

СТРЕС-ІНДУКОВАНА АМЕНОРЕЯ – МОЖЛИВОСТІ НЕГОРМОНАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ

ВСТУП

Сучасні фізіологія та медицина розглядають стрес як стан, що порушує гомеостаз організму внаслідок дії зовнішніх або внутрішніх подразників. Цей стан проявляється складною системою фізіологічних і поведінкових реакцій, спрямованих на збереження або відновлення оптимальної внутрішньої рівноваги в організмі. Адаптаційна реакція кожної особи на стрес визначається багатьма чинниками, і зміни в здатності ефективно реагувати на подразники (зокрема, за їхнього тривалого або інтенсивного впливу) можуть призвести до розвитку захворювання [1–3].

Сьогодні після повномасштабного вторгнення російських військ в Україну в умовах воєнного стану питання стресу та пов'язаних із ним порушень жіночого здоров'я набувають надзвичайного значення, адже багато жінок служать у Збройних Силах України (ЗСУ) та в інший спосіб залучені до воєнних дій – це волонтерки, медиків, прикордонників, працівників радіолокаційної служби, штабів, служб забезпечення військ та інші. Крім того, значного впливу психотравматичних чинників зазнають переселенки, які нерідко переживають втрату житла та рідних, мають житловий і побутовий дискомфорт, невпевненість у майбутньому. Тому попередження та лікування наслідків посттравматичного стресового розладу, і насамперед порушень репродуктивного здоров'я, є особливо актуальними.

Сильний або тривалий стрес може негативно впливати на різні фізіологічні функції, зокрема репродуктивні, метаболізм, стан імунної системи, а також поведінку й розвиток особистості. З погляду нейробіології стрес виступає як адаптивна система, що постійно оцінює зовнішні умови та взаємодіє з навколишнім середовищем на фізичному, фізіологічному та психосоціальному рівнях. Коли стресова реакція стає надмірною, це може призвести до негативних наслідків для здоров'я [4].

Серед ланок репродуктивної системи жінки на стрес найшвидше реагує її регуляторна частина, що може призводити до припинення менструальної і, відповідно, репродуктивної функції. Стрес-індукована аменорея є підвидом функціональної гіпоталамічної аменореї, яка може бути спричинена недостатнім надходженням або надмірною витратою енергетичних ресурсів організму. Під термі-

ном «аменорея» розуміють відсутність менструацій понад три місяці в жінок, які раніше мали регулярний менструальний цикл (МЦ), або шість місяців у жінок, які мали нерегулярні менструації [5].

Патофізіологічним базисом функціональної гіпоталамічної аменореї є послідовність функціональних порушень пульсального характеру секреції гонадотропного релізінг-гормону. Це призводить до варіабельності (знижена частота та/або амплітуда, аж до повної відсутності) сплесків секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в середині МЦ, відсутності нормального розвитку фолікулів, овуляції та, відповідно, зниженню концентрації естрадіолу та прогестерону в сироватці крові. Водночас концентрація фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в сироватці крові є низькою або нормальною і часто перевищує концентрацію ЛГ. Також варто зазначити неабиякий вплив на розвиток порушень МЦ гіперпролактинемії стресорного генезу [6].

Аменорея може супроводжувати розлади харчової поведінки, загострення запальних захворювань кишечника, целиакию, тиреотоксикоз, первинну яєчникову недостатність, синдром полікістозних яєчників, некласичну вроджену гіперплазію надниркових залоз. Тому надзвичайно важливим внеском у діагностику стрес-індукованої відсутності менструації є детальний збір анамнезу. Зазвичай пацієнтка має нормальні регулярні МЦ в анамнезі, які стають нерегулярними – аж до повного зникнення – після психотравматичної події або підвищених фізичних навантажень.

Діагноз функціональної гіпоталамічної аменореї встановлюється за:

- наявності аменореї з нормальною або низькою концентрацією гонадотропнів у сироватці крові (часто з вищим рівнем ФСГ, ніж ЛГ, низькою концентрацією естрадіолу в сироватці крові);
- наявності таких чинників, як фізичні навантаження, низька / висока вага або стрес;
- виключення інших причин аменореї.

Лабораторна оцінка стану таких жінок охоплює визначення хоріонічного гонадотропіну людини для виключення вагітності, пролактину – з метою виключення аденоми гіпофіза за наявності високих показників гіперпролактинемії, тиреотропного гормону та вільного тироксину – для виключення гіпо-



Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професорка, чл.-кор. НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»; головна наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професорка, завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», головна наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3085-3285

В.М. ЯКИМЕЦЬ

д. мед. н., заступник директора з науково-організаційної та методичної роботи ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-8457-5949

К.Д. ПЛАКСІЄВА

к. мед. н., старша наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3021-4515

С.І. РЕГЕДА

к. мед. н., старша наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»; завідувачка гінекологічного відділення ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4960-7175

А.Ю. ПИЛИПЕНКО

аспірантка відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ
ORCID: 0009-0003-6968-3401

Контакти:

Косей Наталія Василівна,
ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»,
м. Київ, Вознесенський узвіз, 22
Тел.: +38 (050) 624-62-08
Email: nataly.kosey@gmail.com

тиреозу. Також важливо визначати рівні андрогенів, як-от загальний тестостерон, дегідроепіандростерону сульфат, і глобуліну, що зв'язує статеві гормони з метою виключення синдрому полікістозних яєчників. Безперечно, велику роль у діагностиці функціональної гіпоталамічної аменореї відіграє визначення рівня ФСГ, ЛГ та естрадіолу.

Жінки зі стрес-індукованою аменореєю можуть стикатися з безпліддям на тлі оліго- / ановуляції, сексуальною дисфункцією та генітоуринарним синдромом, спричиненим дефіцитом естрогенів, а також віддаленим наслідком – зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини.

Лікування стрес-індукованої аменореї полягає насамперед в корекції основної причини цього стану – стресового чинника. Тому психологічне консультування, психоедукація, різні види психотерапії (найбільш ефективною вважається когнітивно-поведінкова терапія) посідають чільне місце серед етіотропного лікування [7–9].

Іноді за тривалої та вираженої гіпоестрогенії призначається замісна гормональна терапія, однак її варто застосовувати не раніше, ніж через 6–12 місяців після початку не медикаментозних заходів з усунення причини функціональної гіпоталамічної аменореї [5].

Тож постає питання надання допомоги пацієнткам з названими вище порушеннями протягом пробного періоду, що становить 6–12 місяців до початку ініціації гормональної терапії, та підвищення шансів нормалізації фізіологічних гіпоталамо-гіпофізарних співвідношень без впливу екзогенних гормонів. Це особливо важливо для лікування контингенту жінок, які мають протипоказання або не бажають приймати гормональні препарати з особистих причин.

Мета дослідження: оптимізація лікування стрес-індукованої аменореї через застосування медикаментозної негормональної терапії з фітопрепаратами в складі на тлі психологічного консультування.

Останніми роками в літературі зростає кількість публікацій, які розкривають потенціал саплементів – фолатів, S-аденозилметіоніну, L-ацетилкарнітину, α -ліпоєвої кислоти, N-ацетилцистеїну, L-триптофану, цинку, магнію, вітаміну D, омега-3 жирних кислот, коензиму Q10 та інозиту для корекції рівня стресу [10–13].

Важливим кофактором для більш ніж 350 ферментів в організмі людини, багато з яких є життєво важливими для роботи мозку, виступає магній [14]. Він віді-

грає ключову роль у регуляції настрою, підвищує експресію нейротрофічного фактора головного мозку, потенційно знижуючи функцію іонотропного глутаматного рецептора N-метил-D-аспарагінової кислоти (NMDA). Цей мінерал діє як потужний антагоніст комплексу NMDA-рецепторів та інгібує глікогенсинтетазу кіназу-3, подібно до деяких антидепресантів [15].

На жаль, на сьогодні дефіцит магнію є поширеним порушенням серед населення і посилюється під час стресу [16].

Враховуючи важливість участі магнію в численних реакціях організму, дефіцит даного мікроелемента може з часом підвищити ризик розвитку фізичних і психічних розладів у майбутньому. Слід зауважити, що симптоми дефіциту магнію дуже схожі на симптоми стресу – це, зокрема, втома, дратівливість і легка тривожність [17, 18].

