

Фитотерапия циклической масталгии

У ПАЦИЕНТОК С ДИФфуЗНОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Н.В. КУЛАГИНА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Информация об авторе:

Кулагина Наталья Владимировна – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: dr.kulagina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести обзор печатных работ, посвященных оценке эффективности и безопасности фитопрепарата мастодинон, в состав которого входит экстракт *Vitex agnus-castus*, в лечении масталгии, обусловленной доброкачественной дисплазией молочных желез и/или предменструальным синдромом, с анализом применения полученных данных в клинической практике врача – акушера-гинеколога. **Материалы и методы.** Использованы зарубежные и отечественные статьи, отобранные в Pubmed, eLIBRARY, по ключевым словам: «циклическая масталгия», «диффузная доброкачественная дисплазия молочных желез», «предменструальный синдром», «гиперпролактинемия», «*Vitex agnus-castus*», «мастодинон». Результаты проанализированных клинических исследований свидетельствуют об эффективности фитопрепаратов в лечении масталгии у пациенток с различными формами диффузной мастопатии и предменструальным синдромом. **Заключение.** Мастодинон может быть рекомендован как эффективный и безопасный препарат первого выбора для лечения циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом.

Ключевые слова: диффузная доброкачественная дисплазия молочных желез, предменструальный синдром, циклическая масталгия, гиперпролактинемия, *Vitex agnus-castus*, мастодинон

Для цитирования: Кулагина Н.В. Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом. *Медицинский совет*. 2019; 6: 136-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-136-140>.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Phytotherapy of cyclic mastalgia

IN PATIENTS WITH DIFFUSE MASTOPATHY AND PREMENSTRUAL SYNDROME

Natalia V. KULAGINA

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia Federation, Saint Petersburg: 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya St., 41

Author credentials:

Kulagina Natalya Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Chair for Obstetrics and Gynecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Mechnikov Northwestern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: dr.kulagina@mail.ru

ABSTRACT

Research objective. To carry out the overview of the published works devoted to assessment of efficiency and safety of the phytodrug mastodynol, which includes *Vitex agnus-castus* extract, in treatment of mastalgia caused by a benign dysplasia of mammary glands and/or a premenstrual syndrome, with the analysis of use of the obtained data in clinical practice of obstetrician-gynecologist. **Materials and methods.** The foreign and domestic articles which are selected in Pubmed, eLIBRARY according to keywords «cyclic mastalgia», «diffusion benign dysplasia of mammary glands», «premenstrual syndrome», «hyperprolactinemia», «*Vitex agnus-castus*», «mastodynol» are used. The results of the analysed clinical trials demonstrate efficiency of phytodrugs in treatment of mastalgia in patients with various forms of diffusion mastopathy and premenstrual syndrome. **Conclusion.** Mastodynol can be recommended as effective and safe first-choice drug for treatment of a cyclic mastalgia in patients with a diffusion benign dysplasia of mammary glands and a premenstrual syndrome.

Keywords: diffusion benign dysplasia of mammary glands, premenstrual syndrome, cyclic mastalgia, hyperprolactinemia, *Vitex agnus-castus*, mastodynol

For citing: Kulagina N.V. Phytotherapy of cyclic mastalgia in patients with diffuse mastopathy and premenstrual syndrome. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 136-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-136-140>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Масталгия – болевые ощущения в молочных железах – один из наиболее частых симптомов, отмечаемых женщинами на фоне доброкачественной дисплазии молочных желез, а также при развитии клинических проявлений предменструального синдрома (ПМС). Анализ литературных источников показал, что частота масталгии варьирует от 48% до 81% в женской популяции [1–3], а в 10–20% масталгия отмечается как тяжелая [4, 5]. Ярко выраженная боль в молочных железах, с одной стороны, нарушает соматическую и социальную жизнь женщины, с другой стороны, является маркером дисгормональных расстройств, приводящих к формированию одновременно пролиферативных и инволютивных изменений тканей молочной железы [6], что характеризует развитие доброкачественной дисплазии молочных желез. Своевременная диагностика и лечение этих состояний рассматриваются в настоящее время как механизмы снижения смертности от рака молочной железы, поскольку некоторые формы мастопатии повышают риск онкологического процесса [7].

