

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ



12 /2015

■ Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В.,  
Мохова Ю.А. Пролактин и молоч-  
ные железы. Новые данные ран-  
домизированных исследований

---

Scientifically-practical magazine **AND**  
**OBSTETRICS**  
**GYNECOLOGY**

■ Podzolkova NM, Subbotin LV,  
Mokhov Y. Prolactin and mammary  
glands. New data from randomized  
trials

© Коллектив авторов, 2015

Н.М. ПОДЗОЛКОВА, Л.В. СУМЯТИНА, Ю.А. МОХОВА

## ПРОЛАКТИН И МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ. НОВЫЕ ДАННЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, Москва

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о синтезе пролактина, его механизмах действия и влиянии на риск развития рака молочной железы.

**Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных преимущественно за последние 10 лет.

**Результаты.** Показано, что повышение уровня пролактина более 8,3 нг/мл менее чем за 10 лет до выявления неоплазий в 60% коррелирует с развитием инвазивного рака и ER+ рака молочной железы.

**Заключение.** Необходимо проведение дальнейших исследований в направлении оценки риска рака молочной железы на фоне повышенной концентрации пролактина. Воздействие на пролактин и его сигнальные пути можно рассматривать как перспективный путь лечения, а возможно — как профилактику рака молочной железы.

**Ключевые слова:** гормоны, пролактин, молочная железа, рак.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В., Мохова Ю.А. Проллактин и молочные железы. Новые данные рандомизированных исследований. Акушерство и гинекология. 2015; 12: 46-50.

N.M. PODZOLKOVA, L.V. SUMYATINA, Yu.A. MOKHOVA

## PROLACTIN AND THE BREAST: NEW DATA OF RANDOMIZED TRIALS

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow 125993, BARRIKADNAYA str. 2/1, Russia

**Objective.** To make a systemic analysis of the data available in the current literature on the synthesis of prolactin, its mechanism of action and its effect on the risk of breast cancer.

**Subject and methods.** The review includes the data of foreign and Russia articles that were found in Pubmed on this topic and published mainly in the past 10 years.

**Results.** The prolactin level increase up to more than 8.3 ng/ml less than 10 years before the identification of neoplasias was shown to correlate with the development of invasive estrogen-receptor-positive (ER+) breast cancer.

**Conclusion.** There is a need for further studies to assess the risk of breast cancer in the presence of higher prolactin concentrations. Acting on prolactin and its signaling pathways may be considered as a promising way to treat and possibly to prevent breast cancer.

**Key words:** hormones, prolactin, breast, cancer.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Prolactin and the breast: New data of randomized trials. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2015; (12): 46-50. (in Russian)

Проллактин — полипептидный гормон системного действия, относящийся к семейству пролактиноподобных белков, глобально влияющий на маммогенез, лактогенез и галактопоез [1, 2]. На протяжении длительного периода времени существование этого гормона допускалось гипотетически, ввиду выраженного структурного сходства и близости биологических свойств с соматотропным гормоном. В 1928 году пролактин был открыт как лактогенная субстанция, присутствующая в экстракте гипофиза коров. Благодаря

высокоспецифичным радиоиммунологическим методам исследования только в 1971 году удалось не только выделить гормон пролактин, но и изучить биологические, физиологические эффекты и патофизиологические особенности его секреции.

По химической структуре пролактин состоит из 199 последовательно соединенных аминокислот, объединенных тремя внутримолекулярными дисульфидными связями, и имеет молекулярную массу 23 килодальтон (кДа) [3]. Около 16% аминокислотных остатков гомологичны моле-

кулярной структуре соматотропного гормона. На сегодняшний день известны следующие изоформы пролактина, циркулирующие в крови: мономерная (нативная) – молекулярная масса (ММ) – 22 кДа (85% общего содержания пролактина), с высокой биологической и рецепторсвязывающей активностью; «большой» (big prolactin) с ММ около 50 кДа и «большой-большой» (big-big prolactin, макропролактин) с ММ около 100 кДа, с димерной, тримерной или полимерной формой, обладающие высокой иммунореактивностью, умеренной биологической активностью и низким сродством к специфическим рецепторам; гликозилированная форма (изолированная) с ММ – около 25 кДа, с меньшей иммунореактивностью по сравнению с нативным пролактином и пролактинподобные пептиды с ММ 8 или 16 кДа, биологическая роль которых в настоящее время продолжает изучаться (рис. 1).

Секреция и синтез гормона осуществляются в лактотропных клетках (лактотрофы) передней доли гипофиза, составляющих около 20% всего клеточного состава аденогипофиза.

