



НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА – ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ ВИТЕКСА СВЯЩЕННОГО ПРИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОМ СИНДРОМЕ

ВВЕДЕНИЕ

Предменструальный синдром (ПМС) – одно из самых распространенных гинекологических заболеваний, которое у 10–15% женщин протекает в тяжелой форме, часто с выраженным болевым синдромом. С тех пор как в 1931 г. Роберт Франк описал это патологическое состояние и указал на его связь с нарушением гормонального равновесия – снижением уровня прогестерона в крови и относительной или абсолютной гиперэстрогенией в лютеиновой фазе овариального цикла [13], ПМС остается предметом внимания гинекологов-эндокринологов и многочисленных дискуссий об его этиологии, патогенезе и выборе оптимальных методов лечения [1, 2, 4–6, 8, 9, 12].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Полиэтиологический и полипатогенетический характер данного синдрома, включенного в качестве нозологической единицы в Международную классификацию болезней 2010 г., не вызывает сомнений. Среди множества теорий патогенеза (гормональная, гормонально-метаболическая, пролактиновая, простагландиновая, гипоталамическая, альдостероновая, аллергическая и др.) наиболее вероятной на сегодняшний день является нейроэндокринная, которая рассматривает нарушения систе-

мы нейромедиаторов в центральной нервной системе (ЦНС) в качестве пускового механизма ПМС. Универсальная роль нейроэндокринной системы в регуляции физиологических функций организма предопределяет многообразие симптомов ПМС, включая вегето-сосудистые, нервно-психические и эндокринно-обменные расстройства. Она же является коммуникационным узлом, в котором пересекаются и взаимодействуют гормональные, нейромедиаторные, нейропептидные и цитокиновые факторы. Поэтому взаимное противопоставление различных теорий ПМС не оправдано и не приближает к решению проблемы рациональной терапии, так как наличие вертикальных и горизонтальных связей внутри нейроиммуноэндокринной системы вовлекает ее в патологический процесс полностью, независимо от того, в каком звене возникли нарушения.

Примером такого взаимодействия является связь между нейромедиаторами ЦНС, эстрогенами, альдостероном и пролактином. Роль пролактина в патогенезе ЦНС признается многими исследователями и подтверждается повышенным уровнем гормона у части больных. Гиперпролактинемия нарушает созревание фолликулов, равновесие между прогестероном и эстрогенами, вызывает недостаточность лютеиновой фазы овариального цикла (рис. 1).



А.Г. РЕЗНИКОВ

д. мед. н., профессор, акад. НАМНУ, член-корр. НАНУ, зав. отделом эндокринологии репродукции и адаптации Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины

Контакты:

Резников Александр Григорьевич
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»
04114, Киев, Вышгородская, 69
тел.: +38 (044) 431 03 25, 431 02 05

КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ

Гиперстимуляция лобулярно-альвеолярных структур молочных желез пролактином и вызываемые им отеки служат причиной периодической предменструальной (как правило, за неделю до менструации) мастодинии/масталгии. Наряду с альдостероном, пролактин является «ответственным» за гипергидратацию организма, то есть так называемое «водное отравление», характерное для ПМС (рис. 2).

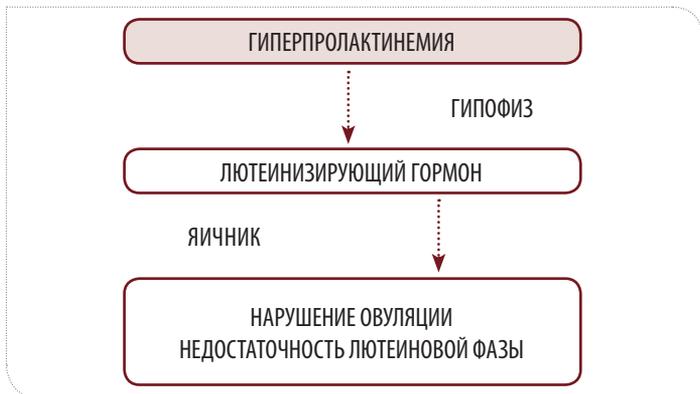


РИСУНОК 1.
ВЛИЯНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ НА ЦИКЛИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПМС*