Концепція двонаправленого зв'язку між магнієм і стресом була вперше запропонована Galland і Seelig на початку 1990-х років (і пізніше названа «хибним колом»), яка передбачала, що під час певного стану стрес може знижувати рівень магнію, призводячи до його дефіциту, і навпаки, дефіцит магнію може підвищувати сприйнятливості до стресу [19–21].

Крім того, у дослідженні M. Afsharfar (2021) та ін. було показано, що щоденне застосування 500 мг магнію оксиду протягом 8 тижнів поліпшувало показники шкали Бека в пацієнтів із депресією [22]. Систематичний огляд M. Moabedi та ін. (2023) також демонструє ефективність магнію в терапії депресії [15]. Комбінація магнію з вітаміном B₆ у дослідженні L. Noah та ін. (2021) сприяла покращенню показників тривоги та депресії за шкалою DASS-42 (Depression Anxiety and Stress Scale), що зумовлювало поліпшення показників якості життя [23].

Окрім показників ментального здоров'я, магній, подібно до вітаміну D та мелатоніну, може покращувати якість сну в жінок із полікістозом яєчників [24, 25], а також у людей старшого віку [26]. Існують дані про позитивний вплив магнію на рівень інсуліну, холестерину в сироватці крові та на нормалізацію маси тіла [24, 25, 27]. Додаткове вживання магнію може зменшити інтенсивність та частоту мігрені, знизити ризик розвитку діабету II типу та інсульту [28].

Серед негормональних засобів із доведеною ефективністю чільне місце посідає *Vitex agnus castus*, або екстракт вітексу священного (прутьяку звичайного). Вітекс має м'яку дофа-

мінергічну дію і завдяки пригніченню секреції пролактину сприяє нормалізації функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі [29, 30]. Крім того, для даного екстракту характерна виражена антистресорна дія, зумовлена стимуляцією ендорфінових рецепторів, що може сприяти покращенню настрою, зменшенню вираженості депресивних станів та стабілізації ментального здоров'я [24].

З огляду на те, що переважна більшість випадків функціональної гіперпролактинемії на тлі стресу характеризується незначним підвищенням концентрації пролактину, саме лікарські засоби м'якої дії є оптимальними і здебільшого ефективними [30].

А оскільки за використання фітотерапії побічні реакції виникають значно рідше, ніж за застосування синтетичних препаратів, то засоби рослинної дії можна застосовувати ширше й розглядати їх як терапію першої лінії, до якої є менше протипоказань.

На особливу увагу заслуговує саме стандартизований екстракт плодів прутняку звичайного (*Vitex agnus castus*) BNO 1095 (препарат Циклодинон), отриманий шляхом фітонірингу. Процес фітонірингу передбачає повний цикл виробництва фітопрепарату – від вирощування рослини в найкращих для неї умовах до отримання готової продукції із чітким контрольованим вмістом екстрагованих речовин. Саме екстракт BNO 1095 має потужну доказову базу ефективності в корекції гіперпролактинемії. Циклодинон продемонстрував стимулювальні властивості стосовно опіїдних рецепторів, обумовлюючи антидепресивний, протитривожний та антидисфоричний ефекти, що значно підвищує ефективність антистресової терапії та сприяє усуненню стрес-індукованих гормональних порушень [31, 32].

У деяких дослідженнях дію Циклодинону порівнюють з антидепресантом флуоксетином, а саме повідомляється про подібну ефективність цих видів терапії в лікуванні дисфоричних розладів [11, 33–35].

Є також дані про покращення якості сну внаслідок впливу екстракту вітексу священного [36, 37]. Доведена здатність апігеніну, який міститься у *Vitex agnus castus*, виступати агонистом β -естрогенових рецепторів. Це може сприяти підвищенню експресії естрогенових рецепторів та навіть частковій естрогеноподібній дії в жінок із гіпоестрогенією, що може певною мірою компенсувати недостатність стероїдопродукувальної функції яєчників [38].

З огляду на вищенаведені дані про мультиспрямовану дію стандартизованого екстракту *Vitex agnus castus* BNO 1095 (препарат Циклодинон), ми вважали за доцільне включити його до комплексу терапії в нашому дослідженні й вивчити його ефективність у лікуванні стрес-індукованої аменореї.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було обстежено 106 жінок репродуктивного віку, які мали стрес-індуковану аменорею.

Пацієнтки проходили обстеження та лікування у відділенні ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства й гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» та відділенні репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України».

Критеріями включення були: вік 18–45 років, наявність аменореї (відсутність менструації упродовж не менше трьох місяців у жінок з нормальним МЦ в анамнезі), яку пацієнтки пов'язували зі стресом, що було підтверджено підвищеним рівнем сприйняття стресу за даними оцінки особистісної та реактивної тривожності.

Критеріями виключення були всі інші можливі причини аменореї: органічна патологія гіпофіза та органів малого таза, перименопауза, вагітність, прийом гормональних препаратів, ожиріння II–III ступенів тощо.

Діагноз встановлювався на підставі збору анамнезу, скарг, оцінки клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, а також результатів психологічних тестів.

До лікування та в динаміці його проведення оцінювались тривалість і регулярність МЦ, товщина ендометрія, ознаки наявності чи відсутності жовтого тіла, за даними трансвагінального УЗД, та показники гормонального гомеостазу. До лікування та через 6 міс після його початку пацієнткам проводилось визначення концентрацій ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу та прогестерону в сироватці крові. За наявності МЦ на тлі лікування рівні ФСГ, ЛГ, пролактину та естрадіолу оцінювались на 3–7-й день циклу, а прогестерон – на 22–24-й день МЦ. Дослідження концентрацій гормонів здійснювалися методом імуноферментного та хемілюмінісцентного імуноаналізу.

УЗД проводилось на ультразвуковому апараті Voluson E8 до та після лікування (через 6 місяців); за наявності МЦ – у II фазу циклу з 20-го по 26-й дні циклу.

Рівень тривожності оцінювався за шкалою особистісної та ситуативної тривожності Спілбергера-Ханіна. Ця шкала складається з двох частин, спрямованих на визначення реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності. Реактивна тривожність дозволяє оцінити емоційний стан особи в конкретний момент та відображає суб'єктивне переживання напруження, неспокою, тривоги й нервозності в певній ситуації. Цей стан є емоційною реакцією на стресову або екстремальну ситуацію, відрізняється за інтенсивністю і може змінюватися із часом. Особистісна тривожність відображає схильність конкретної людини до сприйняття стресорів через її індивідуальні особливості. Опитувальник Спілбергера-Ханіна використовує два окремі бланки для оцінки реактивної та особистісної тривожності (з 20 висловлювань у кожному). Результати тесту оцінювали таким чином: до 30 балів – низький рівень; 31–45 балів – помірний рівень; 46 балів і більше – високий рівень тривожності [39, 40].

Якість нічного сну та життя оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) до та після лікування. Обстеження проводили до лікування, через 3 та 6 місяців після його початку [41, 42].

З огляду на наявність особливих стресових ситуацій у жінок, діяльність яких пов'язана з воєнним конфліктом, під час набору пацієнток ми особливу увагу надавали цій категорії жіночого населення та внутрішньопереміщеним особам. Усіх жінок зі стрес-індукованою аменореєю було розподілено на три групи:

- до першої увійшли жінки-військові та іншим чином залучені до воєнних дій пацієнтки;
- до другої групи увійшли внутрішньопереміщені особи;
- до третьої – цивільні пацієнтки.

Під час дослідження рівнів тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна суттєвої різниці між показниками цих груп виявлено не було, що свідчило про значний вплив стресогенних ситуацій на всі згадані субпопуляції жіночого населення. Тому надалі ми обстежували їх разом і проводили розподіл на групи залежно від призначеного лікування. Методом рандомізації пацієнток було розподілено на три групи. Усім пацієнткам призначалось психологічне консультування та додаткова терапія протягом 6 місяців:

- пацієнтки I групи (n = 34) отримували стандартизований екстракт *Vitex agnus castus* BNO 1095 (препарат Циклодинон) по 1 таблетці 4 мг на добу;
- жінки II групи (n = 35) приймали препарат, що містить магнію цитрат (618,43 мг) та вітамін B₆ (10 мг) 1 раз на добу;
- пацієнткам III групи (n = 37) призначали комбінацію обох препаратів.

