

В.Е. БАЛАН,
д.м.н.
Научный центр
акушерства,
гинекологии
и перинатологии
Росмедтехнологий,
Москва

Возможности применения растительных препаратов при различных состояниях, обусловленных гиперпролактинемией

Гиперпролактинемия является патогенетической основой ряда эндокринных расстройств, нейроэндокринных синдромов и бесплодия практически у 35-40% женщин. Впервые пролактин был открыт как лактогенная субстанция, присутствующая в экстрактах гипофиза коров, в 1928 году, отдельной молекулой человеческий пролактин выделен Францем и Кляйнбергом только в 1970 г.

Местом синтеза и секреции ПРЛ являются клетки-лактотрофы передней доли гипофиза. Время полужизни ПРЛ, связанного с рецепторами, составляет два дня. Повышение уровня ПРЛ является хроническим стимулятором железистых элементов молочных желез и может рассматриваться как один из важнейших факторов, определяющих мастодинию.

Секреция пролактина регулируется пролактин-стимулирующими факторами: серотонином, ТРГ, ГнРГ, ацетилхолином, эндогенными опиоидами, гистамином, вазоинтерстициальным пептидом, вазопрессином, нейротензином, гистамином, субстанцией Р, мелатонином. Эстрогены стимулируют рост и дифференцировку лактотрофов, усиливают экспрессию гена пролактина, синтез, хранение и секрецию пролактина.

Пролактин-ингибирующими факторами являются допамин, ГАМК, гастрин, соматостатин, гонадотропин-связывающий бе-

лок (ГСБ) эндотелин I и эндотелин II.

Основным физиологическим пролактин-ингибирующим фактором считается допамин.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

Допамин (ДА) через портальную систему проникает в аденогипофиз и связывается с D2-рецепторами в лактотрофах, ингибирует синтез аденилатциклазы, снижает уровень цАМФ и содержание секреции пролактина.

Значительная роль пролактина в генезе ряда нейро-эндокринных расстройств связана с его широким биологическим действием на функцию яичников, молочную железу, центральную нервную систему, гуморальный и клеточный иммунитет (1), а также с установленными многочисленными источниками его внегипофизарной секреции у человека (1).

Пролактин обладает многочисленными биологическими эффектами. К основным свойствам пролактина относят его лютеотропное действие за счет повышения синтеза и секреции прогестерона, повышения в клетках гранулы стероидогенеза, обусловленного ЛГ, подавления синтеза 20α-гидроксистероиддегидрогеназы инактивирующей прогестерон, и обусловливающей гипертрофию клеток желтого тела во время беременности.

К лютеолитическому действию его относят: индукцию апоптоза клеток желтого тела (регулируется CD3+ лимфоцитами) через повышение уровня ассоциированного с рецепторами пролактина фосфопротеина, способность к превращению эстрогена в эстрадиол и подавлению синтеза прогестерона в клетках желтого тела.

Высокая концентрация пролактина в ранней фолликулиновой фазе тормозит секрецию прогестерона, что лежит в основе развития недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), а нормальные значения его усиливают продукцию прогестерона, избыточная концентрация пролактина снижает овуляторные значения ЛГ и синтез простагландинов, окситоцина и лизосомальных ферментов в фолликуле, блокирует предовуляторный пик прогестерона, нормальное значение пролактина усиливает овуляторные эффекты ЛГ.

Крайне важным является влияние пролактина на молочную железу, позволившее назвать его гормоном лактации.

