



Иванишкина-Кудина О.Л.¹ ✉, Сопич И.В.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Медицинский центр «Мерси», Минск, Беларусь

На вершине пирамиды: центральные гормональные нарушения как провокатор нарушений менструального цикла и патологии молочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 10.02.2025

Принята: 14.02.2025

Контакты: oxana.kudina@gmail.com

Резюме

Несмотря на тысячелетние попытки понять и изучить причины нарушений менструального цикла (НМЦ), нерегулярный, болезненный или осложненный другими отклонениями от принятой нормальности менструальный цикл пугает молодых пациенток возможными последствиями и нарушениями фертильности и поэтому служит частым поводом для обращения к врачу. В обзорной статье проведен анализ современных научных данных о патогенетических механизмах влияния центральных гормональных нарушений на развитие НМЦ и патологии молочной железы. Изучены результаты применения препарата Префемин у пациенток с данными нарушениями. Представлен обзор современных подходов к негормональному лечению НМЦ, терапевтическим вопросам применения препаратов на основе стандартизированного экстракта прутняка Ze440.

Ключевые слова: нарушения менструального цикла, репродуктивный возраст, гиперпролактинемия, патология молочной железы, мастодиния, *Vitex agnus-castus*, Префемин

Ivaniskina-Kudina O.¹✉, Sopich I.²

¹Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Merci Clinic, Minsk, Belarus

At the Top of the Pyramid: Central Hormonal Disorders as a Catalyst for Menstrual Cycle Disorders and Breast Pathology

Conflict of interests: nothing to declare.

Author's contribution: all authors made significant contributions to the article.

Submitted: 10.02.2025

Accepted: 14.02.2025

Contacts: oxana.kudina@gmail.com

Abstract

Despite millennia of attempts to understand and study the causes of menstrual cycle disorders (MCD), irregular, painful or complicated by other deviations from the accepted normality of the menstrual cycle frightens young patients with possible consequences and fertility disorders and therefore serves as a frequent reason for visiting a doctor. The review article analyzes modern scientific data on the pathogenetic mechanisms of the influence of central hormonal disorders on the development of MCD and breast pathology. The results of using the drug Prefemin in patients with these disorders were studied. A review of modern approaches to non-hormonal treatment of MCD and therapeutic issues in the use of drugs based on standardized vitex agnus extract Ze440.

Keywords: menstrual irregularities, reproductive age, hyperprolactinemia, breast pathology, mastodynia, Vitex agnus castus, Prefemin

■ ВВЕДЕНИЕ

Глазами врача – акушера-гинеколога, эндокринолога, маммолога и других нарушения менструальной функции (НМЦ), аномалии менструальной функции являются симптомом огромного количества различных заболеваний: от возрастных пубертатных особенностей растущего организма, стрессозависимых расстройств, осложнений пищевого поведения или режима, характерного для современных молодых людей, до тяжелых органических поражений ЦНС, заболеваний репродуктивной системы, опухолей и в том числе онкологических процессов.

Нередко менструальная дисфункция действительно является следствием дезадаптивных стрессозависимых реакций, однако при этом сама становится вторичным стрессором для организма, вызывая обратные гормональные изменения, и формирует вторичные патологии внутри репродуктивной системы и за ее пределами, организма в целом. Одной из первых зон вторичных поражений в организме женщины является молочная железа. Сегодня никто не оспаривает прямую связь между НМЦ и развитием патологии молочной железы. По данным современных исследований, частота мастопатии в популяции составляет 30–35%, увеличиваясь в несколько раз

при некоторых гинекологических заболеваниях [1, 2], являясь фактором и предиктором развития неопластических процессов, «формируя вторичную онкоплатформу» в молочной железе и других гормонозависимых органах. Формируется замкнутый круг усугубляющейся дезадаптации с высоким риском развития соматической реализации. НМЦ и заболевания молочной железы не только доставляют огромный психологический и объективный дискомфорт женщине, но и увеличивают затраты на лечение и обследования, а в случаях тяжелой патологии и вовсе могут приводить к неизбежному оперативному лечению и усугубляют экономическую нагрузку на здравоохранение страны.