Групи були зіставні за віком (середній вік I групи становив $29,6 \pm 2,2$ року, II групи – $30,2 \pm 1,8$ року, III групи – $31,2 \pm 2,3$ року), середньою тривалістю аменореї ($162,33 \pm 37,25$ дня в групі I, $159,8 \pm 28,12$ дня в групі II та $164,02 \pm 30,35$ дня в групі III) та індексом маси тіла (відповідно $22,7 \pm 5,15$, $24,06 \pm 4,41$ та $23,3 \pm 6,25$ кг/м²). Медикаментозні засоби було підібрано з урахуванням характеристик і механізму їхньої дії.

Отримані в дослідженні дані були проаналізовані за допомогою методів варіаційної статистики та рангової кореляції з використанням стандартного пакета прикладних програм Microsoft Office Excel. За допомогою t-критерію Стьюдента та кутового перетворення Фішера оцінювалась вірогідність розбіжностей параметричних показників. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим для всіх методів аналізу.

Дослідження погоджене етичною комісією ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на засіданні №3 від 26.05.2022. Пацієнтки, які взяли участь в дослідженні, підписали інформовану згоду стосовно характеру, тривалості та цілей даного дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження показало, що завдяки застосуванню м'якої дофамінергічної терапії в поєднанні з препаратом магнію та психологічною підтримкою здебільшого можливо подолати такий актуальний в умовах воєнного стану розлад репродуктивної функції, як стрес-індукована аменорея.

Оцінка показників особистісної та ситуативної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна до початку терапії свідчила про високий рівень показників ситуативної (реактивної) тривожності (СТ) у більшості пацієнток всіх груп, що підтверджує діагноз стресогенної аменореї. Так, до початку лікування високий рівень СТ (45 та більше балів) мали 20 (58,82%) жінок I групи, 19 (54,29%) – II групи і 23 (62,16%) – III групи, що свідчило про високу стресогенну напруженість (рис. 1).

Вже на 3 місяці лікування спостерігалось суттєве підвищення питомої ваги пацієнток із низьким рівнем СТ, які входили до груп I та III. Уже в цей період у групі I, представниці якої отримували монотерапію Циклодиноном, у 26,47% пацієнток було нормалізовано рівень СТ, і майже половина пацієнток (43,23%) в групі III, що отримували Циклодинон та препарат магнію, вже мали низький рівень СТ ($p < 0,05$).

Водночас середнє значення даного показника на тлі застосування терапії Циклодиноном у поєднанні з препаратом магнію та психологічною підтримкою зменшилось із $49,25 \pm 4,4$ до $30,04 \pm 4,09$ бала ($p_{1,2} < 0,05$), що також було значно нижче за показник у II групі – $44,6 \pm 3,70$ бала ($p_{2,3} < 0,05$) і відповідало нормі (табл. 1).

Такі зміни психологічного стану свідчать про високу ефективність комбінованого лікування в поєднанні з психологічним консультуванням у подоланні ситуативної тривожності, тобто саме надмірного реагування на різні події. Слід зазначити, що в I групі, жінки якої отримували лише екстракт вітексу священного на тлі психологічної підтримки, також зазначено суттєве зменшення даного показника в цей період порівняно з початковим рівнем, чого не спостерігалось у

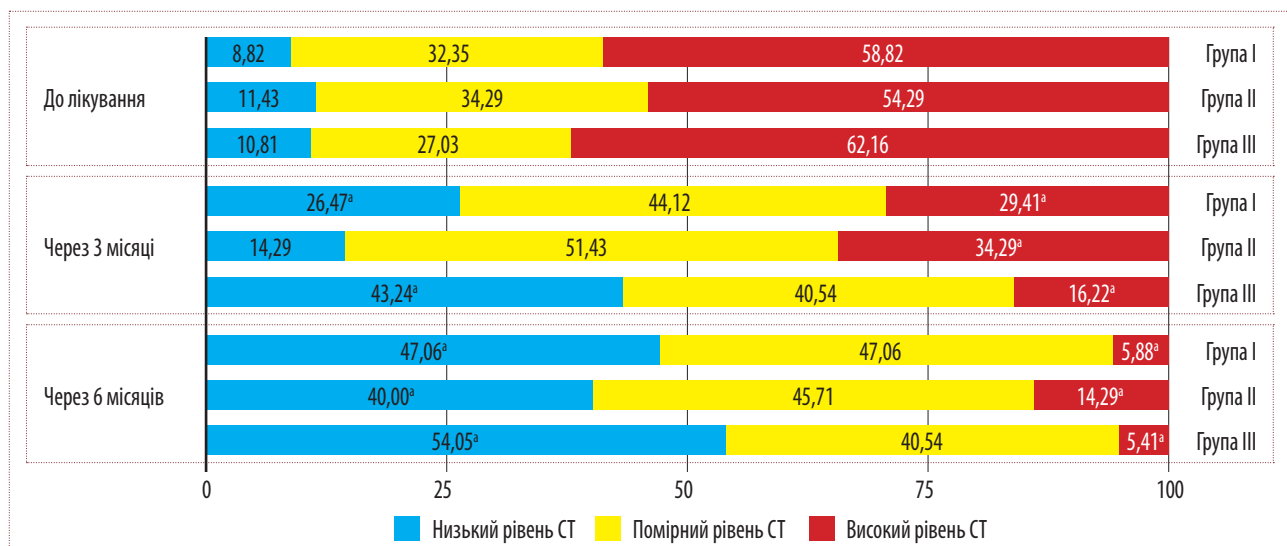


Рисунок 1. Середні показники оцінки рівня СТ в обстежених групах жінок у динаміці лікування, %

^a різниця вірогідна щодо показника до лікування в межах групи, $p < 0,05$.

II групі. Отже, можна зробити висновок, що саме фітотерапія у формі стандартизованого екстракту вітексу священного демонструє більш швидкий анксиолітичний ефект.

Натомість через пів року від початку лікування високий рівень тривожності зберігався лише у 2 (5,41%) пацієнток III групи, 5 (14,29%) пацієнток II групи та 2 (5,88%) пацієнток

Таблиця 1. Рівні СТ ($M \pm m$) у жінок досліджуваних груп, бали

Група жінок	До лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців
I (n = 34)	48,30 $\pm$ 4,30	37,22 $\pm$ 2,40 ^a	32,70 $\pm$ 3,34 ^{a,6}
II (n = 35)	47,17 $\pm$ 3,21	44,60 $\pm$ 3,70	31,31 $\pm$ 4,55 ^{a,6}
III (n = 37)	49,25 $\pm$ 4,4	30,04 $\pm$ 4,09 ^{a,6}	26,90 $\pm$ 4,37 ^a

^a різниця вірогідна щодо показника до лікування в межах групи, $p < 0,05$;

⁶ різниця вірогідна щодо показника через 3 міс після початку лікування в межах групи, $p < 0,05$;

^b різниця вірогідна щодо показника в II групі, $p < 0,05$.

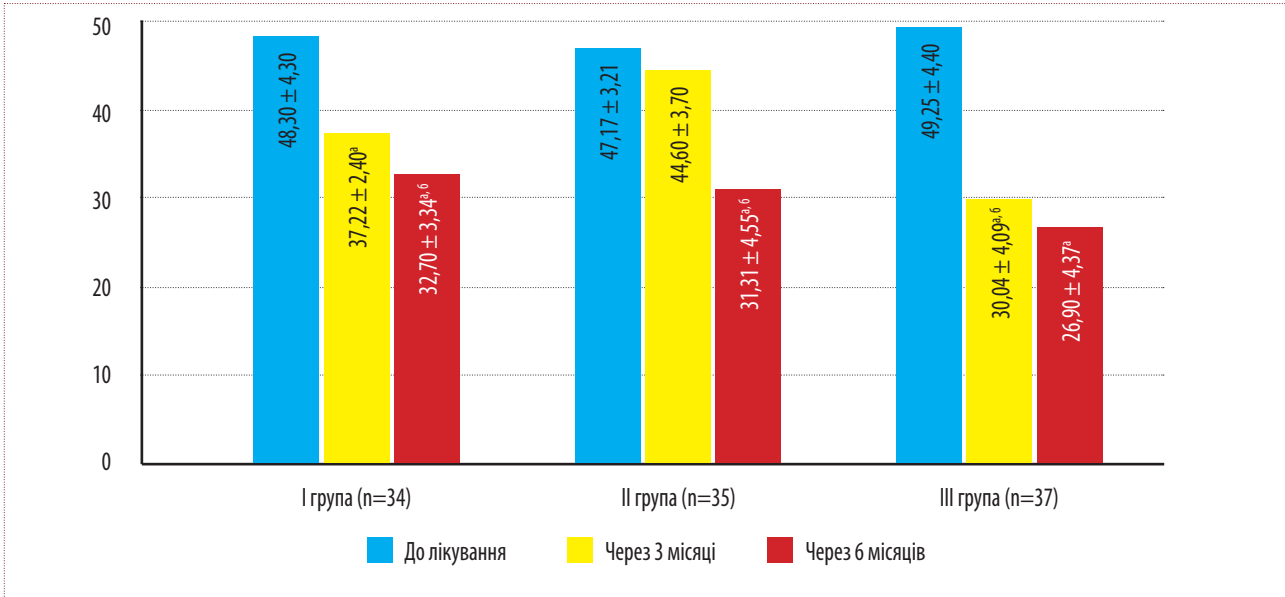


Рисунок 2. Рівні СТ у жінок досліджуваних груп ($M \pm m$)

