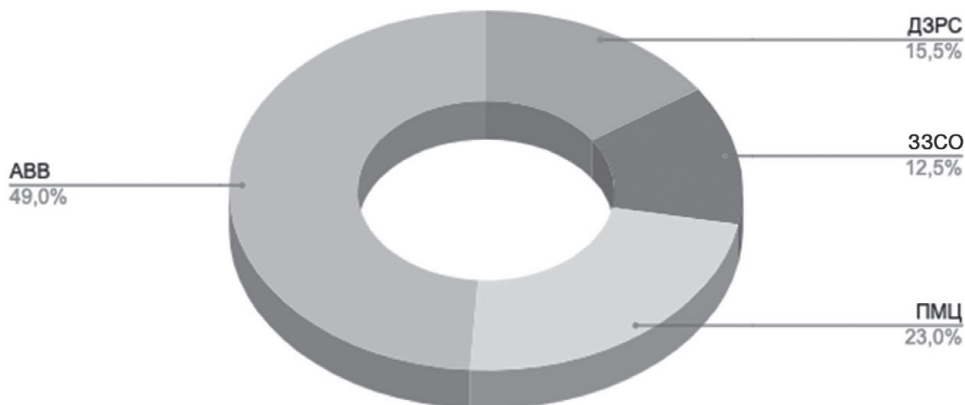


Рис. 2. Структура гінекологічної патології у жінок репродуктивного віку, які знаходились у зоні бойових дій та звернулися по консультацію, %

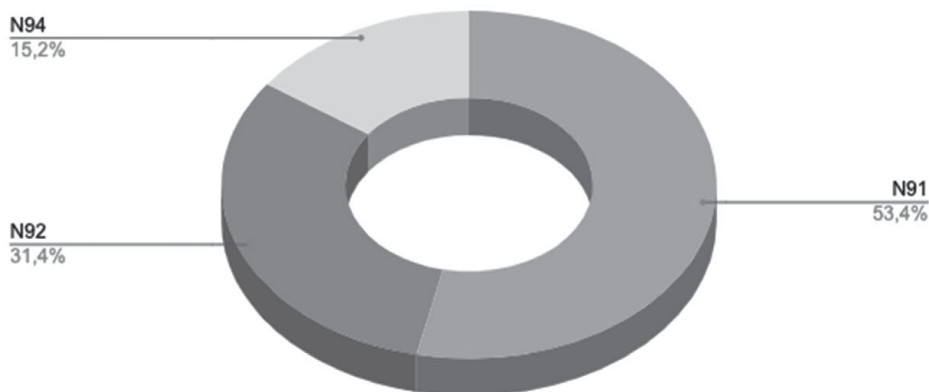


Рис. 3. Структура різних нозологічних форм порушень менструального циклу в обстежених жінок відповідно до МКХ-10, %

У цієї групи жінок було вивчено психоемоційний стан та симптомокомплекс, який свідчив про перебування жінки у стані стресу. Аналіз проводили на підставі клінічної бесіди з пацієнтками, анкетування за анкетами-опитувальниками власної розробки, у які входили такі скарги: головний біль, порушення сну, емоціональна лабільність, відчуття тривожності, плаксивість, тремтіння рук, зміна апетиту, зміна маси тіла, напруження м'язів, стомлюваність.

При поглибленому вивченні стрес-індукованих ПМЦ найчастіше спостерігалися такі види порушень: відсутня, мізерна та нечаста менструація (N91) – 129 (53,4%) жінок, надмірні, часті та нерегулярні менструації (N92) – 76 (31,4%) жінок, біль та інші стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом (N94), – 37 (15,2%) жінок відповідно до класифікації МКХ-10.

Результати представлені на рис. 3.

Дослідження було проведено у жінок репродуктивного віку (18–45 років) з різними ПМЦ. Первинний діагноз базувався на скаргах пацієток на нерегулярні менструації, зміни тривалості менструації, зміни обсягу крововтрати, ациклічні менструації, болісні менструації. Також урахували загальні симптоми, такі, як головний біль, порушення сну, емоціональна лабільність, відчуття тривожності, плаксивість, тремтіння рук, зміна апетиту, зміна маси тіла, напруження м'язів, стомлюваність, що виявляли під час клінічного опитування пацієток з метою визначення рівня стресу та його впливу на розвиток ПМЦ (використовували анкету-опитувальник власної розробки). Заключний діагноз формували за результатами додаткових клініко-інструментальних та гормональних методів обстеження, консультації ендокринолога, невролога, психолога.