* пунктирные стрелки - ингибция (ослабление) эффекта

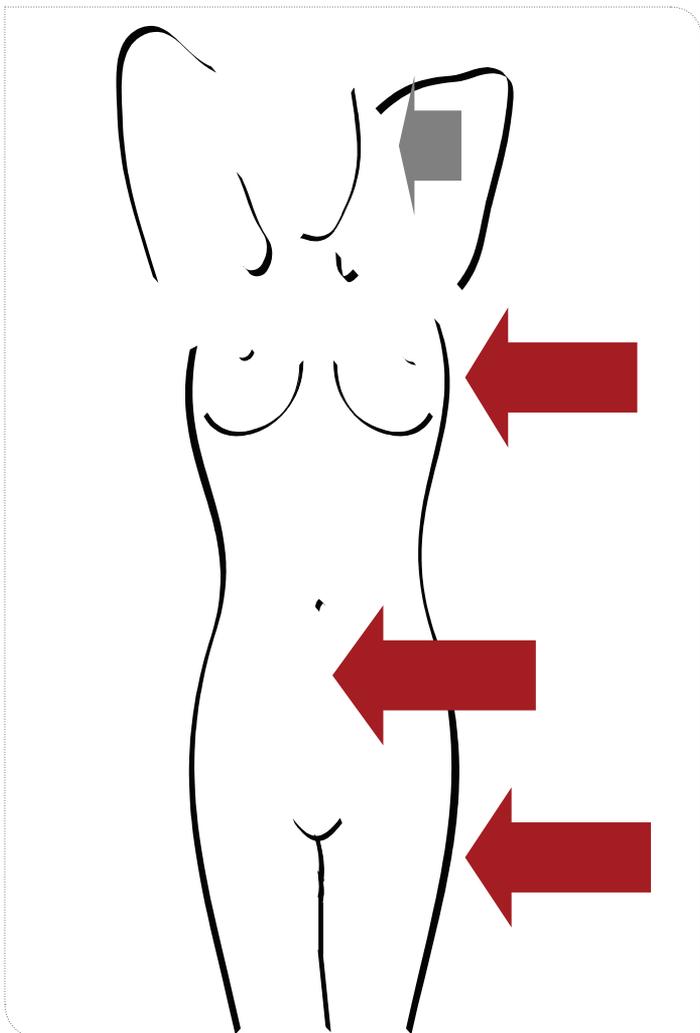


РИСУНОК 2.
ТИПИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОТЕКОВ ПРИ ПМС

Обладая способностью самостоятельно влиять на водно-солевой обмен путем задержки воды и ионов натрия в почечных канальцах, пролактин усиливает натрий-задерживающий эффект альдостерона и антидиуретическое действие вазопрессина, то есть является физиологическим синергистом этих гормонов.

Наиболее вероятной причиной нарушения секреции пролактина передней долей гипофиза (за исключением пролактиномы аденогипофиза) является расстройство гипоталамической регуляции. Полагают, что секреция этого гормона стимулируется гипотетическим гипоталамическим релизинг-фактором – пролактолиберином. Однако изолировать его и расшифровать химическую структуру до сих пор не удалось. Известно, что стимулировать секрецию пролактина способен другой релизинг-гормон – тиролиберин. Но главным регулятором секреции пролактина является дофамин, синтезируемый нейронами туберо-инфундибулярной дофаминергической системы, аксоны которых контактируют с сосудами первичной сосудистой сети портальной венозной системы гипофиза. С током крови дофамин достигает лактотропоцитов аденогипофиза и непосредственно подавляет выброс пролактина в системный кровоток. Таким образом, секреция пролактина находится под постоянным тоническим ингибиторным контролем, осуществляемым дофамином при участии D_2 -дофаминовых рецепторов, которые расположены в клеточной мембране лактотропоцитов гипофиза. Напротив, дефицит дофамина приводит к растормаживанию секреции пролактина. Это же наблюдается при дисбалансе дофамина с серотонином, норадреналином, опиоидами.

