

Общие корни предменструального синдрома, предменструальной мастодинии, фиброзно-кистозной мастопатии и бесплодия: действие экстрактов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) в виде раствора

Дана Зайдлова-Вуттке, Вольфганг Вуттке

Международный журнал фитомедицины и фитотерапии «Clinical Phytoscience», 2017, 3:6

DOI: 10.1186/s40816-016-0038-z

Монахи традиционно использовали сушеные плоды витекса священного (*Vitex agnus-castus* – VAC) в качестве заменителя перца, поэтому это растение также известно под названием «монашеский перец». В течение последних 50 лет это растение используется в промышленных масштабах для лечения предменструальных симптомов, в особенности для предотвращения предменструальной мастодинии (масталгии). Большинство исследований проводилось с препаратом, содержащим специальный водно-спиртовой экстракт BNO 1095. Ряд плацебо-контролируемых исследований предоставили доказательства того, что экстракты VAC оказывают благоприятное воздействие на предменструальную мастодинию. Данное ощущение в груди вызвано латентной гиперпролактинемией, которая характеризуется секреторными эпизодами выделения пролактина гипофизом в ответ на фазы стресса и глубокого сна. Латентная гиперпролактинемия также часто вызывает недостаточность желтого тела, которая является распространенной причиной бесплодия.

Хорошо известно, что высвобождение пролактина может быть снижено дофамином и дофаминергическими препаратами. Таким образом, эффективность экстрактов VAC для облегчения симптомов предменструальной мастодинии, вызванной пролактином, указывает на то, что VAC может содержать дофаминергические соединения. Действительно, был идентифицирован ряд дитерпенов, которые связываются с рекомбинантными дофаминовыми рецепторами 2-го подтипа (D2-рецепторы), присутствующими в гипофизарных лактотрофах и опосредующих ингибирующее действие дофамина и дофаминергических лекарственных препаратов на высвобождение пролактина гипофиза. Следовательно, высвобождение пролактина из диспергированных гипофизарных клеток *in vitro* и *in vivo* у крыс и женщин в постменопаузальный период было ингибировано VAC 1095. Плацебо-контролируемые исследования также доказали эффективность экстрактов VAC для улучшения предменструальных симптомов. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях была установлена четкая связь между уменьшением боли в груди и снижением уровня пролактина в сыворотке. Кроме того, экстракты VAC также продемонстрировали высокую эффективность при применении у женщин, страдающих фиброзно-кистозной мастопатией. У многих таких женщин уровень пролактина в сыворотке крови также был повышен и снижался с помощью экстрактов VAC.

Результаты всех исследований дали основание полагать, что экстракты VAC облегчают предменструальные симптомы, включая мастодинию, предменструальное дисфорическое расстройство и латентную гиперпролактинемию.

Также отмечается положительное влияние на кистозную мастопатию и бесплодие, обусловленное недостаточностью желтого тела.

Нежелательные явления при применении VAC имели легкую степень выраженности и, как правило, встречались редко.

Введение

Предменструальный синдром (ПМС), также известный как предменструальные расстройства (ПМР), встречается у 70% женщин, 10–20% из которых страдают тяжелой формой синдрома — предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДР). Определение, диагностика и лечение всегда были сложными задачами. Эти расстройства отрицательно влияют на женщин репродуктивного возраста и способны существенно влиять на качество жизни, в результате чего ухудшается качество образования/труда. Определение ПМСР плохо сформулировано, но существует консенсус относительно того, что симптомы основных менструальных расстройств проявляются до начала менструации, могут развиваться уже во время лютеиновой фазы, но усугубляются в предменструальный период и ослабевают во время менструации. Симптомы могут быть преимущественно психическими или соматическими и частично совпадать. Наиболее распространенные симптомы ПМС приведены в таблице 1.

Предменструальный синдром (ПМС), мастодиния, пролактин и бесплодие

Одним из самых распространенных и пугающих симптомов для женщин является предменструальная боль в груди — предменструальная мастодиния, которая встречается более чем у 20% женского населения. Когда этот дискомфорт достигает крайней степени выраженности, он классифицируется как масталгия (тяжелая мастодиния) [1, 2, 3]. Существуют доказательства того, что у женщин, страдающих предменструальной мастодинией или масталгией, латентная гиперпролактинемия является одной из основных причин развития жалоб [3, 4]. Пациентки, страдающие предменструальной мастодинией, в условиях покоя часто имеют нормальный уровень пролактина в сыворотке крови, однако в стрессовых ситуациях выделение пролактина гипофизом, по-видимому, усиливается. Спонтанное высвобождение пролактина происходит ритмически, а в лютеиновой фазе эти выбросы происходят синхронно с выбросами ЛГ [5]. У женщин с латентной гиперпролактинемией эти пролактиновые выбросы выше, чем у женщин с нормальным высвобождением пролактина (рис. 1). Следовательно, наибольшие выбросы пролактина у женщин, страдающих ПМС, наблюдаются в поздней лютеиновой и предменструальной фазе (рис. 1),

Наиболее распространенные симптомы предменструального синдрома (ПМС)

Таблица 1

1. Соматические симптомы	
боль в животе	63%
вздутие живота	59%
мастодиния	56%
себорея / повышенное потоотделение	55%
головная боль / мигрень	37%
бесплодие	?%
2. Психические симптомы	
напряженность / моторное расстройство	63%
агрессия	54%
неспособность сконцентрировать внимание	52%
раздражительность	49%
усталость	47%
депрессия	46%
тревожность	33%

кроме того, высвобождение пролактина, индуцированное стрессом и глубоким сном, усиливается во время лютеиновой фазы. Это было изучено более подробно, результаты приведены на рис. 2. Эти результаты получены в ходе исследования с участием женщин с ПММ и женщин, не испыты-

вающих дискомфорта в груди. Они проходили исследование во время поздней лютеиновой фазы. Уровень пролактина у женщин, страдающих предменструальной мастодинией, находился в патологическом диапазоне, то есть > 500 мкЕД. Такое действие не наблюдалось у женщин, которые не страдали от предменструальной боли в груди. Интересно, что у женщин с предменструальной мастодинией по сравнению с женщинами, которые не жалуются на симптомы, связанные с молочными железами, наблюдалось значительно более низкое содержание прогестерона в сыворотке, и этот низкий уровень находился в патологическом диапазоне, указывающим на недостаточность желтого тела (рис. 2), которая является широко распространенной причиной бесплодия. Эти данные подтверждают и углубляют ранее полученные результаты, свидетельствующие о повышенном уровне пролактина и пониженном уровне прогестерона у женщин, страдающих предменструальной мастодинией [3, 6, 7].

В настоящее время общепризнано, что высокие и часто встречающиеся уровни пролактина стимулируют пролиферацию ткани молочной железы, вызывая дискомфорт в груди, то есть мастодинию (масталгию) [8]. Следовательно, латентная гиперпролактинемия имитирует симптомы и эффекты, наблюдаемые на ранних стадиях беременности [9].