В отличие от других гормонов передней доли гипофиза, нейрорегуляция секреции пролактина находится под непосредственным (преимущественно тормозящим) гипоталамическим контролем и практически не регулируется по механизму длинной обратной связи. Ген, ответственный за синтез пролактина, расположен на 6-й хромосоме, являющейся локусом гена человеческого лейкоцитарного антигена. Через нейроэндокринные, аутокринные и паракринные механизмы гипоталамо-гипофизарная система оказывает свое влияние на секрецию пролактина. Основная роль фактора, способного снижать секрецию пролактина, принадлежит гипоталамическому нейротрансмиттеру дофамину [4]. Доказательства этого появились после открытия и изучения тубероинфундибулярной дофаминергической системы гипоталамуса, регулирующей секрецию пролактина. В настоящее время идентифицировано 5 типов дофаминовых рецепторов:  $D_1$ – $D_5$ . В гипофизе преобладают преимущественно  $D_2$ -рецепторы. Дофамин и его агонисты сти-

мулируют  $D_2$ -рецепторы, что приводит к подавлению активности ферментов аденилатциклазы, протеинкиназы А, снижению внутриклеточного кальция, угнетению метаболизма инозитолфосфата, что, в свою очередь, тормозит высвобождение пролактина из секреторных гранул и блокирует экспрессию гена пролактина. Это сопровождается уменьшением размеров лактотрофов и подавлением их пролиферации [5]. Доказана и способность гормона к саморегуляции посредством регулирования уровня дофамина в гипоталамусе (аутокринная регуляция по механизму короткой обратной связи). Синтезированный пролактин воздействует на рецепторы тубероинфундибулярной дофаминергической системы, что приводит к повышению продукции и высвобождению дофамина, который, в свою очередь, подавляет дальнейший синтез гормона. Помимо дофамина, пролактинингибирующее влияние в меньшей степени имеют соматостатин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, гастрин, гастрин-релизинг гормон, гонадотропинсвязывающий белок.

В свою очередь, стимулирующее влияние на секрецию пролактина оказывают тиреотропин-релизинг-гормон, гонадотропин-релизинг-гормон, меланостимулирующий гормон, окситоцин, некоторые нейротрансмиттеры и нейромодуляторы. Полагают, что к основным физиологическим стимуляторам секреции пролактина относятся эстрогены. Функциональное значение пролактинстимулирующих механизмов заключается в повышении секреторной активности лактотрофов даже на фоне дофаминергического торможения (рис. 2) [6].

Согласно имеющимся экспериментальным данным, существующий паракринный контроль секреции пролактина осуществляет  $\alpha$ -субъединица гипофизарных гликопротеидов [7].

Пролактин, как и многие другие гормоны, секретруется пульсирующим образом. Его содержание в сыворотке крови может повышаться не только на фоне патологических состояний, но и в связи с физиологическими процессами, происходящими

Рис. 1. Изоформы пролактина [8]

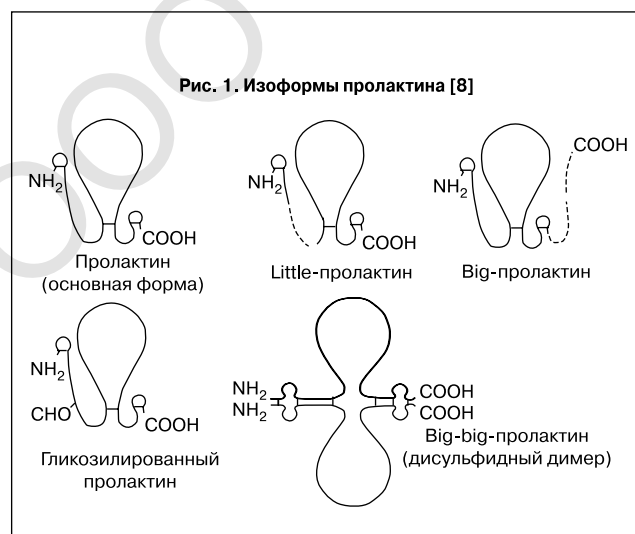
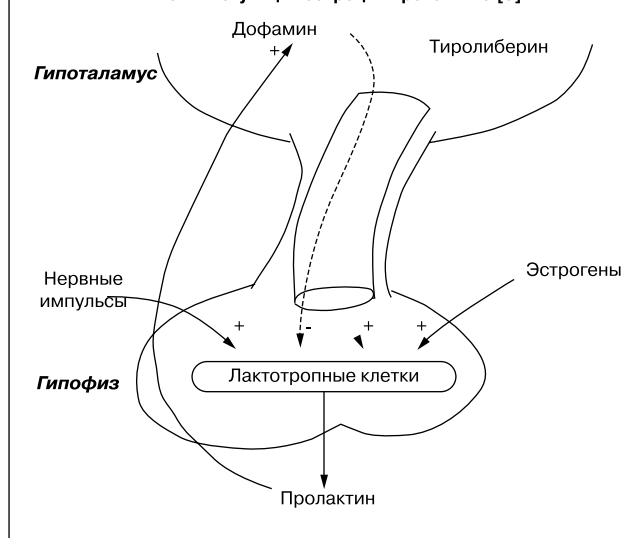