Роль центральной регуляции в формировании НМЦ и патологии молочной железы

Особую роль в патогенезе данных состояний играют центральные механизмы гормональной регуляции, в частности нарушения секреции пролактина. Не только привычная для врачей – акушеров-гинекологов и эндокринологов гиперпролактинемия в любых ее клинических вариациях является звеном патогенеза данных нарушений.

Сегодня появилось много новых прорывных научных данных о роли внегипоталамических структур головного мозга, в т. ч. коры большого мозга. И регуляция функций половой системы женщины этими структурами несомненна [1, 4, 7, 13]. Тем не менее практикующими врачами-гинекологами даже сегодня, в эпоху социальной и политической турбулентности и пережитого 5-летнего пандемического опыта COVID-19, явно недооценивается участие стресса в происхождении дисфункциональных менструальных нарушений, обратная и прямая зависимость структур центральной и вегетативной нервной системы от периферических колебаний женских половых гормонов, обеспечивающих менструальный цикл, будущую фертильность и состояние репродуктивных органов. К сожалению, позиция обязательного поиска органического субстрата патологии и недооценка центральных психологических, особенно длительно существующих, стрессовых предикторов лишает фундаментальности концепции гинекологической патологии, замыкая ее пределами малого таза [4, 7].

Общепринятая тактика поголовного назначения гормональных препаратов для коррекции нарушений менструального цикла начиная с возраста менархе нередко вступает в противоречие с мнением пациенток, не улучшая комплаентность терапии, не позволяя оказывать полноценную эффективную помощь. В статье авторов Daniela S. Avila-Varela et al. [25] приведены данные о центральной регуляции МЦ и предложена концепция динамики активности мозга в течение женского менструального цикла, а также показано, что колебания женских половых гормонов модулируют активность мозга. Авторы исследовали динамическую сложность, лежащую в основе трех фаз менструального цикла (ранней фолликулярной, предовуляторной и средней лютеиновой), у 60 здоровых женщин с естественным циклом, сканированных с помощью МРТ в состоянии покоя, и показали, что предовуляторная и ранняя фолликулярная фаза демонстрирует наибольшую динамическую сложность (вариативность во времени) во всей функциональной сети всего мозга по сравнению с ранней фолликулярной и среднелютеиновой фазами. Исследование выявило сложное взаимодействие между фазами менструального цикла, уровнями гормонов,

возрастом и динамическими показателями работы мозга. Исследование показало, что фазы менструального цикла находятся в прямой зависимости от работы мозга в покое и при напряжении, и подтвердило взаимосвязь и влияние возраста женщины, ее психологической нагрузки, настроения и поведения, наличия когнитивных расстройств и уровня гормонов.

Нормальный менструальный цикл – это тонко скоординированный циклический процесс стимулирующих и ингибирующих эффектов, которые приводят к высвобождению одной зрелой яйцеклетки из пула сотен и тысяч примордиальных фолликулов. В регуляции этого процесса участвуют различные факторы, включая гормоны, паракринные и аутокринные факторы (некоторые из них идентифицируются по настоящее время). Такой прямой и опосредованный контроль репродуктивной системы эволюционно объясним: в условиях стресса организм старается избежать осуществления функции, представляющей серьезную нагрузку, а именно репродуктивной функции воспроизводства [2, 6, 12]. Действительно, центральная нервная система (ЦНС), регулирующая нормальный менструальный цикл, несет основную ответственность за развитие того или иного типа психовегетативных расстройств.

В регуляции репродуктивной системы, ее циклическом функционировании задействовано большое количество самых разных биологически активных веществ, в числе которых нейрогормоны гипоталамуса, регулирующие деятельность самого гипоталамуса и гипофиза (гонадолиберин, гонадостатин, кисспептин, кортиколиберин и др.), нейромедиаторы (серотонин, дофамин, гистамин, эндорфины, адреналин и норадреналин и др.), гормоны гипофиза и эпифиза (гонадотропины, пролактин, гормон роста, мелатонин и др.), включенные в стрессовую реакцию [4]. Именно поэтому абсолютно любой стрессовый фактор, даже не определенный своевременно или кажущийся незначительным, потенциально способен нарушить менструальный цикл в условиях той или иной предрасположенности, особенностей морбидного фона молодой женщины или действия дополнительных факторов, трансформируясь в органическое, функциональное или структурное острое или хроническое гинекологическое расстройство.