Масталгия может носить циклический и ациклический характер. Ациклическая масталгия у женщин с мастопатией может быть постоянной, независимой от фазы менструального цикла. У пациенток с интенсивными болями в молочных железах нередко отмечается депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия [8]. Циклическая масталгия, осложняющая течение доброкачественной дисплазии молочных желез, может быть различной по характеру и степени интенсивности, чаще всего во второй фазе менструального цикла, усиливающаяся за несколько дней до начала менструации. Наряду с болезненностью молочных желез, отмечается нагрубание, отечность и увеличение их объема – симптомы, характерные для предменструальной мастодинии. Боли могут иррадиировать в подмышечные области, в лопатку. Ткани становятся неоднородными, болезненными при пальпации, формируются уплотнения [5]. Этому состоянию могут сопутствовать другие присоединяющиеся симптомы предменструального синдрома: головная боль, иногда по типу мигрени, отеки лица и конечностей, тошнота и рвота, нарушение функции кишечника, метеоризм. Наблюдается слабость, плаксивость и агрессивность. С началом менструации или в первые ее дни масталгия и другие симптомы предменструального синдрома исчезают [9]. Циклическую масталгию считают клиническим маркером повышенного риска рака молочной железы [10].

Морфологически различают непролиферативную и пролиферативную формы доброкачественной дисплазии. Риск развития рака молочной железы при непролиферативной форме составляет 0,86%, при пролиферативной форме без атипии эпителиальных структур – 2,34%, при пролиферации с атипией – 31,4% наблюдений [11].

Патогенез дисплазий молочных желез связывают с дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Основные эндокринные нарушения – недостаток прогестерона и повышение содержания пролактина, в результате чего происходит морфофункциональ-

ная перестройка железистого, стромального компонента, а в ряде случаев – пролиферация эпителиальных структур [12].

Молочная железа является органом-мишенью для большого количества гормонов и ростовых факторов, при этом одну из ведущих ролей играют половые стероиды и экспрессия соответствующих рецепторов. В менструальном цикле в тканях молочной железы последовательно происходят волнообразные процессы, стимулируемые эндогенным эстрадиолом и прогестероном: пролиферация и апоптоз, васкуляризация, синтез протеогликанов, накопление жидкости, что приводит к субъективным ощущениям нагрубания молочной железы и повышению маммографической плотности в лютеиновую фазу менструального цикла. Лютеиновая фаза характеризуется регистрацией максимальной частоты митозов [13]. В клетках молочной железы, экспрессирующих эстрогеновый рецептор (ER), процессы пролиферации не выражены, наоборот, ER-негативные клетки активно пролиферируют. Активация митозов в нормальном эпителии молочной железы в ER-негативных клетках и в клетках, не содержащих прогестероновые рецепторы (PR), происходит за счет паракринных влияний от покоящихся ER-позитивных клеток. В мутированных рецептор-позитивных клетках пролиферация регулируется аутокринными механизмами [14]. В ткани молочной железы выделяют две изоформы ядерных эстрогеновых рецепторов, имеющих сходную структурную архитектуру и различные биологические функции – ЭР-α и ЭР-β [15]. Оба рецептора состоят из трех основных доменов, выполняющих специфические функции: N-концевой, ДНК-связывающий и лиганд-связывающий домены. На N-концевом участке рецептора находится домен транскрипционной активаторной функции AF1 – участок рецептора, ответственный за белок-белковые взаимодействия и транскрипционную активацию гена-мишени независимо от связывания с лигандом. Сравнительный анализ AF1-доменов эстрогеновых рецепторов в различных клеточных линиях показал, что в ЭР-α этот домен высокоэффективен в стимуляции репортерных генов различных эстрогенчувствительных элементов (ERE), в то время как подобная активность AF1 в ЭР-β низкая. Функциональные исследования показали, что гиперэкспрессия ЭР-β имеет проапоптотический и антипролиферативные эффекты [16]. Воздействуя на эти клеточные мишени лекарственными препаратами, возможно контролировать пролиферацию.

