

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТА «ЦИКЛОДИНОН» («АГНУКАСТОН») У ПАЦИЕТОК С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ФУНКЦИИ ЖЕЛТОГО ТЕЛА И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (дир. – акад. РАМН В.И. Кулаков), Москва

Представлены результаты использования фитопрепарата Циклодинон (Агнукастон), обладающего пролактинингибирующим влиянием, у пациенток репродуктивного возраста с недостаточностью функции желтого тела, обусловленной гиперпролактинемией. Терапевтическая эффективность его подтверждена нормализацией исходно повышенного уровня пролактина и пониженного прогестерона с одновременным восстановлением ритма менструаций.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, олигоменорея, недостаточность лютеиновой фазы, *Agnus castus*.

Среди многочисленных лекарственных растений, обладающих тропностью к нейроэндокринной системе человека и животных, в последнее десятилетие особое внимание уделяется *Agnus Castus*. *Vitex agnus castus* (Прутняк, «Монаший перец», Авраамово дерево), принадлежит к семейству вербеновых (*Verbenaceae*). Природный ареал произрастания – Средиземноморье, Крым, Африка, наиболее теплые регионы Азии и Америки.

Для лечебных целей используются плоды *Agnus Castus* (АК), содержащие иридоиды, флавоноиды и эфирные масла [25].

Первые упоминания об использовании вытяжек из плодов АК относят к античным временам. Подтверждения тому можно найти в работах Гиппократ (IV век до р.х.), который предписывал АК для борьбы с маточными кровотечениями и «ускорения отхождения последа».

Диоскорид Педаний, греческий военный врач и натуралист (1 в. н. э), один из основателей ботаники как науки, описал терапевтические свойства АК при воспалительных заболеваниях женских половых органов.

В народной медицине Витекс служит средством для подавления сексуального возбуждения. В своей книге о травах, изданной в 1697 г., Адам Лоницерус пишет: «Кто этими листьями устелет свое ложе, у того они отгонят все плотские соблазны». В гербариях Лоницеруса и Маттиолиса плоды и листья АК фигурируют как галактогога и аменога [15].

В последнее время широкое применение экстрактов АК стало возможным после изучения их фармакологических свойств и открытия у пяти выделенных из липофильных фракций бициклических дитерпенов веществ, обладающих допаминергической активностью и селективным сродством к эстрогеновым рецепторам Р-подтипа. Последние, как известно, участвуют в регуляции жирового обмена, не оказывают влияния на матку и обмен в костной ткани, определяемый по уровню остеокальцина и щелочной фосфатазы [15, 18].

В экспериментах *in vitro* показано, что экстракты АК, обладая высоким сродством к D2 эндорфинным рецепторам, ингибируют высвобождение пролактина (ПРЛ) из культуры пролактотрофных клеток гипофиза и этот эффект нейтрализуется антагонистом допамина-галоперидолом [24, 25, 27].

Многочисленные клиничко-лабораторные исследования последних лет демонстрируют успешное применение АК и мастодиона, в состав которого входит АК, при лечении лагентальной гиперпролактинемии (ГП) и мастодинии, предменструального и климактерического синдромов [3, 17, 19].

Так, Rao G.M. et al (1997) в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании показали, что у пациенток

с циклической масталгией отмечается достоверное снижение исходно повышенного ТРГ-стимулированного уровня ПРЛ наряду с эффективностью в отношении более в молочных железах. Кроме того, также зафиксировано параллельное со значительным повышением уровня прогестерона (Р) по сравнению с таковым при использовании плацебо увеличение вдвое продолжительности лютеиновой фазы менструального цикла [23].

Таким образом, вышеизложенные данные послужили основанием для использования фитопрепарата Циклодинон (Агнукастон) (содержащего 20 мг активного АК, фирма Бионорика АГ, Германия) у пациенток с недостаточностью функции желтого тела, обусловленной относительной гиперпролактинемией, с целью коррекции имеющихся нарушений и оценки клинической эффективности и переносимости препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексному клиничко-лабораторному обследованию подверглись 20 пациенток в возрасте от 25 до 41 (30,0±0,9) года с относительной гиперпролактинемией и страдающих нарушениями менструального цикла различного характера.

