

ФІТОКОМПОЗИЦІЇ АЮРВЕДИЧНОЇ МЕДИЦИНИ У ВІДНОВЛЕННІ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК РАНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ СЕРЕДНЬОТЯЖКУ ТА ТЯЖКУ ФОРМИ COVID-19

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.69.104-112>



О.М. НОСЕНКО

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса
ORCID: 0000-0002-7089-2476

Т.Я. МОСКАЛЕНКО

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології ОНМедУ, м. Одеса
ORCID: 0000-0003-2442-5399

Е.Ф. ЧАЙКІВСЬКА

д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, м. Львів
ORCID: 0000-0002-9150-1497

ДІНЬ ТХІ СУАН НІ

аспірант кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса
ORCID: 0000-0001-7317-2442

Контакти:

Носенко Олена Миколаївна, КНП «Пологовий будинок № 7» ОМР 65080, м. Одеса, вул. Космонавтів, 11/13
Тел.: +38 (050) 638-38-28
Email: nosenko.olena@gmail

ВСТУП

Менструація є здоровою біологічною подією, яка вважається життєво важливою ознакою здоров'я [1, 2]. Здоровий менструальний цикл (МЦ) у жінок раннього репродуктивного віку можна визначити як МЦ тривалістю 24–38 днів, зміни тривалості МЦ від найкоротшого до самого довгого варіанта $\leq 7-9$ днів, менструальна кровотеча впродовж ≤ 8 днів і об'єм крововтрати як легкий або помірний зі слів жінки [3]. Інші автори також вказують, що здоровий МЦ має бути овуляторним [4]. Нещодавно в результаті багатоетапного процесу під керівництвом Групи термінологічної дії Глобального менструального колективу (Terminology Action Group Global Menstrual Collective) (www.globalmenstrualcollective.org) був уведений термін менструальне здоров'я, який було визначено з більш цілісної точки зору, ніж здоровий МЦ. Менструальне здоров'я, за цією дефініцією, визначають як стан повного фізичного, психічного та соціального благополуччя, а не просто відсутність хвороби або фізичних дефектів у зв'язку з МЦ [5]. Розлади, пов'язані з МЦ, впливають на якість життя, у тому числі біль, фізичний дискомфорт, вплив на психічне здоров'я та аномальні маткові кровотечі (АМК). Вони можуть виникати при відсутності порушень кількісних характеристик МЦ [5].

COVID-19 (абревіатура від англ. COronaVirus Disease 2019) – коронавірусне захворювання 2019 року, яке може перебігати у формі гострої респіраторної вірусної інфекції легкого, середньої тяжкості та тяжкого ступеня. Вірус здатний уражати різні органи через пряме інфікування, або за допомогою імунної відповіді організму [6–8]. За період з березня 2020 по червень 2023 року офіційно в Україні зареєстровано 5 526 748 випадків захворювання, 112 478 людей померли. Питома вага хворих на COVID-19 віком 18–29 років в Україні становить 11%, а частка жінок серед інфікованих – 60% [9]. За даними світових досліджень останніх трьох років, COVID-19 призводить до порушень менструального здоров'я [10].

Ключовим чинником вірулентності вірусу SARS-CoV-2 є взаємодія рецепторзв'язуваль-

ного домену (receptor-binding domain, RBD) білка S, розташованого на його зовнішній мембрані, з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (angiotensin-converting enzyme 2 receptors, ACE2), що активується трансмембранними сериновими протеазами (transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2) людини [11–16]. ACE2 і TMPRSS2 експресуються в декількох ендокринних тканинах, а саме в гіпоталамусі, гіпофізі, щитоподібній залозі, надниркових залозах, гонадах та острівцях підшлункової залози [17, 18].

SARS-CoV та SARS-CoV-2 експресують специфічні амінокислотні послідовності, що демонструють різьочу гомологію із залишками адренокортикотропного гормону (АКТГ). Було висловлено припущення, що реакція господаря на SARS-CoV (іSARS-CoV-2) може призвести до вироблення перехресно реагуючих антитіл, що інактивують або руйнують ендогенний АКТГ [17, 19]. Це може бути адаптивний механізм, за допомогою якого вірус уникає реакції АКТГ, як імунінозвизивна стратегія, спрямована на пригнічення реакції кортизолу господаря [20]. З іншого боку, цей механізм може бути тригерним чинником виникнення вторинної недостатності надниркових залоз.

SARS-CoV-2 може призвести до пошкодження та дисфункції щитоподібної залози [21–23], зокрема викликати субклінічний та атипичний тиреоїдит [24, 25]. Є поодинокі дані, що основними супутніми гормональними дисфункціями через 3 місяці після одужання від перенесеної коронавірусної інфекції є центральний гіпокортицизм (39%) та центральний гіпотиреоз (5%) [26].

Виражений стрес, зумовлений новою коронавірусною інфекцією також може мати значний вплив на репродуктивну систему. Між гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю, що забезпечує формування реакції на стрес, та гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою віссю існує реципрокний зв'язок, при якому активація однієї осі призводить до пригнічення іншої. Хронічна активація реакцій у відповідь на стрес пригнічує вироблення естрогенів і норепінефрину, що сприяє порушенням МЦ і появі ановуляторних циклів [27]. Згідно зі

статистичними даними, розлади менструального здоров'я, спричинені психогенними чинниками, значно частіше спостерігаються у підлітків та молодих жінок до 25 років, тому особливу увагу необхідно приділяти саме цій категорії пацієнток [28].

Внутрішньосімейні конфлікти, які можуть посилитися при самоізоляції під час пандемії, також потенційно провокують розлади менструального здоров'я [29].

Позалежено SARS-CoV-2 виявляються також у холангіоцитах. Серед можливих чинників ушкодження печінки розглядається вірус-індукований вплив, системне запалення («цитокіновий шторм»), гіпоксія, гіповолемія, гіпотонія при шоці, лікарська гепатотоксичність та ін. [30]. Тому лікарські засоби, що застосовуються для проведення постковідної реабілітації, мають бути оптимально безпечними. У разі першої лінії постковідної реабілітації жінок із розладами менструального здоров'я представляється доцільним використання аюрведичних фітопрепаратів для відновлення показників менструальної функції.

Мета дослідження: оцінити ефективність фітотерапії при лікуванні розладів менструального здоров'я жінок раннього репродуктивного віку, які перенесли середньотяжку та тяжку форми нової коронавірусної інфекції.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилося 104 жінки раннього репродуктивного віку з розладами менструального здоров'я, які виникли не пізніше, ніж через 3 місяці після перенесеного COVID-19 середньої тяжкості або важкого ступеня, і 34 гінекологічно і соматично здорових жінки контрольної групи (група К), які не хворіли на COVID-19. Пацієнтки проходили обстеження та лікування в жіночих консультаціях КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради м. Одеси, ТОВ «Профільна лікарня AIRMED» м. Одеси, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія-Одеса» м. Одеси, Медичного центру ТОВ «Кардика Ассистанс» м. Одеси, Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» Львівської обласної ради у період з 2020 по 2022 роки.

Дослідження ухвалено Біоетичним комітетом Одеського національного медичного університету і виконувалося в рамках планової науково-дослідної теми кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних технологій» (№ державної реєстрації 0117U007494). Усі пацієнтки надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії включення: вік 18–25 років; випадок мав бути діагностованим як перенесений COVID-19 із позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією на SARS-CoV-2 або типовими даними комп'ютерної томографії про вірусну пневмонію; скарги на розлади менструального здоров'я за умови вказівки на COVID-19 як причину цих розладів; відсутність розладів менструальної функції та застосування гормональної терапії щонайменше впродовж 6 місяців до моменту початку захворювання на COVID-19; відсутність приймання психотропних засобів; нормальний індекс маси тіла.