В тканях молочной железы локально происходит биосинтез и метаболизм половых гормонов. К процессам локального синтеза эстрогенов относится ароматазный путь: конверсия андрогенов в эстрогены, контролируемая ароматазой. Переход неактивных сульфатных форм эстрогенов в активные поддерживает фермент сульфатаза, а образование сульфатных форм – сульфотрансфераза. Переход из эстрона в эстрадиол и наоборот осуществляется при участии 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы I и II типа [17]. Изменение активности ферментов на локальном уровне приводит к развитию пролиферации в

молочной железе. Дефицит прогестерона может способствовать увеличению пролиферативной активности в молочной железе, так как прогестерон стимулирует продукцию 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы II типа и эстрон-сульфотрансферазы, которые последовательно превращают эстрадиол в неактивный эстрон-сульфат. Тем самым снижается концентрация эстрадиола в тканях молочных желез [18].

Важную роль играют гидроксиметаболиты эстрогенов: 16 α -гидроксистерон (16 α -ОНЕ1) и 2-гидроксистерон (2-ОНЕ1). 16 α -ОНЕ1 относится к категории «агрессивных» гормонов, вызывающих длительный канцерогенный эффект. Показано, что этот эффект обусловлен образованием прочных ковалентных связей 16 α -ОНЕ1, являющегося агонистом эстрогена, с ядерными эстрогенными рецепторами, при этом индуцируется клеточная пролиферация и возможны генотоксические повреждения наследственного аппарата. 2-ОНЕ1 обладает умеренными функциями и нормализует клеточный рост. Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16 α -ОНЕ1 и риском развития опухолей в молочной железе. В то же время при повышении уровня 2-ОНЕ1 наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования [19]. Нельзя исключить их участие в развитии доброкачественной дисплазии молочных желез.

Одной из причин развития мастопатии является гиперпролактинемия, оказывающая стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях, который реализуется в том числе путем усиления влияния эстрогенов вследствие увеличения тканевой чувствительности, обусловленной повышенной экспрессией эстрогеновых рецепторов [20]. Умеренная гиперпролактинемия не подавляет эстроген-продуцирующую функцию яичников, в этих условиях пролактин, поддерживаемый эстрогенами, провоцирует патологическую пролиферацию ткани, увеличивая вероятность развития эстрогензависимых опухолей на 60% [21]. При отсутствии органических поражений гипофиза гиперпролактинемия может носить транзиторный характер: в 10% случаев латентная гиперпролактинемия является следствием стрессовых ситуаций. При стрессе происходит дискретный выброс серотонина, который оказывает ингибирующее влияние на активность дофамина в гипоталамусе и, как следствие, повышение секреции пролактина [22]. Функциональная гиперпролактинемия может приводить к недостаточности желтого тела и дефициту прогестерона. Пациентки с латентной гиперпролактинемией часто предъявляют жалобы на циклическую предменструальную мастодинию. Продолжительные умеренные повышения содержания пролактина в крови стимулируют пролиферативную активность молочных желез, задержку жидкости в организме и способствуют формированию отека, что сопровождается ощущением распирания и дискомфорта [23]. Опубликованы данные, подтверждающие тот факт, что наличие предменструального синдрома повышает вдвое

вероятность развития доброкачественных заболеваний молочных желез [24]. При этом было показано, что прием синтетических агонистов дофамина приводит к снижению уровня пролактина и уменьшению выраженности клинических симптомов предменструальной масталгии и ПМС [25]. При доброкачественной дисплазии молочных желез своевременно назначенное патогенетическое лечение нормализует состояние молочной железы, в том числе при наличии повышенной маммографической плотности, снижает риск развития рака молочной железы [26].

Фитотерапия циклической масталгии, обусловленной диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез или возникающей на фоне ПМС, является альтернативой гормональному лечению при наличии противопоказаний к использованию гормональных лекарственных средств, а также при плохой переносимости их и развитии осложнений. В качестве фитопрепаратов используют лекарства с доказанной эффективностью при отсутствии индивидуальной непереносимости их компонентов.

Среди негормональных лекарственных средств особое место занимают фитопрепараты на основе экстракта плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*), которые издавна используют для лечения гинекологических заболеваний. В настоящее время препарат мастодинон применяют как средство патогенетической терапии масталгии, диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез и предменструального синдрома.

Препараты *Vitex agnus-castus* (VAC) содержат активные вещества – бициклические терпены, которые оказывают стимулирующее воздействие на дофаминовые D₂-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к сокращению продукции аденозинмонофосфата (ц-АМФ) и повышению выработки дофамина, ингибирующего секрецию пролактина, в том числе при «стрессовой» и латентной гиперпролактинемии, транзиторных расстройствах секреции. На фоне нормализации секреции пролактина происходит восстановление полноценной лютеиновой фазы, устраняются явления относительного эстрогенового доминирования [27], имеет место регресс патологических процессов в молочных железах, купирование масталгии при мастопатии и предменструальном синдроме [28].

