

Інноваційний підхід до лікування порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку



Г.О. Ісламова

Причини та механізми розвитку порушень менструального циклу (ПМЦ) надзвичайно різноманітні, тому їх профілактика та терапія мають бути комплексними й персоналізованими. Основним терапевтичним підходом до лікування ПМЦ є нормалізація гормонального гомеостазу. Незважаючи на високу ефективність синтетичних гормональних препаратів у лікуванні ПМЦ, через імовірні побічні ефекти, пов'язані з їх використанням, продовжується пошук інших терапевтичних засобів, серед яких важливе місце займають фітотерапевтичні препарати.
Ключові слова: порушення менструального циклу, фітотерапевтичні засоби, дисгормональні захворювання.

Дисгормональні захворювання — це найпоширеніша проблема, з якою пацієнти звертаються до гінеколога, і, відповідно, найчастішою скаргою є порушення менструального циклу (ПМЦ). Як у промислово розвинених державах, так і в країнах, що розвиваються, кожна жінка впродовж свого репродуктивного життя може мати таку проблему [1]. Шонайменше 21-33% жінок репродуктивного віку страждають від ПМЦ, що проявляються як альгодисменорея, аномальні маткові кровотечі, а також циклозалежні масталгії, головний та інший біль, зміни настрою, апетиту та ін. Особливої уваги і грамотного тривалого лікування потребує патологічний перебіг менструального циклу, який супроводжується різними психоемоційними та вазомоторними порушеннями, особливо в лютеїнову фазу [2].

Одним із проявів патологічного перебігу менструального циклу є дисменорея. Патолофізіологія первинної дисменореї (ПД), крім гормональних факторів впливу, зумовлена підвищеною та/або аномальною активністю матки, що спричинена надмірною продукцією та вивільненням простагландинів [3]. ПД призводить до збільшення вироблення простагландинів (особливо PGE₂ та PGF_{2α}), що може спричинити скорочення кровоносних судин і міометрія та зменшити кровопостачання ендометрія [4]. Швидкий викид простагландинів прямо впливає на міометрій, викликаючи скорочення мускулатури матки, що може призводити до звуження малих кровоносних судин ендометрія, ішемії тканин, uszkodження ендометрія, кровотечі та болу [5].

Дисгормональні порушення при ПД можуть бути досить різноманітними. Наприклад, на фоні недостатності лютеїнової фази, що визначається зниженням рівня прогестерону у другу фазу менструального циклу, виникає відносна гіперестрогенія — естрогенгестагенний дисбаланс і, як наслідок, відзначаються ановуляторні й нерегулярні менструальні цикли, неповна трансформація ендометрія, дисменорея та передменструальний синдром (ПМС) [6, 7].

Вплив на репродуктивне здоров'я жінок стресу та перевтоми супроводжується підвищенням рівня пролактину, викликаючи «стресорну» гіперпролактинемію. Можливими наслідками ПМЦ є гіперпластичні процеси (гіперплазія ендометрія, лейоміома матки, ендометріоз, кісти яєчників та дисгормональні захворювання молочних залоз), що відповідно призводять до розвитку безпліддя та невиношування вагітності [6-9].

Одним з основних ПМЦ є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), на який страждають понад 100 млн жінок віком від 18 до 49 років у всьому світі [10-12]. На СПКЯ припадає більше половини (50-75%) усіх випадків ендокринного безпліддя і близько 20-22% — як причини безплідного шлюбу взагалі. Цей синдром виявляють у 5-16% жінок репродуктивного віку [1-3].

Результати досліджень різних наукових галузей із кожним роком надають все більше обґрунтувань того, що роль СПКЯ не обмежується порушеннями репродуктивної сфери, а являє собою глобальну проблему для соматичного здоров'я — ендокринно-метаболічного статусу, серцево-судинного та онкологічного ризику [10, 12, 13]. Крім того, найновіші дані свідчать про те, що СПКЯ стосується не лише соматичної захворюваності населення, а й стану здоров'я потомства [13, 14].

Зважаючи на різноманіття причин та механізмів розвитку ПМЦ, їх профілактика та терапія мають бути комплексними й індивідуально підібраними залежно від тяжкості порушень, віку жінки, репродуктивного анамнезу й, головне, етіології цих розладів [2, 8, 9].