Критеріями включення у дослідження були репродуктивний вік пацієток, наявність симптомокомплексу ПМЦ та наявності симптомокомплексу стресу у пацієток, згода на збір і використання персональних даних та результатів додаткових клінічних досліджень.

У дослідження увійшли 50 пацієток, які отримували основний курс лікування залежно від нозологічної форми ПМЦ, а саме: відсутня, мізерна та нечаста

менструація (N91), надмірні, часті та нерегулярні менструації (N92), біль та інші стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом (N94), відповідно до класифікації МКХ-10.

Діагноз встановлювали на підставі Наказу № 353 МОЗ України від 13.04.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при анормальних маткових кровотечах», Наказу МОЗ України № 1218 від 13.07.2022 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Передменструальний синдром».

Під час діагностики надмірних, частих та нерегулярних менструацій (N92) основним курсом призначали гемостатичну терапію – транексамова кислота по 500 мг 3 рази на добу протягом 5–7 днів.

Під час діагностики станів, асоційованих з дисменореєю, – біль та інші стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом (N94), основним курсом призначали нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) під час менструації: ібупрофен по 200 мг на добу протягом 5–7 днів.

Під час діагностики станів, пов'язаних з відсутністю, мізерними та нечастими менструаціями (N91), основним курсом призначали токоферол по 200 мг на добу протягом 10 днів.

Також усім пацієткам призначали дієтичну добавку Циклофіт з метою гормонокорекції пролонговано, курс – 3 міс по 2 капсули 2 рази на добу. Призначення цієї дієтичної добавки було зумовлено її складом та фармакологічними властивостями.

Склад дієтичної добавки Циклофіт

1 капсула містить: *активні інгредієнти*: купаж рослинних екстрактів порошкоподібних: плодів прутняку звичайного (*Vitex agnus-castus*) – 43,87 мг, коренів дуднику китайського (*Angelica sinensis*) – 43,87 мг, коренів лабазнику шестипелосткового (*Filipendula vulgaris*) – 43,87 мг, коренів петрушки кучерявої свіжих (*Petroselinum crispum*) – 18,06 мг, коренів селери пахучої свіжих (*Apium graveolens*) – 18,06 мг, трави підмареннику справжнього (*Galium verum*) – 16,13 мг, квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*) –

16,13 мг; *допоміжні речовини*: стеарат кальцію; оболонка капсули: желатин.

Фармакологічні властивості дієтичної добавки Циклофіт зумовлені рослинними компонентами, що входять до її складу і чинять протизапальну, спазмолітичну, гормонорегулювальну та антипроліферативну дію.

Фармакологічна дія препарату Циклофіт забезпечується наявністю у складі групи флавоноїдів, отриманих із купажу рослинних екстрактів: плодів прутняка звичайного, коренів дуднику китайського, коренів лабазнику шестипелюсткового, коренів петрушки кучерявої свіжих, коренів селери пахучої свіжих, трави підмареннику справжнього, квіток нагідок лікарських. Флавоноїди цієї групи є рослинними біологічно активними речовинами, що визнані гормоноподібними поліфенолами через їхню схожість з ендогенними статевими гормонами, а саме – 17β -естрадіолом та тестостероном, при цьому вони не проявляють шкідливої естрогенної активності у різних тканинах.

Механізм дії цієї групи флавоноїдів полягає у конкурентній взаємодії із рецепторами естрогенів або андрогенів за наявного надлишку ендогенних естрогенів або андрогенів, до того ж вони інгібують активність ароматази – головного фермента, який здійснює перетворення андрогенів в естрогени.

Циклофіт пригнічує ефекти естрогенів, зв'язуючись зі специфічними естрогенними рецепторами, і, як наслідок, сприяє відновленню регулярності та двофазності менструального циклу, нормалізує співвідношення рівня естрадіолу і прогестерону, забезпечує зниження рівня пролактину, а відповідно – і підвищення рівня прогестерону.

