

КОРЕКЦІЯ ВМІСТУ ПРОЛАКТИНУ У ВІДНОВЛЕННІ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ В ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ

ВСТУП

Ожиріння є поширеною проблемою серед жінок репродуктивного віку [25]. За даними ВООЗ, 60% жінок у розвинених країнах мають зайву вагу, 30% з них – ожиріння, а близько 6% – морбідне ожиріння [1].

У сучасній літературі обговорюється питання гіперпролактинемії, яка призводить до гіпогонадізму [2], що зі свого боку є чинником порушення ліпідного спектра й розвитку ожиріння [18, 22, 23].

За даними J. Pereira-Lima та співавт., надлишкову масу тіла мають 65% жінок із гіперпролактинемією різного ґенезу [4]. С.М. dos Santos Silva і співавт. виявили, що 27% жінок із гіперпролактинемією страждають від ожиріння, а 45% жінок із гіперпролактинемією мають надмірну вагу [3].

Оптимальна індивідуальна концентрація циркулювального пролактину невідома, і визнано, що в жінок можуть бути клінічні ознаки, пов'язані з гіперпролактинемією, навіть якщо рівень пролактину нижче від граничної межі референтних значень [5].

Багато функцій пролактину можна об'єднати в загальне завдання адаптації жінки до вагітності та лактації, але це може спричинити дезадаптацію поза вагітністю. У жировій тканині пролактин стимулює адипогенез і диференціювання адипоцитів, а також регулює секрецію адипокінів, включно зі стимуляцією лептину та інгібуванням адипонектину. У підшлунковій залозі він підвищує експресію інсуліну [6]. При вагітності це спрацьовує як адаптивний механізм: резистентність до інсуліну розвивається, щоби спрямовувати глюкозу у фетальний/плацентарний компартмент і щоби материнські тканини продовжували отримувати необхідні поживні речовини. Це доповнюється дією пролактину на ЦНС – посилюється апетит і в такий спосіб потенційно регулюється гомеостаз глюкози. Проллактин також зумовлює функціональну резистентність до лептину, що сприяє збільшенню споживання їжі [6].

Епідеміологічних досліджень щодо поширеності метаболічного синдрому (МС) у пацієнток із гіперпролактинемією немає. Однак існують дані клінічних та експериментальних досліджень, що вказують на роль гіперпролактинемії в розвитку МС, а також на метаболічні переваги лікування гіперпролактинемії [7].

Основними препаратами для корекції патологічної гіперпролактинемії є агоністи

дофамінових рецепторів (бромокриптин, хінаголід, каберголін), ефективність яких на сьогодні добре вивчена [8]. Водночас застосування цих препаратів часто супроводжується низкою побічних ефектів, що слугує причиною відмови від лікування [9].

Дані літератури свідчать, що при фітотерапії побічні реакції трапляються значно рідше, ніж при застосуванні синтетичних препаратів, що пояснює досить широке їх використання в різних галузях медицини [10–12]. У деяких контрольованих дослідженнях показана клінічна ефективність фітопрепарату на основі спеціального екстракту плодів прутняка звичайного (*Vitex Agnus Castus*) BNO 1095 (активна субстанція препарату Циклодинон®), стандартизованого за вмістом циклічних дитерпенів, у жінок із гіперпролактинемією непухлинного ґенезу, передменструальним синдромом і мастопатією [8, 9, 13], проте відомостей про застосування його в пацієнток із порушенням менструальної функції та гіперпролактинемією на тлі ожиріння та МС недостатньо.

Згідно з результатами дослідження, виконаного фахівцями провідної лабораторії ендокринних і метаболічних захворювань Департаменту ендокринних і метаболічних захворювань Міністерства охорони здоров'я Китаю (Шанхай, КНР), пролактин може бути медіатором у патогенезі порушення метаболізму глюкози та розладу харчової поведінки [2]. Крім того, велике значення має факт, що жирові тканини можуть бути джерелом екстрагіпофізарної продукції пролактину. Отримані дані зумовлюють потребу подальшого вивчення патогенетичних взаємовпливів для визначення основного механізму [2].

З огляду на це досить актуальним є пошук альтернативних підходів до корекції порушень менструального циклу (МЦ) та гіперпролактинемії в пацієнток репродуктивного віку з ожирінням і МС. Один із таких підходів – використання препаратів рослинного походження, які за своєю дією схожі на гормональні засоби, але не мають їхніх побічних ефектів [8, 13]. Такі властивості притаманні монокомпонентному препарату спеціального екстракту прутняка звичайного BNO 1095 Циклодинон (виробництва компанії «Біонорика СЕ», Німеччина). Активні компоненти Циклодинону (біциклічні дитерпени) чинять допаміноподібну дію на аденогіпофіз, сприяють відновленню гомеостазу статевих гормонів, включаючись у регуляторну вісь гіпоталамус – гіпофіз – яєчники,



Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ ORCID: 0000-0002-5498-4143

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ ORCID: 0000-0003-3085-3285

С.І. РЕГЕДА

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка гінекологічного відділення ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ ORCID: 0000-0002-4960-7175

М.І. ГЛАМАЗДА

аспірант очної форми навчання ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ ORCID: 0000-0002-3653-4659

І.М. ШАКАЛО

к. біол. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ ORCID: 0000-0002-6340-5668

Контакти:

Татарчук Тетяна Теофанівна
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483-80-87;
+38 (044) 272-10-72
Email: prof.tatarchuk@gmail.com

що сприяє підвищенню секреції прогестерону в другій фазі МЦ, ліквідації відносного естрогенного домінування та зниженню рівня пролактину.