В целом совершенно ясно, что латентная гиперпролактинемия практически является основной причиной предменструальной мастодинии, масталгии и бесплодия в связи с недостаточной функцией желтого тела. Поэтому предпринимались попытки устранить болезненные ощущения в груди на ранних стадиях с помощью ингибиторов гипофизарного высвобождения пролактина. В физиологических условиях

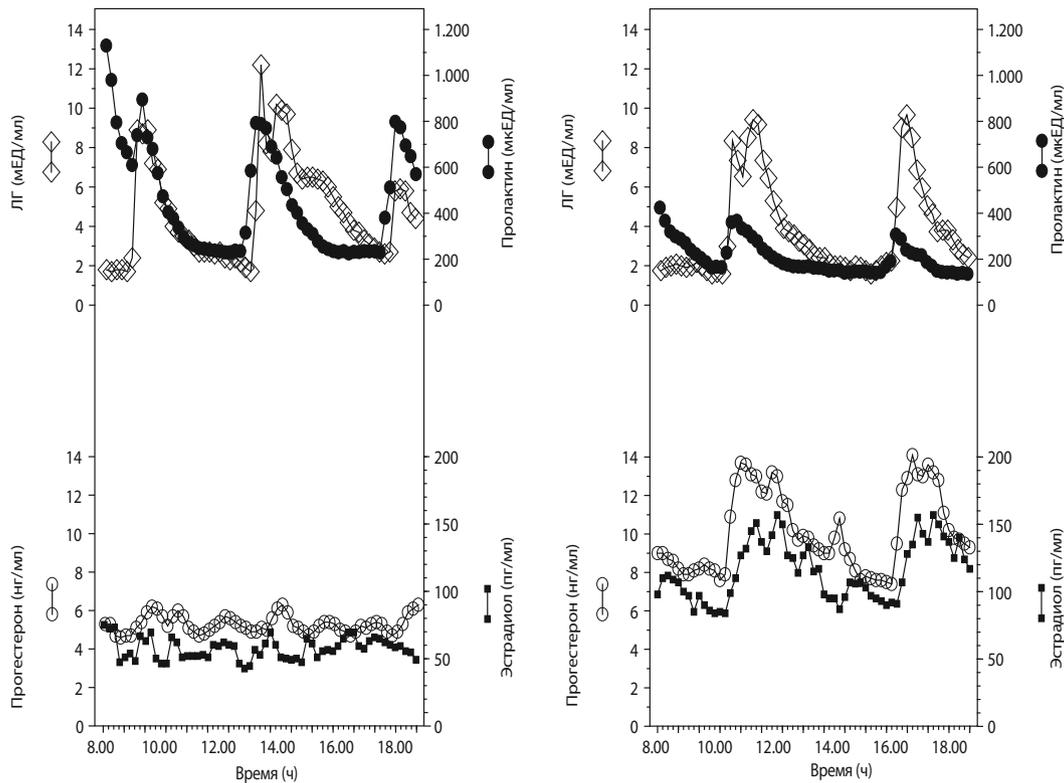


Рис. 1. У женщин, которые не страдают предменструальной мастодинией, выбросы ЛГ во время лютеиновой фазы происходят относительно регулярно с интервалами 2–4 ч. Эти выбросы сопровождаются выбросами пролактина и стимулируют секрецию прогестерона желтым телом (верхний график). У женщин, страдающих предменструальной мастодинией, пролактиновые выбросы часто имеют такую высоту, что во время достижения пиковых значений можно ошибочно заподозрить гипофизарную пролактиному. У женщин на нижнем графике выбросы ЛГ имеют нормальную высоту, но желтое тело не реагирует увеличенной секрецией прогестерона.

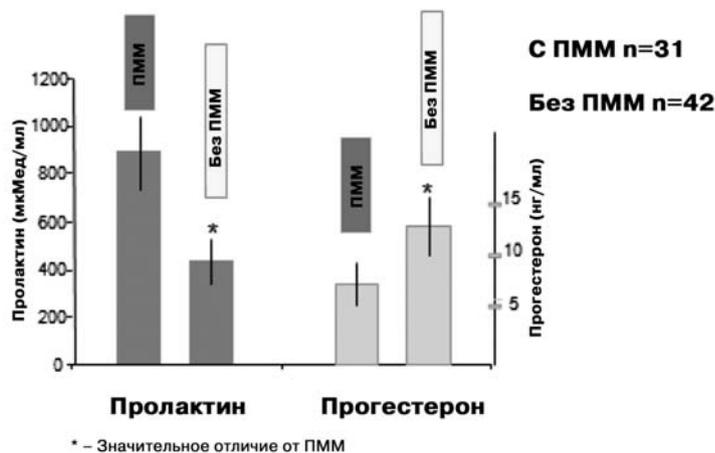


Рис. 2. Пролактин и прогестерон в середине лютеиновой фазы у женщин с предменструальной мастодинией и без нее (ПММ) Бесплодные пациентки с предменструальной мастодинией (ПММ) часто имеют умеренную гиперпролактинемию (то есть значения на уровне > 500 мкЕД/мл) в течение средней фазы, что связано с низким уровнем прогестерона в сыворотке. Женщины, которые не страдают ПММ, имеют нормальные значения пролактина и прогестерона. Это указывает на то, что латентная гиперпролактинемия часто связана с недостаточностью желтого тела.

биогенный амин дофамин ингибирует высвобождение гипофизарного пролактина. Это привело к разработке синтетических препаратов с дофаминергической активностью, которые, без исключений, являлись производными алкалоидов спорыньи. Вскоре стало ясно, что снижение уровня пролактина при лечении агонистом дофаминовых рецепторов бромкриптином снижает тяжесть предменструальной мастодинии; при том, что такого эффекта не наблюдали у пациенток, получавших плацебо [3, 10]. Кроме того, исследование, посвященное вопросу о том, уменьшает ли синтетический агонист дофаминовых рецепторов лизурид другие симптомы ПМС, дало положительные результаты [11]. Но эти системные дофаминергические препараты обладали всеми серьезными побочными эффектами, такими, как тошнота и ортостатическая дисрегуляция [12].

Варианты лечения с помощью *Vitex agnus-castus* (VAC)

Как упоминалось выше, синтетические дофаминергические препараты облегчают предменструальные симптомы, включая мастодинию. Из-за серьезных побочных эффектов этих лекарств многие женщины отказываются от традиционного лечения гормонами или психофармацевтическими препаратами и часто ищут альтернативы растительного происхождения, которые становятся все более распространенными в западном мире. В этом контексте экстракты плодов *Vitex agnus-castus* (VAC, витекс священный, целомудренник, семейство Вербеновые (Verbenaceae)) обычно используются для лечения предменструального синдрома, который, как упоминалось выше, часто связан с предменструальной мастодинией, предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДД) и недостаточностью желтого тела.