Пролактин обеспечивает развитие молочных желез (маммогенез), дольчато-альвеолярный рост – вместе с СТГ, инсулином, эстрадиолом, прогестероном, кортикостероидами, тиреоидными гормонами, инициирует лактогенез (к концу беременности уровень пролактина увеличивается в 150-200 раз, через неделю после родов значительно снижается),



phytoneering

Раскрывая силу растений

Ваш цикл как часы

Циклодинон®

(Агнукастон)®

- Лечение нарушений менструального цикла
- Удобен однократным суточным приемом



Рег. уд. П № 013429/02
Рег. уд. П № 013429/01


BIONORICA®
The **phytoneering** company

Представительство БИОНОРИКА АГ, Россия
Тел.: (495) 502-90-19, факс: (495) 734-12-00
<http://www.bionorica.ru> e-mail: bionorica@co.ru

поддерживает секрецию молока (только в период сосания), поддерживает паренхиму молочной железы в активном состоянии и влияет на качество молока, блокирует овуляцию во время лактации за счет резкого снижения уровня дофамина и циклического выброса ЛГ-РГ.

Пролактин является важной биологической субстанцией для ЦНС и в какой-то степени рассматривается как нейротрансмиттер. Влияние пролактина на ЦНС многогранное, начинается еще внутриутробно и заканчивается созреванием нейроэндокринной системы плода новорожденного. Он формирует «родительское поведение» у женщины, участвует (вместе с АКТГ и ТТГ) в формировании адаптационных и стрессовых ответов, определяет пищевое поведение, влияет на синтез и обмен нейротрансмиттеров (ГАМК, опиоидов, ацетилхолина, серотонина), а также на функцию Са⁺⁺ и К⁺ каналов, участвует в формировании либидо, отвечает за фазу быстрого сна (REM-сон) и цикл сон-бодрствование, влияет на секрецию ГнРГ и частоту импульсов ЛГ (рост и созревание фолликулов, овуляция, функция желтого тела), определяет электрическую активность нейронов вентромедиального гипоталамуса, гуморальный и клеточный иммунитет, функцию NK клеток, макрофагов, лейкоцитов (направленная и спонтанная миграция), лимфоцитов (аутоиммунные ответы и аутоиммунные заболевания), влияет на осморегуляцию (транспорт и реабсорбцию натрия и калия),

обмен инсулина, связывание с рецепторами в адипоцитах, их дифференцировку, пролиферацию, метаболизм.

Помимо гипофиза, способностью синтезировать пролактин обладают другие органы и ткани: головной мозг (нейроны), слезная железа (эпителий), тимус (timoциты), лимфоузлы (лимфоциты), потовые железы (эпителий), молочная железа (эпителий), селезенка (лимфоциты), кожа (фибробласты), миоэпителий (миоциты), децидуальная оболочка (строма), костный мозг лимфоидные клетки (1).

Полагают, что пролактин совмещает свойства гормона и цитокина (мощное паракринное и аутокринное действие). Это подтверждается особенностями третичной молекулы пролактина (аналогичной гемопоэтическим цитокинам), множественными источниками синтеза гормона, особенностями строения рецептора – члена суперсемейства цитокинов, повсеместностью распределения рецепторов, прямым воздействием на клетки иммунной системы.

Причины гиперпролактинемии разделяют на физиологические, патологические и фармакологические.

К физиологическим относят период беременности, кормление грудью (акт сосания), физические упражнения (только когда достигается анаэробный порог), психологический стресс, сон, гипогликемию.

К патологическим – заболевания гипоталамуса (опухоль, инфильтративные заболевания, артериовенозные пороки и др.), гипофиза (пролактинома, аденома гипофиза, кра-

ниоселлярная киста и др., «пустое турецкое седло»), первичный гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, недостаточность коры надпочечников, опухоли, продуцирующие эстрогены, функциональную гиперпролактинемия.

Существует ряд препаратов, способных провоцировать гиперпролактинемия, особенно при длительном приеме – метоклопрамид, сульпирид, фенотиазин, галоперидол, метилдопа, алкалоиды раувольфии, резерпин.

Патологические формы лактации известны человечеству с древнейших времен. Увеличение числа патологических состояний, связанных с галактореей, объясняется улучшением диагностики и ростом заболеваемости за счет ятрогенных форм.

С 1968 г. считают, что галакторея может быть самостоятельным заболеванием (без галактореи – аменореи), а с 1971 г. после выделения и идентификации человеческого пролактина было установлено, что основным патогенетическим фактором как галактореи-аменореи, так и изолированной галактореи является его гиперпродукция.

