

Молочная железа и пролактин: новые данные

О роли пролактина в генезе заболеваний молочных желез

Н.И. Рожкова, Н.М. Подзолкова, Т.В. Овсянникова

StatusPraesens. Копирайтинг: Татьяна Рябинкина, Хильда Симоновская

По данным ВОЗ, онкологические болезни – одна из основных причин роста заболеваемости и смертности в мире. Так, в 2012 году число пациентов с впервые установленным диагнозом «рак» в мире выросло на 14 млн по сравнению с предыдущим годом, погибло 8,2 млн человек. Прогнозы тоже неутешительны: через 20 лет эксперты ожидают рост онкологической заболеваемости еще на 70% – до 22 млн в год [1]. Красный сигнал тревоги для акушеров-гинекологов особенно актуален: четверть всех заболевших – женщины, страдающие раком молочной железы (РМЖ) [1].

В странах СНГ у 55% пациентов онкологического профиля рак поражает именно органы репродуктивной системы, а пальма сомнительного первенства принадлежит РМЖ – 28,1% диагнозов [2]. Свыше полумиллиона россиянок сегодня состоят под диспансерным наблюдением по поводу этого заболевания, ежегодно умирают более 23 тыс. женщин [3]. Именно поэтому любая новая информация, помогающая лучше понять патогенез этого процесса и снизить степень риска, сегодня на вес золота.

Этой острой теме было посвящено секционное заседание «Молочные железы и гормоны: новые факторы риска», прошедшее в мае в рамках IV Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы» (Москва, 2016). Его председателями выступили проф. Виктор Евсеевич Радзинский, проф. Надежда Ивановна Рожкова и известная писательница и общественный деятель Дарья Донцова (Москва).

В наши дни доброкачественные дисплазии молочных желез (ДДМЖ) уже не рассматривают как «предрак» или стадию, обязательно предшествующую РМЖ: первичный рак без какой-либо связи с дисплазиями возникает достаточно часто [4, 5]. Однако некоторая корреляция все же существует: чем выше в популяции заболеваемость ДДМЖ, тем больше распространен РМЖ. Кроме того, многие факторы риска этих состояний – например, *гиперэстрогенизм* и *гиперпролактинемия* – однотипны, и различен лишь средний возраст заболевших [4, 6]. Наивысшую заболеваемость ДДМЖ регистрируют у женщин 30–50 лет, а две трети заболевших РМЖ – после 50 лет [6].

В частности, в связи с этим в новейших научных публикациях исследователи делают акцент на патогенезе заболеваний молочных желез, базирующемся на работе гипоталамо-пролактиновой оси [7]. Именно новым данным о патологической роли пролактина в генезе РМЖ и посвящена настоящая публикация.

Чем больше функций, тем сложнее управлять

Изучение пролактина началось еще в 1920-х годах, когда он был обнаружен как некая лактогенная субстанция в экстракте гипофиза коров. Лишь полвека спустя человеческий пролактин был выделен как отдельная молекула. Уже тогда *многонаправленность* его физиологических эффектов заинтересовала исследователей [8]. Как оказалось, у этого гормона передней доли гипофиза нет клеток-мишеней или целевой рецептивной ткани, поэтому его было предложено назвать «версатином» (от англ. versatile – «многосторонний»). За

синтез этого гормона пептидной структуры отвечают клетки передней доли гипофиза – так называемые лактотрофы. В крови здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста уровень пролактина колеблется от 150 мМЕ/л (7,5 нг/мл) до 550 мМЕ/л (25 нг/мл) [9, 10], причем в лютеиновую фазу его содержание выше, чем в фолликулярную [11]. Как и в отношении многих других гормонов, секреция пролактина носит пульсирующий характер.