Мета дослідження: оцінити клінічні ефекти препарату стандартизованого екстракту плодів вітексу священного (Циклодинону) на гормональний і метаболічний статус у жінок із порушенням МЦ та ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом 2020–2021 рр. було проведено відкрите порівняльне дослідження за участю 60 жінок раннього/активного репродуктивного віку (від 19 до 35 років) з ожирінням та порушенням МЦ. Усі пацієнтки мали лабораторно підтверджену інсулінорезистентність (ІР) та близький до верхньої межі референтних значень або неістотно підвищений рівень пролактину.

Обстеження та ведення жінок здійснювали в амбулаторних умовах клінік ДНУ «ЦІМТ НАН України» і ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Усі пацієнтки підписали інформаційну згоду на участь у дослідженні й застосування бар'єрної контрацепції протягом усього часу спостереження.

Середній вік жінок становив $31,2 \pm 4,9$ року. Пацієнток із синдромом полікістозних яєчників, гіперпролактинемією пухлинного походження до дослідження не включали.

Усі пацієнтки були порівнянні за терміном тривалості основного захворювання. Із застосуванням таблиці випадкових чисел жінок було рандомізовано на 2 групи:

- основну групу становили 30 жінок, які на тлі рекомендацій щодо модифікації способу життя застосовували у вигляді терапії негормональний монокомпонентний препарат Циклодинон по 1 таблетці один раз на день протягом 6 місяців спостереження;
- 30 пацієнток групи контролю отримали аналогічні рекомендації з модифікації способу життя, які включали поради щодо нормалізації режиму праці й відпочинку, раціонального харчування (корекція калоражу раціону та розподіл калорій залежно від часу приймання їжі, збагачення раціону овочами й обмеження споживання продуктів із високим глікемічним індексом).

На первинному етапі роботи жінок обстежено на наявність МС. Діагноз МС встановлювали відповідно до найпоширеніших критеріїв МС згідно з III Звітом Національної освітньої програми США з холестерину від експертної групи з лікування дорослих (National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III), який був оновлений Американською кардіологічною асоціацією та Національним інститутом серця, легенів і крові у 2005 р. (табл. 1). Згідно з цими рекомендаціями діагноз МС може бути виставлений за наявності будь-яких трьох або більше з наведених критеріїв [14].

Наявність ІР визначали за показником індексу НОМА.

Антропометричні вимірювання проводили в легкому одязі, без взуття, відповідно до протоколу збору даних ВООЗ [14]. На основі отриманих антропометричних показників обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) – співвідношення маси тіла (у кілограмах) і довжини тіла (в метрах), зведеної до квадрата. Ожиріння визначали як $ІМТ \geq 30$ кг/м²,

Таблиця 1. Критерії діагностики МС (2009) [14]

Критерії	Порогові значення показників
Збільшена окружність талії	≥ 88 см (для жінок європейської популяції)
Підвищений рівень тригліцеридів або гіполіпідемічна терапія	≥ 150 мг/100 мл (1,7 ммоль/л)
Зниження концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності або гіполіпідемічна терапія	40 мг/100 мл (1,0 ммоль/л) у чоловіків; < 50 мг/100 мл (1,3 ммоль/л) у жінок
Підвищений артеріальний тиск або гіпотензивна терапія артеріальної гіпертензії	Систолічний ≥ 130 і/або діастолічний ≥ 85 мм рт. ст.
Підвищений рівень глюкози натще або гіпоглікемічна терапія	$\geq 5,6$ ммоль/л

надлишкову масу тіла – як $ІМТ \geq 25$ до 29,9 кг/м². Коефіцієнт співвідношення окружності талії/стегон (СОТС) понад 0,85 у жінок вважали за абдомінальне ожиріння, згідно з рекомендаціями ВООЗ.

Вміст жирової тканини (ВЖТ) визначали за допомогою методу біоімпедансного аналізу, згідно з яким показник відсотка вісцерального жиру 9% розглядається як верхня межа норми. Вимірювання проводили за допомогою ваг Tanita-TBF-543 із точністю виміру вмісту жиру 0,1%.

Вимірювання артеріального тиску виконували двічі в положенні сидячи. Дослідження проводили після щонайменше 10 хв перебування в стані спокою, також пацієнтки не вживали каву й не курили. Для вимірювання використовували манжетку стандартного розміру.

Дослідження рівня глюкози натще проводили спектрофотометричним методом з аналітичною чутливістю 0,2–116,6 ммоль/л. Концентрацію тригліцеридів і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали спектрофотометричним методом з аналітичною чутливістю 0–12,43 і 0,1–5,96 ммоль/л відповідно.

Оцінювання метаболічного статусу (показників індексу НОМА і СОТС) здійснювали наприкінці третього та шостого місяців лікування.

Усі учасниці дослідження надали інформацію про характеристики їхнього природного МЦ протягом останнього року. Для оцінювання стану репродуктивної системи проводили гінекологічне обстеження, а також УЗД органів малого таза. Тривалість МЦ і особливості менструальних кровотеч аналізували за допомогою бланків, які пацієнтки заповнювали самостійно та приносили на візит. Наявність сонографічних ознак овуляції визначали під час індивідуально спланованих візитів за допомогою трансвагінального УЗД у першій половині МЦ упродовж п'ятого місяця лікування; при візуалізації домінантного фолікула призначали повторний візит для підтвердження овуляції. Для підтвердження овуляції визначали рівень прогестерону крові. У діагностиці розладів репродуктивного здоров'я використовували також визначення рівнів естрадіолу, фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та пролактину.