С гиперпролактинемией (абсолютной и относительной) связан целый ряд нарушений репродуктивной системы, симптомов и нейроэндокринных синдромов. К ним относятся: нарушение процессов фолликулогенеза, овуляции и функции желтого тела, нарушения менструального цикла (от НЛФ до аменореи), формирование фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), масталгии, лакторей, предменструального синдрома (пролактин является патогенетической основой кризовой и эмоционально-психической формы ПМС), атипичной (кризовой) формы климактерического синдрома, возможно – аутоиммунных заболеваний.

По данным различных авторов (2), фиброзно-кистозная болезнь встречается у 20-60% женщин в возрасте до 30 лет, у каждой четвертой женщины диагностируются доброкачественные заболевания молочных желез, а у пациенток старше 40 лет

Пролактин обладает многочисленными биологическими эффектами. К основным свойствам пролактина относят его лютеотропное действие за счет повышения синтеза и секреции прогестерона, повышения в клетках гранулы стероидогенеза, обусловленного ЛГ, подавления синтеза 20 α -гидроксистероиддегидрогеназы, инактивирующей прогестерон и обуславливающей гипертрофию клеток желтого тела во время беременности.

частота различных патологических состояний возрастает до 60%.

Вместе с тем, по современным представлениям, основная часть фиброзно-кистозной болезни является проявлением нарушения развития и инволюции молочных желез.

По данным В.Е. Радзинского, в Москве за последние 3 года значительно возросло количество заболеваний молочных желез (в 1,5 раза), что по всей вероятности, связано с улучшением их диагностики. Одним из самых частых симптомов, заставляющих обратить внимание на состояние молочных желез и провести обследование, является масталгия.

Масталгия встречается у 70% женской популяции: циклическая у 2/3 пациенток и у 30% – масталгия нециклического характера. Этиология развития изучена недостаточно. Однако полагают, что в ее генезе имеют значение циклические колебания уровней половых гормонов и увеличение содержания пролактина, что способствует усилению синтеза в молочной железе биологически активных веществ: простагландинов, серотонина, гистамина и гистаминоподобных веществ. В свою очередь повышается чувствительность железистого эпителия к гормонам и биологически активным веществам, увеличивается сосудистая проницаемость, развивается отек тканей и возникает боль. Таким образом, в развитии масталгии имеет значение даже незначительное увеличение уровня пролактина.

Выделяют 3 степени тяжести масталгии: слабую, умеренную и тяжелую.

Масталгия любой степени сопровождается психологическими проблемами и депрессивными состояниями. Умеренная и тяжелая масталгия коррелирует с увеличением маммографической плотности и в любом случае требует коррекции.

Циклическая масталгия сопутствует практически всем формам ПМС.

Предменструальный синдром (ПМС) – циклическое изменение настроения и физического состояния, наступающего за 2-3 и более дней до менструации, нарушающее привычный образ жизни или работы и чередующееся с периодом ремиссии, связанной с наступлением менструации, и продолжающееся не менее 7-12 дней.

Циклические изменения настроения и физического состояния во время менструации испытывают 30% женщин в возрасте 18-45 лет в умеренной или легкой форме, а 5-10% – в тяжелой форме.

Несмотря на то, что патогенез ПМС исследуется уже много лет и существует более 40 теорий его развития, патогенез до настоящего времени остается изученным недостаточно. Наибольшее число исследователей связывают его с изменениями в ЦНС уровня метаболитов прогестерона и изменением синтеза обмена центральных нейротрансмиттеров, особенно серотонина, на фоне циклических изменений уровня яичниковых стероидов (4). Полагают, что развитие ПМС связано с действием нейроактивных метаболитов прогестерона, включая и те, которые продуцируются в ЦНС. Наиболее важными из них являются 3 α -гидрокси-5 α -дегидропрогестерон (аллопрегненолон-3 α -ОНДНР) и 3 α -5 α -тетрагидроксикортикостерон (3 α -ТН ДОС). Эти метаболиты оказывают анксиолитический, аналгетический и анестезирующий эффект, взаимодействуя с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (Г-ГАБА), являющиеся основными рецепторами, ингибирующими нервную передачу (5).