Была продемонстрирована высокая аффинность экстракта VAC с ER- β , что обусловлено входением в его состав флавонов, в частности апигенина, что обуславливает его проапоптатическую и антипролиферативную активность [29]. Ряд компонентов экстракта витекса священного (витексин, кастицин, изоориентин, кемпферол) проявляет антиангинальное и седативное действие. Экспериментальные исследования показали, что обезболивающее действие экстракта витекса священного связано с модуляцией активности опиоидных рецепторов [30]. Изучена активность экстракта витекса священного в отношении увеличения коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов (2ОНЕ1/16 α -ОНЕ1), являющегося биомаркером выраженности пролиферации в эстроген-чувствительных органах и тканях [31].

С целью изучения эффективности и безопасности использования препаратов на основе экстракта VAC в лечении циклической масталгии у больных диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и ПМС проводился ряд клинических исследований.

В 2017 г. были опубликованы два системных обзора клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность экстракта витекса священного в коррекции латентной гиперпролактинемии, ассоциированной с недостаточностью лютеиновой фазы и симптомами циклической масталгии, ПМС и предменструального дисфорического синдрома (ПМДР). В первый обзор вошли 43 клинических исследования, проведенных с 2009 по 2016 г., результаты показали эффективность фитосредства при лечении ПМС легкой, умеренной и тяжелой степени выраженности симптомов, что обусловлено нормализацией уровня пролактина, восстановлением нормального функционального состояния вегетативной нервной системы. Преимущества VAC заключаются в его хорошей переносимости, отсутствии рисков серьезных межлекарственных взаимодействий: в обзор включено исследование, проведенное в Германии, в ходе которого назначался флуоксетин и растительный экстракт *Vitex agnus-castus* для лечения симптомов ПМДР/ПМС [32]. Второй обзор восьми рандомизированных контролируемых исследований показал высокую эффективность VAC, превосходящую плацебо или лекарственные препараты, при лечении ПМС или ПМДР и хорошую переносимость [33].

Метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, выполненных в 2013 году, оценил влияние препаратов VAC на симптомы ПМС, ПМДР и масталгию. Наиболее часто назначаемая доза составляла 4,0 мг сухого экстракта в сутки. Эффективность препаратов витекса священного превосходила эффект плацебо и активных препаратов: пиридоксина, сульфата магния, флуоксетина – и была сопоставима с действием бромокriptина – синтетического агониста дофаминовых рецепторов [34].

Ряд научных работ доказывает эффективность применения мастодиона в лечении диффузной фиброзно-кистозной болезни. В ходе проведенного нами исследования показана высокая эффективность этого препарата в купировании масталгии, оцениваемой по шкале ВАШ, у больных с различными формами диффузной мастопатии в периоде менопаузального перехода, отмеченная на фоне нормализации уровня пролактина. Результаты терапии сопоставимы с эффективностью гормональной терапии агонистами ДА-рецепторов (бромокriptином). Лечение мастодином у пациенток с различными формами мастопатии, сочетавшейся с симптоматикой ПМС, было эффективнее терапии бромокriptином в купировании вегетативных расстройств (мигреноподобных головных болей, болей в животе, метеоризма) и других симптомов ПМС. Отмечена хорошая переносимость мастодиона. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии чаще встречались в группе пациенток, принимавших бромокriptин. При этом у пациенток,

получавших мастодинон, не отмечено нежелательных явлений средней и тяжелой степени тяжести, в то время как во II группе они наблюдались, соответственно, в 20% и 7% [35].

Была проведена оценка эффективности препарата мастодинон, назначавшегося на протяжении 6 месяцев у гинекологических больных репродуктивного возраста с диффузной дисгормональной дисплазией молочных желез, осложненной масталгией. Снижение тяжести или исчезновение симптомов ПМС отметили у 90,4% больных, значительное уменьшение выраженности масталгии – у 71,1% пациенток. Проведенная терапия позволила у ряда больных уменьшить рентгенологическую плотность ткани молочных желез [36].