Критерії виключення: відмова від запропонованого лікування; органічні захворювання репродуктивної системи як причина розладів менструального здоров'я; ендокринопатії; уроджені хромосомні, генетичні захворювання або вади розвитку статевих органів, пов'язані з розладами менструального здоров'я; вагітність або годування груддю; діагноз дисфункції яєчників в анамнезі за 6 місяців до початку COVID-19; попередня операція на внутрішніх статевих органах.

Обстеження жінок включало: вивчення скарг, загального та гінекологічного анамнезу, фізикальний та гінекологічний огляд, ультразвукове дослідження органів малого таза на приладах експертного класу з використанням конвексних датчиків із частотою 3,5–5,0 МГц, імунохімічне з електрохемілюмінесцентною детекцією визначення сироваткових рівнів антимюллерового гормону (АМГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормону (ТТГ), естрадіола (E_2), дегідроепіандростерона сульфату (ДГЕАС), кортизола за допомогою наборів Roche Diagnostics GmbH (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (e601 модуль), імунохімічне з хемілюмінесцентною детекцією визначення АКТГ, вільного тестостерона (Тв), андростендіона (Ас) за допомогою аналізатора і тест систем Immulite (Siemens AG) (Німеччина), імуноферментний аналіз сироваткового вмісту 17(ОН)-прогестерона за допомогою аналізатора і тест-систем EUROIMMUN, Demeditec (Німеччина).

Усі пацієнтки з перенесеним COVID-19 після звернення отримували комплексну програму реабілітації, яка включала дієтотерапію, вітамінно-мінеральні комплекси та психотерапію. Пацієнтки з перенесеним COVID-19 були випадковим методом розділені на дві групи: основна група О (n=53) і група порівняння П (n=51). Пацієнтки групи О додатково до комплексної програми реабілітації отримували впродовж 6 місяців аюрведичні фітокомпозиції Феміцикл або Феміменс.

Жінкам із нормальним рівнем ПРЛ призначали фітопрепарат Феміцикл, який містить такі діючі речовини: екстракт симплокусу кистьового (*Symplocos racemosa*) – 125 мг; екстракт спаржі кистьової (*Asparagus racemosus*) – 100 мг; екстракт сараки індійської (*Saraca indica*) – 100 мг; екстракт солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*) – 50 мг; екстракт куркуми довгої (*Curcuma longa*) – 40 мг по 1–2 капсули на добу впродовж 6 місяців під час їди.

Екстракт симплокусу кистьового сприяє відновленню функціонування осі «гіпофіз-гіпоталамус-яєчники» [43]; нормалізує рівні ФСГ і ЛГ, підтримує співвідношення естрогенів і прогестерона в сироватці крові [44]; виявляє кровоспинну дію; має виражену протизапальну, антибактеріальну дію; покращує морфофункціональні властивості гепатоцитів [45]; відновлює рівні печінкових трансамін, лужної фосфатази, білірубину, альбуміну, загальних білків і антиоксидантного балансу [43].

Спаржа кистьова має фітоестрогенні властивості, нормалізує гормональний дисбаланс у жінок за рахунок відновлення балансу ФСГ/ЛГ в гіпоталамо-гіпофізарній системі, впливає на синтез прогестерона в яєчниках і бере участь у процесі біотрансформації естрогенів, сприяє стимуляції перетворення E_2 в малоактивний естрон [46]; проявляє

конкурентну дію з естрогенами за зв'язування з лігандзв'язуючим доменом естрогенових рецепторів [47]; сприяє росту і розвитку фолікулів, поліпшенню якості ооцитів за рахунок зниження рівня оксидативного стресу і підвищення активності ендогенної антиоксидантної системи [48–51]; пригнічує прозапальні цитокіни, має антиоксидантні, антистресові, антиоксидантні, протизапальні та антибактеріальні властивості [50, 52].

Сарака індійська стимулює вироблення естрогенів та фолікулогенезу у яєчнику: прискорює регенерацію ендометрія, підвищує секреторну функцію яєчників. Має кровоспинну, кровоочисну, протизапальну, детоксикуючу, спазмолітичну, сечогінну, знеболювальну, антидотну властивості, знижує вагінальну секрецію. Проціанідин, що входить до складу сараки індійської, має виражену антиоксидантну дію, за деякими даними, набагато більш потужну, ніж аскорбінова кислота і вітамін Е. Проціанідин знижує рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкінів), що забезпечують мобілізацію запальної відповіді [53, 54].

Солодка гола проявляє потужну імуномодулюючу здатність [55, 56], що є синергістом глюкокортикоїдних рецепторів; впливає на рівень естрогенів в організмі жінки і має високу спорідненість до естрогенових рецепторів, є потужним антагоністом E_2 [57]; чинить спазмолітичну, антибактеріальну, протипухлинну, антиестрогенну дію [58].

Екстракт куркуми довгої чинить виражену протизапальну [59] і нейропротективну дію [60]; зменшує набряки, покращує циркуляцію крові, стимулює утворення еритроцитів, зменшує агрегацію тромбоцитів, регулює обмін речовин, коригуючи як надмірність, так і недостатність метаболічних процесів, і сприяє засвоєнню білка [61]. *Curcuma longa* – рослинний лікарський засіб, що використовується китайцями та малайзійцями для лікування аменореї [62].

Жінкам із розладами менструального здоров'я, у першу чергу з дисменореєю, передменструальним синдромом (ПМС), та з підвищеним рівнем ПРЛ упродовж шести місяців призначали фітокомпозицію Феміменс, яка містить екстракти вітексу звичайного (*Vitex agnus castus*) – 125 мг; екстракт вітанії заспокійливої (*Withania somnifera*) – 100 мг; екстракт імбиру садового (*Zingiber officinale*) – 35 мг; екстракт пажитника (*Trigonella foenum-graecum* L.) – 30 мг, по 1–2 капсули на добу під час їди.

Вітекс звичайний відновлює фізіологічний цикл секреції гонадотропних гормонів, знижує рівень ПРЛ. Один із механізмів дії може бути через рецептори дофаміну, які знижують рівень ТТГ та ПРЛ, полегшуючи симптоми ПМС. Повідомлялося про альтернативний механізм як агоніста опіатних рецепторів [63]. Вітекс звичайний підвищує рівень прогестерона в крові [64–67], нормалізує баланс між естрогеном і прогестероном та знижує реакцію молочних залоз на фази МЦ. Відновлює тривалість лютеїнової фази МЦ, підвищує рівні прогестерона і 17β -естрадіола в середині лютеїнової фази [68], тобто під час вікна імплантації. А також має антиоксидантні, протизапальні та антипроліферативні властивості, здатен сприяти полегшенню симптомів передменструальних дисфоричних розладів та ПМС [63, 69].

Екстракт вітанії заспокійливої має заспокійливу, протизапальну, адаптогенну, когнітивну, протипухлинну, антиоксидантну, антибактеріальну, імуномодулюючу дію, нормалізує цикл сну, покращує жіноче сексуальне здоров'я [70, 71]. Вітанія вважається «адаптогеном», оскільки вона захищає організм від стресу й допомагає йому відновитися після наслідків стресу. Знижує рівень кортизола в сироватці крові у пацієнтів із хронічним стресом, відновлює функції надниркових залоз і нормалізує симпатичну нервову систему [72]. Дослідження на тваринах підтвердили вплив вітанії на вироблення статевих гормонів, про що свідчить її вплив на ЛГ, ФСГ, тестостерон і прогестерон [71, 72, 73]. Фітохімічні речовини рослини в поєднанні з ліками або іншими клінічними методами лікування можна використовувати в терапевтичних цілях, включно з лікуванням інфекції SARS-CoV-2 [74]. Хімічні компоненти роду вітанії заспокійливої містять вітаноліди. Біоактивний стероїдний вітаферин А зменшує секрецію різних прозапальних цитокінів, наприклад чинника некрозу пухлин α , інтерлейкінів типу 6, 8 і 18 [75], тоді як вітанон блокує надходження SARS-CoV шляхом зниження електростатичного компонента комплексу ACE2-RBD [76], і це перешкоджає діяльності та регуляції рецепторного білка клітинної поверхні TMPRSS2 і вірусної реплікативної протеази M^{pro} [77, 78]. Вітанія заспокійлива може пригнічувати реплікацію вірусу COVID-19 завдяки своїй здатності регулювати цитотоксичність NK-клітин відокремлення Т-клітин [79]. Кілька вітанолідів спричиняють зниження регуляції експресії вірусної оболонки (Е-ген) і нуклеоплазматичних послідовностей (N-ген). Органозберігаючі ефекти вітанії заспокійливої використовуються для зменшення системного запалення, яке зменшує тяжкість спричиненого запаленням пошкодження органів. Окрім цих противірусних дій, підтверджена роль вітанії заспокійливої в підтримці психічного здоров'я, що може бути дуже корисним для контролю та лікування COVID-19 [80]. Оскільки взаємодія RBD S-білка SARS-CoV-2 і рецепторів ACE2 дуже важлива для проникнення вірусу в клітини господаря під час інфікування, біоактивні сполуки *Withania somnifera*, такі як вітанон і вітаферин А, можуть бути використані для лікування COVID-19 [81].