Сегодня пролактин рассматривают как *плейотропный* (*плейотропный – полифункциональный, оказывающий множественные эффекты*) гормон с широчайшим спектром физиологических эффектов, нацеленных на обеспечение благополучия беременной, плода, роженицы, родильницы и новорожденного (посредством обеспечения лактации), – их больше, чем у многих других сигнальных молекул организма.

Практически *все клетки и ткани* пролактинозависимы (табл. 1) [12] – очень необычное свойство гормона. При этом именно в отношении пролактина можно провести интересную аналогию с бытовой техникой: чем больше у агрегата функций, *тем сложнее пользователю с ним обращаться*.

Даже так называемая транзиторная гиперпролактинемия зачастую провоцирует *расстройства менструального цикла*, в том числе ановуляцию. С повышением концентрации пролактина ассоциированы также предменструальный синдром, масталгия, дисменорея, менструальная мигрень (Рожкова Н.И., Меских Е.В. Фитотерапия XXI века: доказательство эффекта. Применение Vitex agnus-castus при различных формах мастопатии // StatusPraesens. 2012. № 1 (7). – С. 38–43).

Кроме того, у пациенток с гиперпролактинемией нарушен пиковый выброс опухолевого супрессора киспептина в гипоталамусе и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в гипофизе, что обуславливает гиполутеинизм. Отсюда – повышенный риск невынашивания беременности и преждевременных родов [13, 14]. С недостаточностью второй фазы менструального цикла связывают *до 60% причин бесплодия* и до 40% невынашивания беременности эндокринной этиологии [15].

Однако, как оказалось, гиперпролактинемия таит в себе и онкоугрозу: получены убедительные доказательства того, что пролактин обладает свойствами, косвенно *способствующими канцерогенезу и метастазированию*, – усиливает клеточную пролиферацию и васкуляризацию тканей. Многочисленные исследования, в том числе с весьма продолжительным периодом наблюдения (20 лет), показывают корреляцию между повышенным уровнем пролактина и риском возникновения РМЖ [16], агрессивностью опухоли, склонностью к образованию метастазов и низкой долгосрочной выживаемостью пациенток [17–19]. Предполагают, что он может провоцировать развитие не только РМЖ, но и рака матки, яичников, простаты, толстой и прямой кишки, языка.

Тем не менее, хотя гиперпролактинемия сегодня рассматривают как самостоятельный фактор риска РМЖ, ее одной для возникновения опухоли недостаточно, нужно «сопровождение» – *эстрогены*. Так, у пациенток с аденомами гипофиза концентрации пролактина в крови могут быть запредельными, однако риск РМЖ не повышен, а иногда молочные железы даже подвергаются инволюции. В то же время уме-

Биологическая многофункциональность пролактина

Ткань или функция	Адаптивные изменения во время беременности, данные экспериментов
Молочная железа, лактация	Обеспечивает пролиферацию и дифференцировку клеток молочной железы, секрецию молока
Поведение матери	Регулирует поведение, обостряет материнский инстинкт (в эксперименте на лабораторных животных)
Нейрогенез во взрослом возрасте	Повышает нейрогенез в субвентрикулярной зоне материнского мозга во время беременности. Играет роль в изменениях настроения и поведения после родов
Обмен углеводов	Активирует β-клетки поджелудочной железы матери, побуждая их синтезировать больше инсулина, что предотвращает гестационный диабет. В материнских тканях под влиянием пролактина растет резистентность к инсулину, что способствует поступлению глюкозы к плоду
Регуляция аппетита	Повышает аппетит, в том числе вне беременности и в опытах на лабораторных животных. Во время беременности способствует отложению жира, во время лактации – его мобилизации. Вызывает лептинорезистентность у беременных
Костный и кальциевый гомеостаз	Активация рецепторов, расположенных на остеобластах и хондроцитах, мобилизует запасы кальция для роста скелета плода и выработки молока. Стимулирует костный метаболизм, улучшает всасывание кальция в кишечнике
Репродукция	Пролонгирует репродуктивный цикл, отвечает за лактационную аменорею. Стимулирует функцию желтого тела, необходимую для поддержания беременности. Гиперпролактинемия вызывает бесплодие, подавляя овуляцию
Реакция на стресс	Снижает выраженность стресса в поздние сроки беременности и во время лактации (тем самым уменьшает влияние глюкокортикоидов на потомство). Действует как анксиолитик
Секреция окситоцина	Благодаря наличию рецепторов к пролактину на клетках, синтезирующих окситоцин, стимулирует пиковые выбросы этого гормона во время родов и лактации