Практикующему врачу очень важно понимать особенности характеристик менструального цикла в разные возрастные периоды, особенно это касается возраста становления репродуктивной функции. Так, у подростков рекомендуется использовать следующие критерии нерегулярного цикла [24]:

- продолжительность более 90 дней для любого цикла на первом году после менархе;
- менее 21 или более 45 дней в период от 1 года до 3 лет после менархе;
- первичная аменорея к 15-летнему возрасту или после 3 лет после телархе;
- менее 21 или более 35 дней или менее 8 циклов в год в период от 3 лет после менархе.

НМЦ у подростков и молодых женщин, требующие дальнейшего обследования:

- отсутствие менструации в течение 3 лет после телархе;
- менструации, не начавшиеся до 14 лет при наличии анамнеза или обследования, на фоне чрезмерных физических нагрузок или расстройств пищевого поведения;
- отсутствие менструации + признаки гирсутизма;
- менструальные периоды происходят чаще чем раз в 21 день или реже, каждые 45 дней;

- менструации длятся более 7 дней;
- обильные менструальные периоды, связанные с кровотечениями в других местах или семейным анамнезом нарушений свертываемости крови.

НМЦ в пубертатном и молодом возрасте нередко связаны с нарушениями гипоталамической регуляции и нарушением выработки гонадолиберина и гонадотропинов по ряду причин:

1. Генетический дефект KND-нейронов (нейрокинин-В и динорфин) гипоталамуса (синдром Каллмана).
2. Повреждение или сдавление опухолью гипоталамуса и/или гипофиза. Сюда же относится ишемическое повреждение гипофиза при массивном послеродовом кровотечении (синдром Шихана).
3. Воздействие стрессовых факторов (функциональная гипоталамическая аменорея).

Регуляция менструального цикла вплоть до его выключения с развитием психогенной стресс-обусловленной аменореи реализуется нейротрансмиттерами через kiss-нейроны (снижение активности) и гонадотропинингибирующий гормон в виде подавления импульсных выбросов гонадотропин-рилизинг-гормона, приводящего к снижению секреции фолликулолестимулирующего и лютеинизирующего гормонов с последующим торможением фолликулогенеза в яичниках. В ходе адаптации к стрессу происходят сложные нейрогормональные взаимодействия, в ответ на эпизоды стрессового напряжения изменяется секреция кортизола, адреналина и пролактина, что может привести к:

- гипоталамической гипогонадотропной олиго- или аменорее;
- транзиторной гиперпролактинемии;
- недостаточности лютеиновой фазы и ановуляции;
- гипоталамической дисфункции с гиперкортизолемией и функциональному гиперандрогенизму (надпочечниковый или яичниковый).

Функциональная гипоталамическая аменорея как диагноз исключения у молодых женщин и подростков формируется как следствие и на фоне:

- потери массы тела (снижение ФСГ и эстрогенов пропорционально ДМТ);
- субсиндромальных психических нарушений в виде нарушения приема пищи (анорексия, булимия);
- биполярных и тревожно-депрессивных расстройств.

Также очень важно, что на фоне хронических болевых состояний (дисменорея), при синдроме хронической тазовой боли (при эндометриозе, например) формируется вторичный нейросенситивный синдром – так называемое в гинекологии состояние записания опиоидных рецепторов в ЦНС [15, 17].