Фармакология VAC

Ряд растений вырабатывают вещества, которые связываются с одним или обоими рецепторами эстрогена (ER α и ER β). Большинство неблагоприятных воздействий, связанных с эстрогенами, в молочной железе и матке происходят через ER α . Утеротрофный анализ у крыс с удаленными яичниками рекомендован ОЭСР как тест-система для определения активности ER α [13]. Прием экстракта VAC BNO 1095 в течение 3 месяцев даже в высоких дозах не стимулировал увеличения маточной массы, а также не оказывал влияния на гены, стимулируемые эстрогеном (рис. 3а, б и с, неопубликованные данные). В более ранних исследованиях мы продемонстрировали присутствие апигенина в VAC BNO 1095, который связывается с ER β [14]. В другом исследовании [15] линолеовую кислоту выделяли из экстракта VAC, который стимулировал некоторые ER α -специфические яв-

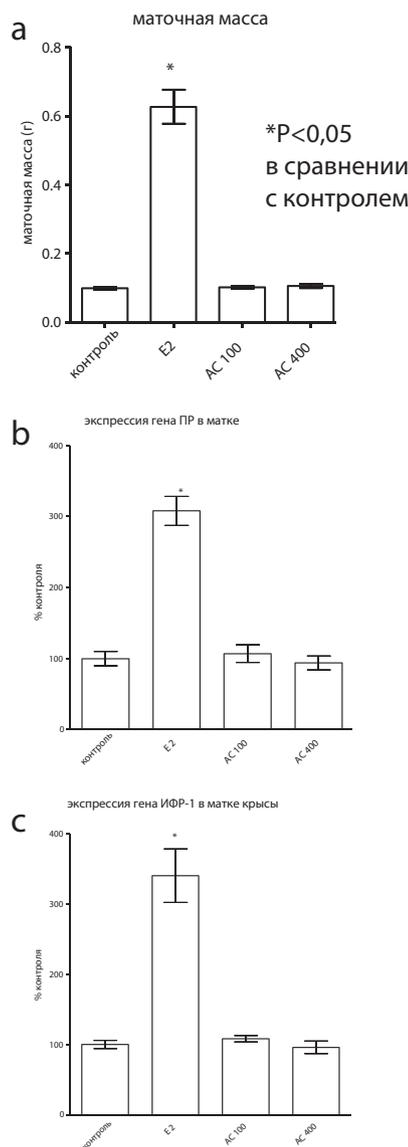


Рис. 3. Воздействие E2 и VAC BNO 1095 (3 месяца, в составе корма у овариэктомированных крыс) на: Лечение овариэктомированных крыс эстрадиолом 17 β приводит к увеличению массы матки (а), экспрессии гена рецептора прогестерона (б) и экспрессии гена ИФР 1 (с). Такое действие не наблюдается у животных, получающих терапию VAC.

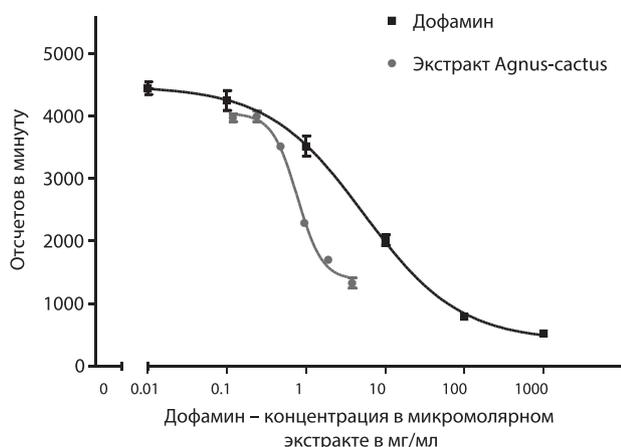


Рис. 4. Оценка рецептора D₂

Радиоактивно меченный дофамин (DA) связывается с рекомбинантными рецепторами группы DA, и растущее количество немеченого DA вытесняет меченный радиоактивными изотопами DA. После отделения связанного от несвязанного DA это приводит к стандартной калибровочной кривой. Любое вещество, которое также вытесняет меченный радиоактивными изотопами DA, указывает на то, что оно также связывается с рецептором группы DA. Экстракт VAC BNO 1095 вытесняет меченный радиоактивными изотопами DA из рецептора группы DA, что свидетельствует о присутствии дофаминергических соединений.

ления в клетках, экспрессирующих ER α , а недавно были выделены некоторые вещества, обладающие сродством к обоим подтипам ER [16].

В частности, положительное действие экстракта VAC при масталгии дает основания предположить, что экстракты сухих плодов могут содержать дофаминергические соединения, ингибирующие высвобождение пролактина гипофизом. Следовательно, действительно было показано, что экстракты VAC могут обладать способностью ингибирования пролактина [17, 18, 19]. Дофаминергическая активность посредством связывания с дофаминовыми рецепторами группы DA-2 [17] была доказана несколькими экспериментальными подходами:

1. Радиорецепторные анализы

В настоящее время рецептор D₂ доступен как рекомбинантный белок. При инкубации с меченым радиоактивными изотопами дофамином большая часть этого меченого амина связывается с рецептором, и этот связанный радиоактивный дофамин может быть дозозависимо замещен немеченым дофамином (рис. 4). Добавление экстракта VAC BNO 1095 вместо немеченого дофамина приводило к дозозависимому замещению меченого дофамина (рис. 4), указывающему на связывание с рекомбинантным дофаминовым рецептором и, таким образом, вытеснение радиоактивно меченого дофамина из рецептора.

2. Исследования *in vitro*

Клетки гипофиза крысы, содержащиеся в условиях культивирования, секретируют большое количество пролактина, который может эффективно ингибироваться дофамином и дозозависимо ингибироваться экстрактом VAC BNO 1095, используемым для коммерческого производства Мастодинона и Агнукастона (рис. 5). Рецепторная специфичность экстракта подтверждается тем фактом, что галоперидол, специфический антагонист дофаминовых рецепторов, нарушает ингибирующее действие дофамина, а также экстракта VAC (рис. 5).

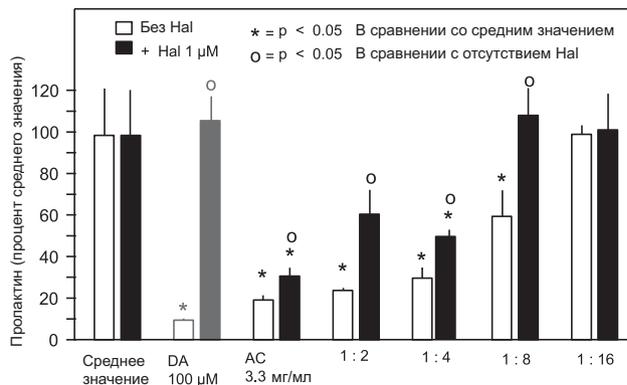


Рис. 5. Диспергированные клетки гипофиза крысы выделяют большое количество пролактина, который сильно ингибируется DA. Экстракт VAC BNO 1095 ингибирует высвобождение пролактина, что является дополнительным доказательством дофаминергической активности этого экстракта. Специфичность рецепторов группы DA₂ подтверждается снижением ингибирующего действия как DA, так и VAC BNO 1095 галоперидолом, блокатором рецепторов группы DA₂.