Основним терапевтичним підходом до лікування ПМЦ є нормалізація гормонального гомеостазу. Для цього використовуються гормональні препарати, спрямовані на відновлення гормонального балансу та зменшення супутніх симптомів. Незважаючи на високу ефективність лікування ПМЦ за допомогою різноманітних синтетичних гормональних препаратів, насамперед комбінованих оральних контрацептивів (КОК), продовжується пошук інших терапевтичних засобів, які б забезпечували швидкий і тривалий терапевтичний ефект, високу безпечність та зручність використання. Особливо це актуально щодо великої когорти пацієнок, яким протипоказаний прийом КОК, та жінок, що відмовляються від прийому гормональних препаратів через онкофобію. З огляду на це перспективним напрямом залишається розвиток фітотерапевтичних препаратів, які поєднують у собі необхідні для лікування компоненти [15].

У терапії альгодисменореї широко застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) завдяки їх протизапальному

та знеболювальному ефектам [16, 17]. Проте деякі дослідження повідомляють, що від 20 до 25% жінок відмовляються від використання НПЗП [18], оскільки ці препарати можуть бути протипоказані або погано переносяться частиною жінок із первинною дисменореєю [19]. Натомість деякі рослинні лікарські засоби мають високу переносимість і в певних випадках можуть бути альтернативою НПЗП [19].

Нами була проведена оцінка ефективності корекції ПМЦ у жінок репродуктивного віку за допомогою фітотерапевтичного комплексу Оварімедін компанії «Нутрімед». Активними компонентами Оварімедіну є екстракт солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*) — 250 мг, стандартизований до 20% гліциризинової кислоти; екстракт прутняку звичайного (*Vitex agnus-castus*) — 100 мг, що містить не менше 0,6% аукубіну та не менше 0,5% агнузіду; екстракт кориці (*Cinnamomum cassia*) — 50 мг.

G. glabra — рослина із тисячолітньою історією та багатьма терапевтичними властивостями. Вона здавна використовувалася асирійцями, єгиптянами та була важливим компонентом традиційної перської медицини. Перші згадки про її використання у якості лікарського засобу датуються IV-III ст. до н. е. У I ст. н. е. Діоскорид відніс *G. glabra* до 650 лікарських речовин рослинного походження, згаданих у його «De Materia Medica». Солодка, описана як протизапальний та знеболювальний засіб іще в «Каноні лікарської науки» Авіценни, використовується в народній медицині Китаю для лікування дисменореї.

Гормонорегулююча дія екстракту солодки голої зумовлена впливом її фітоестрогенів та флавоноїдів (глабрідин), що чинять антиестрогенний вплив конкурентно (замість естрогену), взаємодіючи з естрогеновими рецепторами (ЕР) [28]. Солодка гола містить слабкі агоністи ЕР, які також конкурують із набагато більш активними естрадіолом та естроном [29]. Крім того, *G. glabra* активує ферменти ароматазної системи, які гальмують конверсію андрогенів в естрогени, а отже, чинить антиандрогенний ефект, конкурентно блокуючи 17β-ГСД (фермент, що конвертує андростендіон у тестостерон) та 17,20-ліазу (конвертує 17α-прегненолон у попередник андростендіону — дегідроепіандростерон) у яєчниках та наднирниках [20, 21].

Екстракт солодки голої не лише впливає на гормональний фон, а й має протизапальний ефект за рахунок пригнічення цикло- та ліпооксигенази, зменшення синтезу лейкотрієну та простагландинів. Слід відмітити, що *G. glabra* зменшує вироблення оксиду азоту, часто підвищеного у жінок із первинною дисменореєю, який стимулює перекисне окислення ліпідів та цитотоксичну активність. Водночас *G. glabra* знижує внутрішньоклітинний рівень Ca²⁺ у матці за рахунок блокування Ca²⁺-каналів. Доведено, що скорочення матки асоційоване із зовнішнім надходженням Ca²⁺ у клітини міометрія.

Таким чином, екстракт солодки голої впливає на запальний процес та біль: пригнічує запалення в органах малого таза й молочних залозах, зменшує набряк і больовий синдром при ПМС, дисменореї, мастопатії [20-22]. Результатами проведених наукових досліджень підтверджено анальгетичний, міорелаксантийний та спазмолітичний ефекти екстракту цієї рослини.