В статье Бабицева В.Н. [26] подробно описана роль опиоидных пептидов в регуляции гонадотропинов. Особое внимание в регуляции гонадотропной функции гипофиза в последние годы уделяют опиоидным пептидам. Опиоидные пептиды синтезируются из 3 основных предшественников: проэнкефалина А, продинорфина, или проэнкефалина, и проопиомеланокортина. Проопиомеланокортин как предшественник ряда гормонов синтезируется главным образом в клетках аденогипофиза и его промежуточной доле, а также в нейронах аркуатных ядер, проецирующихся в срединное возвышение и другие структуры мозга. Главными продуктами проопиомеланокортина являются р-эндорфин, АКТГ, р-липотропин, р-меланостимулирующий гормон,

а также кортикотропинподобный пептид промежуточной доли гипофиза и ЦНС. Главным гормональным действием опиоидных пептидов является их способность повышать выделение ПРЛ и гормона роста и блокировать секрецию ЛГ, ФСГ и ТТГ.

Определяющим фактором в действии опиатов на секрецию гонадотропинов является их способность регулировать амплитуду и частоту пульсации ЛГ. Степень действия опиатных пептидов в механизме гипоталамического контроля секреции ЛГ зависит от уровня гормонов в крови.

Исследователи связывают влияние опиатов на секрецию ЛГ с гиперпролактинемией. На различных экспериментальных моделях показано, что опиаты вызывают блокаду тонической секреции ЛГ-РГ на фоне высокого уровня ПРЛ. Опиаты, по-видимому, играют определенную роль в снижении секреции гонадотропинов в ходе острого и хронического стресса, так как ответ нейтрализуется опиатными антагонистами.

Регуляция процессов биосинтеза и секреции ПРЛ опиоидными пептидами осуществляется через рецепторы класса С; через них реализуется влияние опиатов и на ЛГ. В литературе много внимания уделяется участию опиатов в контроле репродуктивной функции. Большая часть исследований подтверждает их влияние через гипоталамические структуры, главным образом угнетающее выделение ЛГ-РГ в портальные сосуды. Одновременно блокируется частота разрядов гипоталамических нейронов, связанных с выделением ЛГ-РГ. Это важно для понимания и планирования терапевтических подходов к лечению нарушений менструального цикла, развивающихся на фоне изменений физиологического ритма центральной регуляции или вследствие таковых.

При изолированных формах стрессового ответа особенно очевидным становится участие периферической, тканевой реакции в патогенезе нарушений менструального цикла. Так, при ПМС одним из участников формирования множественных физических, психических, вегетативных и поведенческих симптомов выступает расстройство периферической циркуляции крови в лютеиновую фазу цикла. Особенно очевидна роль тканевого стресса в развитии дисменореи и тяжелых менструальных кровотечений [3, 13, 23].

Одним из наиболее доступных экономически и регистрируемых гормональных изменений на практике является гиперпролактинемия. Повышение пролактина (независимо от формы гиперпролактинемии) сопровождается изменением уровней гонадотропинов, кортизола, 17-ОН-прогестерона. Снижение уровней гонадотропных гормонов у пациенток с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП) и истинной гиперпролактинемией, макропролактинемией приводит к:

- увеличению соотношения ЛГ/ФСГ у 50%;
- повышению кортизола в 28% случаев;
- повышению 17-ОН-прогестерона у 15% пациенток.

Частота макропролактинемии у девочек-подростков с ГСПП значительно меньше частоты этого феномена при различной эндокринной патологии репродуктивной системы. У 83,6% девочек-подростков с ГСПП гиперпролактинемия является истинной, что и обуславливает клиническую симптоматику: отмечается отставание полового развития, позднее менархе, фиброзно-кистозная мастопатия, мастодиния, избыточный вес. Латентная гиперпролактинемия, характеризующаяся эпизодическим повышением уровня пролактина в ответ на стресс и во время глубокого сна, также

может являться ключевым звеном в развитии как НМЦ, так и патологии молочной железы [3, 4].