^a різниця вірогідна щодо показника до лікування в межах групи, $p < 0,05$;

⁶ різниця вірогідна щодо показника через 3 міс після початку лікування в межах групи, $p < 0,05$;

^b різниця вірогідна щодо показника в II групі, $p < 0,05$.

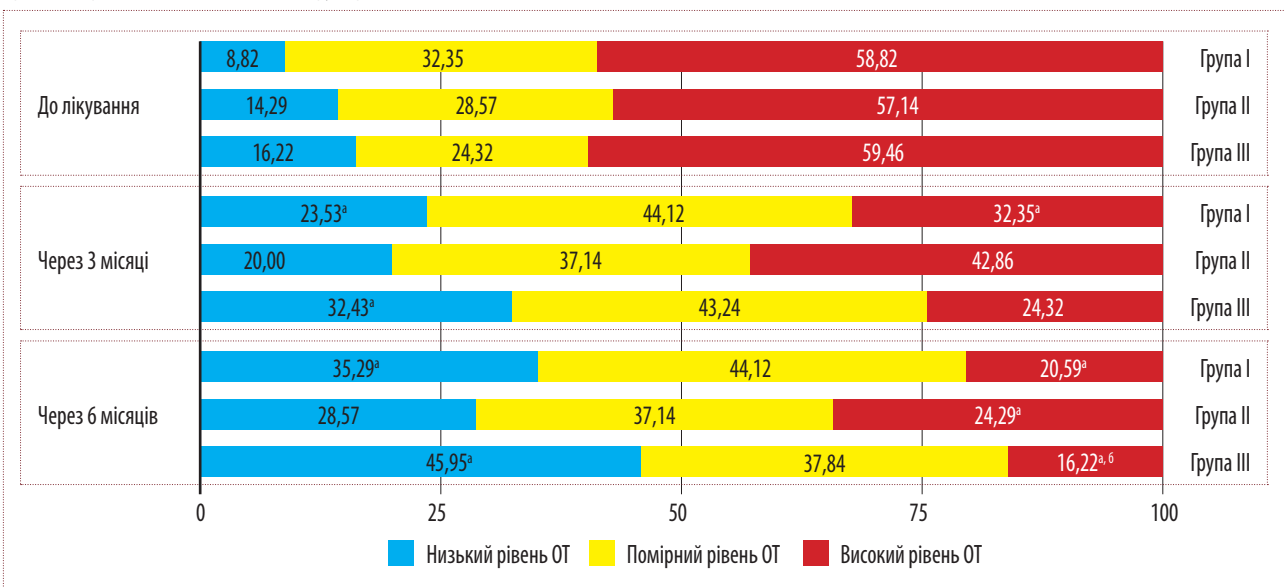


Рисунок 3. Показники оцінки рівня ОТ в обстежених групах жінок у динаміці лікування, %

^a різниця вірогідна щодо показника до лікування в межах групи, $p < 0,05$;

⁶ різниця вірогідна щодо показника групи II, $p < 0,05$.

I групи, у всіх групах ці показники суттєво зменшилися порівняно з вихідними ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 1). До того ж саме в цей період суттєво збільшилася частка пацієток у всіх досліджених групах із низьким (тобто нормальним) рівнем СТ із найбільшою питомою вагою таких жінок у III групі.

Водночас середній рівень СТ до лікування в I групі був $48,30 \pm 4,30$ бала, через 3 місяці – $37,22 \pm 2,40$ та через пів року – $32,70 \pm 3,34$ бала ($p_{1-3, 2-3} < 0,05$) (рис. 2). У II групі через три місяці після лікування показник СТ також мав тенденцію до зменшення ($44,6 \pm 3,70$ порівняно з показником до лікування $47,17 \pm 3,21$ бала), натомість через пів року рівень СТ досяг клінічно значущого зниження – $31,31 \pm 4,55$ бала ($p_{1-3, 2-3} < 0,05$). І лише в III групі середній рівень СТ відповідав низькому рівню вже на третьому місяці терапії ($30,04 \pm 4,09$ бала, $p_{1-2} < 0,05$), а на шостому місяці знизився до $26,90 \pm 4,37$ бала ($p_{2-3} < 0,05$) (табл. 1).

Високі початкові показники були отримані й під час оцінювання особистісної тривожності (ОТ), адже пацієнтки усіх трьох груп здебільшого мали високу особистісну схильність до тривожного ставлення до різних навколишніх подій

(рис. 3). Так, до початку лікування високий рівень ОТ (більше ніж 45 балів) мали 20 (58,82%) жінок I групи, 20 (57,14%) жінок II групи і 22 (59,46%) – III групи.

Аналіз середніх показників ОТ підтвердив високу схильність до тривоги як рису особистості: до лікування середній рівень тривожності становив $47,12 \pm 3,2$ бала в I групі, $45,40 \pm 4,05$ бала – у II групі та $48,19 \pm 4,01$ бала – в III групі. Подібно до показників ситуативної тривожності, група III вирізнялась швидшим ефектом лікування – вже на третьому місяці терапії середнє значення ОТ мало тенденцію до зниження (від $48,19 \pm 4,01$ до $37,34 \pm 4,09$ бала), однак вплив на ОТ усіх методів лікування був значно менший.

Питома вага пацієток із низьким рівнем ОТ через 6 місяців терапії становила в I групі 35,29%, у II групі – 28,57%. У групі III було отримано найкращий результат – 45,95% пацієток цієї групи мали низький рівень ОТ порівняно з 16,22% ($p < 0,05$) до початку лікування.

Слід зазначити, що лише наприкінці піврічного курсу лікування Циклодиноном та препаратом магнію вірогідно зменшилась питома вага пацієток із високим рівнем ОТ. Однак

Таблиця 2. Рівні ОТ ($M \pm m$) у жінок досліджуваних груп, бали

Група жінок	До лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців
I (n = 34)	$47,12 \pm 3,2$	$38,21 \pm 2,48$	$34,41 \pm 2,01^a$
II (n = 35)	$45,40 \pm 4,05$	$42,71 \pm 3,93$	$36,07 \pm 2,13^a$
III (n = 37)	$48,19 \pm 4,01$	$39,34 \pm 4,09$	$33,15 \pm 2,41^a$

^a різниця вірогідна щодо показника до лікування в межах групи, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Рівні якості нічного сну за ВАШ ($M \pm m$) у жінок досліджуваних груп, бали

Група жінок	До лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців
I (n = 34)	$5,06 \pm 0,74$	$7,53 \pm 0,93^a$	$8,84 \pm 0,99^a$
II (n = 35)	$4,38 \pm 1,37$	$5,43 \pm 0,87$	$8,06 \pm 1,28^a$
III (n = 37)	$4,46 \pm 0,87$	$7,66 \pm 0,74^{a, 6}$	$8,37 \pm 1,13^a$

^a різниця вірогідна щодо показника до лікування в межах групи, $p < 0,05$;

⁶ різниця вірогідна щодо показника в групі II, $p < 0,05$.