Рівень фізичної активності й харчового раціону аналізували за відповідними опитувальниками [15].

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартного пакета Microsoft Excel. Для порівняння середніх значень величин у двох незалежних

вибірках використовували параметричний критерій Стюдента. Для статистичної обробки різниці між якісними ознаками серед двох вибірок послуговувалися критерієм Фішера. Як вірогідно значущі розглядали відмінності за рівня достовірності $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час проведеного дослідження було виявлено, що у пацієнок спостережуваних груп частота неускладненого МС (три та більше діагностичних критеріїв [3]) становила 18,33%, частота МС з ускладненнями – 5% (3 жінки). Наявність двох компонентів МС зареєстрована у 28,33% (17) жінок, а одного – у 48,33% (табл. 2).

Особливу увагу сьогодні приділяють поширеності окремих компонентів МС як маркерів подальшого розвитку синдрому. Адже виявлення окремих компонентів МС ще в ранньому періоді може бути виправданим профілактичним заходом, що також підтверджується результатами попередньо проведених нашого, вітчизняних і закордонних досліджень. Саме своєчасне запобігання розвитку компонентів МС дасть змогу зберегти подальше репродуктивне здоров'я жінок з ожирінням.

На момент включення до дослідження порушення МЦ, а саме збільшення його тривалості, виявлено у 100% пацієнок. Так, середня тривалість МЦ в основній групі

становила $68,6 \pm 7,3$ дня, у групі контролю – $69,8 \pm 7,8$ дня (рис. 1). На момент включення до дослідження в жодній з пацієнок обох груп не було зафіксовано ознак овуляції за даними УЗД. Згідно з отриманими даними, в основній групі зареєстровано статистично значуще скорочення тривалості МЦ вже на третьому місяці спостереження – $47,3 \pm 3,2$ проти $68,6 \pm 7,3$ дня до лікування ($p < 0,05$). Наприкінці шостого місяця терапії середня тривалість МЦ в основній групі становила $35,6 \pm 2,4$ дня ($p < 0,05$). Також середня тривалість МЦ в основній групі вірогідно відрізнялася від групи контролю: відповідно $47,3 \pm 3,2$ проти $59,1 \pm 2,7$ дня через 3 місяці спостереження і $35,6 \pm 2,4$ проти $56,8 \pm 3,5$ дня наприкінці шостого місяця (рис. 1).

Отже, МЦ нормалізувався у 26 (86,67%) пацієнок основної групи та становив наприкінці лікування 28–37 днів, на відміну від групи контролю, де нормалізацію МЦ було виявлено лише в 19 (66,3%) осіб ($p < 0,05$). У значної частини пацієнок основної групи наприкінці шестимісячного періоду спостереження нормалізувалася тривалість кров'яних виділень, яка становила $5,8 \pm 1,4$ дня, на відміну від контрольної групи, де цей показник сягав $7,7 \pm 1,7$ дня (рис. 2).

Під час проведення УЗД наприкінці дослідження були виявлені достовірні ознаки овуляції у 24 жінок (80,0%) основної групи й лише в 9 (30,0%) учасниць групи контролю ($p < 0,05$).

На нормалізацію МЦ також вказували рівні гормонів. Так, на початку дослідження концентрація пролактину в пацієнок перевищувала нормальні показники в середньому на 20%, вірогідної різниці між групами виявлено не було (табл. 3). Після проведеного 6-місячного дослідження концентрація пролактину в основній групі не перевищувала фізіологічних норм у 26 жінок, що становило 86,67%, на відміну від контрольної групи, де нормалізація його рівня спостерігалася лише у 12 осіб (40,0%), $p < 0,05$. Також

Таблиця 2. Поширеність МС та його окремих компонентів у пацієнок досліджуваних груп, абс. ч. (%)

Показник	Основна група (n = 30)	Група контролю (n = 30)
Неускладнений МС	5 (16,67)	6 (20,0)
Ускладнений МС	2 (6,67)	1 (3,33)
2 компоненти МС	9 (30,0)	8 (26,67)
1 компонент МС	14 (46,67)	15 (50,0)