Гиперпролактинемия играет ведущую роль в патогенезе дисгормональных заболеваний молочной железы (ДЗМЖ): вызывает гипопрогестеронемии, увеличивает количество рецепторов к эстрадиолу в ткани молочной железы (МЖ), повышает чувствительность к действию эстрадиола, приводит к ускорению роста эпителиальных клеток в МЖ, оказывая прямое стимулирующее воздействие на развитие в них пролиферативных процессов. Доказано, что гиперпролактинемия осуществляет канцерогенное влияние на ткани МЖ. Характерная для молодых женщин мастодиния и масталгия, как правило, напрямую связана с менструальным циклом, часто гормонозависимая, сочетается с ДЗМЖ. Масталгия является фактором риска развития рака молочной железы.

Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и заместительной гормональной терапии хоть и не противопоказано, однако может усиливать болевые ощущения и не всегда способствует установлению нормальных механизмов гипоталамо-гипофизарной регуляции менструального цикла, особенно в молодом возрасте.

Транзиторное повышение секреции пролактина также может спровоцировать НМЦ, в том числе ановуляцию и недостаточность лютеиновой фазы. Гипофункция желтого тела обуславливает дефицит прогестерона, что влечет за собой недостаточную секреторную трансформацию эндометрия, расстройство перистальтики маточных труб, нарушение «нидации» плодного яйца. Для нормальной имплантации необходима синхронизация овуляции с «окном рецептивности» эндометрия, ключевую роль в формировании которого играет прогестерон [9, 10]. Клинически это проявляется НМЦ с менархе (чаще олигоменорея, но возможна и полименорея вследствие значительного укорочения II фазы цикла), последующими проблемами с зачатием (в 60% случаев) и невынашиванием беременности (в 40% наблюдений).

Стандартно принятое назначение КОК всем, особенно сексуально активным молодым женщинам со стрессозависимыми расстройствами менструального цикла, ни в коем случае не должно подменять лечение, направленное на нормализацию функций нервной системы в том объеме, в котором мы должны рассматривать долгосрочные подходы к нормализации и установлению менструального цикла у молодых женщин и профилактике связанной с ним патологии молочной железы [10, 18, 21].

Попытка отложить лечение и регуляцию менструальной функции в силу молодого возраста или до нормализации психоэмоционального статуса, а также отсутствие терапии НМЦ несет риски последующих репродуктивных расстройств.

При терапии НМЦ, особенно у молодых пациенток, необходимо учитывать, что:

- незрелость эндокринной системы ограничивает применение гормональной терапии;
- применение ГОК/КОК нежелательно у молодых пациенток ввиду особенностей полового поведения и распространенности ЗППП;
- при аменорее II, связанной с потерей массы тела, не рекомендуется гормональная терапия до восстановления оптимальной массы тела (рано начатая гормональная терапия значительно снижает шансы на выздоровление, т. к. создает у пациентки впечатление, что вызвать менструацию сравнительно легко, и вызывает ощущение незначительности патологических изменений в организме);

- большая часть НМЦ носит функциональный характер и возникает в результате действия стрессового фактора;
- олиго- или аменорея в 16-летнем возрасте часто свидетельствует о возможном гиперандрогенизме, а к 25–26 годам может стать одним из маркеров СПКЯ.

Терапевтические возможности экстракта *Vitex agnus-castus*

В современных научных публикациях, посвященных изучению роли центральных гормональных нарушений в развитии НМЦ и патологии молочной железы, особое внимание уделяется исследованиям, касающимся негормональных возможностей терапии НМЦ. Одним из перспективных направлений негормональной коррекции НМЦ и лечения доброкачественных заболеваний молочной железы является изучение эффективности применения экстракта *Vitex agnus-castus* [14, 19, 20], которое является патогенетически обоснованным. Проведенные исследования показывают, что экстракт *Vitex agnus-castus* содержит дитерпены, которые связываются с дофаминовыми рецепторами 2-го типа в гипофизе, что приводит к:

- снижению секреции пролактина;
- восстановлению нормального ритма менструаций;
- нормализации соотношения эстрадиол/прогестерон;
- уменьшению пролиферативной активности в ткани молочной железы.