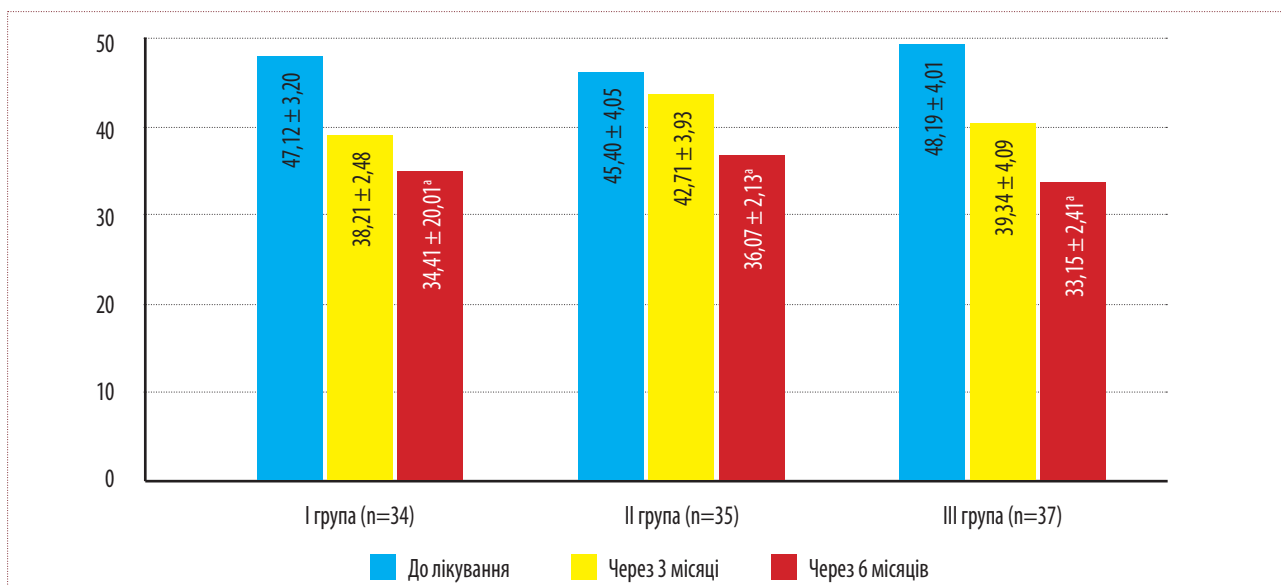


Рисунок 4. Показники оцінки рівня ОТ в обстежених групах жінок у динаміці лікування, %

^a різниця вірогідна щодо показника до лікування в межах групи, $p < 0,05$.

середні показники ОТ навіть на тлі комбінованого лікування залишалися на рівні середніх значень (31–44 бали). Так, через пів року в I групі середній рівень показника ОТ становив $34,41 \pm 2,01$ бала, в II групі – $36,07 \pm 2,13$ бала, в III групі – $33,15 \pm 2,4$ бала (табл. 2, рис. 4).

Якість нічного сну, за даними оцінки ВАШ, до початку лікування була низькою у всіх групах і супроводжувалася порушеннями процесу засинання і частими нічними пробудженнями, що призводило до неповноцінного відпочинку та недостатнього відновлення. Такі пацієнтки часто почували себе виснаженими й недостатньо ефективними. Під час лікування в групах, у яких застосовувався Циклодинон (I та III групи) було досягнуто суттєвого поліпшення його якості вже через 3 міс. лікування (табл. 3). Водночас середній показник якості сну в цей період на тлі комбінованого лікування вірогідно перевищував такий в II групі, жінки якої отримували лише магній та психологічну допомогу. Через пів року лікування нічний сон покращився у всіх досліджуваних групах. Так, оцінка за ВАШ за 6 місяців лікування в I групі змінилась із початкових $5,06 \pm 0,74$ до $8,84 \pm 0,99$ бала, в II групі – відповідно з $4,38 \pm 1,37$ до $8,06 \pm 1,28$ бала, та в III групі – з $4,46 \pm 1,35$ до $8,37 \pm 1,13$ бала (табл. 3). Водночас пацієнтки здебільшого зазначали збільшення активності, фізичних сил у щоденному функціонуванні та покращення настрою після повноцінного відпочинку.

Отже, аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що лікування стандартизованим екстрактом вітексу священного (Циклодинон) як у монотерапії, так і особливо в комплексі з препаратом магнію, сприяє зменшенню тривожності та психологічної напруги, стабілізації емоційного стану та покращенню якості нічного сну, що значно поліпшує фізичний і психологічний стан жінок зі стрес-індукованою аменореєю.

Дослідження гормонального статусу в жінок зі стрес-індукованою аменореєю до початку лікування засвідчили зниження середнього рівня гонадотропінів та достатньо низькі середні концентрації (на нижній межі норми) естрадіолу та прогестерону, що підтверджує порушення гормонального гомеостазу у формі гіпогонадотропного гіпогонадізму (табл. 4). За даними УЗД органів малого таза, це супроводжувалось відсутністю жовтого тіла та малою товщиною ендометрія (рис. 5).

Так, до початку лікування товщина ендометрія до 5 мм була виявлена в половини (52,94%) пацієнток I групи та більшої частини жінок II та III груп (57,14 та 56,76% відповідно). Жовте тіло не візуалізувалось за даними УЗД у всіх обстежених.

На тлі лікування жінок здебільшого відбувалась нормалізація гонадотропної функції гіпофіза і, відповідно, стероїдопродукувальної функції яєчників, що було відображено як клінічно, так у даних лабораторного дослідження. Середній рівень ФСГ, що в усіх групах був низьким на початку лікування, найвищого значення досяг в III групі порівняно з іншими групами і становив $10,03 \pm 1,35$ мМО/мл через 6 місяців після початку терапії. Аналіз змін показав, що саме завдяки м'якій дофамінергічній терапії в пацієнток I та III груп, яким призначався Циклодинон, найкраще відновлювався рівень гонадо-

тропінів. У II групі, пацієнки якої у формі саплементції застосовували препарат магнію, результати були помірними – середній рівень ФСГ із $2,82 \pm 0,34$ зріс до $6,03 \pm 0,64$ мМО/мл, та все ж був клінічно значущим ($p < 0,05$). Водночас середні рівні ЛГ, хоч і відрізнялись суттєво на шостий місяць терапії від базових значень до лікування, були вищими за вихідні значення в усіх трьох групах. Так, у III групі його рівень зріс із $4,02 \pm 0,98$ мМО/мл до початку лікування до $9,7 \pm 0,64$ мМО/мл на шостому місяці терапії, у II групі – відповідно з $3,73 \pm 0,55$ до $6,2 \pm 0,37$ мМО/мл, а в I групі – з $3,09 \pm 0,24$ до $6,8 \pm 0,84$ мМО/мл.

На окрему увагу заслуговує рівень гормону стрес-реалізувальної системи – пролактину. До лікування помірна гіперпролактинемія була виявлена в 15 (44,1%) жінок I групи, 17 (48,6%) – II групи і у 20 (54,1%) – III групи. Середній показник пролактину був помірно підвищений у всіх досліджуваних групах, однак не досягав високого рівня, а знаходився в діапазоні 25–35 нг/мл (в I групі – $37,16 \pm 2,01$ нг/мл, в II групі – $33,25 \pm 2,23$ нг/мл і в III групі – $32,64 \pm 3,47$ нг/мл), що вказує на стресогенний характер його елевачії. Через 6 місяців комбінованого лікування препаратом дофамінергічної дії, магнієм із вітаміном В₆ на тлі психологічного консультування середня концентрація пролактину становила $9,29 \pm 2,83$ нг/мл, тобто була істотно нижчою за показник до лікування – $32,64 \pm 3,4$ нг/мл ($p < 0,05$), а також нижчою за показник у II групі ($19,9 \pm 1,33$ нг/мл) ($p < 0,05$). З огляду на отримані дані, саме методики лікування із використанням Циклодинону сприяли більш суттєвому зниженню рівня пролактину та покращенню гормонального гомеостазу репродуктивної системи.

Слід зазначити, що зниження рівня пролактину нижче за середню межу норми не спостерігалось у жодної жінки, що свідчить про м'який та безпечний характер дії всіх запропонованих схем лікування. Це важливо, адже пролактин є гормоном адаптації і його низькі рівні теж небезпечні для організму.

У чималій кількості жінок було досягнуто клінічно значущого підвищення рівнів естрадіолу та прогестерону після лікування. Слід зазначити, що в пацієнток, у яких відновився МЦ, концентрацію естрадіолу досліджували під час фолікулярної фази МЦ, з 3-го по 7-й дні циклу, а прогестерону – під час лютеїнової фази, з 22-го по 24-й дні.