Критериями для включения в исследование являлись:

- отмена в течение 3-х и более месяцев, предшествующих проводимому обследованию, гормонотерапии и других медикаментов, влияющих на уровень половых стероидов и ПРЛ;
- отсутствие сопутствующей эндокринной патологии (нарушения функции щитовидной железы);
- исключение рака молочной железы, эндометрия или других гормонозависимых опухолей;
- исключение беременности;
- наличие маточных кровотечений неясного генеза;
- непереносимость препарата.

Группу контроля составили 15 соматически здоровых женщин в возрасте от 24 до 26 лет.

У находившихся под наблюдением больных жалобы, заставившие обратиться к гинекологу, были следующими:

- изменение ритма менструаций по типу олигоменореи (задержки от 7 до 14 дней) (20);
- скудные менструации (7);
- головные боли по типу мигрени (3), головокружения (3), слабость (2);
- предменструальные боли и нагрубание молочных желез (8);
- отсутствие беременности от 2 до 3,7 лет (5);
- психо-эмоциональные и вегето-сосудистые рас-

* Препарат агнукастон (Бионорика АГ, Германия) в России зарегистрирован под торговой маркой Циклодинон

стройства (5).

При выполнении работы наряду с общеклиническим обследованием, включающим подробное изучение анамнеза, особенностей менструального цикла, репродуктивной функции, общий и гинекологический осмотр, также использовали радиоиммунологические методы при исследовании сывороточных концентраций ПРЛ, эстрадиола (Е2), Р. Учитывая наличие суточных ритмов секреции ПРЛ, забор крови осуществляли спустя 3-4 часа после пробуждения пациентки [13]. В качестве нормативных значений использовали пределы нормы, разработанные в лаборатории эндокринологии НЦ АГ и П РАМН (табл. 1).

Таблица 1.

**Нормативные значения
концентрации гормонов в сыворотке крови**

гормон	фолликулиновая фаза (I)	лютеиновая фаза (II)
ПРЛ мМЕ/л	120-500	120-500
Е2 пмоль/л	150-480	280-940
Р нмоль/л	1,8-2,2	9-83

Также как и гормональные на 4-5 и 20-21 дни спонтанной менструации всем обследованным до начала и после завершения 3-х месячной терапии Циклодиноном (Агнукастоном) производилось эхографическое исследование органов малого таза на аппарате «Aspen» (фирмы Acuson, США) с использованием мультисекторного 4,0-6,0-8,0 МГц трансвагинального датчика. Все исследования осуществлялись в первой половине суток, по методике опорожненного мочевого пузыря. С помощью этого же аппарата и линейным датчиком частотой 7-10 МГц обследовали состояние молочных желез.

Для исключения опухолевого генеза ГП магнитно-резонансно-томографическое (МРТ) обследование проводили на оборудовании «Magnetom Impact» (Siemens) с контрастным усилением «Magnevit».

При статистической обработке данных применяли прикладные программы «Статистика» пакета MATLAB 5,3. Достоверность различий в группах определена по t-критерию Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$ [4, 9].

Объективизация эффективности лечения оценена путем математического расчета динамики гормональных параметров (в процентах) по формуле:

$$\frac{\text{средний начальный показатель} - \text{средний конечный показатель}}{\text{средний конечный показатель}} \times 100\% [21]$$

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с поставленной целью комплексное клиничко-лабораторное обследование проведено у 20 женщин (основная группа) с ГП в возрасте от 25 до 41 года (30,9±0,9 лет). По данным литературных источников, около 80% больных всех форм ГП – это молодые женщины аналогичного возрастного диапазона [5].

Средний возраст соматически здоровых женщин группы контроля составил 25,5±1,2 года. Ни одна из обследованных обеих групп не имела выраженных метаболических расстройств, о чем свидетельствует нормальный показатель индекса массы тела ($18 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$).