Активні речовини прутняку — біциклічні дитерпени, діючи на дофамінові D₂-рецептори гіпоталамуса, чинять дофамінергічний ефект, пригнічують патологічну секрецію пролактину (спорадичну та індуковану) через зв'язування з D₂-підтипом дофамінових рецепторів лакотропних клітин гіпоталамуса. Крім того, вони стимулюють вироблення гіпофізом лютеїнізуючого гормону (ЛГ), який, у свою чергу, активує синтез прогестерону, проявляючи таким чином гестагенну активність. Внаслідок цього відбувається підвищення рівня прогестерону, що нормалізує дисбаланс між естрогенами та прогестероном [22, 23].

Отже, екстракт прутняку сприяє зниженню гіперпролактинемії, яка спричиняє масталгію. Крім того, нормалізація рівня пролактину в організмі сприяє відновленню рівня гонадотропних та статевих гормонів. Тому препарати прутняку ефективні в лікуванні ПМЦ, ПМС, недостатності лютеїнової фази, ановуляції та безпліддя [22, 24, 25].

Наступний активний компонент Оварімедіну — це екстракт кориці (*Cinnamomum cassia*), який містить поліфенольні полімери типу А — проціанідини та інші поліфенольні сполуки (рутин, катехін, кверцетин), що зменшують інсулінорезистентність.

Екстракт кориці має здатність відновлювати циклічність та покращувати морфологію яєчників, знижувати рівень тестостерону, інсуліну у плазмі та інсуліноподібного фактора росту I (IGF-1) і при цьому підвищувати рівень білка, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту I (IGFBP-1) у плазмі, а також у яєчниках, що, відповідно, сприяє нормалізації менструальної циклічності, зміцненню імунітету та покращенню обміну речовин [26, 27].

Методи дослідження

У ході вивчення ефективності та безпечності фітотерапевтичного комплексу Оварімедін у лікуванні жінок репродуктивного віку із ПМЦ та оцінки його переносимості було проведено комплексне обстеження пацієнок, яке включало в себе наступні методи:

1. Діагностика менструальних порушень:
 - регулярність, тривалість визначали за менструальним календарем;
 - болісність менструації оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) (0-10 балів);
 - передменструальні розлади (зокрема, ПМС) оцінювали за допомогою менструального дистрес-опитувальника та шляхом розрахунку індексу Муса (0-10 балів);
 - вираженість і розподіл гірсутизму визначали за модифікованою шкалою Феррімана — Гольвея, при цьому оцінювалися ріст волосся на дев'яти андроген-чутливих ділянках тіла жінки, кожна — за бальною шкалою [15].

2. Гормональний гомеостаз оцінювали шляхом визначення рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), ЛГ, естрадіолу, пролактину, загального тестостерону, андростендіолу глюкуроніду на 3-5-й день менструального циклу, рівня прогестерону на 20-22-й день циклу; ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза, молочних залоз та щитоподібної залози.

3. Ефективність лікування оцінювалась за динамікою клінічних розладів, концентрації ФСГ, ЛГ, естрадіолу, вільного тестостерону, андростендіолу глюкуроніду, пролактину та прогестерону, за динамікою показників УЗД товщини ендометрія.

У дослідження не були включені жінки з активними запальними захворюваннями органів малого таза, пухлинами та гіперпластичними процесами органів малого таза, ендометріозом, пухлинами гіпофіза, наднирників, аденогенітальним синдромом, хронічними соматичними захворюваннями, що супроводжуються нирковою або печінковою недостатністю, системними захворюваннями.

Отримані результати були оброблені методом параметричної статистики, що адаптована до медико-біологічних досліджень.

Загалом було обстежено 62 жінки віком від 21 до 39 років (середній вік — 30,3±2,1 року), із них 42 пацієнтки із ПМЦ та 20 здорових жінок, які склали контрольну групу. Для оцінювання антропометричних даних використовували індекс маси тіла (ІМТ), який розраховується як відношення маси тіла (кг) до квадрату зросту (м²). Відповідно, жінки були рандомізовані за ІМТ, який у середньому склав 24,8±1,3. Середня тривалість менструації склала 7,3 днів, середня тривалість менструального циклу — 29 днів. У досліджуваних жінок із ПМЦ тривалі та болісні менструації часто поєднувались з іншими скаргами. Так, 28 (66,6%) пацієнок поряд із тривалими менструаціями мали клінічні ознаки ПМС, а 24 (57,1%) пацієнтки відмічали больові відчуття під час критичних днів протягом останнього року. За даними УЗД у 36 (85,7%) жінок середня товщина ендометрія на 20-22-й день менструального циклу склала 13,9 мм, що свідчило про ризик розвитку гіперпластичних процесів.