Предшественник прогестерона прегненолона сульфат – оказывает анксиогенное (возбуждающее) действие на ГАБА-рецепторы. Повышение уровня прегненолона сульфата ассоциируется с тяжелыми формами ПМС, а повышенный уровень 3- α -ОН-ДНР и 3 α -ТН ДОС – с развитием легких симптомов.

В настоящее время получено много данных, подтверждающих связь изменений серотонинэргической в ЦНС с развитием ПМС (4, 5, 6).

Симптомы ПМС обычно неспецифичны и если нет связи с циклом –

Полагают, что пролактин совмещает свойства гормона и цитокина (мощное паракринное и аутокринное действие). Это подтверждается особенностями третичной молекулы пролактина (аналогичной гемопоэтическим цитокинам), множественными источниками синтеза гормона, особенностями строения рецептора – члена суперсемейства цитокинов, повсеместностью распределения рецепторов, прямым воздействием на клетки иммунной системы.

это обычная тревожность и депрессия либо соматическое заболевание, ухудшающее свое течение во II фазе цикла.

Причиной развития ПМС считают циклические колебания уровней половых стероидов и их метаболитов, рассматривают их как триггерный механизм, вызывающий изменения нейромедиаторной функции ЦНС. Вероятно, имеет значение наследственное повышение чувствительности ГАМК-рецепторов к половым стероидам.

Таким образом, патогенез ПМС рассматривается как результат взаимодействия между циклическими изменениями уровней яичниковых стероидов и центральными нейротрансмиттерами (серотонином, бета-эндорфином, ГАМК (А, В) с функционированием вегетативной нервной системы, ответственной за развитие соматических симптомов.

Симптомы ПМС, связанные с повышенным уровнем пролактина (4, 5, 6): тревожность, депрессия, эмоциональная лабильность, нарушения сна, агрессивность, панические атаки, изменения АД, масталгия, пищевые отклонения, сниженное внимание, неспособность сосредоточиться.



Основными требованиями к медикаментозной терапии ПМС являются: препараты, которые должны изменять менструальный цикл, блокируя овуляцию, и быть эффективными в отношении наиболее беспокоящего симптома: отеков, масталгии, головных болей, эмоционального дискомфорта. В генезе подавляющего большинства симптомов лежит увеличение уровня пролактина во II фазе цикла.

Циклическая гиперпролактинемия является одной из частых причин развития недостаточности лютеиновой фазы, что связано с отрицательным влиянием избытка пролактина на процессы овуляции и функцию желтого тела. Установлено, что растительные агонисты дофамина, снижая повышенную секрецию пролактина, способны повысить циклическую секрецию прогестерона в лютеиновую фазу цикла, что способствует нормализации менструального цикла.

Имеются данные о возрастных изменениях уровня пролактина (7) и связи с ним развития «кризовых форм» климактерического синдрома. Уровень пролактина с возрастом снижается и в постменопаузе не превышает $164,2 \pm 24,3$ мМЕ/л. При кризовой форме климактерического синдрома уровень пролактина повышается до $610,7 \pm 45,6$ мМЕ/л, в связи с этим появление панических атак в пери- и постменопаузе связывают с повышением уровня пролактина. При кризовой форме КС ведущими симптомами являются не приливы, а панические атаки (озноб, чувство страха смерти, возбуждение, резкий подъем АД, выделение боль-

шого количества мочи при купировании приступа в сочетании с психовегетативными симптомами) (7). Лечение этой формы КС должно проводиться агонистами дофамина, а в связи с небольшим уровнем гиперпролактинемии предпочтение отдается растительным препаратам.