Одной из частых причин гиперпролактинемии является стресс, при котором возникают нейромедиаторные сдвиги в ЦНС. Хронический стресс признан в качестве одного из ведущих этиологических факторов ПМС. У многих женщин с ПМС отмечается аномально выраженное увеличение секреции пролактина в ответ на стресс даже умеренной силы. Дофаминовая недостаточность с сопутствующей гиперпролактинемией может развиваться и при дефиците магния, витамина B_6 и т. д.

Благодаря отрицательной обратной связи между уровнями дофамина и серотонина в ЦНС и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при дефиците этих нейромедиаторов усиливаются биосинтез и секреция альдостерона, который в дистальных канальцах почек вызывает ретенцию ионов натрия и, соответственно, воды.

Пролактиновая теория патогенеза ПМС не только не исключает участия эстрогенов, но и предполагает тесную связь между этими гормонами. Во-первых, хорошо известен стимулирующий эффект эстрогенов в отношении синтеза и секреции пролактина лактотропоцитами гипофиза. Во-вторых, гидратирующий эффект пролактина дополняется стимулирующим влиянием эстрогенов на синтез ангиотензина в печени и на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему в целом, что ведет к усилению синтеза и секреции альдостерона корой надпочечных желез и, следовательно, к реабсорбции ионов натрия и воды в дистальных канальцах нефронов.

В направлении «эстроген-пролактин» стимулирующий эффект реализуется по меньшей мере тремя путями. Первый состоит в снижении уровня дофамина в ЦНС путем стимуляции моноаминоксидазы типа В, которая инактивирует дофамин. Прямое измерение содержания дофамина в крови портальных сосудов гипофиза показало его уменьшение под влиянием эстрадиола [11].

Второй путь, по нашему мнению, реализуется посредством усиления синтеза нейропептида галанина в гипоталамусе и гипофизе. Известно, что под влиянием эстрогенов содержание галанина в гипофизе возрастает в сотни раз. Совместно с коллегами из Техасского университета (США) в экспериментах на самках крыс нами было показано стимулирующее влияние интрагипоталамического введения галанина на секрецию пролактина [3, 15]. Приоритетной особенностью этих исследований является то, что они проводились на ненаркотизированных, свободно передвигающихся животных. Это исключает влияние препаратов, стресса и других факторов на секрецию пролактина, которая очень чувствительна к подобным воздействиям. В дополнение к исследованиям *in vivo*, в опытах *in vitro* нами было обнаружено ингибирование дофамином продукции галанина в гипоталамусе и гипофизе самок крыс [17]. Таким образом, учитывая ослабление гипоталамической дофаминергической регуляции под влиянием эстрогенов, дофамин можно считать связующим звеном между эстрогенами и галанином. Нами высказано предположение, что вызываемое эстрогенами усиление секреции пролактина опосредуется галанином при участии дофамина [3].

Третий путь включает нейроэндокринную ось «гипоталамический тиролиберин – гипофизарный тиротропин – тироксин». Эстрогены индуцируют в печени синтез тироксинсвязывающего глобулина и повышают его уровень в крови, снижая содержание свободного, биологически активного тироксина. Вследствие этого по контуру отрицательной обратной связи в гипоталамусе может активироваться синтез тиролиберина с последующим усилением секреции пролактина. Предлагаемая схема иллюстрирует описанные механизмы нейроэндокринной регуляции секреции пролактина (рис. 3).

