

Терапевтические возможности экстрактов из Авраамова дерева (*Vitex Agnus castus*) в гинекологической практике

В. ВУТТКЕ¹, Г. ЯРРИ¹, Д. ЗАЙДЛОВА-ВУТТКЕ¹, Е.В. УВАРОВА², Т.Ф. ДЕВЯТЧЕНКО³, Е.Г. ГУМЕНЮК⁴, О.К. ПОГОДИН⁴, С.А. ЛЕВЕНЕЦ⁵

¹Кафедра эндокринологии Университета Георга-Августа, Гёттинген, Германия; ²Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва; ³Кафедра онкологии Волгоградского государственного медицинского университета, ⁴Кафедра акушерства-гинекологии Петрозаводского государственного университета, Россия; ⁵Кафедра детской гинекологии Харьковского государственного медицинского университета, Украина

Ключевые слова: гинекологические заболевания, лечение, *Vitex Agnus castus*, НМЦ, ПМС, мастодиния, масталгия, пролактин.

Медикаментозное лечение бесплодия и нарушений менструального цикла зачастую требует от пациенток большого терпения. При наличии желания иметь своего ребенка болезненные манипуляции, проводимые в течение продолжительного времени, переносятся зачастую со стоическим терпением. По прошествии нескольких месяцев у пациенток часто возникает сопротивление против таких манипуляций, направленных на восстановление репродуктивной функции. Нарушения менструального цикла, а также предменструальный синдром (ПМС), рассматриваются в большинстве случаев не как катастрофа, но как помеха в повседневной жизни. В любом случае пациенты стараются прибегать к таким щадящим формам лечения, как акупунктура, гомеопатия или фитотерапия.

В области гинекологической эндокринологии широкое применение находят экстракты двух растений: цимицифуги и Авраамова дерева. Цимицифуга кистевидная (клопогон кистевидный; *Cimicifuga racemosa*, *Actaea racemosa*; *Black Cohosh*) используется в терапии климактерического синдрома. Экстракты из Авраамова дерева (Витекс священный; *Vitex Agnus castus*) рекомендованы германской экспертной «Комиссией Е», составляющей монографии по лекарственным растениям, для лечения нарушений ритма менструального цикла, а также предменструальной симптоматики (ПМС), включая предменструальную мастодинию.

Авраамово дерево растет в умеренных европейских широтах в виде кустарника, а его плоды напоминают черный перец, имеют такой же перечный аромат и вкус. В средние века перец был дорогим удовольствием, и поэтому монахи употребляли измельченные плоды кустарника в качестве замены перцу, поэтому растение получило еще одно название — монашеский перец (нем. *Mönchspfeffer*). Из средневековых источников известно также, что это растение обладает сдерживающими либидо свой-

ствами, поэтому растение и называют иногда «невинный агнец» (нем. *Keuschlamm*).

Наиболее изученными препаратами из Авраамова дерева являются Мастодинон и Циклодинон¹. Мастодинон является гомеопатическим препаратом, в котором экстракт из Авраамова дерева содержится в виде основного компонента в высокой концентрации D1, помимо него в препарат входят и другие растительные экстракты в более низких гомеопатических дозах. В то же время Циклодинон состоит исключительно из экстракта плодов Авраамова дерева и является не гомеопатическим, а фитотерапевтическим лекарственным препаратом.

Большинство коммерческих препаратов из Авраамова дерева содержат примерно 4 мг сухого экстракта плодов растения в расчете на суточную дозу.