Результати дослідження

Пацієнтки із ПМЦ отримували Оварімедін протягом 3 міс по 1 капсулі двічі на добу. Клінічно у жінок із ПМЦ найбільш типовим виявилось поєднання порушення овуляції, гіперандрогенії та зниження рівня прогестерону. Відповідно, клінічні прояви були наступними: альгодисменорея/поліменорея — у більшості хворих, 36 (85,7%) жінок, гірсутизм та акне — у 32 (76,1%), безпліддя — у 20 (47,6%) осіб. Гормональне обстеження пацієнок із ПМЦ виявило достовірне підвищення у периферичній крові ЛГ, яєчникових андрогенів (p<0,01) та знижений вміст прогестерону (p<0,01) (табл. 1).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика стану гормонального гомеостазу у пацієнок із ПМЦ та жінок контрольної групи

Показник	Пацієнтки із ПМЦ (n=42)	Контрольна група (n=20)
ФСГ, Од/л	6,7±0,1	5,5±1,2
ЛГ, Од/л	12,3±0,9	3,5±1,3
Пролактин, нг/мл	18,1±0,9	10,7±1,3
Естрадіол, пг/мл	52,14±1,1	44,39±7,9
Вільний тестостерон, пмоль/л	4,6±1,1*	1,2±0,2
Андростендіолу глюкуронід, нг/мл	4,66±0,32*	0,75±0,40
Прогестерон, нг/мл	6,7±1,5*	20,43±6,4

* Примітка. Відмінність достовірна у порівнянні з контрольною групою (p<0,01).

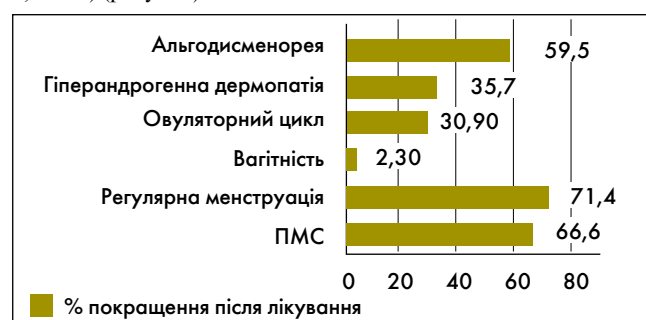
Обстеження гормонального гомеостазу після лікування Оварімедіном протягом 3 міс виявило вірогідне зниження рівня ЛГ, пролактину, зменшення співвідношення ЛГ/ФСГ, рівня вільного тестостерону. Щодо андростендіолу глюкуроніду було відмічено тенденцію до зниження, а також отримано вірогідне підвищення рівня прогестерону (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка гормонального гомеостазу після лікування препаратом Оварімедін у пацієнок із ПМЦ

Показник	До лікування	Після лікування
ФСГ, Од/л	6,7±0,1	7,6±3,7
ЛГ, Од/л	12,3±0,9	4,3±1,2*
Пролактин, нг/мл	18,1±0,9	10,7±1,2*
Естрадіол, пг/мл	52,14±1,1	54,9±1,3
Вільний тестостерон, пмоль/л	4,7±1,1	2,31±0,2*
Андростендіолу глюкуронід, нг/мл	4,6±1,1	2,74±0,40
Прогестерон, нг/мл	6,7±1,5	16,8±1,4*

* Примітка. Відмінність достовірна у порівнянні з контрольною групою (p<0,01).