Пролактиновое излишество*

Для выяснения причины и лечения состояний, сопровождающихся гиперпролактинемией, необходимо тщательное обследование пациентки и дифференциальная диагностика. Концентрация пролактина от 550 МЕ/л (25 нг/мл, верхняя граница референсных значений) до 1000 МЕ/л чаще всего – свидетельство гиперпролактинемии *вследствие физиологических причин*. К таковым можно отнести физическую нагрузку, гипогликемию, стресс, раздражение соска молочной железы, предшествующий половой акт, прием белковой пищи, овуляцию, курение. Уровень пролактина выше 5000 МЕ/л требует подтверждения или исключения пролактиномы гипофиза.

В случае если действие физиологических стимулов исключить не удалось, а также при *манифестации* гиперпролактинемии следует выполнить повторное исследование содержания этого гормона.

Четкое выявление гиперпролактинемии требует исключить следующие состояния:

- гипотиреоз (необходимо определение ТТГ);
- почечную недостаточность (определить содержание креатинина);
- прием лекарственных препаратов, стимулирующих синтез пролактина.

* Прегравидарная подготовка: клинический протокол / [авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др.]. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 80 с.

ренная гиперпролактинемия на фоне активной продукции эстрогенов яичниками повышает риск развития гормонозависимых опухолей на 60% [13, 21]. Принципиально важно, что существенную роль в формировании злокачественных опухолей молочной железы играет *нарушение баланса концентрации метаболитов эстрогена* [22]: преобладание пролиферативного 16α-ОНЕ1 над физиологическим 2-ОНЕ1. Эти данные – ключ к перспективам развития патогенетической терапии ДДМЖ.

Четкий контроль и обходные пути

В связи с описанными выше «сложностями» человеческий организм располагает рядом защитных инструментов, позволяющих ему вовремя *останавливать* избыточную выработку пролактина в передней доле гипофиза.

Гипоталамическая регуляция секреции пролактина отличается от систем, контролирующей синтез других гормонов: она не стимулирующая, а ингибирующая и происходит *по системе обратной* связи особого типа – «короткой петли»: повышение концентрации пролактина само усиливает выработку ингибирующего фактора – не пептидных гормонов, как у всех остальных гормонов репродукции, а *нейромедиатора* дофамина. (Кстати, это нашло и фармакологическое применение в виде агониста дофамина – каберголина, используемого в практике для коррекции избыточного синтеза пролактина.)

Лактотрофные клетки передней доли гипофиза тоже весьма необычны: даже без гипоталамической стимуляции они способны к *самостоятельной электрической активности*, и именно этот факт объясняет высокие уровни базальной секреции пролактина, а также преимущественно ингибирующий регуляторный механизм и взаимосвязь между застойным возбуждением ЦНС (стрессом) и гиперпролактинемией.

Стимулируют выработку пролактина эстрадиол, вазоинтестинальный пептид и тиреолиберин, а подавляет, что уже также четко доказано, только дофамин – напрямую контактируя с рецепторами лактотрофных клеток гипофиза и ингибируя синтез пролактина тремя основными путями:

- снижает поступление ионов кальция в клетку, вызывая гиперполяризацию клеточной мембраны и сокращая тем самым секрецию пролактина;
- подавляет активность аденилатциклазы, что угнетает экспрессию гена, регулирующего синтез пролактина;
- сокращает пролиферацию лактотрофных клеток [12].