Рослинні компоненти засобу не тільки посилюють функцію неушкодженої частини яєчника, але і сприяють розм'якшенню капсули кісти при кістозному ураженні та активній резорбції її вмісту, а також безболісному розсмоктуванню щільних вузлів у грудних залозах. Завдяки антипроліферативним властивостям, а також здатності індукувати та посилювати апоптоз, блокувати дію ростових факторів та пригнічувати ангіогенез, Циклофіт запобігає розвитку диспластичних процесів у залозистій тканині, стромальних елементах грудних залоз, яєчниках і матці.

Засіб застосовують самостійно з метою нормалізації менструального циклу, у тому числі під час передменструального синдрому, дисменореї і альгодисменореї. Може бути призначений жінкам з клімактеричними розладами. Циклофіт також використовується у комбінаціях з іншими засобами, у жінок з фіброзно-кістозною мастопатією, гіперплазією ендометрія, фібромою матки і полікістозом яєчників, ендометріозом.

Прутняк звичайний (Vitex agnus-castus). Клінічні дослідження доводять, що плоди прутняка звичайного полегшують перебіг передменструального синдрому (при недостатності жовтого тіла), менопаузальних симптомів. Завдяки дофамінергічному ефекту прутняк звичайний застосовують при недостатності вироблення грудного молока, набуханні і больових відчуттях у грудних залозах [25–29].

Дудник китайський (Angelica sinensis), загальновідомий як *dong quai* – запашна багаторічна трава, знайдена у материковому Китаї, Японії та Кореї.

Він вважається засобом, що покращує стан крові та історично використовується жінками при менструальному болю та нерегулярному менструальному циклі. Через різноманітність активних складових дудник китайський має кілька фармакологічних ефектів: антикоагуляційну та антитромбоцитарну активність, гемопоетичний, імуностимулювальний та утеротонічний [30, 31].

Лабазник шестипелюстковий (Filipendula vulgaris) чинить антиспастичну та в'язучу дію, при захворюваннях травного тракту має ранозагоювальну, гемостатичну, потогінну та сечогінну активність. Завдяки наявності саліцилового глікозиду, рослину застосовують як протизапальний та знеболювальний засіб під час лікування ревматизму, застуди та подагри, при ендометріозі, мастопатії, кровотечах, післяпологових ускладненнях.

Петрушка кучерява городня (Petroselinum crispum). У листках петрушки городньої містяться каротин, лютеолін, апігенін та аскорбінова кислота. Завдяки притаманним петрушці діуретичним та спазмолітичним властивостям, її застосовують як сильний сечогінний та потогінний засіб при сечокам'яній хворобі, інших хворобах сечостатевої системи, набряках серцевого походження.

Селера пахуча (Apium graveolens) застосовується як спазмолітик, сечогінний, заспокійливий та стимулювальний засіб. Виявляє антибактеріальну активність проти *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus album*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi*. Особливо ефективна при дисменореї та аменореї.

Підмаренник справжній (Galium verum) – багаторічна трав'яниста рослина з родини маренових, містить глікозид, асперулозид, аскорбінову кислоту, пігментні речовини. Підмаренник справжній чинить сечогінну, протизапальну, знеболювальну, кровоспинну, депуративну, ранозагоювальну та седативну дію.

Нагідки лікарські (Calendula officinalis) – однорічна рослина родини айстрових. Чинить протизапальну, бактерицидну, гіпотензивну, заспокійливу, кардіотонічну дію. Бактерицидні властивості нагідок лікарських суттєво виражені щодо низки збудників, особливо стафілококів та стрептококів. У гінекологічній практиці їх призначають для лікування ерозій шийки матки, трихомонадних вагінітів. Також з успіхом застосовують при аменореї та олігоменореї у якості регуляторів менструального циклу.

Під час дослідження відстежували скарги пацієнток, загальний стан, переносимість призначеної терапії, побічні ефекти до початку лікування, на тлі терапії, а також через 3 міс вживання Циклофіту.

Для оцінювання гормональних порушень усім пацієнткам призначали стандартне гормональне обстеження на вміст пролактину (ПрЛ), ФСГ, ЛГ, естрадіолу, тиреотропного гормону (ТТГ), прогестерону, кортизолу, тестостерону у лютеїнову фазу циклу.