У 13 (30,9%) пацієнок із ПМЦ, які отримували фітотерапевтичний комплекс Оварімедін протягом 3 міс, відновилися спонтанна овуляція, в однієї (2,3%) жінки за час спостереження настала вагітність, хоча слід зазначити, що більшість досліджуваних не мали репродуктивних планів на момент лікування. Загалом, у результаті лікування у 30 (71,4%) пацієнок із ПМЦ відбулось врегулювання менструального циклу, 28 (66,6%) жінок відзначили зменшення проявів ПМС (результат аналізу менструального дистрес-опитувальника показав, що всі показники мають виражену позитивну динаміку). Більшість показників продемонстрували статистично достовірну розбіжність між початком та завершенням лікування. Двадцять п'ять (59,5%) жінок відмітили зменшення болю під час менструацій (більшість пацієнок відмітили значний позитивний вплив лікування на вираженість болювого синдрому за ВАШ: якщо на початку лікування цей показник був на рівні 6,8-7,2 бала при максимальних 10, то через 3 міс терапії інтенсивність болю значно знизилася і склала лише 2,9 бала) (рисунк).


Рис. Клінічна ефективність Оварімедіну

Слід відзначити також позитивну динаміку щодо гірсутих проявів протягом лікування. До терапії їх сумарна оцінка становила 11 балів, що відповідало легкому ступеню гіперандрогенії; після лікування – 5 балів. Отже, 15 (35,7%) жінок повідомили про зменшення проявів гіперандрогенної дермопатії (гірсутизм, акне, себорея та випадіння волосся) (рисунк).

Також було відзначено позитивний вплив лікування на товщину ендометрія, що зумовлено нормалізацією рівнів пролактину та прогестерону завдяки комплексній дії Оварімедіну, який сприяє корекції дисбалансу статевих гормонів і забезпечує гармонійний вплив на репродуктивну систему в цілому. Ультрасонографічних змін у молочних та щитоподібній залозах до та після лікування не виявлено. Переносимість лікування була доброю, скарг у пацієнок не було, прийом двічі на день був зручним.

Висновки

- Отримані результати дозволяють рекомендувати фітотерапевтичний комплекс Оварімедін для корекції ПМЦ, особливо у поєднанні із ПМС, завдяки комбінації декількох фітоекстрактів із різними властивостями (солodka голої – чинить гормонокоригуючий, анальгетичний, міорелаксантий та спазмолітичний ефекти; екстракт прутняка звичайного – сприяє нормалізації рівня пролактину в організмі та відновленню рівнів гонадотропних і статевих гормонів; екстракт кориці – сприяє відновленню менструальної циклічності, зменшенню альгодисменореї).

- Отримані результати дозволяють рекомендувати Оварімедін для корекції гіперандрогенних дермопатій та у складі комплексної терапії СПКЯ (екстракт кориці, здатний знижувати рівень тестостерону та інсуліну у плазмі, також сприяє зменшенню інсулінорезистентності).

- Завдяки поєднанню декількох фітоекстрактів із різними властивостями Оварімедін забезпечує високий комплаєнс терапії та значно підвищує якість життя пацієнтів. схема лікування включає прийом Оварімедіну протягом ≥3 міс по 1 капсулі після їди двічі на добу. Застосування Оварімедіну є ефективним і безпечним методом корекції та профілактики ПМЦ.

Література

- Гарлоу С.Д. Менструація і менструальні розлади // Новини медицини і фармації, 2009.

- Саидова Р.А., Макараия А.Д. Избранные лекции по гинекологии. – М., 2005. – 256 с.
- Dawood M.Y. Dysmenorrhea // Current Obstetrics & Gynaecology, 1993, vol. 3, No. 4, p. 219-224/
- Lumsden M.A., Kelly R.W., and Baird D.T. Primary dysmenorrhoea: The importance of both prostaglandins E2 and F2α // British Journal of Obstetrics and Gynaecology, vol. 90, No. 12, 1983, p. 1135-1140.
- Coco A.S. Primary dysmenorrhea // American Family Physician, vol. 60, No. 2, 1999, p. 489-496.
- Линсбург В.Г. Дисменорея (в помощь практическому врачу) // Жіночий лікар, № 4, 2008, с. 15.
- Татарчук Т.Ф., Венцовская И.Б., Шевчук Т.В. Современный взгляд на механизмы развития, диагностики и лечение предменструальных расстройств // Международный эндокринологический журнал. – № 1 (7). – 2007. – С. 51-58.
- Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age // Int J Gynaecol Obstet. 2011 Apr;113(1):3-13. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011. Epub 2011 Feb 22.
- Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Шевчук Т.В. Современный менеджмент аномальных маточных кровотечений // Репродуктивная эндокринология. – № 4 (12). – 2013. – С. 18-28.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Перспективы использования мио-инозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах подготовки к экстракорпоральному оплодотворению // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 5 (51).
- March W.A., Moore V.M., Willson K.J. et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum. Reprod. 25(2) 2010:544-551.
- Капшук І.М., Ісламова Г.О. Особливості лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з метаболічним синдромом // Слово про здоров'я. – 2018. – № 1 (13). – С. 32-36.
- Калугіна Л.В., Юско Т.И. Мио-инозитол: терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников (обзор литературы) // Репродуктивная эндокринология. – 2018. – № 4 (42). – С. 40-45.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