Екстракт з кореня імбиру садового має протизапальні та знеболювальні властивості, ефективний при дисменореї [82, 83] та ПМС [84]. Еліноїд, який входить до складу імбиру, пригнічує ферменти ліпооксигенази та циклооксигенази типів 1 і 2, уповільнює або запобігає утворенню простагландинів з арахідонової кислоти та пригнічує синтез лейкотриєну шляхом інгібування 5-ліпоксигенази [85]. Аналгетична активність екстракту кореня імбиру садового є порівняною з ефективністю ібупрофену і мефенамінової кислоти [82, 85, 86]. Він здатний активувати рецептори естрогенів із такою самою силою, як і солодка.

Екстракт насіння пажитника сінного містить сполуки, у тому числі лінолеву кислоту, які знижують рівень ЛГ, зменшують вивільнення лептину, оксида азоту та гонадотропного релізинг-гормона [87–89]. Пажитник повертає до норми рівень тестостерона, E_2 у жінок, чим нормалізує лібідо. Чинить аналгетичну, жарознижувальну, протипухлинну дію. Екстракт пажитника містить діосгенін, який нормалізує рівень

прогестерона, має нейрозахисний, гепатопротекторний, цукрознижувальний, антиатерогенний ефект, значно знижує секрецію різних чинників запалення, включаючи фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін 1β і 6 [43, 90, 91].

Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням програми «Microsoft Excel 2011». Обчислення параметричних показників представлено у вигляді середніх значень та похибки стандартного відхилення ($M \pm SE$). Після підтвердження факту гомоскедастичності використовували непарний критерій Стюдента, у випадку не підтвердження припущення щодо нормальності розподілу кількісних ознак, а також при порівнянні референтних груп за порядковими та дискретними ознаками використовувався непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Порівняння непараметричних ознак виконувалося за допомогою аналізу таблиць зв'язаності із застосуванням χ^2 -критерію Пірсона, розрахунку співвідношення шансів (СШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ), який представляли у вигляді СШ [95% ДІ].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених пацієнок у групі з перенесеним COVID-19 становив $21,89 \pm 0,20$ років, у групі О – $21,96 \pm 0,26$ років, у групі П – $21,82 \pm 0,33$ років проти $22,15 \pm 0,41$ років у групі К ($p > 0,05$). Індекс маси тіла відповідно дорівнював $22,23 \pm 0,26$, $22,09 \pm 0,32$, $22,57 \pm 0,42$ кг/м² проти $21,18 \pm 1,07$ кг/м² ($p > 0,05$). Усі пацієнтки з перенесеним COVID-19 до захворювання мали характеристики здорового МЦ.

Основні скарги, з якими зверталися жінки після перенесеного COVID-19 до гінеколога, такі: рідкі менструації – 60,58% ($p < 0,01$), аменорея – 14,42% ($p < 0,02$), скудні менструації – 11,54% ($p < 0,04$), надмірні менструації – 17,31% ($p < 0,01$), міжменструальні кров'яні виділення – 10,58% ($p < 0,05$). Окрім АМК, у пацієнок, які перенесли середньотяжку та тяжку форми коронавірусного захворювання, у 44,23% випадків спостерігалися болісні менструації проти 20,59% у групі К (СШ 3,059 [1,223–7,653], $p < 0,01$), а у 40,38% реєструвався ПМС проти 11,76% в групі К (СШ 5,081 [1,667–15,484], $p < 0,01$) (табл. 1).

Проведення гормонального обстеження пацієнок на 2–3-й день самостійного або індукованого дидрогестероном МЦ показало, що рівні досліджуваних гормонів, за ви-

нятком у частини пацієнок рівнів ПРЛ та АКТГ, знаходилися в межах референтної норми. Але порівняння з показниками групи К виявило статистично значимі відхилення в продукції гормонів, які беруть участь у забезпеченні менструального здоров'я.

МЦ регулюється складною взаємодією гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчникової та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, які взаємодіють із імунною, судинною системами та гемостазом, і ці взаємодії можуть впливати на характер, тривалість, регулярність, об'єм менструальної кровотечі та тяжкість ПМС [31, 32], що продемонструвало комплексне дослідження рівнів гормонів гіпофіза, щитоподібної залози, яєчників, наднирків у жінок раннього репродуктивного віку з постковідними АМК. SARS-CoV проникає у головний мозок через рецептори ACE2, розташовані у нюховій цибулині [33]. Крім того, відомо, що SARS-CoV-2 викликає аносмію та агевзію, які можуть бути пов'язані з локальною або центральною патологією, такою як ушкодження гіпоталамуса, що веде до гормонального дисбалансу [34]. У жінок важке гостре захворювання може змінити функцію осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, і, як наслідок, знизити ендогенну продукцію E_2 та прогестерону [16, 35]. У обстежених нами пацієнок через 3 місяці після перенесеного COVID-19 у середньотяжкій та тяжкій формі реєстрували зниження середнього рівня таких гормонів, як ЛГ – у 1,13 раза ($5,01 \pm 0,11$ проти $5,65 \pm 0,21$ мМО/мл, $p < 0,02$), E_2 – у 1,44 раза ($55,32 \pm 0,68$ проти $79,81 \pm 2,66$ пг/мл) на тлі підвищення середнього сироваткового вмісту ФСГ у 1,14 раза ($6,00 \pm 0,10$ проти $5,28 \pm 0,17$ мМО/мл), ПРЛ – у 1,66 раза ($20,03 \pm 0,79$ проти $12,06 \pm 0,51$ нг/мл, $p < 0,01$). Рівні АМГ і Тв статистично значимо між групами не розрізнялися (табл. 2, рис.).

Відомо, що гіперпролактинемія може виникати у відповідь на будь-яку форму стресу, включаючи інфекції [36]. Слід відмітити, що рівень ПРЛ був підвищений вище референтної норми у 33 (31,73%) пацієнок із постковідними АМК через 3 місяці після перенесеного захворювання, тоді як у 71 (68,27%) жінки він знаходився в межах референтної норми. Середній рівень ПРЛ у жінок із перенесеним COVID-19 був $20,03 \pm 0,79$ нг/мл і перевищував аналогічний у групі К у 1,66 раза ($p < 0,01$).

Ураження гіпоталамуса та гіпофіза у пацієнтів з атипичною пневмонією було продемонстровано аутоптичними до-

Таблиця 1. Характер розладів менструального здоров'я в досліджуваних групах, n (%)

Характер менструальних розладів	Групи пацієнок			
	Група з COVID-19 (n=104)	Основна група (n=53)	Група порівняння (n=51)	Контрольна група (n=34)
Скудні менструації	12 (11,54) ^к	7 (13,21) ^к	5 (9,80)	0 (0,00)
Надмірні менструації	18 (17,31) ^к	10 (18,87) ^к	8 (15,69) ^к	0 (0,00)
Рідкі менструації	63 (60,58) ^к	30 (56,60) ^к	33 (64,71) ^к	0 (0,00)
Аменорея	15 (14,42) ^к	9 (16,08) ^к	6 (11,76) ^к	0 (0,00)
Міжменструальні кров'яні виділення	11 (10,58) ^к	6 (11,32) ^к	5 (9,80)	0 (0,00)
Дисменорея	46 (44,23) ^к	24 (45,28) ^к	22 (43,14) ^к	7 (20,59)
ПМС	42 (40,38)	23 (43,40) ^к	19 (20,59) ^к	4 (11,76)

^к Статистично значима різниця з показниками групи К ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Гормональний профіль сироватки периферичної крові на 2–3-й день МЦ через 3 місяці після COVID-19, М ± SE

Гормон	Групи пацієнток		Референтний інтервал
	Група з COVID-19 через 3 міс. після хвороби (n=104)	Контрольна група (n=34)	
ЛГ, мМО/мл	5,01 ± 0,11 ^к	5,65 ± 0,21	1,6–9,3
ФСГ, мМО/мл	6,00 ± 0,10 ^к	5,28 ± 0,17	2,4–9,3
ПРЛ, нг/мл	20,03 ± 0,79 ^к	12,06 ± 0,51	4,79–23,3
АКТГ, пг/мл	20,15 ± 1,23 ^к	28,38 ± 1,92	6–58
ТТГ, мкМО/мл	2,35 ± 0,05 ^к	1,91 ± 0,10	0,17–4,05
E ₂ , пг/мл	55,32 ± 0,68 ^к	79,81 ± 2,66	12,5–166,0
Тв, пг/мл	1,37 ± 0,05	1,59 ± 0,11	<9
АС, нг/мл	1,51 ± 0,04 ^к	2,36 ± 0,11	0,3–3,3
Кортизол, нмоль/л	11,01 ± 0,15 ^к	13,91 ± 0,58	6,2–19,4
ДГЕАС, мкг/дл	205,86 ± 5,81 ^к	256,12 ± 17,12	148,0–407,0
17(ОН)-прогестерон, нг/мл	0,44 ± 0,02 ^к	0,62 ± 0,03	0,1–0,8
АМГ, нг/мл	3,81 ± 0,09	4,01 ± 0,12	1,88–7,29

^кСтатистично значима різниця з показниками групи К (p<0,05)

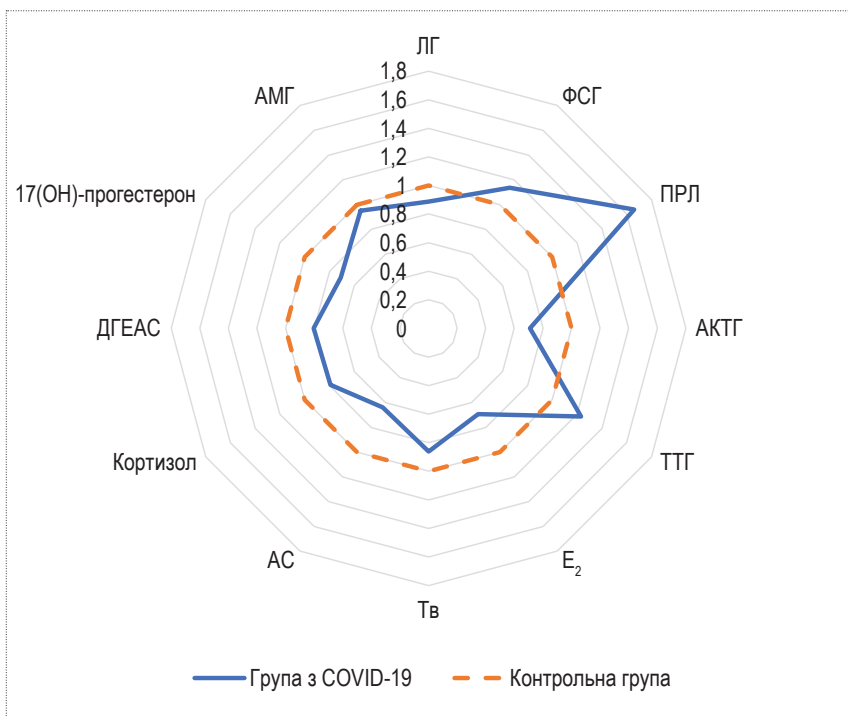


Рисунок. Зміщення рівнів гормонів у пацієнток із перенесеним COVID-19 відносно аналогічних показників контрольної групи, прийнятих за одиницю

слідженнями. Наприклад, L. Wei et al. (2010) [37] досліджували аутоптичні зразки гіпофіза від чотирьох чоловіків та однієї жінки з атиповою пневмонією. Виявили, що кількість гіпофізарних соматотрофних, тиреотропних та кортикотропних клітин була зменшена і вони зазнали змін, що вказують на

гострі ушкодження, такі як набряк та дегенерація нейронів. Встановлено, що SARS-CoV впливає на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь і викликає транзиторний гіпокортицизм [16], який розвивається поступово як пізні ускладнення через кілька тижнів після початку інфекції атипової пневмонії.

Оскільки обстежені нами пацієнтки раннього репродуктивного віку раніше були здоровими і не приймали кортикостероїди, існує велика ймовірність того, що SARS-CoV-2 був відповідальним за знижені в них рівні кортизолу в 1,26 раза (11,01 ± 0,15 проти 13,91 ± 0,58 мг/дл, p<0,01), АС – у 1,56 раза (1,51 ± 0,04 проти 2,36 ± 0,11 нг/мл, p<0,01), ДГЕАС – у 1,24 раза (5,59 ± 0,07 проти 6,93 ± 0,21 мкмоль/л, p<0,01), 17(ОН)-прогестерону – у 1,33 раза (0,44 ± 0,02 проти 0,62 ± 0,03 нг/мл, p<0,01). Середній рівень АКТГ у пацієнток з перенесеним COVID-19 сягав 20,15 ± 1,23 пг/мл і був нижчий за аналогічний у контролі (28,38 ± 1,92 пг/мл) у 1,41 раза (p<0,01). Але все ж рівень АКТГ у 12,50% жінок перевищував референтні норми.

Отримані дані за розвиток гіпокортицизму після COVID-19 підтверджуються іншими дослідженнями [7, 38]. Так, M.K. Leow et al. (2005) [7] вивчали гіпокортицизм у пацієнтів, які одужали від SARS-CoV. Автори досліджували тих пацієнтів, хто мав непошкоджену гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь на момент зараження SARS-CoV і не отримував системних стероїдів для лікування, що виключало можливість пригнічення гіпоталамо-гіпо-

Таблиця 3. Характеристика менструального здоров'я у досліджуваних групах після 6 місяців від початку проведеного лікування, n (%)

Показник	Основна група (n=53)	Група порівняння (n=51)	СШ [95% ДІ]
Скудні менструації	1 (1,89)	3 (5,88)	0,308 [0,031–3,060]
Надмірні менструації	0 (0,00)	4 (7,84)	-
Рідкі менструації	1 (1,89)	16 (31,37)	0,042 [0,005–0,332]
Аменорея	1 (1,89)	2 (3,92)	0,481 [0,042–5,470]
Міжменструальні кров'яні виділення	0 (0,00)	2 (3,92)	-
Дисменорея	6 (11,32)	18 (35,29)	0,234 [0,084–0,653]
ПМС	4 (7,55)	15 (29,41)	0,196 [0,060–0,640]

фізарно-надниркової осі при застосуванні екзогенних кортикостероїдів. Через три місяці після одужання майже половина обстежених дослідниками пацієнтів мала гіпокортицизм, з яких у більшості був центральний гіпокортицизм, про що свідчили низькі рівні АКТГ. Цікаво, що гіпокортицизм був транзиторним та вирішився у двох третин пацієнтів упродовж року [7]. Дані, отримані під час епідемії атипової пневмонії в 2003 р., свідчать, що амінокислотна послідовність вірусу атипової пневмонії демонструє молекулярну мімікрію з АКТГ; це могло б призвести до того, що антитіла господаря проти вірусних антигенів зв'язувалися б з рецепторами АКТГ, обмежуючи реакцію на кортикостероїдний стрес [39]. Деякі дослідження показали, що у пацієнтів із гіпокортицизмом, що розвинувся після COVID-19, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь відновлюється впродовж одного року [39].