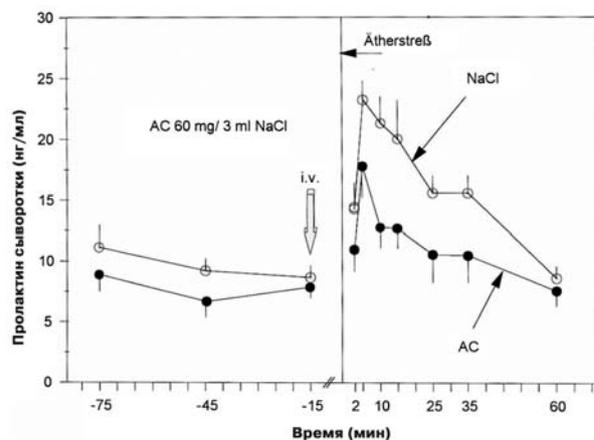


Рис. 6. У самок крыс реакция на стрессовый стимулятор (в данном случае эфирная нагрузка) приводит к выраженному выделению пролактина. Применение экстракта VAC BNO 1095 значительно снизило выделение пролактина, индуцированное стрессом, что стало дополнительным доказательством присутствия дофаминергических соединений в этом экстракте.

3. Исследования *in vivo*

a. У крыс

Выше уже отмечалось, что стресс является мощным стимулятором выделения гипофизарного пролактина у женщин. Крысы также реагируют на стресс значительным выделением пролактина (рис. 6). Предварительная терапия экстрактом VAC BNO 1095 перед применением эфирного стресса у крыс существенно препятствовала выделению пролактина (рис. 6).

b. У женщин

Кроме того, у женщин, страдающих предменструальной мастодинией, наблюдаются высокие супрафизиологические пролактиновые выбросы, приводящие к супрафизиологиче-

Действие препаратов VAC в плацебо-контролируемых клинических исследованиях на ПМС, ПМДР и предменструальную мастодинию

Ссылка (только плацебо-контролируемые)	Дизайн	Характеристика и возраст пациентов	Терапия, доза и продолжительность	Критерии эффективности	Вывод и комментарии	Краткое описание действия Нет = \emptyset Знач. пол. = + Знач. отриц. = -
Milewicz et al., 1993 [22]	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	11 пациенток в группе экстракта VAC. 11 женщин с ПМС и латентной гиперпролактинемией, получавших плацебо, средний возраст 30 лет	20 мг экстракта сухих плодов VAC (Стротан) на протяжении 3 месяцев	ПМС. Базальный и ТРГ-стимулированный пролактин, прогестерон лютеиновой фазы	Облегчение симптомов ПМС у 9 пациенток, получавших терапию исследуемым препаратом, и только у 2 в группе плацебо	+
Turner et al., 1993 [21]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	600 пациенток в группе исследуемого препарата, 217 пациенток в группе плацебо на основе сои, возраст 18-46 лет	3x600 мг/сут неопределенного экстракта VAC, 3 месяца	Менструальный дистресс-опросник Муса	Отсутствие значительного действия у всех пациенток, кроме одной, действие плацебо лучше, чем у исследуемого препарата, однако следует учесть чрезвычайно высокую дозу	\emptyset
Lauritzen et al., 1997 [23]	Рандомизированное двойное слепое исследование с препаратом сравнения	46 пациенток в группе VAC. 57 женщин с ПМС, получавших терапию пиридоксином, 18-45 лет	3,5-4,2 мг экстракта сухих плодов VAC (Агнолит) в сравнении с пиридоксином, 3 цикла	ПМС измерялся по ВАШ предменструального напряжения	Значительное "превосходное" снижение выраженности ПМС по сравнению с пиридоксином	+
Schellenberg et al., 2001 [26]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	170 женщин с ПМС. Средний возраст 36 лет	86 в группе VAC, 84 женщины с ПМС, получавших плацебо, 3 цикла	20 мг экстракта VAC Ze 440,	Значительное снижение выраженности всех симптомов в сравнении с плацебо (за исключением вздутия живота)	+
Wuttke et al. 1997 [24]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	104 пациентки с предменструальной мастодинией, определенной по ВАШ	66 пациенток получали терапию 40 мг сухих плодов VAC, 38 – плацебо, 3 цикла	Визуальная аналоговая шкала мастодинии	Значительное облегчение симптомов мастодинии при приеме обоих препаратов VAC	+
Halaska et al., 1999 [25]	Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование	97 пациенток с предменструальной мастодинией, определенной по ВАШ	48 пациенток в группе сухих плодов VAC, 49 - в группе плацебо, 3 цикла	ВАШ мастодинии	Значительное улучшение симптомов мастодинии при приеме VAC	+
He at al., 2009 [29]	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование	101 женщина в группе исследуемого препарата в сравнении со 101 женщиной в группе плацебо, 3 цикла	40 мг порошка сухих плодов (эквивалент 4 мг сухого экстракта) в сравнении с плацебо	От умеренной до тяжелой степени ПМС, показатель по шкале Диагностического и статистического руководства, 4-я редакция, и шкале предменструального напряжения выше 18 баллов	Значительное улучшение в группе VAC (80%) в сравнении с плацебо (50%)	+
Ma et al., 2010 [31]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	31 женщина в группе исследуемого препарата в сравнении с 33 женщинами в группе плацебо, 3 цикла	40 мг порошка сухих плодов в сравнении с плацебо во время лютеиновой фазы	Показатель по шкале ПМСД 16 баллов	Значительное улучшение в группе VAC (85%) в сравнении с плацебо (56%)	+
Kilicdag et al., 2004 [27]	Рандомизированное двойное слепое исследование, контролируемое препаратом сравнения	40 женщин с мастодинией и 40 женщин с латентной гиперпролактинемией	2x40 мг сухих плодов в сравнении с 2x2,5 мг бромокриптина ежедневно на протяжении 3 месяцев	Дискомфорт в груди по ВАШ	Оба вида терапии обладали аналогичной эффективностью. Меньше побочного действия при приеме VAC	+
Gumenyuk, 2010 [45]	Рандомизированное исследование 3 месяца	31 пациентка с ПМС, из них 19 с ПМД	40 мг VAC (Мастодинон)	ПМС, мастодиния, пролактин	Значительное снижение всех параметров	+
Pakgohar et al., 2009 [30]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	39 женщин в группе исследуемого препарата, 50 - в группе плацебо	4,3-4,8 мг сухого экстракта VAC в сравнении с плацебо	Диагноз ПМС поставлен врачом общей практики	Значительное улучшение в группе VAC (61%) в сравнении с плацебо (29%)	+

**Действие препаратов VAC в плацебо-контролируемых клинических исследованиях на ПМС,
ПМДР и предменструальную мастодинию**