В работе Н.И. Рожковой (2010) приняли участие пациентки с подтвержденным диагнозом ДДМЖ и ПМС, получавшие монотерапию мастодином. Оценка эффективности терапии проводилась через каждые 3, 6 и 12 мес. клиническим, УЗ- и радиотермометрическими методами. Через 3 мес. после начала терапии число больных с жалобами на масталгию сократилось на 73%, было зафиксировано уменьшение интенсивности набухания молочных желез и сокращение числа дней до начала менструации, в течение которых отмечалась мастодиния. Выделения из сосков прекратились у всех больных. Больным с сохраняющейся клинической картиной ПМС назначали повторный курс мастодиона в течение 3 мес. Через 12 мес. после получения пациентками повторного курса лечения у них купировался болевой симптом, отсутствовало нагрубание молочных желез [37].

В исследовании Л.С. Сотниковой (2011) с включением 670 женщин проведена оценка клинической эффективности мастодиона, назначаемого на 12 недель, в терапии диффузной фиброзно-кистозной болезни молочных желез, а также определен характер действия препарата VAC на функциональное состояние вегетативной нервной системы. Было показано, что мастодинон нормализует функциональное состояние вегетативной нервной системы, устраняет надпочечниковую дисфункцию за счет нормализации уровней АКТГ и кортизола, нормализует метаболизм эстрогенов путем повышения продукции 2-гидроксистерона и улучшения соотношения 2-ОНЕ1/16 α ОНЕ1, повышает продукцию лимфоцитами IL-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижает продукцию TNF- α , стимулирующего пролиферативные процессы [38].

Таким образом, суммируя результаты приведенных исследований, можно сделать заключение о высокой эффективности и безопасности экстракта *Vitex agnus castus*, который является основным действующим компонентом препарата мастодинон в лечении масталгии, развивающейся на фоне целого ряда патологических состояний. Своевременное выявление дисгормональных заболеваний молочных желез и их адекватное лечение способствуют улучшению качества жизни женщин и снижают риск развития рака молочной железы.