Для визначення вмісту гормонів використовували набір реагентів для імуноферментного визначення певного гормону у сироватці крові, виготовленого

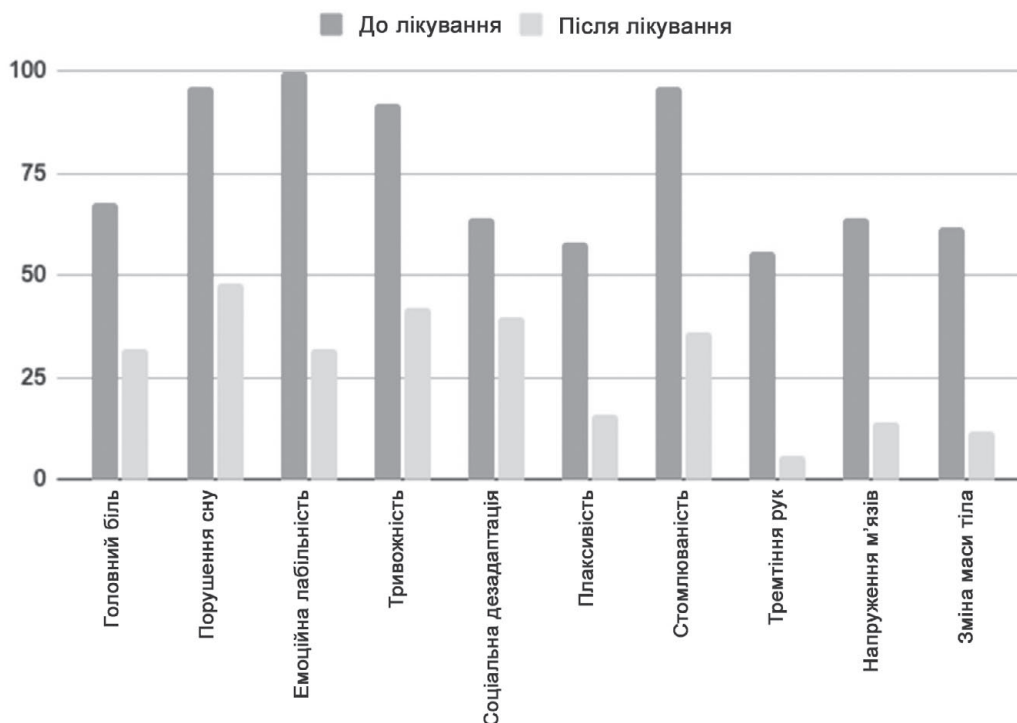


Рис. 4. Динаміка змін симптомокомплексу загальних порушень стану пацієнок до та після проведеного лікування ($p < 0,05$), %

для *in vitro*-діагностики ТОВ «Хема» (Київ, Україна). Вимірювання виконували на приладі Lasurite Automated ELISA System Model DS2.

Також усім пацієнткам проводили ультразвукове дослідження органів малого таза та грудної залози (апарат ULTIMA PRO).

Для оброблення результатів дослідження використовували статистичну програму Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами опитування у пацієнок відзначено: емоційну лабільність – у 100% випадків (50 пацієнок), порушення сну – у 96% (48 пацієнок), тривожність – у 92% (42 пацієнтки), головний біль – у 68% (34 пацієнтки), соціальну дезадаптацію – у 64% (32 пацієнтки), плаксивість – у 58% (29 пацієнок), стомлюваність – у 96% (48 пацієнок), тремтіння рук – у 56% (28 пацієнок), напруження м'язів – у 64% (32 пацієнтки), зміна маси тіла – у 62% (31 пацієнтка).

Привертає увагу високий відсоток виявлення симптомів стресу у цих жінок, що може впливати на нейроендокринну регуляцію і зумовлювати порушення у ГГНС та формувати ПМЦ.

Ці дані співпадають з даними аудиту ресурсів існуючої системи надання послуг у сфері психічного здоров'я. Дослідження проведено у межах роботи над Всеукраїнською програмою ментального здоров'я, де встановлено, що понад 90% українців мають хоча б один із симптомів тривожних розладів, а понад 50% – перебувають у зоні ризику розвитку порушень, пов'язаних з психічним здоров'ям.

Після курсу лікування протягом 3 міс відзначено суттєве зменшення кількості зазначених вище скарг: періодичний головний біль спостерігався у 32% випадків (16 пацієнок), порушення сну – у 48% (24 пацієнтки), емоційна лабільність – у 32% (16 пацієнок), тривожність – у 42% (21 пацієнтка), соціальна дезадаптація – у 40% (20 пацієнок), плаксивість – у 16% (8 пацієнок), стомлюваність – у 36% (18 пацієнок), тремтіння рук – у 6% (3 пацієнтки), напруження м'язів – у 14% (7 пацієнок), зміна апетиту – у 18% (9 пацієнок), зміна маси тіла – у 12% (6 пацієнок).