При беременности физиологически необходимо более высокое, чем обычно, содержание пролактина. Безусловно, богатый эстрогенами «гормональный букет» гестации по-

ПЛОХОЙ ХОРОШИЙ ПРОЛАКТИН



СНИЖАЕМ ПРОЛАКТИН — ПРОФИЛАКТИРУЕМ РАК

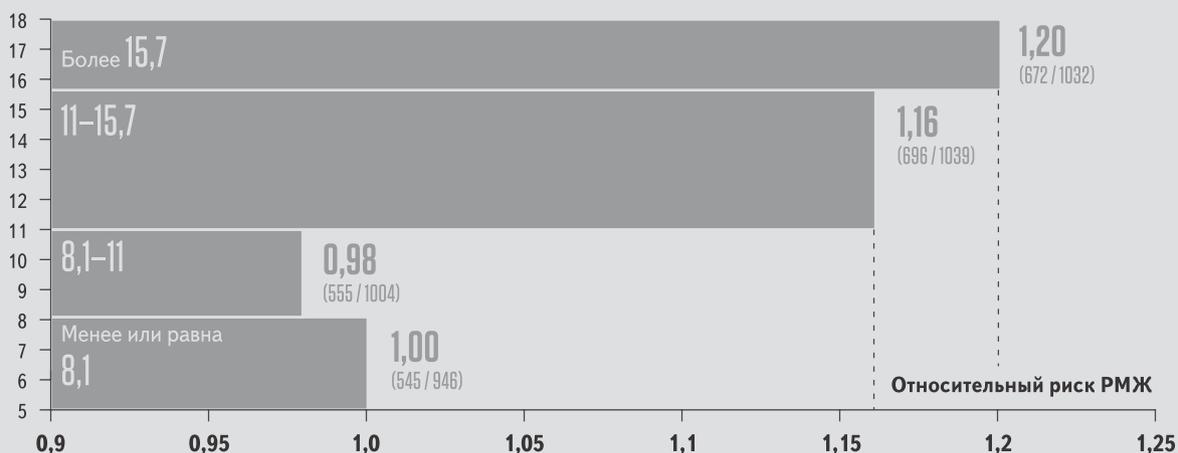
Влияет ли концентрация пролактина на риск РМЖ?

Ответ однозначен: влияет. К таким выводам пришли исследователи, оценивавшие уровень гормона в крови у 4689 женщин на протяжении нескольких лет. После 10-летнего наблюдения у 2468 пациенток с повышенным изначально уровнем пролактина развился РМЖ.



УРОВЕНЬ ПРОЛАКТИНА И РИСК РМЖ¹

Концентрация пролактина (нг/мл)



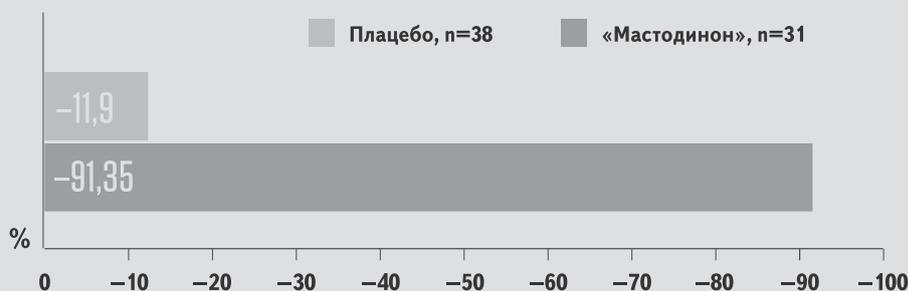
Вывод 1:

Риск РМЖ возрастает при повышенном уровне пролактина более 11 нг/мл.

Вывод 2:

Снижение концентрации пролактина — мероприятие вторичной профилактики РМЖ.