Ссылка (только плацебо-контролируемые)	Дизайн	Характеристика и возраст пациентов	Терапия, доза и продолжительность	Критерии эффективности	Вывод и комментарии	Краткое описание действия Нет = 0 Знач. поз. = + Знач. отриц. = -
Ciotta et al., 2011 [33]	Рандомизированное двойное слепое исследование, контролируемое препаратом сравнения	31 женщина в группе исследуемого препарата в сравнении с 26 женщинами в группе флуоксетина, 2 месяца	20 мг порошка сухих плодов в сравнении с 20-40 мг флуоксетина	Критерии тяжелого ПМС согласно Диагностическому и статистическому руководству, 4-я редакция	Оба вида терапии значительно облегчали симптомы, при этом лучший результат наблюдался в группе флуоксетина	+
Zamani et al., 2012 [34]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	62 пациентки в группе исследуемого препарата в сравнении с 66 женщинами в группе плацебо на протяжении 6 дней до ожидаемого начала менструального кровотечения на протяжении 6 циклов	40 капель неопределенного экстракта VAC в сравнении с плацебо	Отбор согласно критериям Диагностическому и статистического руководства, 4-я редакция	Значительно лучший эффект у всех пациенток в группе VAC в сравнении с плацебо	+
Schellenberg et al., 2012 [35]	Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование	4 группы женщин (3 группы исследуемого препарата в сравнении с плацебо) с ПМС, 18-45 лет	8, 20 и 30 мг сухих плодов VAC в сравнении с плацебо 40 мг сухих плодов VAC (Мастодинон) в сравнении с плацебо	Предменструальная мастодиния	Дозозависимое значительное снижение выраженности симптомов мастодинии	+
Malykhina, 2006 [28]	Рандомизированное простое слепое исследование, контролируемое препаратом сравнения	120 женщин с масталгией и латентной гиперпролактинемией разделены на 3 группы	2,5 мг бромокриптина, 0,25 мг Достинекса, 40 мг сухих плодов VAC (Агнукастон) - прием всех на протяжении 3 месяцев	Масталгия и латентная гиперпролактинемия	Отсутствие боли в груди на протяжении 2 недель во всех 3 группах. Нормализация уровня пролактина к концу исследования во всех 3 группах	+
Suturina and Popova, 2010 [32]	Рандомизированное простое слепое контролируемое препаратом сравнения	2 группы женщин (24 в каждой группе) после тщательного комплексного профилактического гинекологического обследования	40 мг сухих плодов VAC (Циклодинон) в сравнении с 2,5 мг бромокриптина, два раза в сутки на протяжении 3 месяцев	Опросник и пролактин сыворотки	Значительное ослабление масталгии в обеих группах, Циклодинон облегчил симптомы у всех 16 пациенток, получавших монотерапию бромокриптином	+
Tuganbekov and Oralbay, 2012 [46]	Нерандомизированное проспективное исследование, 2 месяца	30 женщин с фиброзно-кистозной мастопатией с мастодинией	40 мг сухих плодов VAC (Мастодинон)	Изменения в фиброзно-кистозных проявлениях, уровня пролактина сыворотки, ТСГ и эстрадиола	Значительное уменьшение (90%) фиброзно-кистозных проявлений, мастодинии и снижение уровня пролактина	+
Ledina and Prelipskaya, 2011 [36]	Рандомизированное, 2 месяца	50 женщин с масталгией	1 группа (n=30) с VAC, другая с КОК (n=?20)	Визуальная аналоговая шкала	Достоверное действие обоих видов терапии VAC >?КОК	+
v Kubista et al., 1986	Рандомизированное двойное слепое исследование в сравнении с плацебо или прогестином	38 в группе исследуемого препарата, 38 в группе прогестина и 55 в группе плацебо	VAC 1095 (Мастодинон) в сравнении с прогестином или плацебо	Мастодиния, часто с фиброзно-кистозной мастопатией	Снижение под действием прогестина 89%, под действием VAC 74% и под действием плацебо 37%	+

скому среднему уровню пролактина в предменструальный период (рис. 1 и 2). Такой высокий уровень пролактина может быть нормализован с помощью терапии экстрактом, содержащим BNO 1095, в составе Мастодинона и Агнукастона (рис. 7) [19]. В этом и в другом исследовании [20] действие препарата, содержащего VAC BNO 1095, на предменструальную мастодинию было значительно лучше, чем эффект от плацебо (рис. 7).

При попытках идентифицировать дофаминергические вещества было установлено, что 2 различных экстракта VAC

(одним из них был BNO 1095) содержали ряд дитерпенов с дофаминергической активностью [18, 19]. Было показано, что помимо этих пролактин-ингибирующих веществ экстракты VAC содержат флавоноиды, которые связываются с μ - и δ -опиоидными рецепторами, и было высказано предположение, что такое соединение также может облегчить предменструальные симптомы [21].

Клинические исследования

В большинстве публикаций указано *несколько* различ-

ных препаратов VAC, VAC BNO 1095 присутствует в составе Мастодиона® и Агнукастона®. Исследования ПМС, а также исследования мастодинии/масталгии, латентной гиперпролактинемии и фиброзно-кистозной мастопатии приведены в таблице 2. Наиболее часто назначаемая доза составляла 40 мг/сут сухих плодов, что эквивалентно 4,0 мг экстракта.

14 из 21 исследований ПМС были плацебо-контролируемыми, в то время как в 7 исследованиях сравнивали действие VAC с ингибитором обратного захвата серотонина антидепрессантом флуоксетином или с другими неэстрогенными растительными экстрактами, или с пиридоксином (витамин B6) и магнием соответственно.

ПМС

Согласно нашему обзору литературы, были опубликованы результаты 21 исследования, в рамках которых исследовалось действие экстрактов VAC на ПМС (таблица 2 а–с). Во всех исследованиях, за исключением одного, отмечалось благоприятное воздействие на все симптомы, перечисленные в таблице 1.

Мастодиния и фертильность

Как указано выше, повышенный уровень пролактина, связанный со стрессом и сном, по-видимому, ингибирует функцию желтого тела и уменьшает секрецию прогестерона в лютеиновой фазе менструального цикла [22], и это побудило провести клинические исследования у женщин с латентной гиперпролактинемией, страдающих предменструальной мастодинией (рис. 2). Улучшение фертильности позднее было подтверждено в ходе исследования с участием 44 пациенток с бесплодием в лютеиновой фазе, терапия 40 мг препарата на основе высушенного *Vitex agnus-castus* (VAC BNO 1095) повысила как уровень прогестерона сыворотки, так и уровень эстрадиола [23, 24]. После этой терапии овуляторные циклы присутствовали у 93%, а коэффициент фертильности был восстановлен у 71,4% пациенток. Эти результаты сопоставимы с результатами, приведенными на рис. 1 и 2, и свидетельствуют о том, что экстракты VAC действительно могут быть полезны при бесплодии. В этой же группе было продемонстрировано значительное снижение уровня пролактина в сыворотке крови при применении препарата VAC у пациенток, страдающих синдромом поликистозных яичников [24].