Из эмпирической медицины известно, что экстракты из *Agnus castus* успешно применяют для смягчения предменструальной мастодинии. Пролактин играет в патогенезе ежемесячно возникающей предменструальной мастодинии доминантную роль. У многих страдающих предменструальной мастодинией пациенток диагностируется так называемая «латентная гиперпролактинемия». Пролактин является стрессовым гормоном: он секретируется при ежедневно и часто возникающих стрессовых ситуациях. При этом есть женщины, у которых секреция пролактина в стрессовых ситуациях является чрезмерной, и у них может наблюдаться повышенный уровень пролактина в крови, что может иногда привести к ошибочно устанавливаемому диагнозу микропролактиномы. Такая латентная гиперпролактинемия часто ассоциируется также с чрезмерной секрецией пролактина в фазе глубокого сна [17]. Почти у всех

¹Препараты Мастодинон и Циклодинон (ранее был зарегистрирован как Агнукастон) производится германской фармацевтической компанией «Бионорика АГ».

людей стресс во время венепункции приводит к увеличенной секреции пролактина. У женщин с латентной гиперпролактинемией пролактиновая секреция, возникающая в ходе венепункции или во сне, в предменструальный период особенно выражена, и поэтому уровень пролактина сыворотки в поздней прогестероновой фазе нередко стойко повышен. Это явление проиллюстрировано на рис. 1. Продолжительная, но умеренная гиперпролактинемия ведет совершенно очевидно к стимуляции пролиферативной активности молочной железы, что приводит — как и на ранней стадии беременности — к мастодинии. Признано, что латентная гиперпролактинемия является причиной часто наблюдаемой предменструальной мастодинии. Удивительным образом у пациенток, страдающих латентной гиперпролактинемией, и, как следствие, предменструальной мастодинией, часто наблюдается недостаточность желтого тела (рис. 2). Таким образом, латентная гиперпролактинемия может также выступать причиной бесплодия, обусловленного недостаточностью второй фазы цикла. Так как секреция пролактина находится под контролем гипоталамических дофаминергических нейронов, то в условиях стресса и в фазе глубокого сна причиной наблюдаемой гиперпролактинемии является снижение гипоталамической дофаминовой секреции в портальную сосудистую систему. В этой связи можно добавить, что прием синтетических дофаминовых агонистов приводил к снижению уровня пролактина и тем самым к ослаблению предменструальной симптоматики [5, 14, 16].

Уже в течение десятилетий препараты на основе Аврамова дерева применяются для лечения предменструальной мастодинии. Данные препараты являются водно-спиртовыми экстрактами зрелых плодов Аврамова дерева, и они были подробнейшим образом изучены в ходе многочисленных цитологических экспериментов на животных и в клинических исследованиях. Смягчение симптомов предменструальной мастодинии и латентной гиперпролактинемии объясняется, возможно, присутствием дофаминергических составляющих в экстрактах Аврамова дерева. Далее мы подробнее остановимся на экспериментальном изучении Аврамова дерева и последовавших клинических исследованиях.

В цитологических исследованиях давно было установлено, что экстракты на основе Аврамова дерева подавляют пролактиновую секрецию в культивируемых клетках гипофиза крыс [9]. Такое ингибирование подавляется галоперидолом, блокатором дофаминовых рецепторов, что также свидетельствует в пользу того, что экстракт Аврамова дерева содержит дофаминергические субстанции [8, 9]. В опытах на животных было подтверждено подобное пролактинингибирующее действие экстракта Аврамова дерева: вызываемая стрессом секреция пролактина у крыс была значительно снижена [21]. При

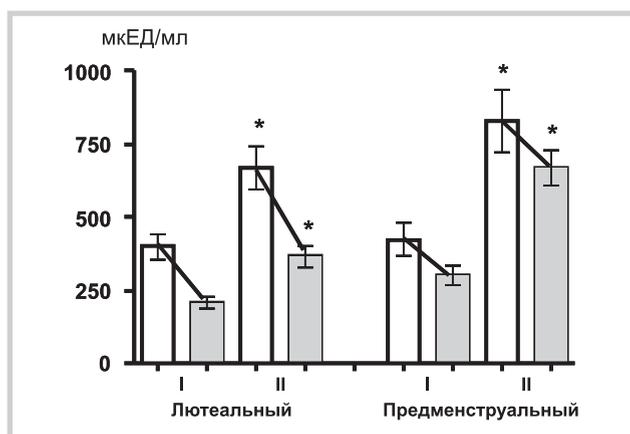


Рис. 1. Уровень пролактина в сыворотке крови во время (светлые столбики) и после установки (30 мин) венозного катетера (темные столбики) у женщин без предменструальной мастодинии (I) и с таковой (II).

Здесь и на рис.2: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой без мастодинии.

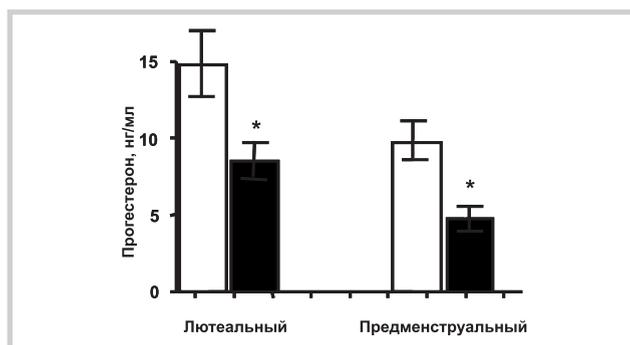


Рис. 2. Уровень прогестерона в сыворотке крови у женщин без предменструальной мастодинии (светлые столбики) и с таковой (темные столбики).

этом была снижена также и лактация у кормящих крыс, что означало ослабление и биологического действия пролактина [20]. Следствием таких цитологических опытов и экспериментов, проводившихся на животных, стал интенсивный поиск дофаминергических компонентов Аврамова дерева. Нам и другой рабочей группе удалось охарактеризовать химическую структуру различных дитерпенов, которые могли быть выделены из неполярных экстрактов и проанализированы с химической точки зрения [8, 11, 21]. Самое сильное дофаминергическое действие оказывали дитерпены клероданового (*clerodan*) типа [8, 21]. К нашей удаче мы обнаружили и в полярной фракции *Vitex Agnus castus* дофаминергические субстанции, которые были не термостойкими, и поэтому до сих пор их не удавалось химически идентифицировать.

В проведенном ранее исследовании по трем направлениям (*three-arm study*) было изучено действие Мастодинона на предменструальную мастодинию в сравнении с плацебо и гестагеном (*Lynestrenol*) [10]. Лечение Мастодиномом получили 55 пациенток,

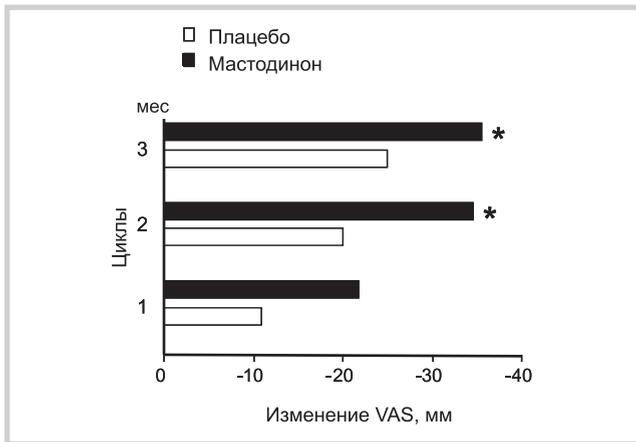


Рис. 3. Результаты лечения Мастодиномом у женщин с предменструальной мастодинией.

Сумма баллов при мастодинии была значительно снижена* во 2-м и 3-м месяцах лечения с применением Мастодинона по сравнению с плацебо.

VAS — визуальная аналоговая шкала.

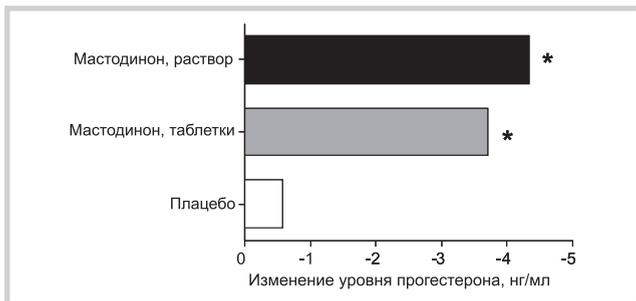


Рис. 4. Влияние терапии Мастодиномом на уровень пролактина у женщин с предменструальной мастодинией.

Уровень пролактина в сыворотке крови значительно снижен* после лечения Мастодиномом в сравнении с плацебо.

из них у 41 (74,5%) отмечено отчетливое улучшение болевой симптоматики. Данный процент в группе, получавшей лечение гестагеном, составил 82,1. Лишь 36,8% получавших плацебо продемонстрировали уменьшение мастодинии.

В ходе проведения двух двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований [7, 21] статистически достоверно подтверждена терапевтическая эффективность Мастодинона при лечении предменструальной мастодинии (рис. 3). Как видно на рис. 3, снижение суммы баллов мастодинии при применении плацебо стало еще более выраженным в результате терапии Мастодиномом (статистически значимо). Также было показано, что уменьшение предменструальной мастодинии происходило одновременно со значительным снижением уровня пролактина в сыворотке крови — примерно на 20—30% от исходных значений (рис. 4). Нежелательные побочные реакции при лечении Мастодиномом наступали с той же частотой, с тем же распределением и той же выраженностью, как и в группах плацебо [7, 21].

Тяжелые формы предменструальной симптоматики, в частности такие, которые можно объединить с тяжелыми депрессивными состояниями, обозначают сегодня во всем мире как «предменструальное дисфорическое расстройство» (англ. Premenstrual Dysphoric Disorder — PMDD). В одном проспективном исследовании было проведено сравнение эффективности Циклодинона с таковой ингибитора обратного захвата серотонина — флуоксетина. Прием препаратов осуществлялся после двухмесячного периода «вымывания» в течение 2 мес, опрос по поводу суммы предменструальных симптомов проводился на 5—10-й день после менструации и на 23—28-й день цикла, т.е. в предменструальной фазе. Дополнительно применили шкалу оценки депрессии Гамильтона. Содержащий экстракт Авраамова дерева препарат снизил выраженность симптомов PMDD в такой же степени, как и флуоксетин [1].

В исследовании российских авторов наблюдались пациентки с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи и предменструальной симптоматикой с наличием гиперпролактинемии [22]. В результате трехмесячной терапии препаратом Авраамова дерева (Циклодинон, 40 мг/сут) заметно снизился уровень пролактина (особенно при исходном уровне до 774 мМЕ/л) и восстановилась циклическая выработка прогестерона во второй фазе цикла. Одновременно уменьшились предменструальная мастодиния и другие симптомы. У 2 пациенток (из 5), страдавших вторичным бесплодием, в цикле отмены терапии отмечена спонтанная беременность, закончившаяся нормальными родами.

В нескольких еще не опубликованных исследованиях IV фазы были получены убедительные доказательства пролактинингибирующего эффекта экстракта, используемого в препаратах Мастодинон/Циклодинон. Так, в наблюдении Е.Г. Гуменюк и О.К. Погодина пациентки с бесплодием неясного генеза и латентной гиперпролактинемией получали Циклодинон или бромокриптин. Оба терапевтических метода привели к значительному снижению уровня пролактина в сыворотке (табл. 1).

В проспективном исследовании С.А. Левенец были обследованы молодые женщины, страдавшие олигоменореей ($n=74$) или вторичной аменореей ($n=63$). После трехмесячного терапевтического лечения Мастодиномом у 73% женщин с олигоменореей наступило улучшение, в то время как в группе, получавшей плацебо (мультивитаминные препараты), — только у 59,3% (табл. 2). Значительно больший эффект трехмесячной терапии Мастодиномом получен у 63 женщин, страдавших вторичной аменореей: у 68,2% из них вновь появился регулярный цикл, в то время как в группе плацебо ($n=56$) нормализация цикла наступила только у 19,6%. Критериями исключения из этого исследования были выраженная гиперпролактинемия, синдром поликистозных яичников.

Таблица 1. Влияние терапии (1—4 мес) препаратами Циклодинон или бромокриптин на уровень пролактина в сыворотке крови у женщин с латентной формой гиперпролактинемии

Терапия	n	Пролактин, мкЕД/мл		p
		до терапии	после терапии	
Циклодинон	51	775±94	382±96	<0,001
Бромокриптин	21	831±81	101±81	<0,001

Таблица 2. Эффект трехмесячной терапии с использованием Мастодинона или мультивитаминного препарата у женщин с вторичной аменореей или олигоменореей

Заболевание	Мастодинон		Мультивитаминный препарат	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Олигоменорея	74 (100)	20 (27)	81 (100)	33 (41)
Аменорея	63 (100)	20 (32)	56 (100)	45 (81)

Примечание. Представлено число пациенток — абс. (%) — с данной патологией.

Таблица 3. Результаты лечения препаратом Мастодинон у женщин с симптомами диффузной мастопатии (средний возраст 41 год) (n=215)

Показатель	Результат, %
Снижение уровня пролактина в сыворотке крови (исходный уровень 970±125 мкЕД/мл, после проведенной терапии — 403±107 мкЕД/мл)	95
Уменьшение фиброзных и/или кистозных структур (маммография)	52
Устранение болевого синдрома (снижение суммы баллов VAS >40%)	80
Эффекта не отмечено	20
Увеличение количественных показателей или размеров кисты	8

Примечание. VAS — визуальная аналоговая шкала.

Не только предменструальная мастодиния, но и различные формы мастопатии можно поставить в зависимость от действия пролактина на молочную железу [2, 3, 13, 18], хотя подобная связь иногда оспаривается [19]. В одном из открытых исследований группой авторов (Т.Ф. Девятченко и соавт.) были обследованы пациентки с диффузной мастопатией. Изучались различные параметры в отношении молочной железы и уровень пролактина в сыворотке (табл. 3). У 80% пациенток терапия привела к значительному снижению болевой симптоматики. Также уменьшились психосоматические жалобы — у 50% пациенток. В плане соматических жалоб терапия оказала влияние на существующую у 56 (38%) женщин галакторею. Уровень пролактина в сыворотке крови у 56% женщин снизился в среднем с 970 до 403 мкЕД/мл. У 52% пациенток было подтверждено уменьшение фиброкистозных структур и лишь у 20% пациенток не наблюдалось никаких изменений. У 8% женщин количественные показатели и размеры кист ухудшились. В ходе данного исследования подтвердился тот факт, что не только мастодиния, но и кистозные изменения при мастопатии могут быть подвержены благотворному влиянию со стороны снижающих уровень пролактина дофаминергических компонентов, содержащихся в препарате Мастодинон.

В дальнейшем у этих пациенток был оценен также психоэмоциональный статус. В течение 5 лет на-

блюдения психоэмоциональные нарушения пришли в норму у 48% пациенток. У 56% этих женщин наблюдалось выделение секрета молочной железы, в ходе терапии с использованием Мастодинона положительные результаты отмечены у 37,4% пациенток. Лишь у 20% не получено эффекта в ответ на лечение.

Препарат экстракта Авраамова дерева был с успехом использован Е.В. Уваровой также в лечении так называемой «постпильной» аменореи (*post-pill amenorhea*) у девушек и молодых женщин 16—20 лет, принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с целью контрацепции и имеющих в анамнезе гиперпролактинемия. Так, у 30 пациенток, отмечавших аменорею после 14—30 циклов приема КОК, применение препарата Мастодинон в течение 6 мес привело к появлению регулярных менструаций через 2 мес — у 33%, через 4 мес — у 83% и через 6 мес — у 100%.

По проблематике психической предменструальной симптоматики существует несколько опубликованных исследований с препаратами Авраамова дерева. В одном из исследований [15] сумма баллов предменструальной симптоматики значительно улучшилась в ходе трехмесячной терапии Мастодиноном. Данное исследование не было плацебо-контролируемым, но это объясняется авторами тем обстоятельством, что они впервые исследовали терапевтические возможности растительного препарата

при предменструальном синдроме средней и сильной выраженности. Лечение пациенток начиналось только спустя три так называемых «подготовительных» цикла, в течение которых определялась степень тяжести предменструальной симптоматики. Средняя сумма баллов предменструальной симптоматики за 3 мес, соответствующая средней и сильной выраженности предменструального синдрома, являлась критерием включения в исследование. Далее проводилась терапия с использованием 3 мг экстракта на основе Авраамова дерева (Циклодинон). В общей сложности из 121 пациентки исследование завершили 106 женщин. Трижды: до начала исследования, до начала лечения и после окончания лечения — пациентки заполняли шкалу самооценки симптомов предменструального напряжения (СПМН-опросника), который представлял собой опробованную психологическую анкету (М. Steiner и соавт., 1980) для оценки жалоб и включал 36 симптомов. Среди психических симптомов оценивались колебания настроения, депрессия/печаль, напряжение, раздражительность, пугливость, агрессивность, среди соматических — чувство вздутия, мастодиния, различная болевая симптоматика и др. Кроме того, во время всего периода исследования пациентки ежедневно заполняли стандартизованные ПМС-дневники, в которых самостоятельно оценивали 18 симптомов предменструального синдрома. Результаты однозначно подтвердили как снижение основной предменструальной симптоматики, так и значительное снижение синдрома предменструального напряжения в ходе терапии с применением Циклодинона. Лишь в 4 случаях наблюдались нежелательные реакции, возможно связанные с лечением [15].

В ходе проведения плацебо-контролируемого исследования А. Milewicz и соавт. (1993) изучали эффективность коммерческого препарата на основе Авраамова дерева в отношении латентной формы гиперпролактинемии и недостаточности желтого тела. После трехмесячного лечения препаратом на основе Авраамова дерева ТРГ-стимулированная секреция пролактина значительно снизилась в сравнении с плацебо, а такие проблемы второй фазы цикла, как слишком короткая лютеиновая фаза или недостаточность желтого тела, были устранены [12]. Терапевтические эффекты препаратов Авраамова дерева, как и продемонстрированная нами взаимосвязь латентной гиперпролактинемии, предменструальной мастоди-

нии и недостаточности желтого тела, заставляют задуматься над тем, что латентная гиперпролактинемия может являться также причиной бесплодия. Вслед за постановкой этого вопроса последовало другое плацебо-контролируемое исследование [6], в котором у 66 пациенток (28 — с аменореей, 17 — с идиопатическим бесплодием, 21 — с недостаточностью желтого тела) было отмечено значительное повышение вероятности наступления беременности при аменорее и недостаточности желтого тела. Лишь у пациенток с идиопатическим бесплодием лечение при помощи препарата Мастодион не было успешным.

В ходе некоторых клинических исследований была исследована эффективность синтетических дофаминергических субстанций при лечении предменструальных симптомов. Бромокриптин очень эффективен для снижения предменструальной симптоматики, но имеет значительные побочные эффекты в виде постуральной гипотензии и тошноты [5, 16]. Хотя и более слабая, дофаминергическая активность ингредиентов Авраамова дерева компенсируется отсутствием таких побочных эффектов, причем ее, совершенно очевидно, хватает для того, чтобы уменьшить или устранить симптомы латентной гиперпролактинемии и вытекающей отсюда мастодинии. Механизмы действия дофаминергических субстанций на психоэмоциональные предменструальные симптомы еще не полностью выяснены. Более убедительным представляется действие через мезолимбические дофаминергические структуры.