УРОВЕНЬ ПРОЛАКТИНА ПОСЛЕ ПРИЁМА «МАСТОДИНОНА» В ТЕЧЕНИЕ 3 МЕС (P=0,039)



Вывод 3:

«Мастодинон» мягко снижает концентрацию пролактина в крови.

¹ Tworoger S.S., Eliassen A.H., Zhang X. et al. A 20-year prospective study of plasmapro lactin as a risk marker of breast cancer development // Cancer Res. — 2013. — Vol. 73 (15). — P. 4810–4819.

² Wuttke W., Splitt G., Gorkow C. et al. Treatment of cyclical mastalgia with a medicinal product containing Agnus Castus. Results of a randomized, placebo-controlled, double blind study // Geburtsh. u. Frauenheilk. — 1997. — Vol. 57. — P. 569–574.

вышает активность гипофиза, но для обеспечения надежности процесса природой предусмотрены так называемые дублиеры синтеза.

Речь идет о *внегипофизарной продукции* этого гормона, механизм запуска которой до сих пор не всегда очевиден. Перечень тканей, способных к локальному синтезу пролактина, весьма обширен: тимус, лимфоузлы, селезенка, молочная железа, кожа, костный мозг, миоэпителий, плацента и др.

Кстати, именно поэтому изучение механизма и особенностей синтеза пролактина вне гипофиза, возможно, позволит объяснить многие патологические состояния, обусловленные гиперпролактинемией.

Пролактин: весь такой противоречивый

Какими окажутся сигналы пролактина – физиологическими или проканцерогенными [23], зависит как от общего уровня гормона, так и от состояния клеточного матрикса и рецепторов к этому гормону. Так, *пролактининдуцированный белок* (PIP) считают гистопатологическим маркером РМЖ: он стимулирует пролиферацию патологически измененных клеток и разрушает волокна фибронектина, увеличивая способность опухоли к инвазии [24]. Экспрессию PIP вызывают пролактин и андрогены.

Пролактин играет также ключевую роль в дифференцировке клеток молочной железы во время беременности и экспрессии генов белков грудного молока. Эти ткани противопоставляют возможному онкогенному потенциалу пролактина в период его максимальной секреции разнообразные *защитные* факторы: например, ядерный фактор транскрипции 1-C2 (NF1-C2), ген-супрессор p53 призваны не допустить озлокачествления активной пролиферации и функционирования молочной железы в период лактации [25].

Однако не во всех тканях подобная система защиты представлена, да и в самих молочных железах она, к сожалению, далеко не всегда срабатывает должным образом – причины этого «несовершенства» также чрезвычайно интересуют исследователей.

В 2016 году к списку биологических эффектов пролактина был добавлен еще один пункт: *антиапоптозное действие* на пигментный эпителий сетчатки глаза [26], стимулирующее деление и созревание стволовых клеток [27]. С другой стороны, антиапоптозное действие может также лежать в основе *онкогенного потенциала* пролактина [28]. Сейчас исследователи заняты поиском и анализом тонких биохимических механизмов противодействия окислительному стрессу в сетчатке. До сих пор не решены многие вопросы: какого происхождения пролактин, выступающий в роли «защитника ретины», – синтезированный локально, гипофизарный или смешанный? Как адаптируется сетчатка к физиологическому повышению уровня пролактина при беременности и лактации? Вероятно, ответы будут получены в ближайшем будущем [29].

В контексте противоречий в биологических эффектах пролактина особенно интересен активно изучаемый с начала XXI века гормон *вазоингибин*. Он представляет собой протеолитически расщепленные *фрагменты пролактина*, притом способность взаимодействовать с рецепторами к пролактину он при трансформации теряет, зато может угнетать ангиогенез, сужать просвет и уменьшать проницаемость периферических сосудов. Совсем недавно, в мае 2016 года, была установлена защитная роль этого гормона в отношении диабетической ретинопатии [29], зато более ранние исследования ярко доказывают бесполезность этого «деривата» пролактина, подтверждая онкогенный потенциал для молочной железы, простаты и других органов-мишеней.