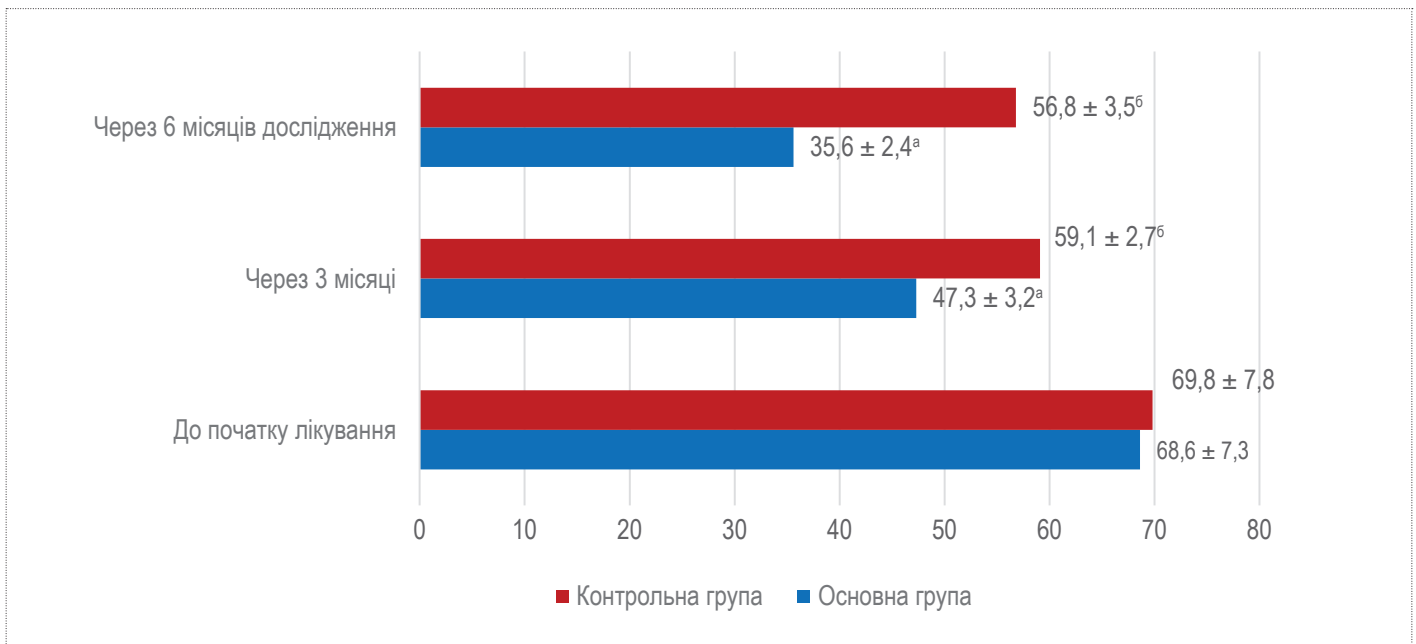


Рисунок 1. Динаміка середньої тривалості МЦ у жінок досліджуваних груп, дні

^a різниця вірогідна відносно показника до лікування в межах груп ($p < 0,05$)

^b різниця вірогідна відносно показника основної групи ($p < 0,05$)

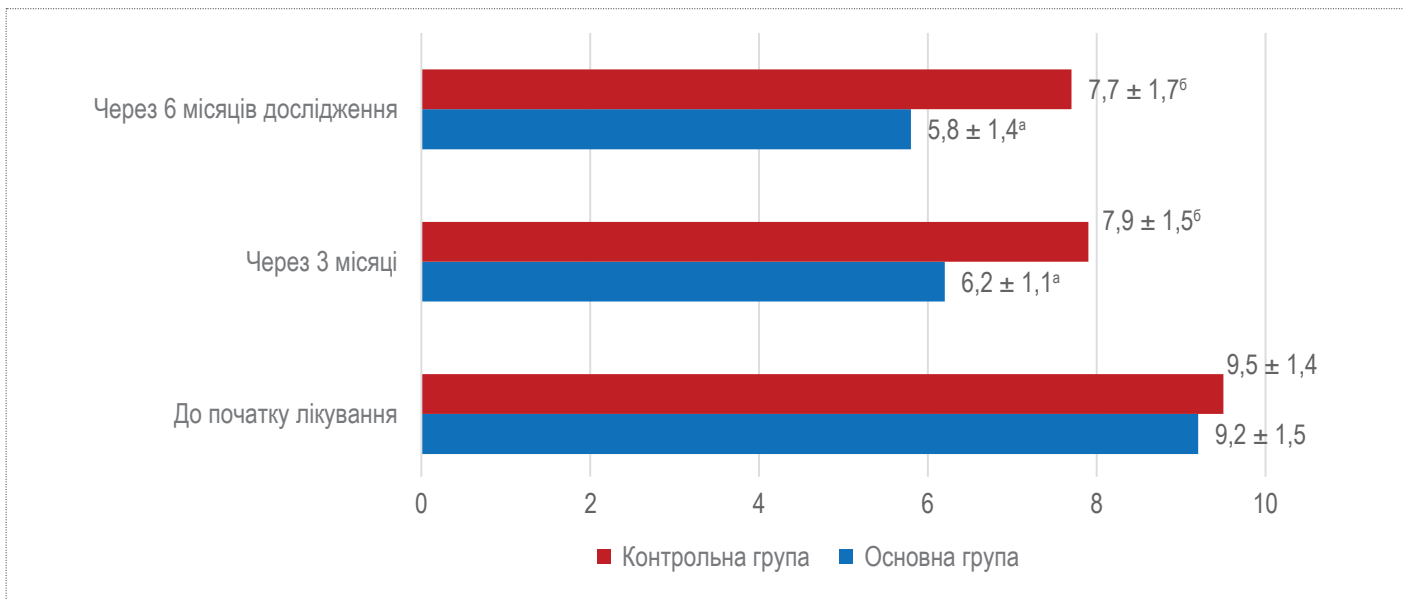


Рисунок 2. Динаміка середньої тривалості менструальної кровотечі в жінок досліджуваних груп, дні

^a різниця вірогідна відносно показника до лікування в межах груп ($p < 0,05$)

^b різниця вірогідна відносно показника основної групи ($p < 0,05$)