Как можно объяснить действие VAC на лютеиновую функцию? Постоянный высокий уровень пролактина ингибирует генератор импульсов гипоталамуса [25]. Это приводит к бесплодию, поскольку ингибируется нормальное высвобождение гонадотропина. У пациенток с латентной гиперпролактинемией генератор импульсов ГнДУ гипоталамуса функционирует нормально, потому что присутствуют импульсы ЛГ нормальной высоты (рис. 1). Следовательно, мы сталкиваемся с возможностью того, что чрезмерная высота импульсов пролактина во время лютеиновой фазы (рис. 1) оказывает прямое ингибирующее действие на секрецию лютеинового прогестерона. Таким образом, можно с уверенностью заключить, что препараты VAC содержат дофаминергические вещества, нормализующие чрезмерную высоту выброса пролактина, что позволяет нормализовать секрецию лютеинового прогестерона, тем самым предотвращая лютеиновую недостаточность и способствуя повышению фертильности. Это предположение графически представлено на рис. 8.

Другим дополнительным положительным эффектом дофаминергического действия VAC может быть демонстрация того, что дофаминовые рецепторы подтипа 1, 2, 4 и 5 экспрессируются в фолликулярных зернистых клетках и в лютеиновых клетках, что открывает возможность того, что до-

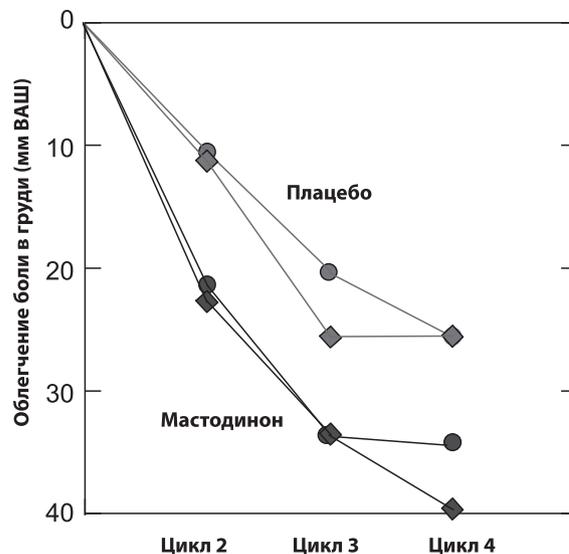


Рис. 7. В 2 исследованиях эффективность действия Мастодиона/Агнукастона на ПМС была значительно выше, чем у плацебо (верхняя часть) (Wuttke et al., 2003, Halaska et al., 2003).

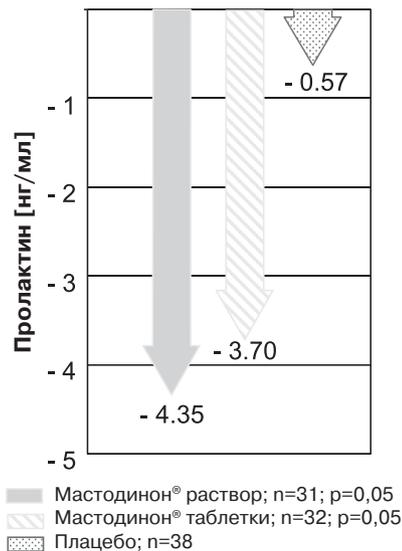


Рис. 8. В одном из исследований, приведенных на рис. 7 (Wuttke et al., 2003), терапия пациенток, страдающих ПМС, препаратами, содержащими VAC 1095, приводила к значительно более низкому уровню пролактина в сыворотке крови. Такое действие не наблюдалось в группе плацебо.

фаминаргические соединения в VAC способствуют развитию фолликулов и лютеиновой функции [26, 27, 28].

Вопрос о связи между предменструальными симптомами, особенно предменструальной мастодинией, и эффективностью препаратов VAC недавно был рассмотрен ван Дие и соавторами (van Die et al.) [8]. Однако в этом обзоре отсутствует ряд европейских, в частности восточноевропейских, исследований. Более широкий обзор плацебо-контролируемых исследований с применением экстракта VAC приведен в таблице 2 а–с. Во всех 21, за исключением одного, хорошо проведенных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях, такие эффекты были хорошо задокументированы.

Результаты исследований, не включенных в недавний обзор ван Дие [8], кратко обсуждаются в следующем доку-

менте: женщины, которые начинают противозачаточные мероприятия с помощью комбинированных оральных контрацептивов (КОК), часто испытывают мастодинию, которая может длиться несколько месяцев. Поэтому особый интерес представляет большое исследование, в котором участвуют пациентки, страдающие мастодинией при приеме КОК [29]. В этом исследовании BNO 1095 (Мастодинон) оказался очень эффективным для снижения болевых ощущений, вызванных КОК.

В исследовании, контролируемом твердым препаратом сравнения, эффекты лечения 40 мг препарата высушенных плодов VAC в течение 3 месяцев при предменструальной масталгии, других симптомов ПМС и латентной гиперпролактинемии у 2×24 пациенток сравнивались с эффектами 2×2,5 мг бромкриптина [30]. Хотя бромкриптин был более эффективен для снижения уровня пролактина в сыворотке крови в нормальном диапазоне, препарат VAC уменьшал масталгию и симптомы ПМС более эффективно, чем синтетический агонист дофамина. В то время как небольшое число женщин, получавших VAC, отмечали легкие побочные эффекты (головная боль – 8,3% пациенток, тошнота – 5,8% пациенток), такие эффекты чаще наблюдались у женщин, получавших бромкриптин (головная боль – 21%, тошнота – 15,8% и запор – 12,3%).

В большом исследовании с участием 129 женщин влияние 40 мг сухих плодов VAC на латентную гиперпролактинемия у пациенток, страдающих мастодинией, сравнивали с эффектами лечения бромкриптином или Достинексом. Латентная гиперпролактинемия успешно лечилась, то есть уровни пролактина нормализовались во всех 3 группах лечения, что вызвало прекращение болезненных ощущений в груди. Интересно, что толщина молочных протоков была уменьшена при применении 2 синтетических препаратов, но не при применении препарата VAC.

В другом исследовании тяжесть ПМС и предменструальной мастодинии оценивали у 31 пациентки с латентной гиперпролактинемией до и после терапии 40 мг препарата сухих плодов VAC, которая привела к значительному снижению обоих параметров [31].

Подводя итог эффективности препаратов VAC при ПМС и мастодинии, можно сказать следующее. Почти все плацебо-контролируемые исследования, опубликованные до настоящего времени, сходятся во мнении, что экстракты плодов этого растения оказывают благотворное влияние на организм при ПМС, особенно при предменструальной мастодинии (таблица 2).

Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ)

Фиброзно-кистозная мастопатия является наиболее распространенной патологией молочной железы и поражает 60-80% женщин репродуктивного возраста [32, 33, 34]. Многие женщины опасаются, что развитие фиброзных узлов и/или кист указывает на злокачественность, и существуют свидетельства того, что заболеваемость раком молочной железы действительно выше у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией [35]. Эти фиброзно-кистозные явления повышают маммографическую плотность груди, которая представляет риск развития карциномы молочной железы (для обзора см. 36). Этиология ФКМ не совсем ясна. Эстрогены и прогестины в сочетании с латентной гиперпролактинемией являются гормонами, которые наиболее часто считают причиной пролиферации эпителия молочной железы и соединительной ткани, что приводит к кистозному расширению протоков и пролиферации соединительной ткани, вызывающим утолщения [32]. Также имеются данные о том, что у пациенток с высокой маммографической плотностью повышены уровни пролактина [36]. С другой стороны, у многих пациенток с ФКМ

нормальный уровень пролактина. Возможным объяснением этого явления является мутация рецепторов пролактина, которая приводит к их гиперчувствительности [37]. Также имеются некоторые недавно описанные доказательства того, что такие мутантные рецепторы пролактина могут быть довольно активными [38]. В этих условиях ряд паракриноактивных факторов секретируется локально, что стимулирует дальнейшую пролиферацию окружающих клеток [39]. Эти аномалии часто сопровождаются повышением локального уровня продукции провоспалительных цитокинов и/или повышенной восприимчивостью рецепторов цитокинов вследствие полиморфизма генов [39], вызывая местные, часто болезненные воспалительные процессы и, следовательно, высокий локальный окислительный стресс. В каждом случае из ранних исследований следует, что дофаминергические препараты способны уменьшать как субъективно ощущаемую боль, так и объективно определяемые фиброзно-кистозные структуры. Наиболее подробная и новейшая информация о действии препаратов VAC на ФКМ с или без латентной гиперпролактинемии или мастодинии получена по результатам восточноевропейских исследований. Краткий обзор этих исследований приведен в таблице 2 и более подробно описан ниже.

В двух исследованиях рассматривались альтернативы нарушенному соотношению эстрадиола/прогестерона как причинному фактору развития ФКМ. В одном исследовании 90 женщин с ФКМ имели значительно более высокий уровень пролактина в сыворотке по сравнению с 20 женщинами без симптомов со стороны молочных желез [40]. В этом исследовании были обнаружены различия в метаболитах E2 у женщин с преимущественно железистыми, кистозными или фиброзными компонентами. Аналогичным образом, в другом исследовании 60 пациенток с ФКМ получали терапию Мастодиномом или плацебо [41]. У 30 пациенток препарат VAC BNO 1095 нормализовал уровень 16 α -гидроксиметаболитов и повысил уровень 2 α -гидроксипроизводных E2. Такое действие не наблюдалось в группе плацебо, и авторы утверждают, что это нарушение метаболизма E2 является основной причиной развития ФКМ.

В другом исследовании 120 женщин со скрытой гиперпролактинемией и масталгией – некоторые с выделениями из сосков, некоторые без выделений – получали терапию либо 2,5 мг бромкриптина, либо 0,24 мг Достинекса, либо 40 мг препарата из высушенных плодов VAC, используемого для получения экстракта VAC BNO 1095. Наблюдалось облегчение боли, а уровень пролактина в сыворотке снижался во всех группах. Серьезные побочные эффекты, такие, как тошнота и ортостатическая дисрегуляция, наблюдались только в группе бромкриптина. Протоки молочной железы, измеренные с помощью ультразвуковой сонографии, сузились в группе бромкриптина и группе достинекса, но не в группе VAC. Авторы делают вывод, что AC BNO 1055 следует применять в качестве препарата первого выбора у пациенток с мастодинией, тогда как Достинекс следует назначать при более тяжелых формах ФКМ. Также были опубликованы данные о повышенных уровнях пролактина в сыворотке для группы женщин, страдающих ФКМ в сочетании с предменструальной мастодинией [40].

Также интересно, что блокада высвобождения пролактина бромкриптином препятствовала стимуляции дольчатого альвеолярной ткани у женщин с ФКМ. Это наблюдение подтверждает и углубляет более ранние отчеты, в которых также показано более высокое выделение пролактина у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией в ответ на возбуждающее действие TRG [3].

Женщины со скрытым или выраженным гипотиреозом часто страдают от мастодинии [41, 42, 43] и часто демонстрируют симптомы гиперпролактинемии [44], это явление лег-

ко объяснимо: в попытке стимулировать функцию щитовидной железы гипоталамус выделяет большое количество ТРГ, который также стимулирует выделение пролактина.

Связь с раком молочной железы

Предположения о том, что пролактин может стимулировать развитие рака молочной железы, были высказаны более 50 лет назад, но долгое время бытовало твердое мнение, что этот эффект наблюдался только у грызунов. Действительно, у крыс высокий уровень пролактина стимулирует рак молочной железы. Однако в настоящее время точно установлено, что у женщин местная выработка пролактина происходит в молочной железе, а мРНК рецептора пролактина и его белок также обнаруживаются в ткани молочной железы и сверхэкспрессируются в злокачественном эпителии молочной железы. И мРНК пролактина, и белок, по-видимому, сверхэкспрессированы и оказывают паракринное действие, которое может быть причинно связано с развитием и ростом опухолей молочной железы. Кроме того, высокий уровень циркулирующего пролактина присутствует у большинства больных раком молочной железы и является индикатором прогрессирования опухоли. Недавно такие высокие уровни пролактина были выявлены у 2250 больных раком молочной железы.

В целом в настоящее время точно установлено, что пролактин действительно участвует в формировании и развитии рака молочной железы. Поэтому весьма вероятно, что такие виды рака могут быть предотвращены, а их прогрессирование замедлено с помощью агонистов дофамина. В частности, экстракты VAC с их слабыми побочными эффектами представляются эффективными средствами профилактики рака молочной железы за счет уменьшения мастодинии и фиброзно-кистозной мастопатии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Halbreich U, Ben-David M, Assael M, Bornstein R. Serum-prolactin in women with premenstrual syndrome. *Lancet*. 1976;2:654–6. View ArticlePubMed Google Scholar
2. Reid RL, Yen SS. Premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;139:85–104. View ArticlePubMed Google Scholar
3. Schulz KD, Del Pozo E, Lose KH, Kunzig HJ, Geiger W. Successful treatment of mastodynia with the prolactin inhibitor bromocriptine (CB 154). *Arch Gynakol*. 1975;220:83–7. View ArticlePubMedGoogle Scholar
4. Schwibbe MH. Multivariate relationship analysis of personality, speech and EEG. *Z Exp Angew Psychol*. 1983;30:133–52. View ArticlePubMed Google Scholar
5. Muhlenstedt D, Bohnet HG, Hanker JP, Schneider HP. Short luteal phase and prolactin. *Int J Fertil*. 1978;23:213–8. View ArticlePubMedGoogle Scholar
6. del Pozo E, Wyss H, Tollis G, et al. Prolactin and deficient luteal function. *Obstet Gynecol*. 1979;53:282–6. View ArticlePubMedGoogle Scholar
7. Wuttke W, Pitzel L, Seidlova-Wuttke D, Hinney B. LH pulses and the corpus luteum: the luteal phase deficiency LPD). *Vitam Horm*. 2001;63:131–58. View ArticlePubMedGoogle Scholar
8. van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79:562–75. View ArticlePubMedGoogle Scholar
9. Wuttke W, Jarry H, Knoke I, Pitzel L, Spiess S. Luteotropic and luteolytic effects of oxytocin in the porcine corpus luteum. *Adv Exp Med Biol*. 1995;395:495–506. View ArticlePubMed Google Scholar
10. Wuttke W, Duker EM, Demajo M, Mansky T, Lira S. Postnatal development of hypothalamic neurotransmitters. *Monogr Neural Sci*. 1983;9:225–33. View ArticlePubMedGoogle Scholar
11. Guy PL, Webster DE, Davis L, Forster RL. Pests of non-indigenous organisms: Hidden costs of introduction. *Trends Ecol Evol*. 1998;13:111–6. View ArticlePubMed Google Scholar
12. Jarry H, Spengler B, Porzel A, et al. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of Vitex agnus-castus and isolated flavones. *Planta Med*. 2003;69:945–7. View ArticlePubMed Google Scholar
13. Liu J, Burdette JE, Sun Y, et al. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of Vitex agnus-castus L. (chaste-berry).