Рідше, за різними даними, при COVID-19 уражається гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна вісь, що призводить до вторинного гіпотиреозу [38]. Дослідники можливими чинниками вважають зворотний гіпофізит, або прямий гіпоталамічний ефект [7]. У проведеному дослідженні рівні ТТГ були підвищеними в обстежених пацієнток із перенесеним середньотяжким і тяжким COVID-19 порівняно з контролем в 1,23 раза (2,35 ± 0,05 проти 1,91 ± 0,14 мкМО/мл), але були в межах референтної норми.

Розлади менструального здоров'я в жінок, які перенесли середньотяжку або тяжку коронавірусну хворобу, пов'язані з безпосереднім впливом самої коронавірусної інфекції, загостренням хронічних захворювань, емоційними стресорами внаслідок перенесеного захворювання, метаболічними стресорами у вигляді втрати маси тіла, дотримання дієти, вживанням антибактеріальних, протівірусних, глюкокортикоїдних препаратів та низькомолекулярних гепаринів. У проведеному дослідженні в структурі COVID-залежних розладів МЦ домінували рідкі менструації. Цікаво, що за даними закордонних дослідників, саме рідкі менструації та аменорея є переважним варіантом розладів МЦ у відповідь на стрес у репродуктивному періоді життя [40, 41].

Розлади менструального здоров'я – патологія, яка потребує тривалого лікування, тому важливим аспектом при виборі терапії є не тільки її ефективність, а й безпека. На сьогодні такими параметрами наділені фітокомпозиції аюрведичної медицини, які використовувалися тисячоліттями в гінеколо-

гічній практиці і довели свою ефективність. Вони значно розширюють можливості відновлення менструального здоров'я і є гідною альтернативою гормональним препаратам, особливо при наявності протипоказань для останніх [42]. Аюрведичні фітокомпозиції можуть використовуватися у вигляді монотерапії, або в комплексі з гормональними препаратами.

У проведеному дослідженні з часом після перенесеного COVID-19 МЦ став повертатися до характеристик, які були перед захворюванням, але через 6 місяців від початку лікування показники менструального здоров'я в групі О відновлювалися швидше і були кращими, ніж у групі П (табл. 3).

Через 6 місяців від початку проведеного лікування у групі О була статистично вірогідно меншою кількість жінок з рідкими менструаціями (СШ 0,042 [0,005–0,332]), з проявами дисменореї (СШ 0,234 [0,084–0,653]) та ПМС (СШ 0,196 [0,060–0,640]).

Такі результати можна пояснити більш швидким і ефективним відновленням роботи гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчникової та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, за що свідчать результати досліджень гормонального профілю в динаміці лікування (табл. 4).

У групі О жінки не мали побічних проявів від прийому фітопрепаратів і показали високу комплаєнтність до їх прийому.

ВИСНОВКИ

1. Середньотяжкий і тяжкий перебіг нової коронавірусної інфекції впливає на стан репродуктивної системи жінок раннього репродуктивного віку і призводить до розладів менструального здоров'я, серед яких домінують рідкі менструації, ПМС та дисменорея.

2. Рівні гіпофізарних, надниркових, яєчникових і тиреоїдних гормонів у сироватці крові в більшості випадків знаходяться в межах референтної норми, але мають статистично вірогідні відхилення від аналогічних показників здорових жінок групи контролю, які не хворіли на COVID-19. Одна третина жінок раннього репродуктивного віку після середньотяжкого та тяжкого COVID-19 мала підвищені рівні ПРЛ.

3. Аюрведичні фітокомпозиції Феміцикл та Феміменс, які широко використовуються в гінекологічній практиці для лікування функціональних розладів і органічної патології, є ефективними та безпечними натуропатичними препаратами для відновлення менструального здоров'я жінок раннього репродуктивного віку після перенесеного середньотяжкого та тяжкого COVID-19.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ

4. Оскільки рослинні екстракти є багатокомпонентними сумішами, різні фітоскладові можуть впливати одна на одну, що призводить до адитивних, синергічних та/або антагоністичних ефектів. Таким чином, активність екстрактів може бути пов'язана не лише з однією або двома сполуками, може бути задіяно безліч сполук. Через складність аналізу різноманіт-

них взаємодій між фітокомпонентами в рослинних екстрактах ці ефекти не були добре вивчені, і необхідні додаткові фармакологічні та клінічні дослідження в цьому напрямі.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Таблиця 4. Гормональний профіль сироватки периферичної крові на 2–3-й день від початку МЦ до та через 6 місяців лікування, М ± SE

Гормон	Час обстеження після перенесеного COVID-19	Групи пацієнтів*		
		Основна група (n=53)	Група порівняння (n=51)	Контрольна група (n=34)
ЛГ, мМО/мл	ч/з 3 міс.	5,07 ± 0,15 ^к	4,95 ± 0,15 ^к	5,65 ± 0,21
	ч/з 9 міс.	5,59 ± 0,13 ^п	5,10 ± 0,08 ^{к,о}	
ФСГ, мМО/мл	ч/з 3 міс.	5,94 ± 0,13 ^к	6,06 ± 0,20 ^к	5,28 ± 0,17
	ч/з 9 міс.	5,36 ± 0,13 ^п	5,95 ± 0,15 ^{к,о}	
ЛГ/ФСГ	ч/з 3 міс.	0,89 ± 0,03 ^к	0,85 ± 0,03 ^к	1,10 ± 0,04
	ч/з 9 міс.	1,11 ± 0,04 ^п	0,91 ± 0,03 ^{к,о}	
ПРЛ, нг/мл	ч/з 3 міс.	20,57 ± 1,06 ^к	19,47 ± 1,20 ^к	12,06 ± 0,51
	ч/з 9 міс.	12,46 ± 0,47 ^п	18,29 ± 0,77 ^{к,о}	
АКТГ, пг/мл	ч/з 3 міс.	19,55 ± 1,64 ^к	20,79 ± 1,85 ^к	28,38 ± 1,92
	ч/з 9 міс.	27,79 ± 0,75	24,85 ± 1,56	
ТТГ, мкМО/мл	ч/з 3 міс.	2,31 ± 0,06 ^к	2,39 ± 0,07 ^к	1,91 ± 0,10
	ч/з 9 міс.	1,98 ± 0,06 ^п	2,28 ± 0,07 ^{к,о}	
Е ₂ , пг/мл	ч/з 3 міс.	56,03 ± 1,01 ^к	54,58 ± 0,89 ^к	79,81 ± 2,66
	ч/з 9 міс.	77,23 ± 1,01 ^п	67,26 ± 0,89 ^{к,о}	
Тв, пг/мл	ч/з 3 міс.	1,33 ± 0,07	1,41 ± 0,08	1,59 ± 0,11
	ч/з 9 міс.	1,53 ± 0,08	1,46 ± 0,06	
АС, нг/мл	ч/з 3 міс.	1,43 ± 0,05 ^к	1,59 ± 0,05 ^к	2,36 ± 0,11
	ч/з 9 міс.	2,10 ± 0,06 ^п	1,81 ± 0,05 ^{к,о}	
Кортизол, нмоль/л	ч/з 3 міс.	11,18 ± 0,18 ^к	10,83 ± 0,24 ^к	13,91 ± 0,58
	ч/з 9 міс.	13,74 ± 0,18 ^п	12,48 ± 0,24 ^{к,о}	
ДГЕАС, мкг/дл	ч/з 3 міс.	209,46 ± 8,29 ^к	202,11 ± 8,21 ^к	256,12 ± 17,12
	ч/з 9 міс.	243,64 ± 8,29 ^п	208,05 ± 6,50 ^{к,о}	
17(ОН)-прогестерон, нг/мл	ч/з 3 міс.	0,48 ± 0,01 ^к	0,41 ± 0,02 ^к	0,62 ± 0,03

* Статистично значимої різниці між показниками груп О і П через 3 місяці після COVID-19 не виявлено.