Таблиця 3. Показники гормонального статусу в пацієнток досліджуваних груп

Показник	Основна група		Контрольна група	
	до лікування	через 6 міс	до лікування	через 6 міс
Пролактин, нг/мл	29,7 ± 1,1	15,3 ± 0,9*	27,8 ± 1,3	23,7 ± 0,9
Естрадіол, пг/мл	43,3 ± 4,6	83,1 ± 6,6*	46,7 ± 7,4	64,7 ± 7,1
ФСГ, Од/л	4,3 ± 1,4	9,7 ± 2,1*	4,1 ± 2,2	6,4 ± 2,9
Прогестерон, нг/мл	2,4 ± 1,2	10,4 ± 3,4	2,7 ± 1,4	5,4 ± 2,0

* різниця вірогідна відносно показника до лікування в межах груп ($p < 0,05$)

Таблиця 4. Середні показники ІМТ та питомої ваги ВЖТ залежно від ІМТ в обстежених жінок до та після лікування

Групи	Період спостереження	
	до лікування	через 6 міс
Середній показник ІМТ, кг/м ²		
Основна	33,6 ± 3,6	29,3 ± 2,9
Контрольна	34,8 ± 3,0	32,9 ± 3,1
Середній показник питомої ваги ВЖТ, %		
Основна	28,2 ± 2,7	24,1 ± 2,8
Контрольна	28,9 ± 3,4	25,3 ± 2,3

Примітка: в усіх випадках $p > 0,05$

відбулася нормалізація рівня естрадіолу у 24 (80%) пацієнток основної групи проти 12 (40%) жінок групи контролю, $p < 0,05$.

Середній показник ІМТ всіх обстежених жінок на початку дослідження становив $34,2 \pm 4,8$ кг/м² (табл. 4), відсоток вісцерального жиру – $28,05 \pm 2,6$ (табл. 4), показник СОТС – $0,95 \pm 0,03$ (рис. 3), тобто вище за 0,85 і, згідно з визначенням ВООЗ, свідчить про наявність

абдомінального ожиріння, що є істотним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Як видно з представлених даних (рис. 3), динаміка зменшення ІМТ та СОТС у пацієнток досліджуваних груп була порівнянною й вірогідно не різнилася. Відсоток вмісту вісцерального жиру через 6 місяців також вірогідно не відрізнявся, хоча була тенденція до більш значного зниження в основній групі.

Поряд зі зниженням показників ІМТ і СОТС у пацієнток основної групи також спостерігалось достовірне зниження індексу НОМА, що є маркером наявності ІР, на відміну від групи контролю, де середні показники індексу НОМА не продемонстрували вірогідно значущих змін (табл. 5).

Під час дослідження на тлі застосування негормонального препарату Циклодинон у жінок відбулося зниження середніх рівнів пролактину та показника індексу НОМА. Відповідно значне зниження ІР спостерігалось на тлі нормалізації рівня пролактину та менш виразних змін маси й композиції тіла, що збігається з даними попередніх випробувань.

У процесі дослідження виявлено позитивний вплив Циклодинону поряд із модифікацією способу життя також і на метаболічні параметри у пацієнток з ожирінням. Так, у пацієнток основної групи спостерігалось зниження рівнів холестерину (ХС) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у сироватці крові, а ЛПВЩ підвищилися через 6 місяців після комплексного лікування з включенням Циклодинону: ХС (ммоль/л) – із $6,3 \pm 0,6$ до $4,4 \pm 0,5$ після 6 місяців терапії, ЛПНЩ (ммоль/л) – із $3,6 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,4$, ЛПВЩ (ммоль/л) – з $1,1 \pm 0,06$ до $1,4 \pm 0,08$ відповідно; $p < 0,05$. На відміну від пацієнток групи контролю, де відбулися незначні зміни цих показників: відповідно