Кстати, сосудосуживающий потенциал вазоингибина и корреляция между его высоким содержанием и *преэклампсией*

ей заставляют задуматься о его роли в развитии осложнений беременности. Крайне важно – и абсолютно логично, – что концентрация вазоингибина напрямую зависит от содержания пролактина в крови.

Таким образом, недавние научные достижения в изучении пролактина и его производных подтверждают *разнонаправленность* эффектов пролактина при управлении пролиферацией и дифференцировкой клеток молочной железы. Этот гормон выполняет функцию своеобразного *балансира* указанных процессов, но, как любая гирия, при нарушении равновесия может причинить весьма заметный вред – например, вкупе с действием эстрогенов запустить канцерогенез [13, 18, 19, 21, 30].

Антипролактиновый практикум

Осознав перспективы, открывающиеся вместе с новыми данными о потенциальной роли пролактина в патогенезе гормональнозависимых злокачественных опухолей, каждый практикующий врач задаст вполне закономерный вопрос о том, как эту информацию обратить во благо своим пациенткам.

Жаль, но до настоящего времени разработка новых направлений патогенетической терапии гиперпролактинемии продвигается медленнее, чем хотелось бы. Наряду с совершенствованием *агонистов дофамина* ученые уже обсуждают разработку *моноклональных антител* и других фармакологических веществ, способных обратимо заблокировать экстрацеллюлярную часть пролактиновых рецепторов [28, 31, 32]. Однако по-настоящему эффективным методом борьбы с опухолями, в том числе с РМЖ, на популяционном уровне до сих пор можно считать только грамотно организованный *диагностический скрининг*.

В то же время, ожидая исследовательских новостей и новых терапевтических стратегий, чрезвычайно важно помнить о небезразличности и нефизиологичности гиперпролактинемии, особенно длительной, даже если репродуктивные задачи уже выполнены. Увеличение концентрации пролактина свыше 550 мЕД/л (25 нг/мл) в двух последовательных пробах – повод для медикаментозной коррекции фитопрепаратами (например, содержащими экстракт витекса священного, *Vitex agnus-castus*), а в нечастых случаях их неэффективности на протяжении 3 мес – агонистами дофамина (препарат выбора – каберголин).

Следует помнить, что при ДДМЖ акушер-гинеколог вправе применять препараты разных групп: агонисты ГнРГ и дофамина, препараты для стимуляции овуляции, прогестагены и комбинированные средства, регулирующие цикл. Нормализация менструальной функции снижает риск появления *de novo* и прогрессирования имеющейся фиброзно-кистозной мастопатии. И у пациентки с ДДМЖ, как с гинекологическими заболеваниями, так и без них, одной из первых линий в лечении могут стать *фитопрепараты с доказательной базой их эффективности*.

Например, «Мастодинон®» – препарат комбинированного состава, содержащий экстракты нескольких лекарственных растений, включая *Vitex agnus-castus*. Он показан для коррекции умеренной гиперпролактинемии, для снижения симптоматики мастодинии, масталгии и фиброзно-кистозной мастопатии, сокращения послеоперационных рецидивов узловых форм мастопатии [33]. Затем, включаясь в круг нейроэндокринной регуляции, этот препарат оказывается полезен при недостаточной функции желтого тела – нормализует укороченную лютеиновую фазу, повышая в этот период уровни прогестерона и 17β-эстрадиола [34, 35]. Более того, отмечено, что растительные компоненты при таком лечении связываются с опиоидными рецепторами, обуславливая достаточно мощный *антистрессорный эффект* [35, 36].