Дані наведено на рис. 4.

Отже, на тлі проведеного лікування фіксували стабілізацію психоемоційного стану та зменшення стресового навантаження, що підтверджується зменшенням таких симптомів, як емоційна лабільність, – на 68%, періодичний головний біль – на 36%, порушення сну – на 48%, тривожність – на 50%, соціальна дезадаптація – на 24%, плаксивість – на 42%, стомлюваність – на 60%, тремтіння рук – на 50%, напруження м'язів – на 50%, зміна апетиту – на 50%, зміна маси тіла – на 50%.

Під час звернення щодо лікування 90% жінок скаржилися на нерегулярний менструальний цикл. При цьому нечасті менструації (більше 38 днів) відзначали 60% (30 жінок), а часті (менше 24 днів) – 30% (15 жінок). У 8 (16%) жінок спостерігалися тривалі кровотечі (більше 8 днів). За об'ємом крововтрати мізерні менструації відзначали 32% (16 жінок), а рясні менструації – 18% (9 жінок). Про дисменорею інформували 32% – 16 жінок (рис. 5).

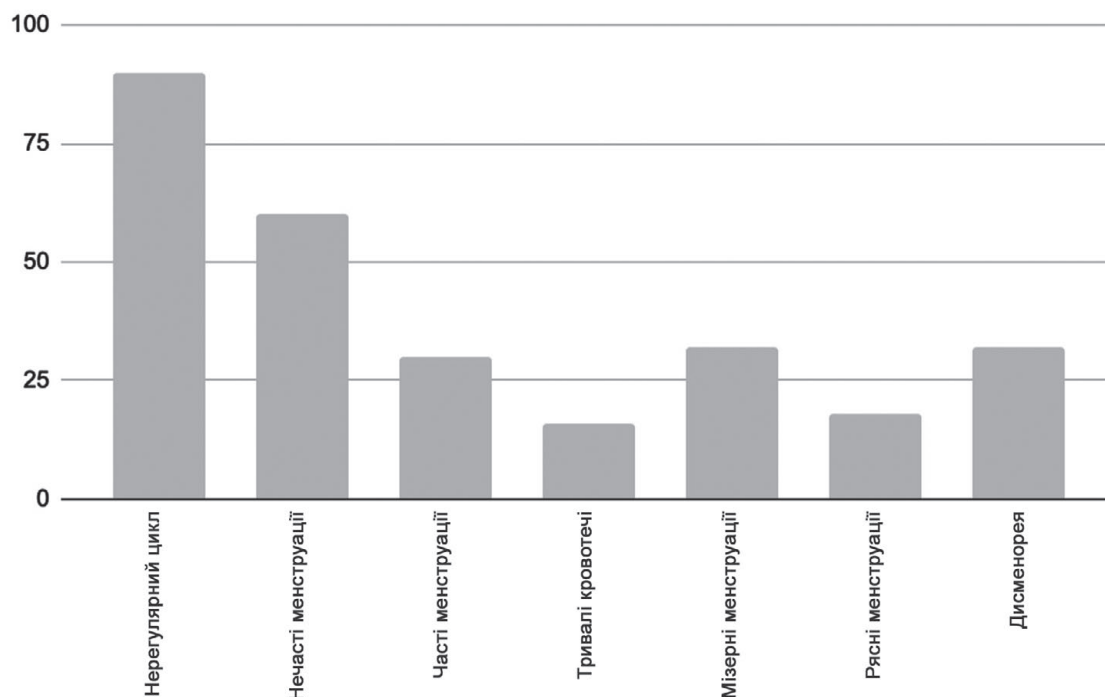


Рис. 5. Особливості характеристик менструального циклу у жінок під час звернення щодо лікування, %

Отже, переважні види ПМЦ на тлі стресу частіше виникають у формі нечастих та мізерних менструацій, а також дисменореї.

Зв'язок стресу з гормональним дисбалансом кортизолу, ПрЛ, ФСГ/ЛГ, ТТГ підтверджується багатьма авторами. Високий рівень кортизолу призводить до зниження секреції прогестерону та підвищення рівня ПрЛ. Також підтверджено, що стрес чинить негативну дію на жіночу репродуктивну систему та проявляється ПМЦ, аномальними матковими кровотечами (як рясними, так і мізерними) [15].