При изучении приморбидного фона у больных с ГП превышения числа перенесенных в детском возрасте инфекционных заболеваний по сравнению с таковыми у об-

следованных контрольной группы и данными в популяции отмечено не было ($p > 0,05$) (табл. 2) [1].

Вместе с тем, следует отметить, что у 20% из числа обследованных пациенток основной группы имели место заболевания ЦНС и перенесенные травмы головного мозга, после которых у трех развилась транзиторная артериальная гипертензия. Практически у каждой второй пациентки в структуре сопутствующей экстрагенитальной заболеваемости преобладала патология желудочно-кишечного тракта, в том числе гепато-билиарной системы (10 больных). В этом аспекте немаловажен тот факт, что трое из десяти пациенток в течение 2-х предшествующих настоящему обследованию лет перенесли эндоскопическую холицистэктомию по поводу желчно-каменной болезни. У трех других клинические проявления совпали с тяжелыми стрессовыми ситуациями в семье.

Наши данные, как и многочисленные указания в литературе, в том числе и эпидемиологические исследования, подтверждают значимость стрессорного фактора в развитии неопухоловой ГП [8, 16, 20, 22].

К провоцирующим моментам ГП у остальных пациенток, по-видимому, можно отнести 1,5-2-летний прием эстроген-гестагенных оральных контрацептивов. Влияние данной группы препаратов на секрецию ПРЛ общеизвестно и широко отражено в современной литературе. Как эндогенные, так и экзогенные эстрогены, входящие в состав комбинированных оральных контрацептивов и препаратов для заместительной гормонотерапии, использующихся в пери- и постменопаузальном периоде, активируют эстрогенчувствительный элемент гена ПРЛ и способствуют увеличению синтеза и секреции последнего. Оральные контрацептивы, возможно не вызывают образования пролактином, но способны стимулировать их развитие и функцию и обычно не назначаются пациенткам с такими опухолями [2, 14].

Анализ особенностей менструальной функции показал, что средняя продолжительность цикла составила $39,5 \pm 7,3$ дня, длительность менструации – от 3 до 5 дней. Кроме того, 7 женщин основной группы обратились по поводу более скудных менструаций. В то время как в группе контроля межменструальный интервал не превышал $28 (26,5 \pm 1,2)$ дней.

Развитие вторичной олигоменореи, типичного проявления ГП, как правило, относят к дебюту заболевания и при неопухоловом генезе частота ее достигает 58,1% [10, 11, 20, 28].

Однако, в литературе имеются указания и на сохранение регулярного ритма менструаций при пятикратном превышении ПРЛ у больных с аденомой гипофиза [12, 16]. В 30-70% случаев гиперпролактинемия сопровождается бесплодием [6, 7, 8, 26].

В наших наблюдениях отсутствие беременности отмечено у 25% пациенток.

В анамнезе остальные 11 (55%) женщин имели от 2 до 6 беременностей, из которых от 1 до 3-х завершились самостоятельными своевременными родами, от 2-х до 4-х – неосложненными искусственными абортами. Остальные 4 (20%) пациентки не планировали беременность.

В процессе изучения основных гормональных параметров, характеризующих стероидную функцию яичников и пролактинсекретирующую аденогипофиза, получены данные, позволившие по степени повышения базального уровня ПРЛ всех обследованных основной группы разделить на две подгруппы (А и В). Так у 13 (65%) пациенток, отнесенных в подгруппу А, показатели среднего исходного уровня ПРЛ находились в диапазоне от 618,0 мМЕ/л до 774,0 мМЕ/л, составив в среднем 698,8 мМЕ/л. У остальных 7 (35%) – данный средний исходный параметр достигал 1066,0 мМЕ/л (1028-1098 мМЕ/л), они и составили под-

Таблица 2.