ВЫВОДЫ

Несмотря на то что большинство исследований проводили с небольшими размерами выборки и зачастую плохо определенными популяциями пациенток, рандомизированные контролируемые исследования подтверждают эффективность и переносимость экстрактов *Vitex agnus-castus* при лечении предменструального синдрома, предменструального дисфорического расстройства, предменструальной мастодинии и масталгии, сопровождающихся латентной гиперпролактинемией и фиброзно-кистозной мастопатией. В будущих исследованиях экстрактов *Vitex agnus-castus* было бы полезно использовать четко определенные популяции пациенток и общие конечные точки.

Заявления

Вклад авторов

Оба автора прочли и одобрили окончательный вариант рукописи.

Конфликт интересов

Оба автора являются советниками в компании «Бионика SE» (Bioniga SE), Ноймаркт, Германия.

Открытый доступ

Эта статья распространяется в соответствии с условиями Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе, при условии соответствующего упоминания первого автора (авторов) и источника материала, предоставления ссылки на лицензию Creative Commons и указания внесенных изменений, если таковые имели место.

14. Powers CN, Setzer WN. A molecular docking study of phytochemical estrogen mimics from dietary herbal supplements. In *Silico Pharmacol*. 2015;3:4. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar
15. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol*. 1994;102:448–54. View ArticlePubMedGoogle Scholar
16. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine*. 2000;7:373–81. View ArticlePubMedGoogle Scholar
17. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)-pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine*. 2003;10:348–57. View ArticlePubMed Google Scholar
18. Chen SN, Friesen JB, Webster D, et al. Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus* fruits. *Fitoterapia*. 2011;82:528–33. View ArticlePubMedGoogle Scholar
19. Webster DE, He Y, Chen SN, et al.

20. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, et al. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1993;43:752–6. PubMedGoogle Scholar
21. Mayerhofer A, Fritz S, Grunert R, et al. D1-Receptor, DARPP-32, and PP-1 in the primate corpus luteum and luteinized granulosa cells: evidence for phosphorylation of DARPP-32 by dopamine and human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4750–7. View ArticlePubMed Google Scholar
22. Mayerhofer A, Hemmings Jr HC, Snyder GL, et al. Functional dopamine-1 receptors and DARPP-32 are expressed in human ovary and granulosa luteal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:257–64. PubMedGoogle Scholar
23. Rey-Ares V, Lazarov N, Berg D, et al. Dopamine receptor repertoire of human granulosa cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007;5:40. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar

24. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:161–79. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
25. Murta EF, de Freitas MM, Velludo MA. Histologic changes in fibrocystic breast disease before and after treatment with bromocriptine. *Rev Paul Med*. 1992;110:251–6. [PubMedGoogle Scholar](#)
26. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, et al. Benign breast diseases. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005;10:325–35. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
27. Warner E, Lockwood G, Trichler D, Boyd NF. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Cancer Detect Prev*. 1992;16:67–72. [PubMedGoogle Scholar](#)
28. Ho JM, Jafferjee N, Covarrubias GM, Ghesani M, Handler B. Dense breasts: a review of reporting legislation and available supplemental screening options. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:449–56. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
29. Walker K, Fletcher O, Johnson N, et al. Premenopausal mammographic density in relation to cyclic variations in endogenous sex hormone levels, prolactin, and insulin-like growth factors. *Cancer Res*. 2009;69:6490–9. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
30. Laud K, Gourdou I, Belair L, Peyrat JP, Djiane J. Characterization and modulation of a prolactin receptor mRNA isoform in normal and tumoral human breast tissues. *Int J Cancer*. 2000;85:771–6. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
31. Courtillot C, Chakhtoura Z, Bogorad R, et al. Characterization of two constitutively active prolactin receptor variants in a cohort of 95 women with multiple breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:271–9. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
32. Sirotkovic-Skerlev M, Cacev T, Krizanac S, et al. TNF alpha promoter polymorphisms analysis in benign and malignant breast lesions. *Exp Mol Pathol*. 2007;83:54–8. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
33. Bhargav PR, Mishra A, Agarwal G, et al. Prevalence of hypothyroidism in benign breast disorders and effect of thyroxine replacement on the clinical outcome. *World J Surg*. 2009;33:2087–93. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
34. Bazyka DA, Lytvynenko O, Bugaistov S. Structural and functional thyroid abnormalities in patients with dysghormonal breast disorders and tumors. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2013;18:156–68. [Google Scholar](#)
35. Adashi EY, Katz E. Diagnostic work-up of hyperprolactinemic disorders. *Gynecol Endocrinol*. 1988;2:339–57. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
36. McCann SM, Ono N, Khorram O, Kentroti S, Aguila C. The role of brain peptides in neuroimmunomodulation. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;496:173–81. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
37. Reichlin S. Neuroendocrinology of the pituitary gland. *Toxicol Pathol*. 1989;17:250–5. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
38. Korbonits M, Morris DG, Nanzer A, Kola B, Grossman AB. Role of regulatory factors in pituitary tumour formation. *Front Horm Res*. 2004;32:63–95. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
39. Fernandez I, Touraine P, Goffin V. Prolactin and human tumorigenesis. *J Neuroendocrinol*. 2010;22:771–7. [PubMedGoogle Scholar](#)
40. Meites J, Lu KH, Wuttke W, et al. Recent studies on functions and control of prolactin secretion in rats. *Recent Prog Horm Res*. 1972;28:471–526. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
41. Damiano JS, Wasserman E. Molecular pathways: blockade of the PRLR signaling pathway as a novel antihormonal approach for the treatment of breast and prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:1644–50. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
42. Touraine P, Martini JF, Zafrani B, et al. Increased expression of prolactin receptor gene assessed by quantitative polymerase chain reaction in human breast tumors versus normal breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:667–74. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
43. Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P, Hankinson SE. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1482–8. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
44. Tikk K, Sookthai D, Johnson T, et al. Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort. *Ann Oncol*. 2014;25:1422–8. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
45. Gumenyuk, EG. Some problems of premenstrual syndrome and alternative therapy. *Journal of Obstetrics and gynecological diseases*. 2010;:38–45.
46. Binita G, Suprava P, Mainak C, Koner BC, Alpana S. Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women. *J Reprod Infertil*. 2009;10:207–12. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)