Префемин (Amaha Ltd, Великобритания) – это стандартизированный экстракт прутняка Ze440 в уникально высокой дозировке 20 мг. Для производства препарата Префемин используется разновидность прутняка обыкновенного с максимальным содержанием флавоноида кастицина. Префемин – это лекарственный препарат для лечения нарушений менструального цикла и предменструального синдрома, включая масталгию/мастодию. Оценка терапевтической эффективности при применении различных дозировок Ze440 проведена R. Schellenberg и соавт. в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, результаты которого были опубликованы в 2012 г. На фоне терапии препаратом Префемин отмечается:

- нормализация длительности менструального цикла;
- снижение выраженности предменструального синдрома;
- улучшение психоэмоционального состояния пациенток;
- уменьшение болезненности и отечности молочных желез.

В исследовании показано, что схема лечения, применяемая в течение трех менструальных циклов, которая предусматривала назначение одноразовой суточной дозы экстракта прутняка 20 мг, продемонстрировала намного более значительное облегчение симптомов по сравнению с плацебо и низкой дозой экстракта прутняка (8 мг) [7, 12, 13].

Механизм действия Префемина основан на его дофаминергических свойствах, что обеспечивает нормализацию секреции пролактина [5, 6]. Особого внимания заслуживает тот факт, что эффективность препарата наиболее выражена у пациенток с латентной гиперпролактинемией (уровень пролактина более 350 мМЕ/л). При этом важным преимуществом является отсутствие серьезных побочных эффектов, что подтверждается многочисленными клиническими исследованиями. Масштабные клинические и обсервационные исследования (2000–2015 гг.) доказали безусловную безопасность и эффективность уникально высокой дозировки Префемина 20 мг

в сутки для уменьшения симптомов ПМС, снижения менструальной кровопотери при АМК благодаря дофаминергическому эффекту и дополнительному действию через опиоидные рецепторы. В контексте улучшения фертильности у возрастных женщин, по данным Eltbogen et al. (2015), очень важен факт наступления беременности на фоне приема препарата у 23% женщин, которые ставили перед собой эту цель. Что касается коррекции нарушений менструального цикла, общая эффективность (ремиссия или существенное облегчение) составила 79–85% [15, 19, 26].

Еще одним свойством Префемина является агонистическое действие на μ - и δ^2 -опиоидные рецепторы, что в свою очередь влияет на нормализацию соотношения гонадотропинов.

Участие мио-инозитола в нормализации менструального цикла

Недавние достижения в понимании механизмов и причин нарушений менструального цикла в сочетании с разработками в области вспомогательных репродуктивных технологий привели к идентификации до сих пор неизвестных молекул, участвующих в процессе полноценной овуляции и фертильности, а также сохранения репродуктивного потенциала, таких как мио-инозитол.

Мио-инозитол, природное соединение из группы витаминopodobных веществ, в последние годы привлекает все большее внимание специалистов как эффективный инструмент в коррекции различных эндокринных нарушений. Особый интерес представляет его применение при центральных гормональных нарушениях и патологии молочной железы. Мио-инозитол – это неотъемлемый компонент метаболизма человека. По крайней мере для 120 инозитол-фосфат-зависимых белков имеется достоверная информация об их специфическом участии в поддержании функционирования репродуктивной системы, развитии эмбриона, нейропротекции мозга плода, обеспечении активности сигнальных каскадов инсулина. Нарушения обмена мио-инозитола приводят к инсулинорезистентности, резистентности клеток к гонадотропин-рилизинг-гормону, фолликулостимулирующему и лютеинизирующему гормону, нарушениям овуляции, торможению вызревания ооцитов.

Согласно современным исследованиям мио-инозитол участвует в ключевых процессах гормональной регуляции: выступает как вторичный мессенджер в передаче гормональных сигналов, улучшает чувствительность тканей к инсулину, способствует нормализации секреции гонадотропинов, оказывает влияние на метаболизм половых гормонов.

Специфические воздействия мио-инозитола на репродуктивную функцию связаны с участием его производных в сигнальных каскадах белковых рецепторов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона, ГнРГ), ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ). При центральных гормональных нарушениях мио-инозитол демонстрирует следующие эффекты:

- восстановление регулярности менструального цикла;
- нормализация уровня пролактина в 65–75% случаев;
- восстановление овуляции в 70% случаев и повышение частоты наступления беременности;
- снижение проявлений метаболического синдрома.