**Частота перенесенных инфекционных заболеваний
и сопутствующей экстрагенитальной патологии у обследованных женщин**

Нозологические формы	Основная группа (n=20)	Группа контроля (n=15)	Данные популяции (%)
Корь	25% (5)	40% (6)	80
Краснуха	15% (3)	13,3% (2)	12,6%
Инфекционный паротит	30% (6)	33,3 (5)	32,3%
Ветряная оспа	30% (6)	33,3% (5)	41,3%
Скарлатина	15% (3)	26,6% (4)	41,0%
Заболевания ЦНС (инфекционные + травмы головного мозга)	20% (4)	6,6% (1)	
Артериальная гипертензия	15% (3)	-	
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта, в том числе гепато-билиарной системы	50% (10)	13,3% (2)	
Заболевания органов мочевыделительной системы	10% (2)	13,3% (2)	

Таблица 3.

**Динамика содержания сывороточных уровней пролактина, эстрадиола
и прогестерона до- и на фоне терапии Циклодиноном (Агукастоном)**

Гормон	Средние исходные значения		Средние конечные значения	
	Фазы менструального цикла			
	I фазы	II фаза	I фаза	II фаза
Пролактин (мМЕ/л):	698,8	713,1	498,7	501,6
А подгруппа	(618,0-774,0)	(566-913)	(531-670)	(418-513)
В подгруппа	1066,0 (1028-1098)	1060,0 (1200-1215)	821,6 (697-907)	760,0 (696-810)
E2 (пмоль/л):	159,0		213,9	
А подгруппа	(95-228)		(107-350)	
В подгруппа	163,1 (101-211)		292,5 (157-295)	
P (нмоль/л):		18,5		28,3
А подгруппа		(3,1-28,1)		(18,5-48,7)
В подгруппа		8,7 (2,7-19,1)		22,1 (11,4-47,1)

группу В. (табл. 3).

Как видно из представленных в таблице 3 данных, достоверных различий в содержании средних исходных уровней ПРЛ в I и II фазы менструального цикла у обследованных А и В подгрупп выявлено не было ($p > 0,05$). Однако, у 5 пациенток подгруппы А отмечалось превышение его в 1,2 раза на 20-21 день по сравнению с таковым на 4-5 дни менструального цикла. Полученные сведения согласуются с данными Ю.А. Комаровой (1986), В.П. Сметник и Л.Г. Тумилович (1995) и, по-видимому, могут свидетельствовать об определенной этиологической роли ГП в генезе наблюдаемых у данной когорты пациенток предменструальных психо-эмоциональных расстройств и выраженной циклической масталгии [12, 23].

Подтверждения данного предположения можно найти в сообщениях Nunes M. et al. (1980) также обнаруживших изменения психо-эмоциональной сферы у больных с ГП [22].

Интересен тот факт, что несмотря на объективные различия в базальных уровнях ПРЛ, средние исходные концентрации E2 по подгруппам существенно не отличались и составили 159,0 пмоль/л для подгруппы А и 163,1 пмоль/л для подгруппы В. Выявленные исходно пониженные по сравнению с нормативными и в группе контроля уровни P (18,5 нмоль/л и 8,7 нмоль/л) – свидетельствовали о недостаточности функции желтого тела.

Вместе с тем показатели средних конечных значений уровня ПРЛ после 3-х месячной терапии Циклодиноном (Агукастоном) заметно отличались.

Так у пациенток подгруппы А как в раннюю фолликулярную, так и лютеиновую фазы цикла, средние конечные показатели уровня ПРЛ снизились до нормальных значений, составив 498,7 мМЕ/л и 501,6 мМЕ/л – соответствен-

но. В то же время, как показывают результаты обследования, у 7-ми пациенток подгруппы В конечные средние показатели ПРЛ и во II и в I фазы менструального цикла не достигли нормативных отметок, а оставались повышенными от 760 мМЕ/л до 821,6 мМЕ/л и, соответственно.

Трем пациенткам подгруппы В с конечными показателями уровня ПРЛ от 730 до 907 мМЕ/л для исключения органических изменений гипофиза произведена МРТ головного мозга с контрастным усилением. Лишь в одном наблюдении картина магнитно-резонансной томографии была подозрительной в отношении микроаденомы за счет асимметричности и неоднородности структуры гипофиза, ослабления накопления контрастного вещества. В двух других случаях – на основе проведенного исследования опухолевая природа ГП была исключена.