Рис. 2. Регуляция секреции пролактина [9]



в организме. Так, увеличение концентрации гормона происходит в течение сна, независимо от времени суток. После пробуждения содержание пролактина в плазме снижается и через 3–4 часа достигает наименьшего значения. Период полураспада пролактина в крови – 20–30 минут. Уровень пролактина в крови здоровых женщин репродуктивного возраста колеблется от 150–200 мМЕ/л до 650–700 мМЕ/л, причем в лютеиновую фазу содержание пролактина выше, чем в фолликулиновую [10].

Существует целый ряд физиологических факторов, провоцирующих повышенную секрецию пролактина, среди которых наибольшее влияние имеет беременность, так как во время беременности повышается содержание эстрогенов, стимулирующих выработку пролактина путем прямого действия на рецепторы лактотропных клеток [11]. Кроме того, лактация, стрессовые ситуации, прием белковой пищи, физическая нагрузка и половой акт способны увеличить содержание гормона в крови. В пубертатном периоде усиление секреции пролактина связано с повышенным уровнем эстрогенов и гормона роста, в постменопаузальном синтез снижается ввиду выключения функции яичников.

В последние годы по всему миру активно изучаются биологические эффекты пролактина. Биологическая активность гормона определяется не только его концентрацией, но и состоянием рецепторов в органах-мишенях [12]. Общеизвестно, что пролактин обладает большим количеством биологических действий, чем все гипофизарные гормоны в совокупности. В отличие от них он не специализирован на регуляции какой-либо одной функции. В организме человека он оказывает прямое или опосредованное метаболическое действие практически на все ткани и системы организма. Ввиду многообразия физиологического воздействия пролактина была попытка переименовать его в «версатилин» (от английского *versalite* – многосторонний).

Доминирующим свойством пролактина является его воздействие на органы репродуктивной системы и прежде всего на молочные железы, как один из самых активных органов – мишеней для стероидных и некоторых пептидных гормонов.

За исключением семейного рака и генетической предрасположенности к раку молочной железы (PMЖ) (доказана роль мутации генов BRCA1 и BRCA2 в вероятности возникновения PMЖ) почти все установленные факторы риска рака имеют гормональный компонент [13]. В структуре заболевания гормонально-зависимый тип доминирует над гормонально-независимым и наследственно обусловленным [14]. Данные ряда исследований позволяют утверждать с высокой степенью вероятности, что повышение концентрации пролактина в крови (даже в значениях, не превышающих нормативный показатель) ассоциируется с риском развития PMЖ (рис. 3 см. на вклейке) [15].

Помимо PMЖ, предполагается участие пролактина в развитии рака простаты, языка, колоректально-го рака и рака матки и яичников [16].

В исследовании на трансгенных мышцах (NRL-PRL, neu-related lipocalin-prolactin), у которых повышен локальный синтез пролактина молочными желе-

зами, было показано, что у животных развивались заболевания молочных желез, сходные с таковыми у человека. Эти заболевания включали как ранние повреждения (гиперплазия и интраэпителиальная неоплазия, сходная с протоковой *carcinoma in situ* у женщин), а также ER+ и ER-карциномы [17]. Эти результаты были подтверждены и в более позднем исследовании *in vivo*, где у мышей на фоне локального повышения синтеза пролактина маммарным эпителием без изменения уровня эстрогенов развивались различные гистотипические типы метастатического рака, преимущественно ER+. По результатам работы исследователи выдвинули тезис об идентификации нового подхода к профилактике и лечению PMЖ [18]. Механизм действия пролактина в развитии PMЖ заключается в повышении клеточной пролиферации, подвижности клеток и васкуляризации опухолей, то есть факторов, способствующих канцерогенезу и метастазированию [15]. Результаты исследований продемонстрировали, что повышенный уровень пролактина связан с высокой агрессивностью опухолей, повышенным риском метастазирования и низкой долгосрочной выживаемостью. Риск развития ER+ опухоли на фоне повышенного уровня пролактина возрастает на 60% [19].