На тлі комплексного лікування із Циклодиноном та магнієм із вітаміном В₆ спостерігались найвищі середні рівні естрадіолу ($99,8 \pm 8,93$ пг/мл), що значно перевищувало відповідний показник в II групі ($65,15 \pm 4,73$) ($p < 0,05$).

Завдяки відновленню овуляторної функції підвищився рівень прогестерону з найвищим середнім результатом у III групі: він зріс до $15,24 \pm 1,61$ нг/мл через 6 місяців після початку лікування проти $2,4 \pm 0,21$ нг/мл до терапії ($p < 0,05$) (табл. 4).

Після піврічної терапії пацієнткам повторно виконувалось УЗД органів малого таза, яке підтвердило покращення функціонального стану. У всіх групах частка пацієнток із тонким ендометрієм та ановуляторними МЦ значно зменшилась протягом 6 місяців терапії. Наприкінці періоду спостереження в жінок під час сонографічного обстеження здебільшого в одному з яєчників візуалізувалось жовте тіло: у 25 (73,53%) осіб в I групі; у 23 (65,71%) – у II групі, та найкращого резуль-

Таблиця 4. Показники гормонального гомеостазу ($M \pm m$) у жінок досліджуваних груп

Показник	Група	До лікування	Через 6 місяців
ФСГ (мМО/мл)	I (n = 34)	$2,82 \pm 0,34$	$8,82 \pm 0,47^a$
	II (n = 35)	$2,54 \pm 0,23$	$6,03 \pm 0,64^{a,6}$
	III (n = 37)	$2,12 \pm 0,37$	$10,03 \pm 1,35^a$
ЛГ (мМО/мл)	I (n = 34)	$3,09 \pm 0,24$	$6,8 \pm 0,84^a$
	II (n = 35)	$3,73 \pm 0,55$	$6,2 \pm 0,37^a$
	III (n = 37)	$4,02 \pm 0,98$	$9,7 \pm 0,64^{a,6,8}$
Пролактин (нГ/мл)	I (n = 34)	$35,08 \pm 2,01$	$11,7 \pm 2,12^a$
	II (n = 35)	$33,25 \pm 2,23$	$19,9 \pm 1,33^{a,6}$
	III (n = 37)	$32,64 \pm 3,47$	$9,29 \pm 2,83^{a,8}$
Естрадіол (пг/мл)	I (n = 34)	$42,32 \pm 4,23$	$82,52 \pm 9,05^a$
	II (n = 35)	$43,05 \pm 3,16$	$65,15 \pm 4,73^a$
	III (n = 37)	$40,62 \pm 2,44$	$99,8 \pm 8,93^{a,8}$
Прогестерон (нмоль/л)	I (n = 34)	$1,7 \pm 0,06$	$11,65 \pm 1,1^a$
	II (n = 35)	$1,5 \pm 0,45$	$8,9 \pm 0,84^{a,6}$
	III (n = 37)	$1,28 \pm 0,21$	$13,24 \pm 1,61^a$

^a різниця вірогідна щодо показника до лікування в межах групи, $p < 0,05$;

⁶ різниця вірогідна щодо показника в групі I, $p < 0,05$;

⁸ різниця вірогідна щодо показника в групі II, $p < 0,05$.

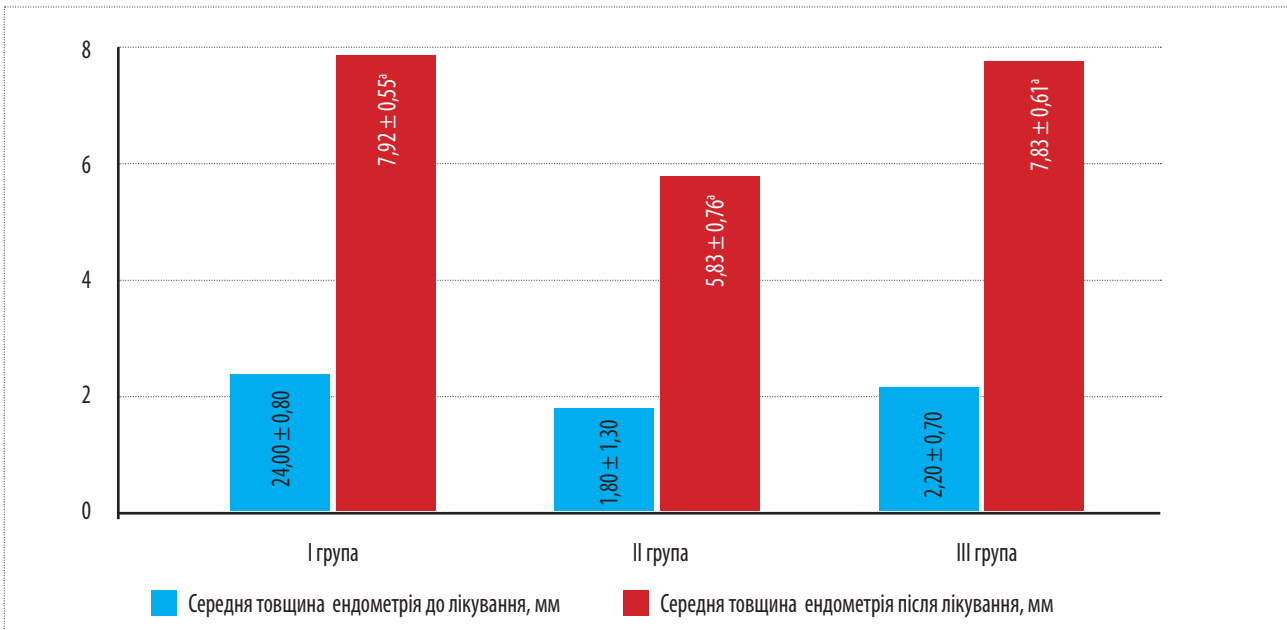


Рисунок 5. Середні показники товщини ендометрія до та після лікування, мм

^a різниця вірогідна щодо показника до лікування в межах групи, $p < 0,05$.

тату було досягнуто в III групі – у 31 (83,78%) пацієнтки.

До лікування середня товщина ендометрія суттєво не різнилась між групами й становила $2,4 \pm 0,8$ мм у I групі, $1,8 \pm 1,3$ мм – у II групі та $2,2 \pm 0,7$ мм – у III групі. Наприкінці лікування середні показники товщини ендометрія у всіх досліджених групах значно перевищували висхідні значення – $7,92 \pm 0,55$, $5,83 \pm 0,76$ та $7,84 \pm 0,61$ мм відповідно в групах (рис. 5). Водночас товщина ендометрія перевищила 7,0 мм у 64,7% осіб I групи, у 57,1% пацієнток групи II та в 70,3% жінок групи III. Зміни товщини ендометрія до й після лікування були статистично значущими в кожній із трьох груп ($p < 0,05$).

Регулярність МЦ в межах 24–38 днів до шостого місяця терапії була досягнута в 30 (81,08%) пацієнток III групи, що значно перевищувало питому вагу таких пацієнток у II групі – лише в 19 (55,88%) осіб ($p < 0,05$). У жінок I групи регулярний двофазний МЦ також здебільшого відновився – у 23 (67,64%) випадках. У решти пацієнток не вдалось досягти клінічного ефекту, тому їм були надані рекомендації щодо подальшої терапії, зокрема гормональної.

Випадків побічної дії, а саме алергічних реакцій, не спостерігалось, що свідчить про безпечність і хорошу переносність запропонованого лікування.