Объективизация эффективности лечения произведена путем математического анализа, результаты которого позволили определить степень снижения уровня ПРЛ и повышения P для каждой из выделенных подгрупп (табл. 4).

Таблица 4. Показатели динамики сывороточных уровней пролактина и прогестерона на фоне терапии Циклодиноном (Агукастоном)

Подгруппы	Степень изменения (%)	
	I фаза	II фаза
Подгруппа А (n=13)		
пролактин	(-) 39,9	(-) 42,2
прогестерон		(+) 34,6
Подгруппа В (n=7)		
пролактин	(-) 29,7	(-) 39,5
прогестерон		(+) 60,6

Анализируя приведенные выше данные можно заключить, что степени снижения средних исходных уровней ПРЛ в подгруппе А в I и II фазы менструального цикла были соизмеримы и составили 39,9% и 42,2%. В тоже время в подгруппе В отмечалось более, чем полуторократное, по сравнению с подгруппой А, повышение средних конечных показателей Р в лютеиновую фазу менструального цикла (60,6% против 34,6%; $p < 0,05$).

Терапевтическая эффективность применения Циклодинона (Агнукастона) в обеих подгруппах подтверждена не только клиникой (восстановление ритма менструации) и данными эхографического мониторинга (УЗ-признаки произошедшей овуляции, наличие полноценных желтых тел), а также повышением уровней Р на 20-21 дни цикла.

Сопоставляя графики ректальной температуры с концентрацией Р нами были выявлены корреляции лишь в 35% случаев. Это еще раз подтверждает мнение о том, что базальная температура не может служить абсолютно объективным тестом, адекватно отражающим деятельность яичников.

К концу 3 месяца терапии ни в одном из наблюдений не было отмечено увеличения размеров тела матки и прогрессирования аденомиоза (3 случая I-II ст. диффузного аденомиоза), а также миоматозных узлов (2 наблюдения с межмышечным расположением последних 1-1,5 см в диаметре). Во всех случаях на момент завершения терапии состояние эндометрия соответствовало фазам менструального цикла.

Ультразвуковой мониторинг не выявил изменений в эхографической картине соотношения стромального, железистого компонентов и жировой ткани молочной железы до- и после 3-х месячного курса терапии. Вместе с тем, субъективное улучшение в отношении циклической масталгии было констатировано практически у всех 8 пациенток.

Важно отметить тот факт, что у 2 женщин (конечные показатели ПРЛ – 764,0 мМЕ/л, Р – 47 нмоль/л и 560,0 мМЕ/л, 68 нмоль/л, соответственно) страдающих вторичным бесплодием в цикле отмены спонтанно наступили беременностями, завершившиеся самостоятельными своевременными родами.

В результате проводимого суточного мониторинга артериального давления резких колебаний его у пациенток как с нормо-, так и гипотонией зафиксировано не было. Всеми отмечалась хорошая переносимость препарата.

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

1. Способность Циклодинона (Агнукастона) эффективно снижать повышенную секрецию пролактина, отражает его «центральное» действие, обусловленное стимулирующим влиянием на дофаминовые рецепторы аденогипофиза.

2. При относительной функциональной гиперпролактинемии (600-700 мМЕ/л) пролактиноингибирующий 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.

3. Под влиянием Циклодинона (Агнукастона) наблюдается повышение циклической секреции прогестерона в лютеиновую фазу цикла, что способствует нормализации ритма менструаций.