^{к, о, п} Статистично значима різниця з показниками груп К, О, П (p < 0,01).

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Holst, A.S., Jacques-Aviñó, C, Berenguera A., et al. "Experiences of menstrual inequity and menstrual health among women and people who menstruate in the Barcelona area (Spain): a qualitative study." *Reprod Health* 19(1) (2022): 45.
- The Lancet Child Adolescent Health. "Normalising menstruation, empowering girls." *Lancet Child Adolesc Health* 2(6) (2018): 379.
- Munro, M.G., Critchley, H.O.D., Fraser, I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. "The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions." *Int J Gynaecol Obstet* 143(3) (2018): 393–408.
- Vigil, P., Lyon, C., Flores, B., et al. "Ovulation, a sign of health." *Linacre Q* 84(4) (2017): 343–355.
- Hennegan, J., Winkler, I.T., Bobel, C., et al. "Menstrual health: a definition for policy, practice, and research." *Sex Reprod Health Matters*. 29 (1) (2021): 1911618.
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., et al. "Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses." *Brain Behav Immun* 87 (2020): 18–22.
- Leow, M.K., Kwek, D.S., Ng, A.W., et al. "Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS)." *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(2) (2005): 197–202.
- Vladutiu, G.D., Natelson, B.H. "Association of medically unexplained fatigue with ACE insertion/deletion polymorphism in Gulf War veterans." *Muscle Nerve*. 30(1) (2004): 38–43.
- Коронавірус в Україні (текущая статистика на 13.02.2022 / Режим доступу: <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/ukraine/>.
- "Coronavirus in Ukraine (current statistics as of February 13, 2022)." Access Mode: <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/ukraine/>.
- Cherenack, E.M., Salazar, A.S., Nogueira, N.F., et al. "Infection with SARS-CoV-2 is associated with menstrual irregularities among women of reproductive age." *PLoS One* 17(10) (2022): e0276131.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., et al. "Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus." *J Virol* 94(7) (2020): e00127–20.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., et al. "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding." *Lancet*. 395(10224) (2020): 565–574.
- Letko, M., Munster, V. "Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β-coronaviruses, including 2019-nCoV." *bioRxiv [Preprint]*. (2020) J: 2020.01.22.915660.
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., et al. "Viruses." 12(4) (2020): 372.
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., et al. "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin." *Nature*. 579 (7798) (2020): 270–273.
- Lisco, G., De Tullio, A., Stragapede, A., et al. "COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme." *J Clin Med* 10(13) (2021): 2920.
- Pal, R., Banerjee, M. "COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored." *J Endocrinol Invest* 43 (7) (2020): 1027–1031.
- Kothandaraman, N., Rengaraj, A., Xue, B., et al. "COVID-19 endocrinopathy with hindsight from SARS." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 320(1) (2021): E139–E150.
- Pal, R. "COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications." *Endocrine*. 68(2) (2020): 251–252.
- Wheatland, R. "Molecular mimicry of ACTH in SARS – implications for corticosteroid treatment and prophylaxis." *Med Hypotheses* 63(5) (2004): 855–62.
- Hariyanto, T.I., Kurniawan, A. "Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection." *Diabetes Metab Syndr*. 14(5) (2020): 1429–1430.
- Scappaticcio, L., Pitoia, F., Esposito, K., et al. "Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update." *Rev Endocr Metab Disord* 22(4) (2021): 803–815.