На снижение интенсивности боли в молочных железах указали более 70% пациенток, принимавших «Мастодинон®»

в течение 3 мес, что отмечено в плацебо-контролируемых клинических исследованиях [37, 38]. Российское исследование, в котором приняли участие 670 женщин (у 520 установлен диагноз ДДМЖ, 150 – группа сравнения), показало, что курсовое применение комплексного фитопрепарата к окончанию 12-й недели терапии восстанавливает баланс метаболитов эстрогенов за счет стимулирования образования в гормонозависимых тканях антипролиферативного 2-ОНЕ1 и нормализации соотношения 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 в пользу первого, что обеспечивает антиэстрогеновый эффект [22].

В идеале формирование рациональной стратегии по любому вопросу в сфере медицины должно происходить с

ориентацией на две ключевые опоры: данные доказательной медицины и регламентирующие документы, формирующие обоснованный тыл профессиональных решений. Безусловно, в обсуждаемой теме будут появляться все новые интересные исследования и свежие приказы, но в обновлении взглядов и терапевтических подходов всегда важно стоять «на земле» хотя бы одной ногой.

Ближе всех к практическим реалиям – акушеры-гинекологи *первичного звена*, в конце концов именно от их мотивации и внимательности зависят глобальные и важнейшие вещи, в том числе статистика ранней диагностики заболеланий молочных желез.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World cancer report 2014. Geneva: WHO, 2014. 630 p.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В. В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 250 с.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. 250 с.
- Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. Обзор исследований, клинические рекомендации: Информационный бюллетень / Под ред. Е.Н. Андреевой, Н.И. Рожковой, Д.А. Соколовой. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 24 с.
- Медицина молочной железы: Пост-релиз и материалы научной программы III Междисциплинарного форума. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 24 с.
- Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11. № 4. С. 58–70.
- Grattan D.R. 60 years of neuroendocrinology: the hypo-thalamo-prolactin axis // J. Endocrinol. 2015. Vol. 226. № 2. P. t101-t122. [PMID: 26101377]
- Веропотвелян П.Н. Влияние пролактина на состояние молочной железы // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011. Т. 43. № 3–1. С. 29–37.
- Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Клинические рекомендации. М., 2013. 19 с.
- Прегравидарная подготовка: Клинический протокол / Авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 80 с.
- Das D., Talukdar U., Chisty S.J.S. et al. Serum prolactin level in patients taking olanzapine // Open J. Psychiatry Allied Sci. 2015. Vol. 6. № 1. P. 50–58.
- Grattan D.R. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis // J. Endocrinol. 2015. Vol. 226. № 2. P. 101–122. [PMCID: PMC4515538]
- Meczekalski B., Katulski K., Podfigurna-Stopa A. et al. Spontaneous endogenous pulsatile release of kisspep-tin is temporally coupled with luteinizing hormone in healthy women // Fertil. Steril. 2016. Vol. 105. № 5. P. 1345–1350. [PMID: 26859129]
- Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кирпиков А.С. Восстановление фертильности у женщин с генитальным эндометриозом // Акушерство и гинекология. 2012. № 2. С. 10–15.
- Артымук Н.В., Кондратьева Т.А., Тачкова О.А. Принципы терапии пациенток с бесплодием и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8. № 4. С. 31–35.
- Tworoger S.S., Eliassen A.H., Zhang X. et al. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development // Cancer Res. 2013. Vol. 73. № 15. P. 4810–4819. [PMID: 23783576]
- Семимиллиардный житель Земли родился в России. – URL: <http://www.ntv.ru/novosti/243552>