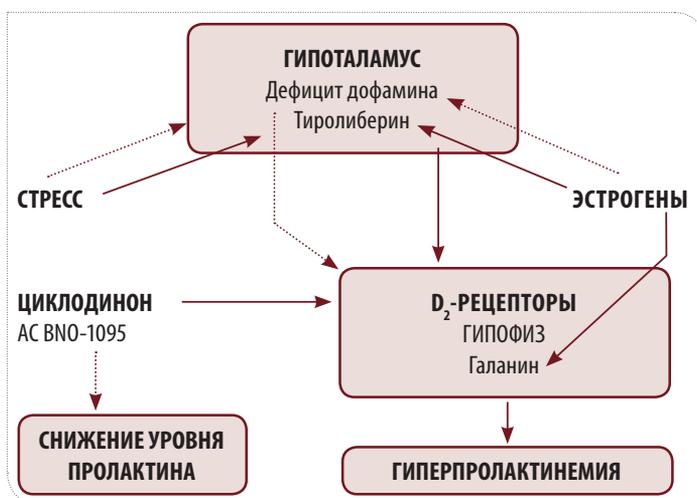


РИСУНОК 3. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ ПРИ ПМС И ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЦИКЛОДИНОНА (В ЛЕВОЙ ЧАСТИ РИСУНКА)*

* сплошные стрелки – стимуляция (усиление), пунктирные – ингибция (ослабление)

ЛЕЧЕНИЕ

Наличие дофаминовой недостаточности при ПМС, сопровождаемой гиперпролактинемией, оправдывает применение дофаминергических средств, например, бромокриптина и каберголина, в комплексной терапии. Прочные позиции занимает и фитотерапия, прежде всего, препаратами витекса священного. Фитопрепараты привлекают тем, что они часто лишены серьезных побочных эффектов, присущих синтетическим лекарственным средствам, и позволяют уменьшить «химическую» нагрузку на организм человека.

Витекс священный (*Vitex Agnus Castus*), известный также как прутняк обыкновенный или Авраамово дерево, содержит циклические дитерпены, взаимодействующие с D₂-рецепторами дофамина [19]. Их химическое строение, фармакодинамика, механизм действия и безопасность продемонстрированы в доклинических исследованиях. Тем не менее, недостатком фитотерапии является высокая вариабельность содержания дитерпенов в разных подвидах прутняка из дикой природы (в 1,5–4 раза). В связи с этим особые требования предъявляются к качеству экстрактов. Стандартизированный по содержанию дитерпенов (в основном, клерододиенолов), экстракт плодов витекса священного AC BNO-1095 является действующим началом препарата Циклодинон (Бионорика СЕ, Германия). Стандартизация и стабильное содержание дитерпенов обеспечивается за счет особой концепции фитониринга. Он подразумевает, во-первых, идентификацию в дикой природе экземпляра витекса священного с рекордным содержанием дитерпенов с последующей культивацией копий данного растения после размножения вегетативным путем и, во-вторых, применение специальных производственных методов, направленных на полное и щадящее извлечение дитерпенов из сырья. Экстракт AC BNO-1095 также входит в состав препарата Мастодинон (Бионорика СЕ, Германия). Эти лекарственные средства получили широкое распространение в комплексном лечении ПМС [2, 7, 10, 16, 17] и в настоящее время входят в официальные рекомендации по лечению мастопатии и ПМС. Они смягчают разнообразные симптомы ПМС, что подтверждено результатами многочисленных клинических наблюдений, которые в совокупности представляют собой убедительную доказательную базу эффективности и безопасности. Эффективность и безопасность экстракта AC BNO-1095 при нераковой патологии молочных желез продемонстрирована по меньшей мере в четырех двойных слепых плацебо контролируемых (в том числе в двух – при ПМС [14, 21]) и ряде открытых клинических исследований. На протяжении 27 лет, начиная с 1986 г., проведено несколько десятков локальных исследований при участии пациенток с ПМС, которые дали положительные результаты.

По данным исследований [19, 20], действующие вещества AC BNO-1095 в концентрации 20 мг/мл более чем вдвое уменьшают выделение пролактина в культуре лактотропцитов. Этот эффект нейтрализуется одновременным добавлением галоперидола в культуральную среду, как и при сочетании дофамина с галоперидолом, что указывает на избирательное дофаминергическое воздействие AC BNO-1095 на рецепторы D₂. В экспериментах с конкурентным связыванием лиганда рецепторов D₂ получены и прямые биохимические



При латентной гиперпролактинемии у женщин с ПМС препараты Циклодинон и Мастодинон ликвидируют предменструальную мастодинию/масталгию, статистически достоверно снижают уровень пролактина

мические доказательства данного механизма действия АС ВНО-1095 [19]. Подтверждением дофаминергической активности АС ВНО-1095 является увеличение образования в гипофизе циклического аденозинмонофосфата, который известен как вторичный мессенджер активации катехоламиновых рецепторов.