4. Циклодинон (Агнукастон) может рассматриваться альтернативой лечению другими стимуляторами дофаминовых рецепторов при их непереносимости у больных с относительной гиперпролактинемией неопухолевого генеза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Борисова Ю.Ф. О половом развитии школьников г. Москвы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1965. – 18 с.
2. Вильям М. Кеттайл, Рональд А. Арки. Нейроэндокринология и передняя доля гипофиза // Патофизиология эндокринной системы. С-Петербург. – «Невский Диалект». – 2001. – С.28-40.
3. Вишневецкий А.С., Сафронникова Н.Р., Мельникова Н.Ю., Григорьева Т.А. Новые подходы к синдрому гиперпролактинемии // Журнал Акушерства и Женских болезней. – Вып. 1. – Т. XLIX. – 2000. – С. 39-41.
4. Закс Л. Статистическое оценивание – М: «Статистика», 1976.
5. Мельниченко Г.А., Серебрянский О.Ю., Роменцова Т.И. Норпролак – новый агонист дофамина // Медицина для всех. – 1997. - № 1 (2). – С. 22-24.
6. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Чечурова Т.Н. Пробл. репр. 1999; 5 (2): 48-51.
7. Овсянникова Т.В. Гиперпролактинемия // Медицина для всех. – 1997. - № 1 (2). – С.19-21
8. Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин. Дис. Док. Мед. наук. – М., 1990.
9. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. – М., Изд. РАМН, 2000.
10. Прилепская В.Н. Вторичная аменорея // Акуш. гин. – 1990. - № 12. – С. 61-67.
11. Сметник В.П. Гиперпролактинемия и нарушения функции репродуктивной системы // Акуш. гин. – 1990. - № 4. – С. 75-79.
12. Сметник В.П., Марченко Л.А., Осипова А., Пробл. репр. 2000; 3: 42-7.
13. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – Санкт-Петербург, 1995, С. 154.
14. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство. М., 1999.
15. Фитогормоны. Клиническая лекция. // Кн. - Под ред. Радзинского В.Е., Костина И.Н. - 2003. - Часть 1. – 64 с.
16. Asa S., Rovacs K., Stefaneanu L. et al. Pituitary adenomas in mice transgenic for growth hormone releasing-hormone // Endocrinology. – 1992. – Vol. 131. – P. 2083-2089.
17. Berger D. Vitex Agnes castus: Unbedenklichkeit and Wirksamkeit beim praemenstruellen Syndrom, Wirkprinzipien und Wirkmechanismen eines neuentwickelten Extraktes. Dissertation, Phil.-Naturwissen-scgrtliche Fakultat, Universitat Basel, 1998, S. 220.
18. Hoberg E., Sticher O., Orjala J.E., Meier B. Diterpene aus Fgnicasti fructus und ihre Analytik. Zeitschrift fur Phytotherapie, 1999, 149:3.
19. Jarr H., Leonhardt S., Wuttke W., Behr B., Gorkow C. Agnus castus als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynion // N. Zeitschrift fur Phytotherapie. – 1991, 12: 77-82.
20. Luciano A. Clinical presentation of Hyperprolactinemia // J. Reprod Med. – 1999. – Vol. – 44. – P. 1085-1090.
21. MPH Edition Extrait de Psychiatrie Pratique de Medlien № 39 Avril 1987.
22. Nunes M., Sobrinho L., Calhaz-Jorge C. et al. Psychosomatic factors in patients with hyperprolactinemia and/or galactorrhoea // Obstet Gyn. – 1980. – Vol. 55. – P. 591-595.
23. Rao G.M., Ney E., Herbert R.A. Influence of diet on mammary cancer in transgenic mice bearing on oncogene expressed in mammary tissue // Breast Cancer Res reat. 1997; 45: 149-158.
24. Sliutz G., Speiser P., Schultz A.M., Spona J., Zeilinger R. Agnus-castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. // Hormone and Metabolic Research. – 1993, 25: 243-255.
25. Spengler B., Schmidt J., Porzel A., Christoffel V. Isolation and characterization of cyclic diterpenes from BNO 1095 (Vitex angus castus). In preparation (1999).
26. Tan S. Current Opinion Obstet Gynaec 1990; 2: 378-85.
27. Wuttke W., Gorkow C., Jarry H. Dopaminergic compounds in Vitex agnes castus. // In: Loew D., Rietbrock N (Hrsg) Phytopharmaka in forschung und klinischer Anwendung. Steinkopff, Darmstadt, 1995, S. 81-91.
28. Yen S., Jaffe R. Prolactin in human reproduction. Reproductive Endocrinology // Physiology, Pathophysiology, Clinical Management. – 4th Edition. – 1999. – P. 257-283.