- Bernichtein S., Touraine P., Goffin V. New concepts in prolactin biology // J. Endocrinol. 2010. Vol. 206. № 1. P. 1–11. [PMID: 20371569]
- Tworoger S.S., Hankinson S.E. Prolactin and breast cancer etiology: An epidemiologic perspective // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2008. Vol. 13. № 1. P. 41–53.
- Berinder K., Akre O., Granath F. et al. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: A population-based cohort study // Eur. J. Endocrinol. 2011. Vol. 165. № 2. P. 209–215. [PMID: 21602317]
- Веропотвелян П.Н. Состояние молочных желез у пациенток, страдающих бесплодием, после индукции овуляции // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012. Т. 56. № 4. С. 32–38.
- Сотникова Л.С. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. 2011. № 1. С. 342–346.
- McHale K., Tomaszewski J.E., Puthiyaveetil R. et al. Altered expression of prolactin receptor-associated signaling proteins in human breast carcinoma // Mod. Pathol. 2008. Vol. 21. № 5. P. 565–571. [PMID: 18246042]
- Naderi A. Prolactin-induced protein in breast cancer // Adv. Exp. Med. Biol. 2015. Vol. 846. P. 189–200. [PMID: 25472539]
- Nilsson J., Bjursell G., Kannius-Jansson M. Nuclear Jak2 and transcription factor NF1-C2: a novel mechanism of prolactin signaling in mammary epithelial cells // Mol. Cell Biol. 2006. Vol. 26. № 15. P. 5663–5674. [PMID: 16847321]
- Meléndez Garcia R. et al. Prolactin protects retinal pigment epithelium by inhibiting sirtuin 2-dependent cell death // EBioMedicine. 2016. Vol. 7. P. 35–49. [PMID: 27322457]
- Grattan D.R. The eyes have it! Protective role of prolactin in the retina // EBioMedicine. 2016. Vol. 8. P. 26–27. [PMID: 27428414]
- Goffin V., Touraine P. The prolactin receptor as a therapeutic target in human diseases: Browsing new potential indications // Expert Opin. Ther. Targets. 2015. Vol. 19. № 9. P. 1229–1244. [PMID: 26063597]
- Garcia R.M., Zamarripa D.A., Arnold E. et al. Prolactin protects retinal pigment epithelium by inhibiting sirtuin 2-dependent cell death // EBioMedicine. 2016. Vol. 7. P. 35–49. [PMID: 27322457]
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста // Фундаментальные исследования. 2013. № 7. С. 560–564.
- Damiano J.S., Rendahl K.G., Karamir C. et al. Neutralization of prolactin receptor function by monoclonal antibody LFA102, a novel potential therapeutic for the treatment of breast cancer // Mol. Cancer Ther. 2013. Vol. 12. № 3. P. 295–305. [PMID: 23270929]
- Petersson K.J., Vermeulen A.M., Friberg L.E. Predictions of in vivo prolactin levels from in vitro K(i) values of D(2) receptor antagonists using an agonist-antagonist interaction model // AAPS J. 2013. Vol. 15. № 2. P. 533–541. [PMID: 23392818]
- Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез // Акушерство и гинекология. 2013. № 4. С. 44–47.
- Эльакад Е.В. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. 2011. № 1. С. 342–346.
- Die M.D. van, Burger H.G., Teede H.J. et al. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: A systematic review of clinical trials // Planta Med. 2013. Vol. 79. № 7. P. 562–575 [PMID: 23136064]
- Rapkin A.J., Lewis E.I. Treatment of premenstrual dysphoric disorder // Womens Health (Lond.). 2013. Vol. 9. № 6. P. 537–556. [PMID: 24161307]
- Halaska M., Beles P., Gorkow C. et al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: Results of a placebo-controlled double-blind study // Breast. 1999. Vol. 8. № 4. P. 175–181. [PMID: 14731436]
- Wuttke W., Splitt G., Gorkow C. et al. Treatment of cyclical mastalgia with a medicinal product containing agnus castus: Results of a randomized, placebo-controlled, double blind study // Geburtsh. u. Frauenheilk. 1997. № 57. P. 569–574.
- Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Минздрава РФ, 1 ноября 2012 г. № 572н.
- Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология»: Приказ Минздрава РФ, 15 ноября 2012 г. № 915н.