В отношении патологии молочной железы мио-инозитол демонстрирует следующие эффекты:

- уменьшение масталгии у 70% пациенток;
- снижение выраженности фиброзно-кистозной мастопатии;
- улучшение структуры ткани молочной железы по данным инструментальных исследований.

По данным клинических исследований, оптимальные результаты терапии мио-инозитолом достигаются при комплексном подходе, а именно:

- регулярный прием в рекомендованных дозировках (3–4 г в сутки);
- длительность курса от 3 до 6 месяцев;
- сочетание с правильным образом жизни;
- контроль гормональных показателей в динамике.

Метаанализ клинических исследований [6] показывает, что использование мио-инозитола характеризуется высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью (более 90% пациентов), возможностью длительного применения, совместимостью с другими методами лечения. Ключевой механизм действия мио-инозитола подтвержден в нескольких клинических исследованиях с участием большого числа женщин.

Миофолик (Amaha Ltd, Великобритания) – это инновационный комплекс для улучшения репродуктивной функции женщины и нормализации баланса гормонов на всех этапах подготовки к беременности, а также для ее дальнейшего здорового течения. Миофолик содержит высокую терапевтическую дозировку мио-инозитола и активную форму фолиевой кислоты. В комплексе Миофолик компоненты работают в синергизме: комбинация мио-инозитола с метилфолатом, витамином В₁₂ и кальция лактатом. Применение комплекса Миофолик 2 саше в день восстанавливает нормальный обмен веществ в организме (снижает резистентность к инсулину и компенсаторную гиперинсулинемию), что приводит к восстановлению нормальных гормональных параметров и, в результате, к возобновлению овуляции в 70% случаев и возобновлению менструаций, т. е. нормализации менструального цикла.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральные гормональные нарушения являются ключевым звеном в развитии НМЦ и патологии молочной железы. Необходим комплексный и взвешенный подход специалистов при выборе терапевтической тактики ведения молодых женщин с нарушениями менструальной функции и овариальными расстройствами. Учитываться должны абсолютно все факторы: наследственные и генетические особенности, соматический фон пациентки и ее образ жизни, психоэмоциональный статус и репродуктивные перспективы и ожидания.

Необходимо понимать, что для современной молодежи актуально такое понятие, как отложенная фертильность, и что состояние центральной нервной системы имеет определяющую, а не вторичную роль в нормальном функционировании всех ступеней репродуктивной системы и организма в целом.

Применение препарата Префемин представляет собой патогенетически обоснованный метод коррекции данных патологических состояний. Эффективность и безопасность препарата, подтвержденная клиническими исследованиями, позволяет рекомендовать его как препарат выбора при лечении пациенток с НМЦ и патологией

молочной железы, ассоциированными с центральными гормональными нарушениями, стрессозависимыми состояниями и гиперпролактинемией.