Ці дані також були підтвержені і у поточному дослідженні.

Первинне визначення показників гормонального фону продемонструвало підвищення рівнів ПрЛ, кортизолу, ФСГ, ЛГ та естрадіолу і зниження рівня прогестерону (таблиця). Показники ТТГ здебільшого були у нормі, їх визначали з метою виключення патології щитоподібної залози та своєчасного скеровування жінок на консультацію до ендокринолога.

Показники тестостерону визначали для диференціальної діагностики щодо СПКЯ. Такі жінки потребують дообстеження та лікування за спеціальним протоколом [32].

Після проведеного лікування жінки відзначали зменшення або зникнення скарг, які клінічно свідчили про на ПМЦ, а саме – нормалізацію частоти, тривалості та регулярності менструального циклу, зменшення обсягу кровотрати та проявів дисменореї, а також зменшення загальних симптомів. Під час контролю гормональних показників фіксували зменшення концентрації ПрЛ у 2 рази, кортизолу і ФСГ – в 1,5 рази, ЛГ – в 1,7 рази, естрадіолу – в 1,3 рази та підвищення рівня прогестерону у 7 разів.

Показники гормонального статусу жінок до початку лікування (I) та через три місяці після лікування (II) порівняно з референтними значеннями, n=50

Гормон	I	II	Норма
ПрЛ, мМО/л	689±76,20 ¹	346±35,26 ¹	60–600
ФСГ, мМО/л	11,5±1,24	7,3±1,1 ¹	3–12
ЛГ, мМО/мл	15,9±1,4 ¹	9,4±0,8 ¹	1–10
Естрадіол, нмоль/л	0,62±0,02 ¹	0,46±0,05 ¹	0,14–0,7
Прогестерон, нмоль/л	3,6±0,75 ¹	25,8±2,1 ¹	10–94
Кортизол, нмоль/л	653±53,45 ¹	415±37,21 ¹	140–600
ТТГ, мМО/мл	2,42±0,15 ¹	2,63±0,5 ¹	0,3–4,2
Тестостерон, нмоль/л	0,76±0,48 ¹	0,81±0,63 ¹	0,52–1,72

Примітка. ¹ – Статистично достовірні розбіжності до та після лікування; p<0,05.

ВИСНОВКИ

1. Стрес є важким зовнішнім травмуючим фактором для організму жінки, що підтверджується виявленням таких симптомів, як емоційна лабільність – у 100% пацієнток, порушення сну – у 96%, тривожність – у 92%, головний біль – у 68%, соціальна дезадаптація – у 64%, плаксивість – у 58%, стомлюваність – у 96%, тремтіння рук – у 56%, напруження м'язів – у 64%, зміна маси тіла – у 62%. Такий стан впливає на репродуктивну систему жінки і зумовлює стрес-індуковані порушення менструального циклу (ПМЦ).

2. Для стрес-індукованих ПМЦ більш характерні такі прояви, як відсутня, мізерна та нечаста менструація (N91) – 53,7% випадків, надмірні, часті та нерегулярні менструації (N92) – 31,1%, біль та інші стани, пов'язані з жіночими статевими органами та менструальним циклом (N94), – 15,2% випадків відповідно до класифікації МКХ-10. Це підтверджується гормональними змінами: підвищенням рівнів пролактину, кортизолу, фолікулостимулювального, лютеїнізуючого гормонів та естрадіолу, зниженням рівня прогестерону.

3. Використання фітотерапії, а саме – дієтичної добавки Циклофіт, у комплексному пролонгованому лікуванні ПМЦ протягом 3 міс справляє позитивний клініко-лабораторний ефект: нормалізує загальний стан пацієнток, що відзначається стабілізацією психоемоційного стану та зменшенням стресового навантаження і підтверджується зменшенням таких симпто-

мів, як емоціональна лабільність на 68%, періодичний головний біль на 36%, порушення сну на 48%, тривожність на 50%, соціальна дезадаптація на 24%, плаксивість на 42%, стомлюваність на 60%, тремтіння рук на 50%, напруження м'язів на 50%, зміна апетиту на 50%, зміна маси тіла на 50%.