Снижение центральной дофаминергической активности играет роль в патогенезе эссенциальной гипертензии, а агонисты дофамина обладают свойством снижать АД.

До 1970 г. для лечения галактореи применялся тиреоидин. С 1970 г. после открытия пролактина и его биологической и патогенетической роли в развитии галактореи и серьезных нарушений менструального цикла начались успехи фармакологической индустрии в синтезе средств, ингибирующих синтез пролактина в аденогипофизе, что позволило в дальнейшем применить эти препараты для лечения ряда патологических состояний и нейроэндокринных симптомов.

В настоящее время выделяют 3 поколения препаратов для лечения гиперпролактинемии (8):

I поколение агонистов дофамина – эргот и его производные: бромкриптин, лизурид, перголид, метерголин, абергин. Из препаратов этой группы в основном применяют бромкриптин;

II поколение – незэрготсодержащие дофаминиметические средства – хинаголид из группы октабензохолинов;

III поколение – дериват эрголина – каберголин, является селективным в отношении D_2 -рецепторов.

В последние годы широко применяются растительные агонисты D_2 -рецепторов – экстракт *vitus agnus castus*.

Агонисты дофаминовых рецепторов взаимодействуют со специфическими D_2 -рецепторами на поверхности клеток гипофиза, секретирующих пролактин. Это вызывает снижение уровня циклоаденозинмонофосфата и внутриклеточного кальция, в результате чего сначала замедляется секреция пролактина (быстрый эффект), затем снижается транскрипция гена пролактина и его синтез (медленный эффект). Антимитотическая активность агонистов дофаминовых рецепторов приводит к уменьшению размеров микро- и макропролактином.

Среди великого многообразия лекарственных растений есть такие, которые способны влиять на эндокринную систему человека. Попытки лечить растительными препаратами различные расстройства, связываемые с дисбалансом половых гормонов, привели к интереснейшим открытиям. Одно из них относится к лекарственному растению *Agnus castus*.

Vitex agnus castus (Прутняк, «монаший перец», «Авраамово дерево») принадлежит к семейству вербеновых (*Verbenaceae*). Природный ареал произрастания – Средиземноморье и Крым. Это растение обнаружено также в наиболее теплых районах Азии, Африки и Америки.

Для медицинских целей используются плоды *Agnus castus*. Это круглые черно-коричневые сложные ягоды около 3,5 мм в диаметре, четырехсемянные. В них найдены иридоиды, флавоноиды и эфирные масла. Экстракт *Agnus castus* является основным активным компонентом препарата Циклодинон® ((Агнускастон) БИОНОРИКА АГ, Германия).

Широкое применение экстрактов *Agnus castus* стало возможным после изучения их фармакологических свойств и открытия у пяти выделенных из липофильных фракций бициклических дитерпенов – ве-

Масталгия любой степени сопровождается психологическими проблемами и депрессивными состояниями. Умеренная и тяжелая масталгия коррелирует с увеличением маммографической плотности и в любом случае требует коррекции. Циклическая масталгия сопутствует практически всем формам ПМС.

ществ, обладающих допаминергической активностью и селективным сродством к эстрогеновым рецепторам.

В экспериментах *in vitro* показано, что экстракты *Agnus castus*, обладая высоким сродством к D₂ допаминным рецепторам, ингибируют высвобождение пролактина из культуры пролактотрофных клеток гипофиза и этот эффект нейтрализуется антагонистом дофамина – галоперидолом.

Растительные агонисты дофамина (растительный экстракт *Vitex agnus castus*) лишены побочных действий, безопасны, дают возможность их длительного применения.

Показаниями к применению растительных агонистов *Vitex agnus castus* являются:

- функциональная и ятрогенная гиперпролактинемия;
- предменструальный синдром;
- масталгия (как самостоятельная, так и на фоне ЗГТ и ОК);
- недостаточность лютеиновой фазы цикла;
- атипичная (кризовая) форма климактерического синдрома.