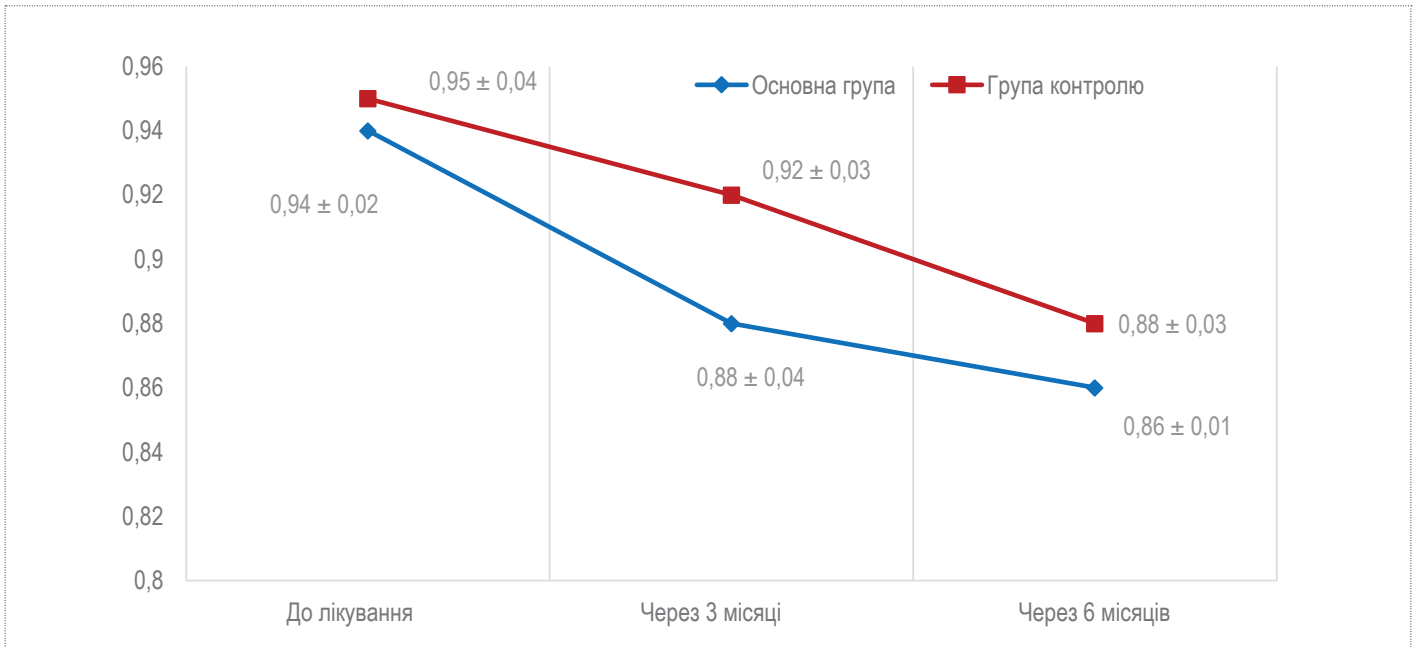


Рисунок 3. Динаміка COTC у жінок досліджуваних груп

Таблиця 5. Динаміка середнього значення індексу НОМА у жінок досліджуваних груп

Групи	Період спостереження		
	до лікування	через 3 міс	через 6 міс
Основна	3,62 ± 0,13	3,1 ± 0,16	2,7 ± 0,17
Контрольна	3,57 ± 0,18	2,37 ± 0,2	2,49 ± 0,15*

* різниця вірогідна відносно групи контролю (p < 0,05)

ХС (ммоль/л) – із 6,8 ± 0,7 до 5,4 ± 0,4 після 6 місяців терапії, ЛПНЩ (ммоль/л) – із 3,7 ± 0,4 до 3,1 ± 0,3, ЛПВЩ (ммоль/л) – з 1,0 ± 0,09 до 1,2 ± 0,06. Достовірне зниження загального ХС та ЛПНЩ і підвищення рівнів ЛПВЩ у пацієток основної групи, ймовірно, було пов'язане з позитивним зв'язком між змінами рівня пролактину, що відбувалися на тлі застосування Циклодинону. Щодо середніх показників артеріального тиску у пацієток обох досліджуваних груп виявлено позитивну динаміку, яка була зівставною та вірогідно не різнилася.

Отримані дані свідчать про позитивний вплив запропонованого лікування на метаболічні показники, але для вірогідного підтвердження цього взємозв'язку потрібно провести більш тривалі дослідження.

Під час виконання дослідження всі пацієтки основної групи зауважували високу переносність препарату Циклодинон. Побічні ефекти не були зафіксовані в жодному випадку періоду спостереження.

ВИСНОВКИ

На підставі отриманих результатів можна дійти таких висновків:

1. Фітопрепарат спеціального екстракту *Vitex Agnus Castus* BNO 1095 Циклодинон у комплексі з рекомендаціями щодо корекції способу життя і дієтотерапією ефективний для лікування порушень МЦ та метаболічних розладів у жінок з ожирінням і МС.

2. Нормалізацію МЦ, зниження рівня пролактину та ІР у пацієток, які отримували Циклодинон протягом 6 місяців, спостерігали достовірно частіше порівняно з жінками, які лише виконували рекомендації з модифікації способу життя, незважаючи на їхній суттєвий ефект.

3. Добра переносність, відсутність побічних ефектів і достатня ефективність Циклодинону дозволяють рекомендувати його як препарат вибору для пацієток із рівнем пролактину близько верхньої межі референтних значень чи його незначним підвищенням, а також для жінок із непереносністю синтетичних агоністів допаміну.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dağ, Z.Ö., Dilbaz, B. "Impact of obesity on infertility in women." J Turk Ger Gynecol Assoc 16.2 (2015): 1.
2. Wang, T., et al. "Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation." Diabetes Care 36.7 (2013): 1974–80.
3. dos Santos Silva, C.M., et al. "BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists." Obesity (Silver Spring) 19 (2011): 800–5.
4. Pereira-Lima, J., et al. "Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia." Res J Endocrin Metab (2013): 1–2. DOI: 10.7243/2053-3640-1-2
5. Andersen, M., Glintborg, D. "Metabolic Syndrome in Hyperprolactinemia." Front Horm Res 49 (2018): 29–47. DOI: 10.1159/000486000
6. Grattan, D.R. "60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis." J Endocrinol 2 (2015): T101–22.
7. Bernabeu, I., Casanueva, F.F. "Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment?" Endocrine 44.2 (2013): 273–4. DOI: 10.1007/s12020-013-9914-1
8. Тронько, М.Д. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією (2016) / М.Д. Тронько, Ю.Г. Антипкін, В.В. Камінський [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 4 (30). – С. 8–17.
9. Tronko, M.D., Antypkin, Y.H., Kaminskyi, V.V., et al. "National Consensus on the Management of Patients with Hyperprolactinemia (2016)." Reproductive Endocrinology 4.30 (2016): 8–17. DOI: 10.18370/2309-4117.2016.30.8-18
10. Arif, A.F. "Non Hormonal Management of Menstrual Cycle Irregularities." J Gynecol Women's Health 11.4 (2018): 555818. DOI: 10.19080/JGWH.2018.11.555818
11. Alberti, K., Eckel, R.H., Grundy, S.M., et al. "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity." Circulation 120.16 (2009): 1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
12. Centers for Disease Control and Prevention. "US Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010." MMWR Recomm Rep 59.4 (2010): 1–86.
13. Webster, D.E., He, Y., Chen, S.N., et al. "Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L." Biochem Pharmacol 81.1 (2011): 170–7. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.09.013