23. Lisco, G., De Tullio, A., Jirillo, E., et al. "Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects." *J Endocrinol Invest* 44 (9) (2021): 1801–1814.
24. Campos-Barrera, E., Alvarez-Cisneros, T., Davalos-Fuentes, M. "Subacute Thyroiditis Associated with COVID-19." *Case Rep Endocrinol* 2020 (2020): 8891539.
25. Rotondi, M., Coperchini, F., Ricci, G., et al. "Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis." *J Endocrinol Invest* 44(5) (2021): 1085–1090.
26. Leow, M.K., Kwek, D.S., Ng, A.W., et al. "Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS)." *Clin Endocrinol (Oxf)*. 63(2) (2005): 197–202.
27. Fourman, L.T., Fazeli, P.K. "Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100(3) (2015): 812–824.
28. Palm-Fischbacher, S., Ehler, U. "Dispositional resilience as a moderator of the relationship between chronic stress and irregular menstrual cycle." *J Psychosom Obstet Gynaecol* 35(2) (2014): 42–50.
29. Palm-Fischbacher, S., Ehler, J. "Dispositional resilience as a moderator of the relationship between chronic stress and irregular menstrual cycle." *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. 35(2) (2014): 42–50.
30. Amin, M. "COVID-19 and the liver: overview." *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 33(3) (2021): 309–311.
31. Sharp, G.C., Fraser, A., Sawyer, G., et al. "The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities." *Int J Epidemiol* (2021): dyab239.
32. Bertone-Johnson, E.R., Ronnenberg, A.G., Houghton, S.C., et al. "Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women." *Hum Reprod* 29(9) (2014): 1987–94.
33. Netland, J., Meyerholz, D.K., Moore, S., et al. "Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2." *J Virol* 82(15) (2008): 7264–75.
34. Gane, S.B., Kelly, C., Hopkins, C. "Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?" *Rhinology*. 58(3) (2020): 299–301.
35. Mauvais-Jarvis, F., Klein, S.L., Levin, E.R. "Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes." *Endocrinology*. 161(9) (2020): bqaa127.
36. Vilar, L., Abucham, J., Albuquerque, J.L., et al. "Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism." *Arch Endocrinol Metab*. 62(2) (2018): 236–263.
37. Wei, L., Sun, S., Zhang, J., et al. "Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS)." *Biochem Cell Biol*. 88(4) (2010): 723–30.
38. Leow, M.K., Kwek, D.S., Ng, A.W., et al. "Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS)." *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(2) (2005): 197–202.
39. Wheatland, R. "Molecular mimicry of ACTH in SARS - implications for corticosteroid treatment and prophylaxis." *Med Hypotheses* 3(5) (2004): 855–62.
40. Lofthouse M. "Hypocortisolism in survivors of SARS." *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005;1(1):8.
40. Kollipaka, R., Arounassalame, B., Lakshminarayanan, S. "Does psychosocial stress influence menstrual abnormalities in medical students?" *J Obstet Gynaecol* 33(5) (2013): 489–93.
41. Rafique, N., Al-Asoom, L.I., Latif, R., et al. "Comparing levels of psychological stress and its inducing factors among medical students." *J Taibah Univ Med Sci* 14(6) (2019): 488–494.
42. Суханова А.А. Феміцикл – ефективне та безпечне рішення проблем порушень менструального циклу / А.А. Суханова [Електронний ресурс] // *Новости медицины и фармации.* – 2018. – №10 (662). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/46525>.
- Sukhanova, A.A. «Femicycle is an effective and safe solution to the problems of menstrual cycle disorders.» *News of medicine and pharmacy*. 10(662) (2018). Access mode: <http://www.mif-ua.com/archive/article/46525>.
43. Цубанова Н.А. Фармакологічний профіль фітокомпозиції Нормоцикл в терапії гормональних дисбалансів у жінок / Н.А. Цубанова // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2018. – № 14(4). – С. 362–372.
- Tsubanova, N.A. "Pharmacological profile of the phytocomposition Normocycle in the treatment of hormonal imbalances in women." *International Journal of Endocrinology*. 14(4)(2018): 362–372.
44. Acharya, N., Acharya, S., Shah, U., et al. "A comprehensive analysis on *Symplocos racemosa* Roxb.: Traditional uses, botany, phytochemistry and pharmacological activities." *J Ethnopharmacol* 181 (2016): 236–51.
45. Durkar, A.M., Patil, R.R., Naik, S.R. "Hypolipidemic and antioxidant activity of ethanolic extract of *Symplocos racemosa* Roxb. in hyperlipidemic rats: an evidence of participation of oxidative stress in hyperlipidemia." *Indian J Exp Biol* 52(1) (2014): 36–45.
46. Srivastava, P.L., Shukla, A., Kalunke, R.M. "Comprehensive metabolic and transcriptomic profiling of various tissues provide insights for saponin biosynthesis in the medicinally important *Asparagus racemosus*." *Sci Rep* 8(1) (2018): 9098.
47. De Silva, N.K. "Breast development and disorders in the adolescent female." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 48(2018): 40–50.
48. Karuna, D.S., Dey, P., Das, S., et al. "In vitro antioxidant activities of root extract of *Asparagus racemosus* Linn." *J Tradit Complement Med*. 8(1) (2017): 60–65.
49. Onlom, C., Phrompittayarat, W., Potalun, W., et al. "Immunoaffinity knockout of saponin glycosides from *Asparagus racemosus* to assess anti-lipid peroxidation." *Phytochem Anal* 28(4) (2017): 316–323.
50. Pandey, A.K., Gupta, A., Tiwari, M., et al. "Impact of stress on female reproductive health disorders: Possible beneficial effects of shatavari (*Asparagus racemosus*)." *Biomed Pharmacother* 103 (2018): 46–49.
51. Tiwari, N., Gupta, V.K., Pandey, P., et al. "Adjuvant effect of *Asparagus racemosus* Willd. derived saponins in antibody production, allergic response and pro-inflammatory cytokine modulation." *Biomed Pharmacother* 86 (2017): 555–561.
52. Busayapongchai, P., Siri, S. "Simple assay for screening phytoestrogenic compounds using the oestrogen receptor immobilised magnetite nanoparticles." *IET Nanobiotechnol* 11(4) (2017): 395–402.
53. Bhalerao, S.A., Verma, D.R., Didwana, V.S., et al. "*Saraca asoca* (Roxb.), de. Wild: an overview." *Ann Plant Sci* 3(7) (2014): 770–5.
54. Salvia, S., Varghesea, R., Digholkara, G., et al. "*Saraca asoca*: A scoping review on the phytoconstituents, bioactives and their therapeutic effects." *German J Pharm Biomaterials* 1(3) (2022): 3–13
55. He, X., Li, X., Liu, B., et al. "Down-regulation of Treg cells and up-regulation of TH1/TH2 cytokine ratio were induced by polysaccharide from *Radix Glycyrrhizae* in H22 hepatocarcinoma bearing mice." *Molecules* 16(10) (2011): 8343–52.
56. Yadav, V.R., Prasad, S., Sung, B. et al. "The role of chalcones in suppression of NF- κ B-mediated inflammation and cancer." *Int Immunopharmacol* 11(3) (2011): 295–309.
57. Tamir, S., Eizenberg, M., Somjen, D., et al. "Estrogen-like activity of glabrene and other constituents isolated from licorice root." *J Steroid Biochem Mol Biol*. 78(3) (2001): 291–8.
58. Jiang, Y.X., Dai, Y.Y., Pan, Y.F., et al. "Total Flavonoids from *Radix Glycyrrhiza* Exert Anti-Inflammatory and Antitumorigenic Effects by Inactivating iNOS Signaling Pathways." *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 (2018): 6714282.
59. Mazieiro, R., Frizon, R.R., Barbalho, S.M., et al. "Is Curcumin a Possibility to Treat Inflammatory Bowel Diseases?" *J Med Food* 21(11) (2018): 1077–1085.
60. Shen, L., Jiang, H.H., Ji, H.F. "Is boiled food spice curcumin still biologically active? An experimental exploration." *Food Nutr Res* 62 (2018).
61. Akbar, M.U., Rehman, K., Zia, K.M., et al. "Critical Review on Curcumin as a Therapeutic Agent: From Traditional Herbal Medicine to an Ideal Therapeutic Agent." *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 28(1) (2018): 17–24.
62. Jiao, M., Liu, X., Ren, Y., et al. "Comparison of Herbal Medicines Used for Women's Menstruation Diseases in Different Areas of the World." *Front Pharmacol* 12 (2022): 751207.
63. Dietz, B.M., Hajirahimkhan, A., Dunlap, T.L., et al. "Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health." *Pharmacol Rev* 68(4) (2016): 1026–1073.
64. Chen, H.Q., Jin, Z.Y., Wang, X.J., et al. "Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation." *Neurosci Lett*. 448(2) (2008): 175–9.
65. Ісламова Г.О. Сучасний менеджмент синдрому полікістозних яєчників у пацієнок без ожиріння / Г. О. Ісламова // *Слово о здоров'ї.* 2018. – № 5. – С. 30–35.
- Islamova, G.O. "Modern management of polycystic ovary syndrome in non-obese patients." *Word of health* 5 (2018): 30–35.
66. Shen, W., Qi, R., Zhang, J., et al. "Chlorogenic acid inhibits LPS-induced microglial activation and improves survival of dopaminergic neurons." *Brain Res Bull* 88(5) (2012): 487–94.
67. Цубанова Н.А. Гіперпролактинемія і гіпопрогестеронемія Пути оптимізації фармакотерапії / Н.А. Цубанова // *Репродуктивне здоров'ї. Восточная Европа.* – 2018. – № 8(4). – С. 618–631.
- Tsubanova, N.A. "Hyperprolactinemia and hypoprogesteronemia. Ways to optimize pharmacotherapy." *reproductive health. Eastern Europe* 8(4) (2018): 618–631.
68. van Die, M.D., Burger, H.G., Teede, H.J., et al. "Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials." *Planta Med* 79(7) (2013): 562–75.
69. Long, X., Fan, M., Bigsby, R.M., et al. "Apigenin inhibits antiestrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor- α -dependent and estrogen receptor- α -independent mechanisms." *Mol Cancer Ther* 7(7) (2008): 2096–108.
70. Saleem, S., Muhamad, G., Hussain, M.A., et al. "Withania somnifera L.: Insights into the phytochemical profile, therapeutic potential, clinical trials, and future perspective." *Iran J Basic Med Sci* 23(12) (2020): 1501–1526.
71. Ajaonkar, A., Jain, M., Debnath, K. "Efficacy and Safety of Ashwagandha (Withania somnifera) Root Extract for Improvement of Sexual Health in Healthy Women: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Study." *Cureus* 14(10) (2022): e30787.
72. Chandrasekhar, K., Kapoor, J., Anishetty, S. "A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults." *Indian J Psychol Med* 34(3) (2012): 255–62.
73. Rahmati, B., Ghosian Moghadam, M.H., Khalili, M., et al. "Effect of Withania somnifera (L.) Dunal on Sex Hormone and Gonadotropin Levels in Addicted Male Rats." *Int J Fertil Steril* 10(2) (2016): 239–44.