При латентной гиперпролактинемии у женщин с ПМС, которая наблюдается у каждой третьей пациентки, в особенности ночью и под влиянием стресса, Циклодинон и Мастодинон ликвидируют предменструальную мастодинию/масталгию, статистически достоверно снижают уровень пролактина. Благодаря этому может увеличиваться продукция прогестерона в лютеиновую фазу цикла, нормализуется менструальный цикл.

Кроме того, важно отметить, что стимулирующее влияние эстрогенов на протоки молочных желез происходит в результате их взаимодействия с клеточными рецепторами эстрогенов типа α . Интересно, что кроме дофаминергической активности, у действующих субстанций АС ВНО-1095 (апигенин) обнаружена способность связываться с рецепторами эстрогенов

типа β [19], которые проявляют антагонизм по отношению к рецепторам эстрогенов типа α . Вероятно, в этом заключается один из механизмов терапевтического действия экстракта витекса священного при мастодинии, дополняющий его влияние на секрецию пролактина и противодействующий прямому стимулирующему влиянию эстрогенов на молочные железы. Данный дополнительный механизм действия препаратов АС ВНО-1095 также получил убедительное подтверждение в научных исследованиях *in vitro* (вытеснение радиоактивно меченого эстрадиола из связи с рецепторами эстрогенов типа β) и *in vivo* (торможение потери костной массы у овариоэктомизированных животных).

ВЫВОДЫ

Таким образом, применение специального экстракта АС ВНО-1095 плодов витекса священного в составе препаратов Циклодинон и Мастодинон следует признать патогенетически целесообразным в качестве средства таргетной терапии ПМС.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вдовиченко, Ю.П.

Роль різних гормонів у патогенезі передменструального синдрому / Ю.П. Вдовиченко, Л.В. Пахаренко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2011. — № 4. — С. 216–218.
Vdovichenko, Y.P., Pakhareno, L.V.

"The role of various hormones in the pathogenesis of premenstrual syndrome." *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 4(2011): 216–218.

2. Пересада, О.А.

Предменструальный синдром: патогенез, клинические проявления, лечение / О.А. Пересада // Медицинские новости. — 2010. — № 8. — С. 15–18.
Peresada, O.A.

"Premenstrual syndrome: pathogenesis, clinical manifestations, treatment." *Medical News*, 8(2010): 15–18.

3. Резников, А.Г.

Исследование пульсовой секреции гонадотропинов и пролактина и реакции на люлиберин у самок крыс при введении галанина в III желудочек мозга / А.Г. Резников, С.М. МакКэнн, В. Реттори // Проблемы эндокринологии. — 1993. — № 4. — С. 40–42.
Reznikov, A.G., McCann, S.M., Rettori, V.

"Study of pulse gonadotropin secretion of prolactin and response to luteinizing hormone releasing hormone in female rats after administer galanin in the III ventricle." *Endocrinology Problems*, 4(1993): 40–42.

4. Серов, В.Н., Прилепская, В.Н., Овсянникова, Т.В.

Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕДпресс-информ. — 2004. — 528 с.
Sеров, V.N., Prylepskaia, V.N., Ovsyannikova, T.V.
Gynecological endocrinology. M. MEDpress-inform (2004): 528 p.

5. Сметник, В.П., Тумилович, В.Г.

Неоперативная гинекология: руководство для врачей. — М.: МИА. — 1998. — 592 с.
Smetnik, V.P., Tumilovich, V.G.
Non-immediate gynecology: guidelines for physicians. M. MIA (1998): 592 p.

6. Татарчук, Т.Ф.

Современный взгляд на лечение синдрома предменструального напряжения (ПМС) / Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская // Здоровье Украины. — 2004. — № 91.
Tatarchuk, T.F., Ventskovskaia, I.B.

"The modern view on the treatment of premenstrual tension syndrome (PMS)." *Health of Ukraine*, 91(2004).