На клеточном уровне показано, что состояние клеточного матрикса может оказывать влияние на качественный переход сигналов пролактина от физиологических к проканцерогенным. Так, эластичный матрикс способствует физиологической реализации действия пролактина, жесткий – проканцерогенному действию [20]. Пролактин-индуцированный белок (Prolactin-induced protein (PIP)), экспрессия которого регулируется пролактином, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток и повышает их способность к инвазии [21]. Известные проонкогенные сигнальные пути, активируемые пролактином, представлены на рис. 4 (см. на вклейке) [22].

До недавнего времени данные эпидемиологических исследований относительно влияния повышенного уровня пролактина на риск развития PMЖ оставались противоречивыми. Например, два крупных проспективных исследования подтвердили связь пролактина и PMЖ [23, 24], а три более ранних небольших наблюдения не выявили подобной корреляции [25–27]. В популяционном когортном исследовании, включавшем 585 пациентов с гиперпролактинемией и 384 пациента с пролактиномой, не было выявлено корреляции между PMЖ и повышенным уровнем пролактина, однако было зафиксировано значимое повышение риска развития рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта у женщин и мужчин и гематопозитического рака у женщин [16].

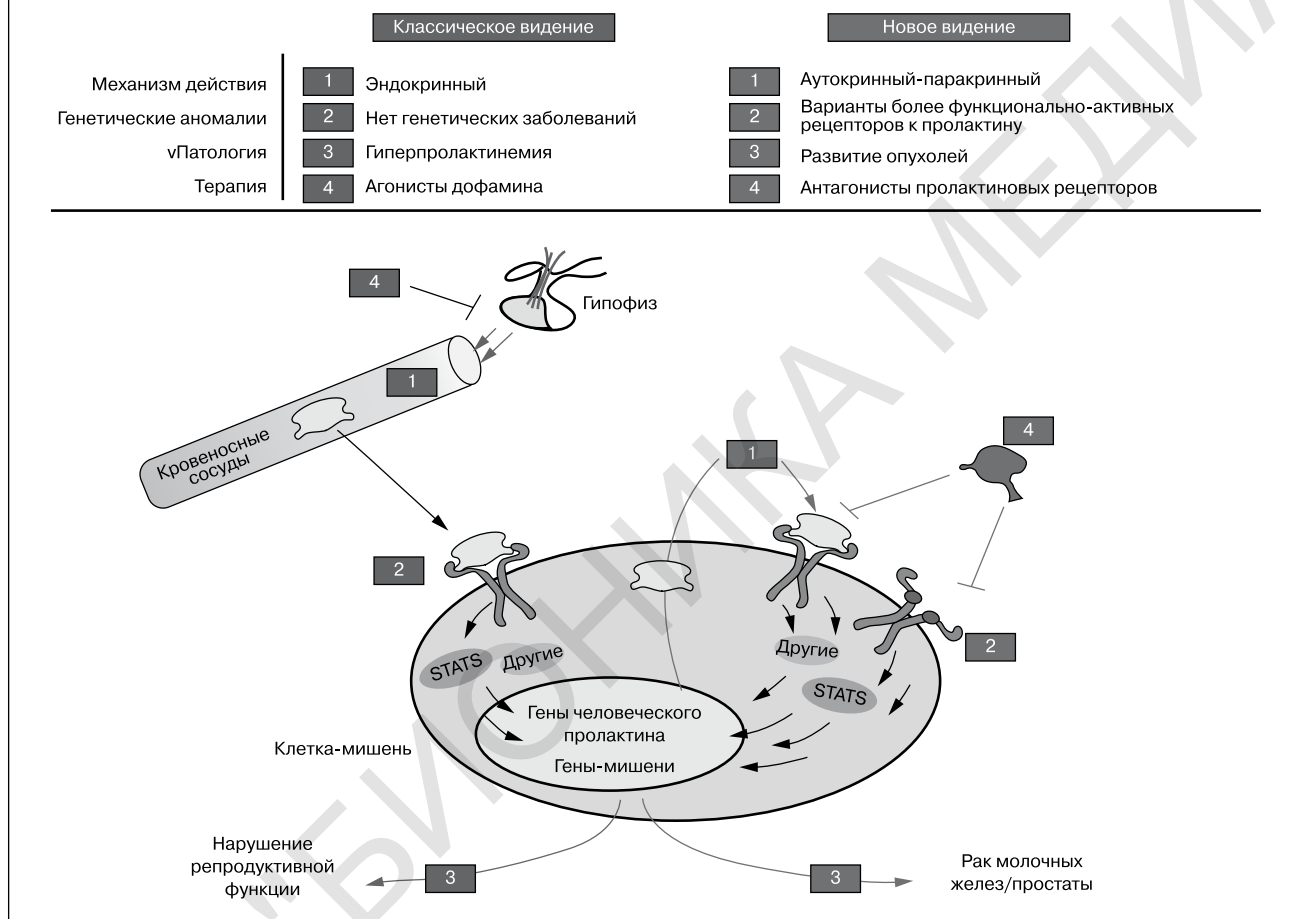
В работе S.S. Tworoger и соавт. (2013) были проанализированы данные двух групп женщин, которым проводили исследование уровня пролактина менее (1-я группа) и более (2-я группа) чем за 10 лет до установления диагноза PMЖ. В 1-ю группу вошли 2468 женщин с установленным диагнозом PMЖ и 4021 женщина без PMЖ (группа сравнения). Во 2-ю группу вошли 953 и 1339 женщин соответственно.