Також препарат нормалізує вміст гормонів, що беруть участь у регуляції репродуктивної функції жінки, а саме – зменшенням рівня пролактину у 2 рази, кортизолу і фолікулостимулювального гормону – в 1,5 раза, лютеїнізуючого гормону – в 1,7 раза, естрадіолу – в 1,3 раза та підвищенням рівня прогестерону у 7 разів. Відзначено зменшення або зникнення клінічних симптомів, які свідчили про ПМЦ, а саме – нормалізацію частоти, тривалості та регулярності менструального циклу, зменшення обсягу крововтрати та проявів дисменореї.

Відомості про авторів

Козуб Тетяна Олександрівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; тел.: (057) 707-54-50, (066) 785-62-98. E-mail: tatianakozub8@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0284-7531

Гнатюк Валерія Валеріївна – д-р мед. наук, доц., кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-5764-3600

Information about the authors

Kozub Tetiana O. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Oncogynecology and Endoscopy, Medical Faculty, V. N. Karazin Kharkiv National University; tel.: (057) 707-54-50, (066) 785-62-98. E-mail: tatianakozub8@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0284-7531

Hnatiuk Valeriia V. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5764-3600

ПОСИЛАННЯ

- Mitra A, Verbakel JY, Kasaven LS, Tzafetas M, Grewal K, Jones B, et al. The menstrual cycle and the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2023;18(10):e0290413. doi: 10.1371/journal.pone.0290413.
- Aguilera G, Kiss A, Liu Y, Kamitakahara A. *Stress*. 2007;10(2):153-61. doi: 10.1080/10253890701391192.
- Louis GM, Lum KJ, Sundaram R, Chen Z, Kim S, Lynch CD, et al. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2184-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.078.
- Tolis G, Rombopoulos G. Prolactin and Stress. In book: *Encyclopedia of Stress*; 2007, p. 231-3. doi: 10.1016/B978-012373947-6.00520-1.
- Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;275(2):661-7. doi: 10.1006/bbrc.2000.3350.
- Piekarski DJ, Zhao S, Jennings KJ, Iwasa T, Legan SJ, Mikkelsen JD, et al. Gonadotropin-inhibitory hormone reduces sexual motivation but not lordosis behavior in female Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Horm Behav*. 2013;64(3):501-10. doi: 10.1016/j.yhbeh.2013.06.006.
- Son YL, Ubuka T, Millar RP, Kanasaki H, Tsutsui K. Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits GnRH-induced gonadotropin subunit gene transcriptions by inhibiting AC/cAMP/PKA-dependent ERK pathway in LβT2 cells. *Endocrinol*. 2012;153(5):2332-43. doi: 10.1210/en.2011-1904.
- Iijima N, Matsumoto Y, Hosoya M. New neuropeptides containing carboxy-terminal RFamide and their receptor in mammals. *Nat Cell Biol*. 2000;10(2):703-8. doi: 10.1038/35036326.
- Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(3):585-610. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70203-6.
- Olukoga AO. Macroprolactinaemia is clinically important. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4833-4. doi: 10.1210/jc.2002-020936.
- Ben-Jonathan N, Liby K, McFarland M, Zinger M. Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(6):245-50. doi: 10.1016/s1043-2760(02)00603-3.
- Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11(6):787-800. doi: 10.1517/13543784.11.6.787.
- Schlechte JA. Editorial: the macroprolactin problem. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5408-9. doi: 10.1210/jc.2002-021617.
- Grishchenko OV, Bobrytska W. New patterns of menstrual disorders' treatment – unification of the method. *Reprod Endocrinol*. 2019;(47):26-32. doi: 10.18370/2309-4117.2019.47.26-32.
- Tatarchuk TF, Kosei NV, Tutchenko TN. Treatment of stress-induced insufficiency of the luteal phase. *Health Women*. 2016;3:18-23.
- Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Diaz I, Ferriani R, et al. The FIGO Ovarian Disorders Classification System†. *Hum Reprod*. 2022;37(10):2446-64. doi: 10.1093/humrep/deac180.
- World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems of the Tenth Revision (ICD-10)* [Internet]. Geneva: WHO; 2019. 1080 p. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Unified Clinical Protocol of Primary and Specialized Medical Care «Premenstrual Syndrome» [Internet]. 2022. Order No. 1218; 2022 June 13. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2856282-21#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. On the approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care for abnormal uterine bleeding» [Internet]. 2016. Order No. 353. 2016 Apr 13. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0353282-16#Text>.
- Fedosiyuk K, Pakharenko L, Chayka K, Basiuha I, Kurtash O. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age: PALM-COEIN causes. *Bangladesh J Med Sci*. 2023;22(4):809-14. doi: 10.3329/bjms.v22i4.67116.
- Fedosiyuk KV. Psychofunctional state of women with abnormal uterine bleeding on the background of chronic stress.