7. Татарчук, Т.Ф.

Предменструальный синдром – междисциплинарная проблема / Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, Т.В. Шевчук // Мистецтво лікування. — 2004. — № 4 (010). — С. 36–43.

Tatarchuk, T.F., Ventskovskaia, I.B., Shevchuk, T.V.

"Premenstrual syndrome is an interdisciplinary problem." *Art of Treatment*, 4(010) (2004): 36–43.

8. Татарчук, Т.Ф., Сольский, Я.П.

Эндокринная гинекология. — К.: Заповит. — 2003. — 300 с.
Tatarchuk, T.F., Solskiy, Y.P.

Endocrine gynecology. K. Zapovit (2003): 300 p.

9. Татарчук, Т.Ф.

Новые направления в лечении синдрома предменструального напряжения / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина // Здоровье женщины. — 2009. — № 3. — С. 47–49.
Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V.

"New directions in the treatment of premenstrual tension syndrome." *Women's Health*, 3(2009): 47–49.

10. Тихомиров, А.Л.

Купирование мастодинии при гормональном лечении пациенток с миомой матки / А.Л. Тихомиров, А.А. Леденкова // Репродуктивная эндокринология. — 2014. — № 5(19). — С. 86–90.
Tikhomirov, A.L., Ledenkova, A.A.

"Relief of mastodynia at hormonal treatment of patients with uterine myoma." *Reproductive Endocrinology*, 5(19) (2014): 86–90.

11. Cramer, O.M., Parker, C.R. Jr., Porter J.C.

"Estrogen inhibition of dopamine release into hypophysial portal blood." *Endocrinology*, 104(1979): 419–422.

12. Dickerson, L.M., Mazyck, P.J., Hunter, M.H.

"Premenstrual Syndrome." *Am Fam Physician*, 67(2003): 1743–1752.

13. Frank, R.T.

"The hormonal causes of premenstrual tension." *Arch Neurol Psychiatry*, 26(1931): 1052–1057.

14. Halaska, M., Beles, P., Gorkow, C., Sieder, C.

"Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study." *Breast*, 8(1999): 175–181.

15. McCann, S.M., Reznikov, A.G., Aguila, M.C., et al.

"Role of galanin in control of hypothalamic pituitary function." *Wenner-Gren Symposium* (T.Hokfelt, T.Bartfai, eds.). Stockholm. The MacMillan Press Ltd (1991): 307–319.

16. Raus, K.

"Daten sprechen für den Einsatz von Vitex agnus castus." *NaturaMed*, 3(2008): 14–15.

17. Rettori, V., Gutkovska, J., Reznikov, A.G.

"Inhibition of galanin (GAL) release from hypothalamus and pituitary of female rats with dopamine (DA)." 73rd Annual Endocrine Society Meeting Abstracts, Washington DC, June 19-22, 1991. Washington (1991).

18. Van Die, M.D., Burger, H.G., Teede, H.J., Bone, K.M.

"Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials." *Planta Med*, 79(2013): 562–575.

19. Вуттке, В.

Витекс священный (Vitex Agnus-Castus). Фармакологія і клінічні показання / В. Вуттке, Г.Й.В. Кристоффель, Б. Шпенглер, Д. Зейдлова-Вуттке // З турботою про жінку. — 2014. — № 7(55). — С. 14–18.

Wuttke, W., Christoffel, H.J.V., Spengler, B., Seidlova-Wuttke, D.

"Vitex Agnus-Castus. Pharmacology and clinical indications." *Taking care of a woman*, 7(55) (2014): 14–18.

20. Wuttke, W., Seidlova-Wuttke, D., Jarry, H., Artymuk, N.

"Der Stellenwert des Monchspeerfens (Vitex agnus-castus)." *Zeitschrift fur Phytotherapie*, 31(2010): 294–298.

21. Wuttke, W., Splitt, G., Gorkow, C., et al.

"Brustschmerzen mit einem Agnus castus-haltigen arzneimittel. Ergebnisse einer randomisierter, placebokontrollierten doppelblindstudie." *Geb Fra*, 57(1997): 569–574. 