Результаты исследований выявили увеличение риска развития PMЖ при повышенном уровне про-

Таблица. Относительный риск развития РМЖ, связанный с концентрацией пролактина в крови

Группы женщин	Концентрация пролактина (нг/мл), измерена менее чем за 10 лет до диагноза/контрольного обследования				p-тренд
	≤8,1	>8,1-11,0	>11,0-15,7	>15,7	
n, случай/контроль	118/165	108/173	166/149	125/126	
Все женщины	1,00	0,97	1,64	1,4	0,03
Женщины в постменопаузе	1,00	0,98	1,77	1,75	0,007

Рис. 3. Новые аспекты действия пролактина [13]



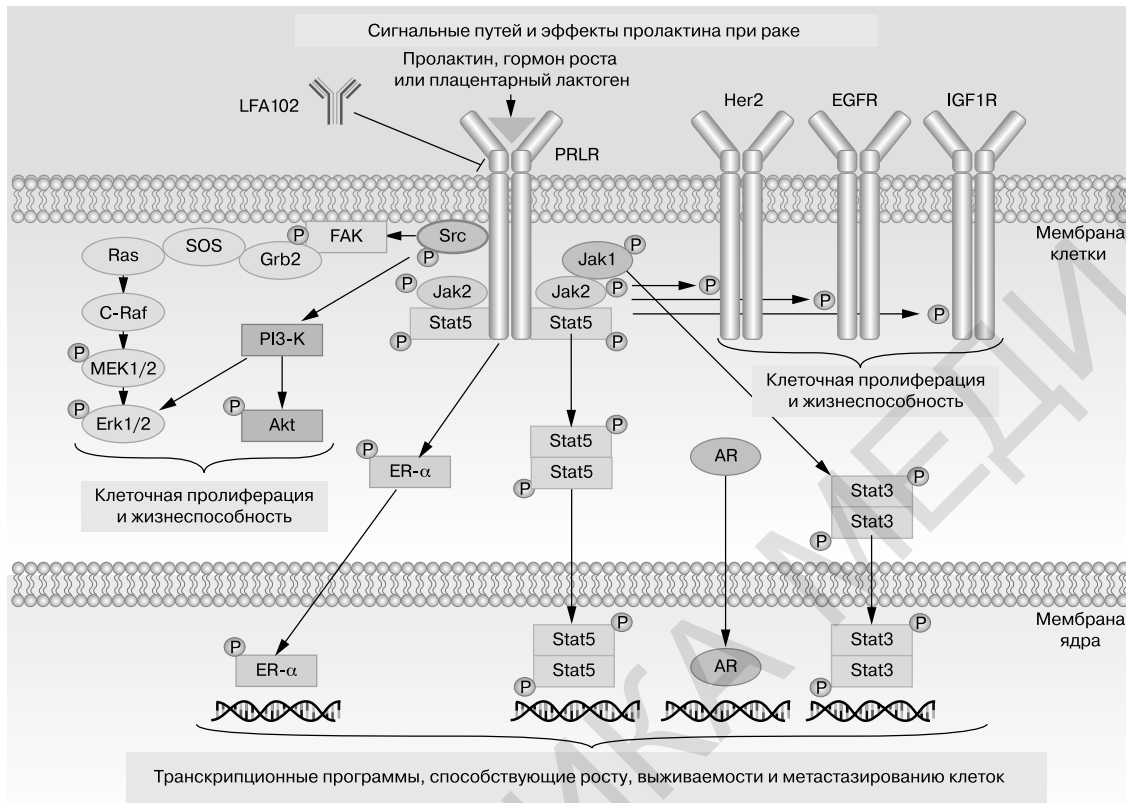
лактина, определенном менее чем за 10 лет до контрольного исследования:  $RR=1,20$  при сравнении максимальной и минимальной концентраций ( $>15,7$  нг/мл против  $<8,1$  нг/мл). При этом положительная связь была сильнее в отношении ER+ рака:  $RR=1,28$  и для женщин в постменопаузе:  $RR=1,37$  (таблица). Для повышенной концентрации пролактина, определенной более чем за 10 лет до контрольного исследования, корреляции между РМЖ и пролактином определено не было [28].