3

ОВАРИМЕДИН®

НОРМАЛІЗАЦІЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ

✓ **НОРМАЛІЗУЄ ДИСБАЛАНС ЛГ/ФСГ І СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ**¹⁻³

✓ **СТАБІЛІЗУЄ МЕНСТРУАЛЬНУ ЦИКЛІЧНІСТЬ**^{4,5}

✓ **МАЄ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ І АНАЛЬГЕТИЧНИЙ ЕФЕКТИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ, ЗМЕНШУЄ НАГРУБАННЯ ТА БІЛЬ В МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗАХ**⁴⁻⁷

✓ **СПРИЯЄ ЗНИЖЕННЮ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ СПКЯ**⁸

Стандартизовані рослинні екстракти
EUSA і NATUREX (Франція)

ОВАРИМЕДИН®
OVARIMEDIN®

Glycyrrhiza glabra - 250 mg
Vitex agnus-castus - 100 mg
Cinnamomum cassia - 50 mg

ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ 60 капсул

УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ СТАНДАРТИЗОВАНИХ ЕКСТРАКТІВ СОЛОДКИ ГОЛОЇ, ПРУТНЯКА ЗВИЧАЙНОГО ТА КОРИЦІ НОРМАЛІЗУЮТЬ ЖІНОЧИЙ ГОРМОНАЛЬНИЙ БАЛАНС ТА СПРИЯЮТЬ ВІДНОВЛЕННЮ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ

Склад: 1 капсула містить стандартизовані екстракти EUSA (Франція): солodka голої (Glycyrrhiza glabra) – 250 мг стандартизований до 20% гліцирризинової кислоти, прутняка звичайного (Vitex agnus-castus) – 100 мг (що містить не менше 0,6% аукубіну та не менше 0,5% агнузіду), кориці (Cinnamomum cassia) – 50 мг.

ОВАРИМЕДИН™ рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження для нормалізації функціонального стану наднирників та репродуктивних органів жінки, шляхом відновлення гормонального балансу, зокрема підвищення рівня кортизолу та прогестерону, зниження рівня тестостерону та пролактину. Сприяє нормалізації менструального циклу, зниженню інсулінорезистентності. Має антиандрогенні, антидепресивні, антиоксидантні властивості.

- Nittaya Boonmuen. Licorice root components in dietary supplements are selective estrogen receptor modulators with a spectrum of estrogenic and anti-estrogenic activities Steroids. January, 2016 2. M. Diana van Die. Vitex agnus-castus Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials 3. Kenji Sakamoto. Inhibitory Effect of Glycyrrhetic Acid on Testosterone Production in Rat Gonads. 1988 4. Assessment report on Vitex agnus-castus L., fructus EMA/HMPC/606741/2017 5. Shi Y et al. Analgesic and Uterine Relaxant Effects of Isoliquiritigenin, a Flavone from Glycyrrhiza glabra. Phytotherapy Res. 2012 6. Zahra Jafari et al. The effect of Glycyrrhiza glabra L. on Primary Dysmenorrhea compared with Ibuprofen: A Randomized, Triple-Blind Controlled Trial Iran J Pharm Res. 2019, Autumn; 18(Suppl1): 291-301 7. Molouk J. The Effect of Cinnamon on Menstrual Bleeding and Systemic Symptoms with Primary Dysmenorrhea Iran Red Crescent Med J. 2015 8. Mahdie Hajimonfarednejad. Insulin resistance improvement by cinnamon powder in polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial Phytother Res. 2018, Feb

ВИГОТВЛЕНО У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР

ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна

Т 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA