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА – ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ ВИТЕКСА СВЯЩЕННОГО ПРИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОМ СИНДРОМЕ

А.Г. Резников, д. мед. н., профессор, акад. НАМНУ, член-корр. НАНУ, зав. отделом эндокринологии репродукции и адаптации Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины

В статье обсуждаются нейроэндокринные механизмы формирования латентной гиперпролактинемии при предменструальном синдроме (ПМС) и некоторые аспекты ее влияния на водно-минеральный обмен и циклическую деятельность яичников. Автором предложена концепция взаимодействия нейромедиаторов и регуляторных пептидов в нейроэндокринной регуляции секреции пролактина при ПМС с акцентом на роль туберо-инфундибулярной дофаминергической системы гипоталамуса и галанина. Согласно этой концепции, гипоталамический дофамин является коммуникационным звеном, влияющим на секрецию пролактина в условиях стресса и действия эстрогенов. С учетом современных данных, применение препаратов Циклодинон и Мастодион, которые содержат специальный экстракт плодов витекса священного с доказанной дофаминергической активностью, для лечения ПМС при наличии латентной гиперпролактинемии патогенетически целесообразно и безопасно.

Ключевые слова: предменструальный синдром, нейроэндокринная система, пролактин, *Agnus Castus*, Циклодинон, Мастодион.

НЕЙРОЕНДОКРИННА СИСТЕМА – ТЕРАПЕВТИЧНА МІШЕНЬ ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ ВИТЕКСУ СВЯЩЕННОГО ПРИ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОМУ СИНДРОМУ

О.Г. Резников, д. мед. н., професор, акад. НАМНУ, член-корр. НАНУ, зав. відділом ендокринології репродукції та адаптації Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

У статті обговорюються нейроендокринні механізми формування латентної гіперпролактинемії при передменструальному синдромі (ПМС) та деякі аспекти її впливу на водно-мінеральний обмін і циклічну діяльність яєчників. Автором запропоновано концепцію взаємодії нейромедіаторів і регуляторних пептидів у нейроендокринній регуляції секреції пролактину при ПМС з наголосом на роль туберо-інфундибулярної дофамінергічної системи гіпоталамуса і галаніну. Згідно з цією концепцією, гіпоталамічний дофамін є комунікаційною ланкою, що впливає на секрецію пролактину за умов стресу і дії естрогенів. З огляду на сучасні дані, застосування препаратів Циклодинон і Мастодион, які містять спеціальний екстракт плодів витексу священного з доведеною дофамінергічною активністю, для лікування ПМС за наявності латентної гіперпролактинемії є патогенетично доцільним і безпечним.

Ключові слова: передменструальний синдром, нейроендокринна система, пролактин, *Agnus Castus*, Циклодинон, Мастодион.

NEUROENDOCRINE SYSTEM AS THERAPEUTIC TARGET OF VITEX AGNUS CASTUS FRUIT EXTRACT FOR PREMENSTRUAL SYNDROME

A.G. Reznikov, MD, professor, academician of the NAMS of Ukraine, corresponding member of NAS of Ukraine, chief of the Endocrinology of Reproduction and Adaptation Department, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS Ukraine

The article regards to neuroendocrine mechanisms of development of latent hyperprolactinemia in the patients with premenstrual syndrome (PMS) and to some aspects of its impact on water-salt metabolism and ovarian cyclicality. The author has proposed the concept of interrelation between neurotransmitters and regulatory peptides in neuroendocrine control of prolactin secretion in PMS patients with a special reference to the role of hypothalamic tubero-infundibular dopaminergic system and galanin. According to this concept, hypothalamic dopamine is communicative link between stress- and estrogen-induced prolactin secretions. Given the current knowledge on the PMS pathogenesis, usage of Cyclodynon and Mastodynon which contain a special Vitex Agnus Castus fruit extract with proved dopaminergic activity for treatment of PMS accompanied by latent hyperprolactinemia is reasonable and save. .

Keywords: premenstrual syndrome, neuroendocrine system, prolactin, *Agnus Castus*, Cyclodynon, Mastodynon.