Риск возникновения cancer *in situ* молочной железы на фоне повышенной концентрации пролактина оценили в исследовании случай-контроль с участием 307 пациенток. Была определена значимая положительная связь между концентрацией пролактина и риском cancer *in situ* для всех женщин:  $OR_{log_2}=1,35$ . Медиана уровня пролактина составила 8,3 нг/мл у пациенток, у которых в дальнейшем развился инвазивный рак, и 6,8 нг/мл у тех, у которых

инвазивный рак не развился. При анализе подгрупп положительная связь между концентрацией пролактина и РМЖ была более выраженной у тех женщин, у которых повышение уровня пролактина было установлено менее чем за 4 года до заболевания, а также у нерожавших женщин [29].

По мнению ряда исследователей, воздействие на пролактин и его сигнальные пути можно рассматривать как перспективный путь лечения РМЖ [22, 30, 31]. Еще в 2008 году велось обсуждение перспективы применения антагонистов пролактина в терапии РМЖ [32]. Как одно из возможных направлений рассматривается применение моноклональных антител, блокирующих экстрацеллюлярную часть пролактиновых рецепторов [33]. В настоящее время нейтрализующие антитела к пролактину уже проходят I фазу клинических исследований как средство терапии распространенного РМЖ и рака предстательной железы [34].

Рис. 4. Сигнальные пути, активируемые пролактином [20]



В случае доброкачественной дисплазии молочных желез при концентрации пролактина до 1200 мЕм/мл рационально применение лекарственных растительных препаратов на основе *Vitex Agnus castus* [35, 36], эффективность которых подтверждена в плацебо-контролируемых клинических исследованиях [37, 38].

## Литература/References

1. Андреева Е.Н., Хамощина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология. Гинекология. 2012; 14(1): 12-6. [Andreeva E.N., Namoshina M.B., Rudneva O.D. Prolactin and mammary glands: norm and pathology. Ginekologiya. 2012; 14(1): 12-6. (in Russian)]
2. Радзинский В.Е., ред. Молочные железы и гинекологические болезни. М.: StatusPraesens; 2010. 304с. [Radzinskiy V.E., ed. Breast and gynecological diseases. M.: StatusPraesens; 2010. 304p. (in Russian)]
3. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. СПб.: Невский Диалект, М.: БИНОМ; 2001. 336с. [Kettyayl V.M., Arki R.A. Pathophysiology of the endocrine system. St. Petersburg: Nevskiy Dialekt, Moscow: BINOM; 2001. 336p. (in Russian)]
4. Gregerson K.A. Mechanism of dopamine action on the lactotrophs. Boston: Kluwer; 2001: 45-61.
5. Потин В.В., Касумова А.Р., Рулев В.В., Тарасова М.А., Ткаченко Н.Н. Гиперпролактинемическая недостаточность яичников. Пособие для врачей. Айламазан Э.К., ред. СПб.: Н-Л; 2009. 24с. [Potin V.V., Kasumova A.R., Rulev V.V., Tarasova M.A., Tkachenko N.N. Hyperprolactinemic ovarian failure. Manual for physicians. Aylamazyan E.K., ed. St. Petersburg: N-L; 2009. 24p. (in Russian)]
6. Каличенко С.Ю. Мифы и правда о гиперпролактинемии. Избранные лекции. М.: Практическая медицина; 2013. 108с. [Kalinchenko S.Yu. Myths and truth about hyperprolactinemia. Selected lectures. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2013. 108p. (in Russian)]
7. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 736с. [Podzolkova N.M., Glazkova O.L. Symptom. Syndrome. Diagnosis. Differential diagnosis in gynecology. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 736p. (in Russian)]
8. Романцова Т.И., Мельниченко Г.А., Черногоров В.А. Проблемы диагностики гиперпролактинемических состояний. Гинекология. 1999; 1(2): 2-8. [Romantsova T.I., Melnichenko G.A., Chernogolov V.A. Problems of diagnosis hyperprolactinemic states. Ginekologiya. 1999; 1(2): 2-8. (in Russian)]
9. Ефремов Е.А., Гусакова Д.А., Мельник Я.И. Эректильная дисфункция у пациентов с гиперпролактинемией. Экспериментальная и клиническая урология. 2012; 1: 28-31. [Efremov E.A., Gusakova D.A., Melnik Ya.I. Erectile dysfunction in patients with hyperprolactinemia. Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya. 2012; 1: 28-31. (in Russian)]
10. Das D., Talukdar U., Chisty S.J.S., Das M.K., Das S. Serum prolactin level in patients taking olanzapine. Open J. Psychiatry Allied Sci. 2015; 6(1): 50-8.
11. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. 4-е изд. М.: Практическая медицина; 2015. 206с. [Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. Handbook for gynecologist- endocrinologist. 4th ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. 206p. (in Russian)]
12. McHale K., Tomaszewski J.E., Puthiyaveetil R., Livolsi V.A., Clevenger C.V. Altered expression of prolactin receptor-associated signaling proteins in human breast carcinoma. Mod. Pathol. 2008; 21(5): 565-71.
13. Хамощина М.Б., Паренкова И.А. Не игнорировать мастопатию – не допускать рака. Информационное письмо. Радзинский В.Е., Рожкова Н.И.,

- ред. М.: StatusPraesens; 2015. 24с. [Hamoshina M.B., Parenkova I.A. Do not ignore mastopathy - prevent cancer. Information mail. Radzinskiy V.E., Rozhkova N.I., ed. Moscow: StatusPraesens; 2015. 24p. (in Russian)]
14. Кит О.И., Франциант Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. Фундаментальные исследования. 2013; 7: 560-4. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Shatova Yu.S., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P. The level of sex hormones and prolactin tissue of malignant breast tumors in patients of different ages. Fundamentalnyye issledovaniya. 2013; 7: 560-4. (in Russian)]
  15. Bernichtein S., Touraine P., Goffin V. New concepts in prolactin biology. J. Endocrinol. 2010; 206(1): 1-11.
  16. Berinder K., Akre O., Granath F., Hulting A-L. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. Eur. J. Endocrinol. 2011; 165(2): 209-15.
  17. Arendt L.M., Schuler L.A. Transgenic models to study actions of prolactin in mammary neoplasia. J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2008; 13(1): 29-40.
  18. O'Leary K.A., Shea M.P., Schuler L.A. Modeling prolactin actions in breast cancer in vivo: insights from the NRL-PRL mouse. Adv. Exp. Med. Biol. 2015; 846: 201-20.
  19. Tworoger S.S., Hankinson S.E. Prolactin and breast cancer etiology: an epidemiologic perspective. J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2008; 13(1): 41-53.
  20. Barcus C.E., Keely P.J., Eliceiri K.W., Schuler L.A. Stiff collagen matrices increase tumorigenic prolactin signaling in breast cancer cells. J. Biol. Chem. 2013; 288(18): 12722-32.
  21. Naderi A. Prolactin-induced protein in breast cancer. Adv. Exp. Med. Biol. 2015; 846: 189-200.
  22. Damiano J.S., Wasserman E. Molecular pathways: blockade of the PRLR signaling pathway as a novel antihormonal approach for the treatment of breast and prostate cancer. Clin. Cancer Res. 2013; 19(7): 1644-50.
  23. Manjer J., Johansson R., Berglund G., Janzon L., Kaaks R., Agren A. et al. Postmenopausal breast cancer risk in relation to sex steroid hormones, prolactin and SHBG (Sweden). Cancer Causes Control. 2003; 14(7): 599-607.
  24. Tworoger S.S., Eliassen A.H., Sluss P., Hankinson S.E. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. J. Clin. Oncol. 2007; 25(12): 1482-8.
  25. Helzlsouer K.J., Alberg A.J., Bush T.L., Longcope C., Gordon G.B., Comstock G.W. A prospective study of endogenous hormones and breast cancer. Cancer Detect. Prev. 1994; 18(2): 79-85.
  26. Kabuto M., Akiba S., Stevens R.G., Neriishi K., Land C.E. A prospective study of estradiol and breast cancer in Japanese women. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2000; 9(6): 575-9.
  27. Wang D.Y., De Stavola B.L., Bulbrook R.D., Allen D.S., Kwa H.G., Fentiman I.S. et al. Relationship of blood prolactin levels and the risk of subsequent breast cancer. Int. J. Epidemiol. 1992; 21(2): 214-21.
  28. Tworoger S.S., Eliassen A.H., Zhang X., Qian J., Sluss P.M., Rosner B.A., Hankinson S.E. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. Cancer Res. 2013; 73(15): 4810-9.
  29. Tik K., Sookthai D., Johnson T., Rinaldi S., Romieu I., Tjonneland A. et al. Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort. Ann. Oncol. 2014; 25(7): 1422-8.
  30. Surazynski A., Mityk W., Wolczynski S., Palka J. The effect of prolactin and estrogen cross-talk on prolidase-dependent signaling in MCF-7 cells. Neoplasma. 2013; 60(4): 355-63.
  31. Thomin A., Friszer S., Fajac A., Daraï É., Chabbert-Buffet N. Hormonal prevention of breast cancer. Ann. Endocrinol. (Paris). 2014; 75(3): 148-55.
  32. Clevenger C.V., Zheng J., Jablonski E.M., Galbaugh T.L., Fang F. From bench to bedside: future potential for the translation of prolactin inhibitors as breast cancer therapeutics. J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2008; 13(1): 147-56.
  33. Damiano J.S., Rendahl K.G., Karim C., Embry M.G., Ghodussi M., Holash J. 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; 12(3): 295-305.
  34. Goffin V., Touraine P. The prolactin receptor as a therapeutic target in human diseases: browsing new potential indications. Expert Opin. Ther. Targets. 2015; 19(9): 1229-44.
  35. Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата «Циклодинон» («Агнукастон») у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией. Проблемы репродукции. 2005; 11(5): 50-4. [Smetnik V.P., Butareva L.B. Experience with phytopreparation „Cyclodynon” („Agnukaston”) in patients with insufficiency of the corpus luteum and hyperprolactinemia. Problemyi reproduktivnoy. 2005; 11(5): 50-4. (in Russian)]
  36. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых. Русский медицинский журнал. 2007; 15(1): 1-6. [Uvarova E.V., Boldyireva N.V. Features of hormone prolactin level correction on the background of hormonal contraception among sexually active young. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 15(1): 1-6. (in Russian)]
  37. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a soluton containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind Study. Breast. 1999; 8(4): 175-81.
  38. Wuttke W., Splitt G., Gorkow C., Sieder C. 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: 569-74.

Поступила 25.09.2015

Принята в печать 02.10.2015

Received 25.09.2015

Accepted 02.10.2015

**Сведения об авторах:**

Подзолкова Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, академик РАЕН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования. Адрес: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. Телефон: 8 (916) 488-87-55. E-mail: podzolkova@gmail.com  
 Сумятина Л.В., к.м.н., сотрудник кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования. Адрес: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. Телефон: 8 (499) 252-21-04. E-mail: Sumyatin@yandex.ru  
 Мохова Ю.А., к.м.н., менеджер по медицинскому маркетингу ООО Бионорика

**About the authors:**

Podzolkova Natalia, M.D., professor, academician of the Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education. 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya str. 2/1. Tel.: +79164888755. E-mail: podzolkova@gmail.com  
 Sumyatina L.V., PhD, department of obstetrics and gynecology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education. 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya str. 2/1.  
 Tel.: +74992522104. E-mail: Sumyatin@yandex.ru  
 Mikhova Yu.A., Ph.D., manager of medical marketing, Bionorica company





**ДЛЯ ЗАМЕТОК**

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

ООО "БИОННИКА МЕДИА"



Bionorica®

Растительный негормональный препарат

# Мастодинон®

Лечение мастодинии, ПМС  
и диффузных форм мастопатии

Реклама  
Рег. уд. П № 014026/01; П № 014026/02



- ✔ Способствует нормализации гормонального фона
- ✔ Устраняет боли в молочных железах
- ✔ Улучшает самочувствие в период «критических дней»

Природа. Наука. Здоровье.

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)  
[www.mastopatiaforum.ru](http://www.mastopatiaforum.ru)



Витекс священный



Ирис разноцветный



Цикламен европейский



Стабеллист василистниковидный



Лилия тигровая



Чилибуха игнация

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.