74. Singh, M., Jayant, K., Singh, D., et al. "Withania somnifera (L.) Dunal (Ashwagandha) for the possible therapeutics and clinical management of SARS-CoV-2 infection: Plant-based drug discovery and targeted therapy." *Front Cell Infect Microbiol* 12 (2022): 933824.
75. Straughn, A.R., Kakar, S.S. "Withaferin A ameliorates ovarian cancer-induced cachexia and proinflammatory signaling." *J Ovarian Res* 12(1) (2019): 115.
76. Mi-Sun, Y., June, L., Jin Moo, L., et al. "Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13." *J. Ethnopharmacol* 118 (2008): 79–85.
77. Dhanjal, J.K., Kumar, V., Garg, S., et al. "Molecular mechanism of anti-SARS-CoV2 activity of Ashwagandha-derived withanolides." *Int J Biol Macromol* 184 (2021): 297–312.
78. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., et al. "SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor." *Cell* 181(2) (2020): 271–280.e8.
79. Maurya, K. D., Sharma, D. "Evaluation of traditional ayurvedic preparation for prevention and management of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) Using Molecular docking approach." *ChemRxiv*. Cambridge: Cambridge Open Engage (2020).
80. Chopra, A., Chavan-Gautam, P., Tillu, G., et al. "Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Clinical Trial to Study Ashwagandha Administration in Participants Vaccinated Against COVID-19 on Safety, Immunogenicity, and Protection With COVID-19 Vaccine-A Study Protocol." *Front Med (Lausanne)* 9 (2022): 761655.
81. CMP "Clinical management protocol: COVID-19." (2020) Available at: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/ClinicalManagementProtocolforCOVID19.pdf>.
82. Ozgoli, G., Goli, M., Moattar, F. "Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea." *J Altern Complement Med* 15(2009): 129–32.
83. Mozafari, S.H., Saei Gare Naz, M., Ozgoli, G. "Effect of ginger on dysmenorrhea: A systematic review of clinical trials and quasi-experimental studies on world." *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 21(2018): 8–21.
84. Khayat, S., Kheirkhah, M., Behboodi Moghadam, Z., et al. "Effect of treatment with ginger on the severity of premenstrual syndrome symptoms." *ISRN Obstet Gynecol* 2014 (2014): 792708.
85. Mozafari, S., Esmaeili, S., Momenyan, S., et al. "Effect of Zingiber officinale Roscoe rhizome (ginger) capsule on postpartum pain: Double-blind randomized clinical trial." *J Res Med Sci* 26 (2021): 105.
86. Pourmaleky, S., Najar, S., Montazery, S., et al. "Comparison between the effect of zintoma (Ginger) and mefenamic acid on after pain during postpartum in multiovarous women." *Iran J Obstet Gynecol Infertil*. 16 (2013): 18–25.
87. Goyal, S., Gupta, N., Chatterjee, S. "Investigating Therapeutic Potential of Trigonella foenum-graecum L. as Our Defense Mechanism against Several Human Diseases." *J Toxicol*. 2016 (2016): 1250387.
88. Moini Jazani, A., Nasimi Doost Azgomi, H., Nasimi Doost Azgomi, A., et al. "A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Daru*. 27(2) (2019): 863–877.
89. Tamanini, C., Basini, G., Grasselli, F., et al. "Nitric oxide and the ovary." *J Anim Sci* 81(14_suppl_2)(2003): E1–E7.
90. Modaresi, M., Mahdian, B., Jalalvand, A., editors. "The effect of hydro-alcoholic extract of fenugreek seeds on female reproductive hormones in mice." *International Conference on Applied Life Sciences* (2012): IntechOpen.
91. Semwal, P., Painuli, S., Abu-Izneid, T., et al. "Diosgenin: An Updated Pharmacological Review and Therapeutic Perspectives." *Oxid Med Cell Longev* 2022 (2022): 1035441. [□](#)

ФІТОКОМПЗИЦІЇ АЮРВЕДИЧНОЇ МЕДИЦИНИ У ВІДНОВЛЕННІ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК РАЙНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ СЕРЕДНЬОТЯЖКУ ТА ТЯЖКУ ФОРМИ COVID-19

О.М. Носенко, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса

Т.Я. Москаленко, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса

Е.Ф. Чайківська, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Дінь Тхі Суан Ні, аспірант кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса

Мета дослідження: оцінити ефективність фітотерапії при лікуванні розладів менструального здоров'я жінок раннього репродуктивного віку, які перенесли середньотяжку та тяжку форму коронавірусного захворювання.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилися 104 жінки раннього репродуктивного віку з розладами менструального здоров'я, які виникли не пізніше, ніж через 3 місяці після перенесеного COVID-19 середньої тяжкості або важкого ступеня, і 34 гінекологічно і соматично здорових жінки контрольної групи, які не хворіли на COVID-19. Пацієнтки з перенесеним COVID-19 були випадковим методом розділені на дві групи: основна група (n=53) і група порівняння (n=51). Обстеження включало: вивчення скарг, загального та гінекологічного анамнезу, фізикальний і гінекологічний огляд, ультразвукове дослідження органів малого таза, визначення гормонального профілю.

Усі пацієнтки з перенесеним COVID-19 після звернення отримували комплексну програму реабілітації, яка включала дієтотерапію, вітамінно-мінеральні комплекси та психотерапію. Пацієнтки основної групи додатково до комплексної програми реабілітації отримували впродовж 6 місяців аюрведичні фітокомпозиції Феміцикл або Феміменс.

Результати. Встановлено, що середньотяжкий та важкий перебіг коронавірусної інфекції впливає на стан репродуктивної системи жінок раннього репродуктивного віку і призводить до розладів менструального здоров'я, серед яких домінують рідкі менструації, передменструальний синдром та дисменорея. Рівні гіпофізарних, надниркових, яєчникових та тиреоїдних гормонів у більшості випадків знаходилися в межах референтної норми, але мали статистично вірогідні відхилення від аналогічних показників здорових жінок групи контролю, які не хворіли на COVID-19. Одна третина жінок раннього репродуктивного віку після середньотяжкого та важкого COVID-19 мала підвищені рівні пролактину. Застосування аюрведичних фітокомпозицій Феміциклу та Феміменсу в комплексній програмі реабілітації постковідних розладів менструального здоров'я сприяло більш швидкому відновленню менструального здоров'я і повноцінному відновленню гормонального фону.

Висновки. Аюрведичні фітокомпозиції Феміцикл та Феміменс є ефективними та безпечними натуропатичними препаратами для відновлення менструального здоров'я жінок раннього репродуктивного віку після перенесеного середньотяжкого та важкого COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, менструальне здоров'я, менструальний цикл, дисменорея, передменструальний синдром, Феміцикл, Феміменс.

PHYTOCOMPOSITIONS OF AYURVEDIC MEDICINE IN THE RESTORATION OF MENSTRUAL HEALTH IN WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE WHO HAVE SURVIVED MODERATE AND SEVERE FORM OF COVID-19

O.M. Nosenko, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department, Odesa National Medical University, Odesa

T.Ya. Moskalenko, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department, Odesa National Medical University, Odesa

E.F. Chaykivska, MD, professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv

Din Tkhi Suan Ni, postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University, Odesa

Research objectives: to evaluate the effectiveness of phytotherapy in the treatment of menstrual health disorders in women of early reproductive age after a moderate and severe form of the coronavirus disease.

Material and methods. 104 women of early reproductive age with menstrual health disorders that occurred 3 months later after moderate or severe COVID-19 were under observation and 34 gynecologically and somatically healthy women of the control group who did not suffer from COVID-19. Female patients with COVID-19 were randomly divided into two groups: the main group (n=53) and the comparison group (n=51). The performed examination included: study of complaints, general and gynecological anamnesis, physical and gynecological examination, ultrasound examination of pelvic organs, determination of hormonal profile.

All patients with COVID-19 received a comprehensive rehabilitation program, which included diet therapy, vitamin and mineral complexes, psychotherapy. In addition to the complex rehabilitation program patients of the main group received ayurvedic phytoconstitutions Femicycle or Femimens for 6 months.

Results. It has been established that the moderate and severe course of the coronavirus infection affects the reproductive system of early reproductive aged women and leads to menstrual health disorders, among which irregular menstruation, premenstrual syndrome and dysmenorrhea dominate. Levels of pituitary, adrenal, ovarian and thyroid serum hormones were within the reference norm in most cases, but have statistically significant deviations from similar indicators of healthy control women who did not have COVID-19. One-third of women of early reproductive age after moderate to severe COVID-19 had elevated prolactin levels.

Ayurvedic phytoconstitutions Femicycle and Femimens in a comprehensive rehabilitation program for post-COVID menstrual health disorders led to a faster recovery of menstrual health and a full hormonal recovery.

Conclusions. Ayurvedic phytoconstitutions Femicycle and Femimens are effective and safe naturopathic drugs for restoring menstrual health in women of early reproductive age after experiencing moderate to severe COVID-19.

Keywords: COVID-19, menstrual health, menstrual cycle, dysmenorrhea, premenstrual syndrome, Femicycle, Femimens.