Самостоятельной такая терапия может быть при уровне пролактина до 800-1000 мМЕ/л. Если его содержание не превышает 800 мМЕ/л, то доза Циклодинона может не превышать 40 мг. При уровне пролактина 800-1000 мМЕ/л дозировка может увеличиваться до 80 мг (3).

Изучается возможность длительного применения поддерживающей терапии любого вида гиперпролактинемии в качестве продолжения (2-го этапа) лечения агонистами I, II и III поколения при

исходном уровне пролактина более 1000 мМЕ/л.

При умеренной функциональной ГП (до 800 мМЕ/л) пролактинингибирующий эффект Циклодинона может достигать 100%, при более высоких показателях (от 800 до 1000 мМЕ/л) он не превышает 40%, что служит показанием для увеличения используемых доз и/или более продолжительной терапии (3).

Таким образом, резюмируя предварительные данные, касающиеся использования Циклодинона (Агнукастона) у женщин репродуктивного возраста, можно сделать следующие выводы:

- способность Циклодинона (Агнукастона) эффективно снижать повышенную секрецию пролактина, отражает его «центральное» действие, обусловленное стимулирующим влиянием на дофаминовые рецепторы аденогипофиза;
- при относительной функциональной гиперпролактинемии (600-800 мМЕ/л) пролактинингибирующий эффект Циклодинона (Агнукастона) может достигать 100%, при более высоких показателях (от 800 до 1000 мМЕ/л) он не превышает 40%, что, по-видимому, служит показанием для увеличения используемых доз и/или более продолжительной терапии;
- под влиянием Циклодинона (Агнукастона) наблюдается повышение циклической секреции прогестерона в лютеиновую фазу цикла, что способствует нормализации ритма менструаций;

- Циклодинона (Агнукастона) может рассматриваться альтернативой лечению другими стимуляторами дофаминовых рецепторов при их

Причиной развития ПМС считают циклические колебания уровней половых стероидов и их метаболитов, рассматривают их как триггерный механизм, вызывающий изменения нейромедиаторной функции ЦНС. Вероятно, имеет значение наследственное повышение чувствительности ГАМК-рецепторов к половым стероидам.

непереносимости у больных с относительной гиперпролактинемией неопухолевого генеза;

- растительные агонисты дофаминовых рецепторов нашли свое применение при масталгии, являющейся симптомом фиброзно-кистозной болезни молочной железы, а также развивающейся на фоне заместительной гормонотерапии и оральных контрацептивов;
- растительные агонисты *Vitex agnus castus* являются составной частью комплексной терапии ПМС. Однако при ПМС предпочтение отдается Мастодинону (БИОНОРИКА АГ, Германия) в связи с дополнительными терапевтическими возможностями его составляющих;
- растительные агонисты ДА являются патогенетическим методом коррекции панических атак при атипической форме КС. 

Список литературы:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. – М., 2004. – 304 с.
2. Тагиева Т.Т., Волобуев А.И. Применение мастодина у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 4-9.
3. Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата Агнукастон (Циклодинон) у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией // Проблемы репродукции. – 2005. – № 5.
4. Mah P.M., Webster. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis and management // Semin. Reprod. Med. – 2002. – Vol. 20, № 4. – p. 365-374.
5. Milewicz A., Jedrzejuk. Premenstrual syndrome: From etiology to treatment // Maturitas. – 2006. – Vol. 55. – № 1. – p. 47-55.
6. Prilepskaya V.N., Revazova F.S. Vitex agnus castus: Successful treatment of severe premenstrual syndrome // Maturitas. – 2006. – Vol. 55. – № 1. p. 55-66.
7. Балан В.Е. Состояние тиреотропно-тиреотропной системы при физиологическом и патологическом климактерии: Дис. ... канд. мед. наук // – М., 1984. – 184 с.
8. Осипова А.А. Коррекция нарушений репродуктивной системы и некоторых метаболических процессов у пациенток с гиперпролактинемией: Дис. канд. мед. наук // – М., 2001. – 196 с.