Поступила/Received 11.02.2019

- Carmichael A.R., Bashayan O., Nightingale P. Objective analyses of mastalgia in breast clinics: is breast pain questionnaire a useful tool in a busy breast clinic? *Breast*. 2006;15(4):498–50.
- Genc V., Genc A., Ustuner E., Dusunceli E.B., Oztuna D., Bayar S., et al. Is there an association between mastalgia and fibromyalgia? Comparing prevalence and symptom severity. *Breast*. 2011;20(4):314–8.
- Koçoğlu D., Kurşun S., Akin B., Altıntug K. Mastalgia and associated factors: a cross-sectional study. *Agri*. 2017;29(3):100–108. DOI: .5505/agri.2017.91069.
- Ader D.N., South-Paul J., Adera T., Deuster P.A. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2001; 22:71–76.
- Mansel R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. Breast pain and nodularity. In: Mansel R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. (eds) *Benign disorders and disease of the breast*. 3rd edn. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
- Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических возможностей к практическим решениям. Возможности оздоровления женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Maslennikova M.N., Pavlova E.A. Mammary glands and gynecological diseases: from generality of pathogenetic possibilities to practical solutions. Opportunities for promoting health of women with uterine fibroids combined with benign dysplasias of the mammary glands. M.: Editorial office of StatusPraesens magazine, 2012.] (In Russ).
- Симоновская Х.Ю., Рыжова Т.Е. Фитопрепараты в терапии доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2017;4(40):89–97. [Simonovskaya H.Yu., Ryzhova T.E. Phytopreparations in the treatment of benign and malignant diseases of the mammary glands. *StatusPraesens. Ginekologiya, Akusherstvo, Besplodny Brak*. 2017;4(40):89–97.] (In Russ).
- Максимов М.Л. Лечение мастопатии и масталгии. *Лечащий врач*. 2014;2:25–27. [Maximov M.L. Treatment of mastopathy and mastalgia. *Lechaschiy Vrach*. 2014;2:25–27.] (In Russ).
- Ледина А.В., Прилепская В.Н. Масталгия: клиника, диагностика, лечение. *Гинекология*. 2011; 13(5):66–69. [Ledina A.V., Prilepskaya V.N. Mastalgia: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Ginekologiya*. 2011;13(5):66–69.] (In Russ).
- Yidirim A.C., Yildiz P., Yildiz M., Kahraman S., Kargici N. Mastalgia-cancer relationship: a prospective study. *J. Breast. Health*. 2015;11(2):88–91.
- Керчаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. *РМЖ*. 2016;15:1018–1025. [Kerchayeva S. B., Smetnik A. A., Bespalov V. G. Mastopathy and breast cancer prevention as an interdisciplinary problem. *RMJ*. 2016;15:1018–1025.] (In Russ).
- Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А., Карданова В.В. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. *Акушерство и гинекология*. 2013;44–47. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Maslennikova M.N., Pavlova E.A., Kardanova V.V. Treatment options for uterine fibroids combined with benign breast dysplasias. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2013;44–47.] (In Russ).
- Stingl J. Estrogen and progesterone in normal mammary gland development and in cancer. *Horm Cancer*. 2011;2:85–90.
- Anderson E., Clarke R.B. Steroid receptors and cell cycle in normal mammary epithelium. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2004;9:3–13.
- Ездаков Я.М., Гимаев И.А., Тихонов Д.А. Обзор современных представлений о строении и функции эстрогеновых рецепторов, их конформационных изменениях при взаимодействии с агонистами и антагонистами. *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн*. 2017;9(39). URL: <http://7universonum.com/ru/nature/archive/item/5083>. [Ezdakov Y.M., Gimaev I.A., Tikhonov D.A. Review of modern concepts of the structure and function of estrogen receptors, their conformational changes, when interacting with agonists and antagonists. *Universum: Khimiya i Biologiya: ehlektron. Nauchn. Zhurn*. 2017;9(39). URL: <http://7universonum.com/ru/nature/archive/item/5083>.] (In Russ).
- Родионова М.В., Воротников И.К., Родионов В.В., Чхиквадзе Н.В., Дудко Е.А., Рябчиков Д.А., Ошкина Е.В., Боргус Т.А. Эстрогеновые рецепторы бета как маркеры эффективности гормональной терапии рака молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2015; 14(2):39–46. [Rodionova M.V., Vorotnikov I.K., Rodionov V.V., Chkhikvadze N.V., Dudko E.A., Rjabchikov D.A., Oshkina E.V., Bogush T.A. Estrogen receptors beta as markers of the efficacy of hormone therapy for breast cancer. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2015;14(2):39–46.] (In Russ).
- Thijssen J.H.H. Local biosynthesis and metabolism of oestrogens in the human breast. *Maturitas*. 2004;49:25–33.
- Pasqualini J.R. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas*. 2003;46(1):45–54.
- Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Овчинникова О.А., Алешикова О.И., Моцкобили Т.А., Кузнецов И.Н. Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;3:22–29. doi: 10.17 650 / 1994-4098-2015-11-3-22-29. [Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., Ovchinnikova O.A., Aleshikova O.I., Motokobili T.A., Kuznetsov I.N. The level of estrogen metabolites balance in breast cancer and ways to correct it. *Opuholi Zhenskoy Reprodukivnoy Sistemy*. 2015;3:22–29. doi:10.17 650/1994-4098-2015-11-3-22-29.] (In Russ).