13. Haerifar, N., et al. "The Effect of Vitex Agnus Castus Extract on the Blood Level of Prolactin, Sex Hormones Levels, and the Histological Effects on the Endometrial Tissue in Hyperprolactinemic Women." *Crescent J Med Biol Sci* 7 (2020): 545–50.
14. Huang, P.L. "A comprehensive definition for metabolic syndrome." *Dis Model Mech* 2.5–6 (2009): 231–7. DOI: 10.1242/dmm.001180
15. Будняк, М.А., Бурдюкова, Е.А., Гуревич, К.Г. Здоровий образ життя і профілактика захворювань / Под ред. Н.Д. Ющука, І.В. Маєва, К.Г. Гуревича. — М.: Перо, 2012. — 659 с.
16. Budnyak, M.A., Burdyukova, E.A., Gurevich, K.G. Healthy lifestyle and disease prevention. Ed. N.D. Yushchuk, I.V. Maeva, K.G. Gurevich. Moscow. Pero (2012): 659.
17. Majumdar, A., Mangal, N.S. "Hyperprolactinemia." *J Hum Reprod Sci* 6 (2013): 168–75.
18. Lemini, M., Ruiz-Herrera, X., Ledesma-Colunga, M.G., et al. "Prolactin anterior pituitary expression and circulating levels are reduced in obese and diabetic rats: role of TGF-beta and TNF-alpha." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308 (2015): R792–9.
19. Pala, N.A., Laway, B.A., Misgar, R.A., et al. "Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline." *Diabetol Metab Syndr* 7.99 (2015). DOI: 10.1186/s13098-015-0094-4
20. Ciresi, A., Amato, M.C., Guamotta, V., et al. "Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels." *Clin Endocrinol* 79 (2013): 845–52.
21. Balbach, L., Wallaschofski, H., Völzke, H., et al. "Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes?" *BMC Endocr Disord* 13 (2013): 12.
22. Grimstad, F., Le, M., Zganjar, A., et al. "An Evaluation of Reported Follicle-stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Estradiol, and Prolactin Reference Ranges in the United States." *Urology* 120 (2018): 114–9.
23. Albu, A., Florea, S., Fica, S. "Is prolactin the missing link in adipose tissue dysfunction of polycystic ovary syndrome patients?" *Endocrine* 51 (2016): 163–73.
24. Glinborg, D., Altinok, M., Mumm, H., et al. "Prolactin is associated with metabolic risk and cortisol in 1007 women with polycystic ovary syndrome." *Hum Reprod* 29 (2014): 1773–9.
25. Carré, N., Binart, N. "Prolactin and adipose tissue." *Biochimie* 97 (2014): 16–21.
26. Silvestri, E., de Pergola, G., Rosania, R., et al. "Obesity as disruptor of the female fertility." *Reprod Biol Endocrinol* 16.22 (2018). DOI: 10.1186/s12958-018-0336-z

КОРЕКЦІЯ РІВНЯ ПРОЛАКТИНУ У ВІДНОВЛЕННІ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ В ЖІНОК З ОЖИРНІННЯМ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, зав. відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
Н.В. Косей, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
С.І. Рєгєда, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. гінекологічного відділення ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
М.І. Гламазда, аспірант очної форми навчання ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
І.М. Шакало, к. біол. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ожиріння — поширена проблема серед жінок репродуктивного віку. Дані клінічних та експериментальних досліджень вказують на роль гіперпролактинемії в розвитку метаболічного синдрому, а також на метаболічні переваги лікування гіперпролактинемії.

Мета дослідження: оцінити клінічні ефекти препарату стандартизованого екстракту плодів *Vitex Agnus Castus* на гормональний і метаболічний статус жінок із порушенням менструального циклу та ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 60 жінок віком від 19 до 35 років із ожирінням та порушенням менструального циклу, лабораторно підтвердженою інсулінорезистентністю та рівнем пролактину близько верхньої межі референтних значень або його незначним підвищенням. Усім пацієнткам надано рекомендації з модифікації способу життя. 30 жінок основної групи впродовж 6 місяців отримували Циклодинон, 30 пацієнткам контрольної групи терапію Циклодиноном не призначали.

Результати. Наприкінці лікування менструальний цикл нормалізувався у 93,3% учасниць основної групи, у групі контролю — у 66,3% ($p < 0,05$); ознаки овуляції виявлено у 86,67% жінок основної групи і лише у 30,0% групи контролю ($p < 0,05$). В основній групі зафіксовано достовірне зниження середнього рівня пролактину та індексу НОМА; концентрація пролактину через 6 місяців не перевищувала фізіологічні показники у 86,67% жінок, у контрольній групі — у 40,0%, $p < 0,05$. Спостерігалось зменшення індексу маси тіла та співвідношення окружності талії/стегон у пацієнток досліджуваних груп, динаміка була дещо вищою в основній групі, але достовірно не відрізнялась.