2 КАПСУЛИ
2 РАЗИ НА ДОБУ

БІХЕЛС Циклофіт™

СУСЛОРНУТ

3 метою покращення загального стану у жінок з порушенням менструального циклу

- 1 ГОРМОНОРЕГУЛЮЮЧА ДІЯ¹
- 2 АНТИПРОЛІФЕРАТИВНА ДІЯ¹
- 3 РЕЗОРБЦІЙНА ДІЯ¹
- 4 ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ¹
- 5 КРОВСПИННА ДІЯ¹
- 6 СПАЗМОЛІТИЧНА ДІЯ¹
- 7 СЕДАТИВНА ДІЯ¹



¹Вказані дії можуть забезпечуватись завдяки наявності у складі групи флавоноїдів отриманих із купажу рослинних екстрактів: плодів прутняку звичайного, коренів дуднику китайського, коренів лабазнику шестипелюсткового, коренів петрушки кучерявої свіжих, коренів селери пахучої свіжих, трави підмареннику справжнього, квіток нагідок лікарських.

Дієтична добавка Циклофіт™. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Інформація про дієтичну добавку Циклофіт™ призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих конференціях, симпозиумах та семінарах медичної тематики. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу осіб - заборонено.



- Reproductive health of women. 2021;7-8(52-53):63-5. doi: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250836.
22. Fedosiuk KV. Evaluation of hormonal homeostasis in women with abnormal uterine bleeding on the background of chronic stress. *Reprod Health Women*. 2021;9-10(54-55):39-41. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252587.
23. Fedosiuk KV. Correction of hormonal disorders in women with abnormal uterine bleeding in conditions of chronic psychoemotional stress. *Art Med*. 2022;2(22):104-8. doi: 10.21802/artm.2022.2.22.104.
24. Fedosiuk KV. The optimization of abnormal uterine bleeding treatment in women with chronic psychogenic stress. *Reprod Health Women*. 2022;2(57):29-32. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261803.
25. Shaw S, Wyatt K, Campbell J, Ernst E, Thompson Coon J. *Vitex agnus castus* for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(3):CD004632. doi: 10.1002/14651858.
26. Basharat S, Abid F, Iftikhar F, Wahid A. A review on the bioactivity and potential health benefits of *vitex agnus-castus* linn. *Authorea*. March 30, 2022. doi: 10.22541/au.164864335.53256550/v1.
27. Merz PG, Gorkow C, Schrödter A, Rietbrock S, Sieder C, Loew D, et al. The effects of a special *Agnus castus* extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(6):447-53. doi: 10.1055/s-0029-1211483.
28. Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattström A. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet*. 2000;264(3):150-3. doi: 10.1007/s004040000123.
29. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ*. 2001;322(7279):134-7. doi: 10.1136/bmj.322.7279.134.
30. Dong X, Zheng Y. Effect of a Self-Made Herbal Decoction Containing *Angelica sinensis* Combined with an Enhanced Recovery After Surgery Nursing Model on Anxiety, Depression, and Ovarian Function in Patients Undergoing Myomectomy. *J Biobased Materials Bioenergy*. 2023;17(6):706-15. doi: 10.1166/jbmb.2023.2332.
31. Wang K, Tang Z, Zheng Z, Cao P, Shui W, Li Q, et al. Protective effects of *Angelica sinensis* polysaccharide against hyperglycemia and liver injury in multiple low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetic BALB/c mice. *Food Funct*. 2016;7(12):4889-97. doi: 10.1039/c6fo01196a.
32. American Society for Reproductive Medicine. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. 2023. Available from: <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/recommendations-from-the-2023-international-evidence-based-guideline-for-the-assessment-and-management-of-polycystic-ovary-syndrome/>.

Стаття надійшла до редакції 11.01.2024. – Дата першого рішення 16.01.2024. – Стаття подана до друку 21.02.2024