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна зазначити, що призначення стандартизованого екстракту плодів прутняку звичайного (*Vitex agnus castus* BNO 1095) (препарат Циклодинон) на тлі психологічного консультування, і особливо в комбінації з магнієм та вітаміном B₆, у жінок зі стрес-індукованою аменореєю сприяло суттєвому зниженню рівнів ситуативної тривожності вже на третьому місяці терапії, що забезпечило етіопатогенетичний вплив на цей функціональний розлад жіночої репродуктивної системи. Саме на тлі прийому Циклодинону (в I та III групах) стабілізація психоемоційного стану відбувалася швидше з подальшими позитивними змінами до шостого місяця терапії. Це супроводжувалось значним покращенням якості нічного сну вже на третьому місяці лікування стандартизованим екстрактом вітексу священного та подвоєнням середнього

показника його якості за ВАШ ($3,46 \pm 0,87$ до $8,37 \pm 1,13$ бала) через пів року на тлі застосування комбінації препаратів. Отримані дані вказують на доцільність призначення саме тривалої негормональної терапії на тлі психологічного консультування, адже покращення відбувається поступово й упродовж трьохмісячного терміну, а для відновлення менструальної функції потрібен тривалий стабільний стан ланок регуляторних механізмів. Виявлено, що корекція ментального стану, нормалізація нічного сну з повноцінним відпочинком і зниження рівня пролактину на тлі як монотерапії Циклодиноном, так і особливо комплексного лікування в поєднанні з препаратом магнію, сприяли відновленню пульсативної секреції гонадотропінів і поновленню стероїдопродукувальної функції яєчників. Клінічно це проявилось у встановленні регулярного МЦ у 81,08% випадків стресогенної аменореї в жінок на тлі комбінованого лікування і в 67,64% випадків на тлі монотерапії Циклодиноном, що особливо актуально в умовах воєнного конфлікту в Україні.

ВИСНОВКИ

Стабілізація ментального стану та зниження рівня тривожності є ключовими етіотропними заходами, покликаними відновити регулярність МЦ у пацієнток зі стрес-індукованою аменореєю.

Застосування м'якої дофамінергічної підтримки у формі екстракту *Vitex agnus castus* BNO 1095 (препарат Циклодинон) сприяє відновленню гормонального балансу та МЦ у жінок зі стресогенною аменореєю, особливо в поєднанні з препаратом магнію та психологічним консультуванням.

Доведена ефективність та безпечність дає підстави рекомендувати призначення Циклодинону жінкам з аменореєю, спричиненою стресом, як терапії першої лінії з метою відновлення та збереження репродуктивної функції.

Конфлікт інтересів

Дослідження проведено за підтримки фармацевтичної компанії «Біонорика».

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gardani M, Bradford DRR, Russell K, et al. A systematic review and meta-analysis of poor sleep, insomnia symptoms and stress in undergraduate students. *Sleep Med Rev.* 2022 Feb;61:101565. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101565
- Kruk J, Aboul-Enein BH, Bernstein J, Gronostaj M. Psychological Stress and Cellular Aging in Cancer: A Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Nov 13;2019:1270397. DOI: 10.1155/2019/1270397
- Meier JK, Weymar M, Schwabe L. Stress Alters the Neural Context for Building New Memories. *J Cogn Neurosci.* 2020 Dec; 32(12):2226–40. DOI: 10.1162/jocn_a_01613
- McEwen BS, Akil H. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J Neurosci.* 2020 Jan 24;40(1):12–21. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019

- Sophie Gibson ME, Fleming N, Zuijdewijk C, Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Feb 6;12(Suppl 1):18–27. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178
- Saadeldine M, Kapoor E, Shufelt C. Functional Hypothalamic Amenorrhea: Recognition and Management of a Challenging Diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2023 Sep;98(9):1376–85. DOI: 10.1016/j.mayocp.2023.05.027
- Bonazza F, Politi G, Leone D, et al. Psychological factors in functional hypothalamic amenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 27;14:981491. DOI: 10.3389/fendo.2023.981491
- Indirli R, Lanzi V, Mantovani G, et al. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: What the endocrinologist needs to know. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 11;13:946695. DOI: 10.3389/fendo.2022.946695

- Ryterska K, Kordek A, Załęska P. Has Menstruation Disappeared? Functional Hypothalamic Amenorrhea—What Is This Story about? *Nutrients.* 2021 Aug 17;13(8):2827. DOI: 10.3390/nu13082827
- Dietz BM, Hajrahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacol Rev.* 2016 Oct;68(4):1026–73. DOI: 10.1124/pr.115.010843
- Echeverria V, Echeverria F, Barreto GE, et al. Estrogenic Plants: to Prevent Neurodegeneration and Memory Loss and Other Symptoms in Women After Menopause. *Front Pharmacol.* 2021 May 20;12:644103. DOI: 10.3389/fphar.2021.644103
- Hoepner CT, McIntyre RS, Papakostas GI. Impact of Supplementation and Nutritional Interventions on Pathogenic Processes of Mood Disorders: A Review of the Evidence. *Nutrients.* 2021 Feb 26;13(3):767. DOI: 10.3390/nu13030767

13. McCabe D, Lisy K, Lockwood C, Colbeck M. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep*. 2017 Feb;15(2):402–53. DOI: 10.11124/JBISIR-2016-002965
14. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Apr;286(4):F599–605. DOI: 10.1152/ajprenal.00312.2003
15. Moabedi M, Aliakbari M, Erfanian S, Milajerdi A. Magnesium supplementation beneficially affects depression in adults with depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Psychiatry*. 2023 Dec 22;14:1333261. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1333261
16. Pham PC, Pham PM, Pham SV, et al. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Mar;2(2):366–73. DOI: 10.2215/CJN.02960906
17. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018 Jan 13;5(1):e000668. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000668
18. Macian N, Dualé C, Voute M, et al. Short-Term Magnesium Therapy Alleviates Moderate Stress in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Nutrients*. 2022 May 17;14(10):2088. DOI: 10.3390/nu14102088
19. Botturi A, Ciappolino V, Delvecchio G, et al. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Jun 3;12(6):1661. DOI: 10.3390/nu12061661
20. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, et al. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients*. 2020 Nov 28;12(12):3672. DOI: 10.3390/nu12123672
21. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, 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*. 2018 Dec 18;13(12):e0208454. DOI: 10.1371/journal.pone.0208454
22. Afsharfar M, Shahraki M, Shakiba M, et al. The effects of magnesium supplementation on serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and depression status in patients with depression. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Apr;42:381–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.12.022
23. Noah L, Dye L, Bois De Fer B, 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 Health*. 2021 Dec;37(5):1000–9. DOI: 10.1002/smi.3051. Epub 2021 May 6
24. Askari M, Mozaffari H, Jafari A, et al. The effects of magnesium supplementation on obesity measures in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(17):2921–37. DOI: 10.1080/10408398.2020.1790498
25. Chan V, Lo K. Efficacy of dietary supplements on improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2022 Apr;98(1158):285–93. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139319
26. Mah J, Pitre T. Oral magnesium supplementation for insomnia in older adults: a Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2021 Apr 17;21(1):125. DOI: 10.1186/s12906-021-03297-z
27. Farsinejad-Marj M, Azadbakht L, Mardanian F, et al. Clinical and Metabolic Responses to Magnesium Supplementation in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Aug;196(2):349–58. DOI: 10.1007/s12011-019-01923-z
28. Veronese N, Demurtas J, Pesolillo G, et al. Magnesium and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational and intervention studies. *Eur J Nutr*. 2020 Feb;59(1):263–72. DOI: 10.1007/s00394-019-01905-w
29. Ban Y, Xia T, Jing R, et al. Vitex Diterpenoids: Structural Diversity and Pharmacological Activity. *Curr Pharm Des*. 2020;26(1):138–59. DOI: 10.2174/1381612825666191216151703
30. Puglia LT, Lowry J, Tamagno G. Vitex agnus castus effects on hyperprolactinaemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 21;14:1269781. DOI: 10.3389/fendo.2023.1269781
31. Naber KG, Apolikhin O, Kozlov V, Kennedy DW. Review of the Phytoneering Research & Experience Summit (PRES) 2019 “building bridges between nature’s healing potential and evidence-based medicine – 20 years of phytoneering”. *Clin Phytoscience* 2020 Feb 17;6(1). DOI: 10.1186/s40816-020-0155-6
32. Ooi SL, Watts S, McClean R, Pak SC. Vitex Agnus-castus for the treatment of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Health Woman*. 2021 May 3;3:21–33. DOI: 10.30841/2708-8731.3.2021.234230
33. Jang SH, Kim DI, Choi MS. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Jan 10;14(1):11. DOI: 10.1186/1472-6882-14-11
34. Sepede G, Brunetti M, Di Giannantonio M. Comorbid Premenstrual Dysphoric Disorder in Women with Bipolar Disorder: Management Challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Feb 16:415–26. DOI: 10.2147/ndt.s202881
35. Sundström-Poromaa I, Comasco E. New Pharmacological Approaches to the Management of Premenstrual Dysphoric Disorder. *CNS Drugs* 2023 May 12;37(5):371–9. DOI: 10.1007/s40263-023-01004-9
36. De Franciscis P, Grauso F, Luisi A, et al. Adding Agnus Castus and Magnolia to Soy Isoflavones Relieves Sleep Disturbances Besides Postmenopausal Vasomotor Symptoms-Long Term Safety and Effectiveness. *Nutrients*. 2017 Feb 13;9(2):129. DOI: 10.3390/nu9020129
37. Zeidabadi A, Emamghoreishi M, Tayebi N, Akbarzadeh M. Effect of Vitex Agnus-Castus extract on hot flushes, night sweats, sleep disorders and some other symptoms in postmenopausal women: a clinical trial study. *Aust J Herb Naturop Med*. 2022 Dec;34(4). DOI: 10.33235/ajhnm.34.4.148-154
38. Farzaei M, Niroumand M, Heydarpour F. Pharmacological and therapeutic effects of Vitex agnus-castus L.: A review. *Pharmacogn Rev*. 2018;12(23):103. DOI: 10.4103/phrev.phrev_22_17
39. Duquenne P, Samieri C, Chambaron S, et al. Chronic insomnia, high trait anxiety and their comorbidity as risk factors for incident type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2024 May 24;14(1):11927. DOI: 10.1038/s41598-024-62675-y
40. Zsido AN, Teleki SA, Csokasi K, et al. Development of the short version of the spielberger state-trait anxiety inventory. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113223. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113223
41. Alqurashi YD, Dawidziuk A, Alqarni A, et al. A visual analog scale for the assessment of mild sleepiness in patients with obstructive sleep apnea and healthy participants. *Ann Thorac Med*. 2021 Apr-Jun;16(2):141–7. DOI: 10.4103/atm.ATM_437_20
42. Fabbri M, Beracci A, Martoni M, et al. Measuring Subjective Sleep Quality: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 26;18(3):1082. DOI: 10.3390/ijerph18031082