Висновки. Циклодинон ефективний для лікування порушень менструального циклу та метаболічних розладів у жінок з ожирінням і метаболічним синдромом. Добра переносність, відсутність побічних ефектів і достатня ефективність Циклодинону дозволяють рекомендувати його як препарат вибору у пацієнток із рівнем пролактину близько верхньої межі референтних значень або незначним його підвищенням, а також у жінок із непереносністю синтетичних агоністів допаміну.

Ключові слова: ожиріння, метаболічний синдром, пролактин, порушення менструального циклу, *Vitex Agnus Castus*, Циклодинон.

PROLACTIN LEVEL CORRECTION IN RESTORATION OF MENSTRUAL CYCLE IN OBESE WOMEN

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"; chief researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

N.V. Kosei, MD, professor, chief researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine"; head of the Department of Reproductive Health, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

S.I. Rehed, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine"; head of the Gynecology Department, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

M.I. Hlamazda, graduate student, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

I.M. Shakalo, PhD, researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

Obesity is a common problem among women of reproductive age. There are data from clinical and experimental studies indicating the role of hyperprolactinemia in the development of metabolic syndrome, as well as the metabolic benefits of treating hyperprolactinemia.

Research objective: to evaluate the clinical efficacy of *Vitex Agnus Castus* standardized extract on hormonal and metabolic status in women with menstrual cycle disorders and obesity.

Materials and methods: 60 women aged 19 to 35 years with obesity and menstrual cycle disorders with laboratory-confirmed insulin resistance and prolactin near the upper limit of the reference values or was slight increase were examined. All the patients were given recommendations for lifestyle modification. 30 of them, who formed the main group, received Cycloclonon. 30 patients of the control group were not prescribed Cycloclonon therapy.

Results: At the end of the treatment, the menstrual cycle was normalized in 93.3% patients of the main group, and in 66.3% patients of the control group ($p < 0.05$). Ovulation signs were detected in 86.67% women of the main group and only in 30.0% women of the control group ($p < 0.05$). The mean prolactin value and the HOMA index were significantly lower in the main group; prolactin level did not exceed the physiological values in 86.67% women in the main group after 6 months, and in 40.0% of the control group, $p < 0.05$. There was a decrease in body mass index and waist/hip circumference ratio in patients of the studied groups; the dynamics was slightly higher in the main group but did not differ significantly.

Conclusions: Cycloclonon is effective for the treatment of menstrual cycle disorders and metabolic disorders in women with obesity and metabolic syndrome. Good tolerability, absence of side effects, and sufficient efficacy of Cycloclonon allow it to be recommended as the drug of choice in patients with prolactin levels near the upper limit of the reference values or a slight increase of it and in patients with intolerance to synthetic dopamine agonists.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, prolactin, menstrual disorders, *Vitex Agnus Castus*, Cycloclonon.

КОРЕКЦІЯ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА В ВОССТАНОВЛЕНИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-корр. НАМН України, зам. директора по науковій роботі, зав. відділення ендокринної гінекології ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ГНУ «ЦІМТ НАН України», г. Київ

Н.В. Косей, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділення репродуктивного здоров'я ГНУ «ЦІМТ НАН України», г. Київ

С.І. Рєгєда, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділення гінекології ГНУ «ЦІМТ НАН України», г. Київ

М.І. Гламазда, аспірант очної форми навчання ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

І.М. Шакало, к. біол. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

Ожирение — распространенная проблема среди женщин репродуктивного возраста. Существуют данные клинических и экспериментальных исследований, указывающие на роль гиперпролактинемии в развитии метаболіческого синдрома, а также на метаболіческие преимущества лечения гиперпролактинемии.

Цель исследования: оценить клинические эффекты стандартизованного экстракта плодов *Vitex Agnus Castus* на гормональный и метаболіческий статус у женщин с нарушением менструального цикла и ожирением.

Материалы и методы. Обследовано 60 женщин в возрасте от 19 до 35 лет с ожирением и нарушением менструального цикла, лабораторно подтвержденной инсулинорезистентностью и уровнем пролактин в пределах верхней границы референтных значений или его незначительным повышением. Всем пациенткам были даны рекомендации по модификации образа жизни. 30 женщин основной группы в течение 6 месяцев получали Циклодинон, 30 пациенткам контрольної групи терапію Циклодиноном не назначали.

Результаты. В конце лечения менструальный цикл нормализовался у 93,3% участниц основной группы, в группе контроля — у 66,3% ($p < 0,05$); признаки овуляции выявлены у 86,67% женщин основной группы и только у 30,0% группы контроля ($p < 0,05$). В основной группе зафиксировано достоверное снижение средних уровней пролактин и индекса НОМА; уровень пролактин через 6 месяцев не превышал физиологические показатели у 86,67% женщин, в контрольной группе — у 40,0%, $p < 0,05$. Наблюдалось снижение индекса массы тела и соотношения окружности талии/бедер у пациенток исследуемых групп, динамика была несколько выше в основной группе, но достоверно не отличалась.

Выводы. Циклодинон эффективен в лечении нарушений менструального цикла и метаболіческих расстройств у женщин с ожирением и метаболіческим синдромом. Хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов и достаточная эффективность Циклодинона позволяют рекомендовать его как препарат выбора у пациенток с уровнем пролактин в пределах верхней границы референтных значений или незначительным его повышением, а также у женщин с непереносимостью синтетических агонистов допаміна.

Ключевые слова: ожирение, метаболіческий синдром, пролактин, нарушение менструального цикла, *Vitex Agnus Castus*, Циклодинон.