- Gonzalez L., Zambrano A., Lazaro-Trueba I., Lopez E., Gonzalez J.J., Martin-Perez J., Aranda A. Activation of the unliganded estrogen receptor by prolactin in breast cancer cells. *Oncogene*. 2009;28(10):1298–1308.
- Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В., Мохова Ю.А. Пролактин: неизвестное об известном. *Акушерство и гинекология*. 2015;12:46–50. [Podzolokova N.M., Sumyatina L.V., Mokhova Yu.A. Prolactin: the unknown about the known. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2015;12:46–50.] (In Russ).
- Лычкова А.Э., Пузиков А.М. Пролактин и серотонин. *Вестник РАМН. Актуальные вопросы физиологии*. 2014;1-2:38–45. [Lychkova A.E., Puzikov A.M. Prolactin and serotonin. *Vestnik RAMN. Aktualnye Voprosy Fiziologii*. 2014;1-2:38–45.] (In Russ).
- Вуттке В., Зайдалова-Вуттке Д., Ярри Г., Артымук Н. Роль Витекса священного (Vitex agnus castus) в гинекологической эндокринологии. *Гинекология*. 2011;14(1):4–7. [Vuttker V., Zaydalova-Vuttker D., Jarri G., Artyumuk N. The role of Vitex agnus castus in gynecological endocrinology. *Ginekologiya*. 2011;14(1):4–7.] (In Russ).
- Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии молочных желез – реалии и перспективы. *Современная медицинская наука*. 2011;1:5–19. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M. Premenstrual syndrome and benign dysplasia of the mammary glands - realities and prospects. *Sovremennaya Meditsinskaya Nauka*. 2011;1:5–19.] (In Russ).
- Цой Л.К. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС. *Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология*. 2011;1:3–7. [Tsai L.K. Drug therapy for diffuse mastopathy and PMS. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Onkologiya, Gematologiya i Radiologiya*. 2011;1:3–7.] (In Russ).
- Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Своевременное лечение диффузных гиперплазий – профилактика рака молочной железы. *Онкогинекология*. 2016;1:4–11. [Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P., Jacobs O.E. Timely treatment of diffuse hyperplasia: prevention of breast cancer. *Onkoginekologiya*. 2016;1:4–11.] (In Russ).
- Артымук Н.В., Кондратьева Т.А., Тачкова О.А. Принципы терапии пациенток с бесплодием и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. *Вопр. гин., акуш. и перинатол*. 2009;4(8):31–35. [Artyumuk N.V., Kondratieva T.A., Tachkova O.A. Principles of treatment of patients with infertility and insufficiency of the menstrual cycle luteal phase. *Vopr. Gin., akush. i Perinatol*. 2009;4(8):31–35.] (In Russ).
- Seidlova-Wuttke D., Wuttke W. The premenstrual syndrome, premenstrual mastodynia, fibrocystic mastopathy and infertility have often common roots: effects of extracts of chasteberry (Vitex agnus castus) as a solution. *Clinical Phytoscience*. 2017; 3:6. doi: 10.1186/s40816-016-0038-z.
- Powers C.N., Setzer W.N. A molecular docking study of phytochemical estrogen mimics from dietary herbal supplements. *In Silico Pharmacol*. 2015;3:4.
- Webster D.E., He Y., Chen S.N., Pauli G.F., Farnsworth N.R., Wang Z.J. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus. *L. Biochem pharmacol*. 2011;81(1):170–7. doi: 10.1016/j.bcp.2010.09.013.
- Эльакад Е.В., Сотникова Л.С., Тонких О.С. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии. *Мать и дитя на Кубассе*. 2011;1:342–346. [Elakad E.V., Sotnikova L.S., Tonkikh O.S. Hormonal regulation state in fibrocystic mastopathy. *Mat i Ditya Na Kubasste*. 2011;1:342–346.] (In Russ).
- Rafielan-Kopaeli M., Movahedi M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus. *Electron Physician*. 2017;9(1):3685–3689. doi: 10.19082/3685.
- Cerqueira R.O., Frey B.N., Leclerc E., Brietzke E. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(6): 713–719. doi: 10.1007/s00737-017-0791-0.
- Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79(7):562–575.
- Кулагина Н.В. Лечение масталгии на фоне диффузной мастопатии у пациенток в периоде менопаузального перехода. *Акушерство и гинекология*. 2016;11:135–141. [Kulagina N.V. Treatment of mastalgia against the background of diffuse mastopathy in patients during the menopausal transition. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2016;11:135–141.] (In Russ).
- Кедрова А.Г., Леваков С.А. Фитопрепараты в лечении гинекологических больных с выраженной масталгией. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;13(4):63–70. [Kedrova A.G., Levakov S.A. Phytopreparations in the treatment of gynecological patients with severe mastalgia. *Opuholi Zhenskoy Reprodukivnoy Sistemy*. 2017;13(4):63–70.] (In Russ).
- Рожкова Н.И., Меских Е.В. Применение Мастодиона при различных формах мастопатии. *Маммология/Гинекология*. 2010;3:1–5. [Rozhkova N.I., Mesikh E.V. Use of Mastodynon in patients with different forms of mastopathy. *Mammologiya/Ginekologiya*. 2010;3:1–5.] (In Russ).
- Сотникова Л.С. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии. *Мать и дитя*. 2011;1:342–346. [Sotnikova L.S. et al. The hormonal regulation state in fibrocystic mastopathy. *Mat i Ditya*. 2011;1:342–346.] (In Russ).