СТРЕС-ІНДУКОВАНА АМЕНОРЕЯ – МОЖЛИВОСТІ НЕГОРМОНАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професорка, чл.-кор. НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»; головна наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Н.В. Косей, д. мед. н., професорка, завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», головна наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ

В.М. Якимець, д. мед. н., заступник директора з науково-організаційної та методичної роботи ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

К.Д. Плаксієва, к. мед. н., старша наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

С.І. Регеда, к. мед. н., старша наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»; завідувачка гінекологічного відділення ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

А.Ю. Пилипенко, аспірантка відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ

Обґрунтування. Порухення менструального циклу (МЦ), пов'язані з дією стресу, є поширеними розладами в жінок репродуктивного віку в умовах воєнного стану, і серед них особливе місце посідає, зокрема, функціональна гіпоталамічна аменорея. Стрес-індукована аменорея не лише спричиняє зниження фертильності та якості життя жінок, але й небезпечна в перспективі з огляду на споріднені розлади загального здоров'я жіночої популяції України. У літературі є дані про можливість етіотропного лікування цих порушень у формі психологічного консультування з додатковою саплементацією, що спонукало нас до пошуку більш ефективних варіантів негормональної корекції стресогенної аменореї.

Мета дослідження: оптимізація лікування стрес-індукованої аменореї шляхом застосування медикаментозної негормональної терапії з фітопрепаратами в складі на тлі психологічного консультування.

Матеріали та методи. Обстежено 106 жінок репродуктивного віку зі стрес-індукованою аменореєю, яким проводилось психологічне консультування та медикаментозна терапія. Методом рандомізації пацієнток було розподілено на три групи: 34 пацієнткам I групи призначався екстракт *Vitex agnus castus* BNO 1095, 35 жінкам II групи – препарат, що містить магнію цитрат та вітамін B₆, і 37 особам III групи – комбінація обох препаратів протягом 6 місяців.

Результати. Через пів року МЦ відновився у 22 (64,71%) жінок, які отримували *Vitex agnus castus*, у 19 (55,88%) пацієнток, які приймали магнію цитрат, та в 30 (81,08%) пацієнток, які отримували комбіноване лікування. Це супроводжувалось нормалізацією показників гонадотропної функції гіпофіза, стероїдопродукувальної функції яєчників і товщини ендометрія, за даними ультрасонографії.

Висновки. Стабілізація ментального стану та зниження рівня тривожності є ключовим етіотропним заходом і важливою умовою для відновлення регулярності МЦ у пацієнток зі стрес-індукованою аменореєю. Застосування м'якої дофамінергічної підтримки у формі стандартизованого екстракту *Vitex agnus castus* BNO 1095 (Циклодинон) сприяє відновленню гормонального балансу та МЦ у жінок зі стрес-індукованою аменореєю, особливо в поєднанні з препаратом магнію та психологічним консультуванням. Отримані дані дають підстави рекомендувати цей комплекс жінкам з аменореєю, спричиненою стресом, як терапію першої лінії з метою збереження та відновлення репродуктивної функції, що особливо актуально в умовах воєнного конфлікту в Україні.

Ключові слова: аменорея, функціональна гіпоталамічна аменорея, стрес, тривога, фітотерапія, *Vitex agnus castus*.

STRESS-INDUCED AMENORRHEA – POSSIBILITIES FOR NON-HORMONAL CORRECTION

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, deputy director for scientific work, head of the Department of Endocrine Gynecology, SI «All-Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAS of Ukraine», chief researcher, Reproductive Health Department, SSI «Center of Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine», Kyiv

N.V. Kosei, MD, professor, chief researcher, Department of Endocrine Gynecology, SI «All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAS of Ukraine», head of the Reproductive Health Department, SSI «Center of Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine», Kyiv

V.M. Yakimets, MD, deputy director for scientific, organizational and methodological work, SSI «Center of Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine», Kyiv

S.I. Regeda, PhD, senior researcher, Department of Endocrine Gynecology, SI «All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAS of Ukraine», head of the Gynecology Department, SSI «Center of Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine», Kyiv

K.D. Plaksiieva, PhD, senior researcher, Department of Reproductive Health, SSI «Center of Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine», Kyiv

A.Y. Pylypenko, graduate student, Endocrine Gynecology Department, SI «All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAS of Ukraine», Kyiv

Background. Menstrual cycle disorders associated with stress, particularly functional hypothalamic amenorrhea, are a common condition among women of reproductive age in the context of martial law. Stress-induced amenorrhea not only causes reduced fertility and quality of life for women but also poses a future risk due to related general health disorders among the female population of Ukraine. There are reports in the literature about the effectiveness of etiological treatment for these disorders in the form of psychological counseling with additional supplementation, which prompted us to explore the possibilities of non-hormonal correction of stress-induced amenorrhea.

Objective of the study: to optimize the treatment of stress-induced amenorrhea by non-hormonal medication therapy combined with phytotherapy alongside psychological counseling.

Materials and methods. A total of 106 women of reproductive age with stress-induced amenorrhea were examined, receiving psychological counseling and medication therapy. The patients were randomized into three groups: 34 patients received *Vitex agnus castus* extract BNO 1095, 35 women were prescribed a preparation containing magnesium citrate and vitamin B₆, and 37 participants received a combination of both treatments for six months.

Results. After six months menstrual cycles were restored in 22 (64.71%) women who received *Vitex agnus castus*, in 19 (55.88%) patients who received magnesium citrate, and in 29 (78.4%) patients who received combined treatment. This was accompanied by the normalization of gonadotropic function of the pituitary gland, steroidogenic function of the ovaries, and endometrial thickness.

Conclusions. Stabilization of the mental state and reduction of anxiety levels are key etiological interventions and essential conditions for restoring menstrual cycle regularity in patients with stress-induced amenorrhea. The mild dopaminergic support in the form of standardized *Vitex agnus castus* extract BNO 1095 (Cyclodynon) helps to restore hormonal balance and the menstrual cycle in women with stress-induced amenorrhea, especially when combined with magnesium supplements and psychological counseling. The obtained data allow to recommend this treatment regimen as first-line therapy for women with stress-induced amenorrhea to preserve and restore reproductive function that is especially relevant in the conditions of the military conflict in Ukraine.

Keywords: amenorrhea, functional hypothalamic amenorrhea, stress, anxiety, phytotherapy, *Vitex agnus castus*.