Не только эффективность, но и побочные действия экстрактов на основе *Vitex agnus castus* исследованы подробнейшим образом и недавно опубликованы [4]. Авторы пришли к выводу, что препараты на основе Авраамова дерева действуют согласно дофаминергическому принципу и должны использоваться для лечения предменструальной симптоматики, включая предменструальную мастодирию и фиброзно-кистозную мастопатию. При этом они не оказывают заметного побочного действия.

В заключение следует особенно подчеркнуть разностороннюю изученность того обстоятельства, что экстракты из Авраамова дерева благотворно влияют на психоэмоциональные нарушения, возникающие в предменструальный период, и на такой соматический феномен, как предменструальная мастодиния.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Atmaca M, Kumru S, Tezcan E.* Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 3: 191—195.
2. *Breckwoldt M.* Endocrinology and therapy of breast diseases. *Zentralbl Gynakol* 1990; 112:1097—1099.
3. *Castillo E, Garibay M, Mirabent F.* [Effect of alpha dihydroergocryptine in patients with fibrocystic breast disease. *Gynecol Obstet Mex* 2006; 74: 580—584.
4. *Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E.* Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2005; 28:319—332.

5. *Dogliotti L, Mansel RE.* Bromocriptine treatment of cyclical mastalgia/fibrocystic breast disease: update on the European trial. *Br J Clin Pract (Suppl)* 1989; 68: 26—32; discussion 49—53.
6. *Gerhard II, Patek A, Monga B, Blank A, Gorkow C.* Mastodynon(R) bei weiblicher Sterilitat. *Forsch Komplementarmed* 1998; 5:272—278.
7. *Halaska M, Raus K, Beles P, Martan A, Paithner KG.* Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynekol* 1998; 63: 388—392.
8. *Jarry H.* In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in *vitex agnus-castus*. *Maturitas* 2006; 55S: 26—36.
9. *Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W.* In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 448—454.
10. *Kubista E, Muller G, Spona J.* [Treatment of mastopathies with cyclic mastodynia. Clinical results and hormonal profiles]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1987; 82: 221—227.
11. *Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W.* Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine* 2000; 7:373—381.
12. *Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, Schmitz H.* *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993; 43:752—756.
13. *Murta EF, de Freitas MM, Velludo MA.* Histologic changes in fibrocystic breast disease before and after treatment with bromocriptine. *Rev Paul Med* 1992; 110:251—256.
14. *Nazli K, Syed S, Mahmood MR, Ansari F.* Controlled trial of the prolactin inhibitor bromocriptine (Parlodel) in the treatment of severe cyclical mastalgia. *Br J Clin Pract* 1989; 43:322—327.
15. *Prilepskaya VN.* *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas* 2006; 55S: 55—63.
16. *Schwibbe M, Becker D, Wuttke W.* EEG and psychological effects of lisuride in women with premenstrual tension. Lisuride and Other Dopamine Agonists. Basic Mechanism and Endocrine and Neurological Effects. *Calne D, Horowski R, McDonald R, Wuttke W.* New York: Raven Press 1983; 345—355.
17. *Suginami H, Ito T, Hamada K, Yano K, Matsuura S.* Serum prolactin levels during sleep and in metoclopramide stimulation in normoprolactinemic anovulation and ovulation induction with bromocriptine. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1986; 38:728—734.
18. *Vizoso F, Allende MT, Garcia-Muniz JL, Alexandre E, Fueyo A, Ruibal A.* Serum prolactin levels in women with gross cystic breast disease. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 225—229.
19. *Wang DY, Fentiman IS.* Epidemiology and endocrinology of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 6: 5—36.
20. *Winterhoff HG, Behr B.* Die Hemmung der Laktation bei Ratten als indirekter Beweis für die Senkung von Prolaktin durch *Agnus castus*. *Z Phytotherapie* 1991; 12: 175—179.
21. *Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D.* Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) — pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003; 10:348—357.
22. *Сметник В.П., Бутарева Л.Б.* Опыт применения фитопрепарата агнукастон у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией. *Пробл репрод* 2005; 11: 5: 50—54.