Включение в комплексную терапию НМЦ инновационного комплекса Миофлик позволяет нормализовать цикл, снизить уровень андрогенов и инсулина, восстановить овуляцию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vysotskaya I., et al. The influence of increased prolactin levels on the development of hyperplastic processes in the mammary glands and the possibilities of their drug correction. *Endocrinology*. 2016;3(16):44–49.
2. Khadzhieva N., Voznesenskaya T., Burchakova M. Clinical, psychovegetative and hormonal features of stress-dependent menstrual disorders. *Medical alphabet*. 2019;1(1):27–31. Available at: [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-27-31](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-27-31) (in Russian)
3. Seidlova-Wuttke D., Wuttke W. The premenstrual syndrome, premenstrual mastodynia, fibrocystic mastopathy and infertility have often common roots: effects of extracts of chasteberry (*Vitex agnus castus*) as a solution. *Clin Phytosci*. 2017;3:6. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40816-016-0038-z>
4. Liu J., et al. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. *Phytomedicine*. 2004;11(1):18–23.
5. Eltbogen R., et al. *Vitex-agnus-castus*-Extrakt (Ze 440) zur Symptombehandlung bei Frauen mit menstruellen Zyklusstörungen. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*. 2015;9(2) (Ausgabe für Österreich):10–15.
6. Thomson R.L., Buckley J.D., Brinkworth G.D. Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Obes. Rev*. 2011;12:202–210.
7. Goud P.T., Goud A.P., Leybaert L. et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of InsP₃ (3) are blocked by a specific antibody to the type I receptor. *Mol. Hum. Reprod*. 2002;8(10):912–918.
8. Meier B., Berger D., Hoberg E. et al. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine*. 2000;7(5):373–381.
9. Baillargeon J.R. et al. *Gynecol. Endocrinol*. 2007;23:700–703.
10. Wuttke W., et al. The role of *Vitex agnus-castus* extract in gynecological endocrinology. *Forsch Komplementmed*. 2010;17(2):79–85.
11. Zeqiri A., Dermaku-Sopjani M., & Sopjani M. The mechanisms underlying the role of *Vitex agnus-castus* in mastalgia. *Bratislavské lekárske listy*. 2022;123(12):913–918.
12. Ovsyannikova T., Asriyan Ya., Arduš F. Possibilities of therapy of dys hormonal pathology of mammary glands in women with gynecological diseases. *RMJ*. 2008;16(16):1064–1067. (in Russian)
13. Kravets E., Slonimskaya E., Stolyarova V., Trynchenkova N. Thyroid gland pathology as one of the factors in the development of mastopathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2004;3(1):110–114. (in Russian)
14. Livshits A., Sediman D.S. Fertility issues in women with diabetes. *Womens Health (Lond. Engl)*. 2009;5:701–707.
15. Bertuccio P., Tavani A., Gallus S., Negri E., La Vecchia C. Menstrual and reproductive factors and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;134:67–72.
16. Hrabovszky E., Liposits Z. Afferent Neuronal Control of Type-I Gonadotropin Releasing Hormone Neurons in the Human. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:130–149.
17. Smith A.S., Lieberwirth C., Wang Z. Behavioral and physiological responses of female prairie voles (*Microtus ochrogaster*) to various stressful conditions. *Stress*. 2013;16(5):531–539.
18. Naumova E., Sandulescu T., Bochnig C., Khatib P.A., Lee W.K., Zimmer S., Arnold W.H. Dynamic changes in saliva after acute mental stress. *Sci Rep*. 2014;4:4884.
19. Widanarko B., Legg S., Devereux J., Stevenson M. The combined effect of physical, psychosocial/organisational and/or environmental risk factors on the presence of work-related musculoskeletal symptoms and its consequences. *Appl Ergon*. 2014. pii: S0003-6870(14)00105-7.
20. Sharma R., Biedenharn K.R., Fedor J.M., Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:66–81.
21. De Souza M.J., Toombs R.J., Scheidl J.L., et al. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbance in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod*. 2010;25(2):491–503.
22. Micklesfield L.K., Hugo J., Johnson C., Noakes T.D., Lambert E.V. Factors associated with menstrual dysfunction and self-reported bone stress injuries in female runners in the ultra- and half-marathons of the Two Oceans. *Br J Sports Med*. 2007;41(10):679–83.
23. Bazarganipour F., Ziaei S., Montazeri A., Foroozanfar F., Kazemnejad A., Faghizadeh S. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):141–150.
24. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364–79.
25. Avila-Varela D.S., Hidalgo-Lopez E., Dagnino P.C. et al. Whole-brain dynamics across the menstrual cycle: the role of hormonal fluctuations and age in healthy women. *npj Womens Health*. 2024;2:8. Available at: <https://doi.org/10.1038/s44294-024-00012-4>
26. Babichev V. Neuroendocrinology of the reproductive system (state of physiological studies and prospects for their use in clinical practice). *Problems of Endocrinology*. 1998;44(1):3–12. Available at: <https://doi.org/10.14341/probl19984413-12> (in Russian)