

Перспективы применения селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена в нейроэндокринологии

Быканова Н.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. В обзоре литературы представлены сведения о применении тамоксифена при различных патологиях головного мозга, механизмах нейропротективного действия селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. Рассмотрены вопросы применения тамоксифена при аденомах гипофиза, в частности, пролактиномах, его влияния на репродуктивную функцию женщин, риск развития осложнений беременности, пороков развития у плода, если у женщины наступила беременность во время приема препарата, а также основания для прекращения терапии тамоксифеном до беременности. *Ключевые слова:* тамоксифен, беременность, нервная система, аденома гипофиза, ановуляция.

Prospects for the use of selective estrogen receptor modulator tamoxifen

Bykanova N.S., Pigarova E.A., Dzeranova L.K.

Resume. The review presents a contemporary data concerning the use of tamoxifen in wide range of pathological conditions: central nervous system diseases and mechanisms of neuroprotective action of estrogen receptors, pituitary tumors with the accent on the treatment of prolactinomas, infertility treatment. We also discuss the risks of tamoxifen treatment for pregnancy induction in women including complications of pregnancy, fetus malformations. *Keywords:* tamoxifen, pregnancy, nervous system, pituitary adenoma, anovulation.

Введение

Тамоксифен относится к селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов (СМЭР), его действие основано на способности блокировать эстрогеновые рецепторы (ЭР). Тамоксифен, а также некоторые его метаболиты конкурируют с эстрадиолом за места связывания с цитоплазматическими рецепторами эстрогена в тканях молочной железы, матки, влагалища, передней доли гипофиза и опухолях с высоким содержанием рецепторов к эстрогенам. В противоположность комплексу эстроген–рецептор, комплекс рецептор–тамоксифен не стимулирует синтез ДНК в ядре, а угнетает деление клетки, что приводит к регрессии опухолевых клеток и в конечном итоге их гибели. Тамоксифен применяется для лечения рака молочной железы и является одним из наиболее широко используемых в клинической практике и успешных противоопухолевых препаратов. Рак молочной железы – одно из самых распространенных злокачественных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста, 10% женщин, больных раком молочной железы, моложе 40 лет и 20% – моложе 50 лет. Большинство благоприятных исходов рака молочной железы за последние 10 лет обусловлено именно терапией тамоксифеном [1].

Уникальный механизм действия тамоксифена лег в основу изучения и применения его при различных патологических состояниях помимо рака молочной железы.

Применение тамоксифена при патологии нервной системы

В литературе имеется большое количество сообщений о применении тамоксифена при заболеваниях нервной системы [3, 5, 6, 32, 40]. Его нейропротективный эффект был оценен на разных экспериментальных моделях нервной дисфункции: травма центральной нервной системы (ЦНС) и периферических нервов, инсульт, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, когнитивные и аффективные расстройства. Эти эксперименты показали, что тамоксифен может уменьшать нервное повреждение, вызванное разными видами неврогенной травмы. Исследования на человеке, достаточно ограниченные в этой области, свидетельствуют, что тамоксифен может положительно влиять на настроение и когнитивные функции [6, 39].

Тамоксифен обладает защитным действием при травме спинного мозга. Показано, что применение тамоксифена в течение 30 минут после травмы спинного мозга снижает проницаемость гематоэнцефалического барьера для крови, отек и активацию клеток микроглии, таким образом уменьшая повреждение нервов и улучшая функциональное двигательное восстановление [42]. Продемонстрирован потенциальный терапевтический эффект тамоксифена при рассеянном склерозе, так как он снижает активность воспалительного процесса в ЦНС и степень демиелинизации нервных волокон у мышей с экспериментально вызванным аутоиммунным энцефаломиелитом [3].

Тамоксифен предотвращает потерю дофаминергической функции нигростриарной системы на модели мышей с применением метамфетамина [5]. СМЭР, оказывая эстрогеноподобное действие на дофаминовые рецепторы, в экспериментальных моделях на животных при болезни Паркинсона защищают дофаминергические нейроны [33].

Данные некоторых исследований, проведенных на людях, показывают, что при применении этого препарата возможно уменьшение риска развития болезни Альцгеймера, что может быть связано с предохранением тамоксифеном нейронов от амилоидной токсичности [6].

Несмотря на нейропротективное действие тамоксифена при разных формах поражения головного мозга, неясно, имеет ли он какие-то преимущества для сферы познания человека. Действительно, некоторые авторы предполагают повышенный риск развития когнитивных нарушений у женщин, получающих тамоксифен по поводу лечения рака молочной железы [38], которые проявляются ухудшением визуальной памяти, быстрой речи и пр., однако другие ученые не выявили значительного влияния тамоксифена на сферу познания [15].

Некоторые исследователи продемонстрировали потенциальный терапевтический эффект тамоксифена при лечении аффективных расстройств, выявив снижение амфетамин-индуцированных маниакальных поведенческих нарушений у крыс [16], а также улучшение состояния при острых маниакальных эпизодах у женщин с биполярными расстройствами на фоне применения препарата [47].

Молекулярные механизмы, вовлеченные в нейропротективный эффект СМЭР, различны, и могут быть не связаны с влиянием на активность ЭР.

Например, эффективность тамоксифена при лечении обострения маниакальных расстройств может зависеть от его эстроген-независимого ингибирующего влияния на протеинкиназу-С [47]. Другие нейропротективные механизмы СМЭР опосредованы действием на ЭР [48]. Нейропротективное действие СМЭР может активировать различные киназы, такие как митоген-активированная протеинкиназа, фосфотидилинозитол-3-киназа, а также фосфорилирование или блокирование ядерных факторов [26]. Через эти механизмы СМЭР контролируют синаптическую передачу и экспрессию молекул, участвующих в регуляции клеточной гибели, оксидативного стресса и воспаления.

Таким образом, можно выделить 5 наиболее важных взаимосвязанных механизмов действия СМЭР в нервной системе [26], посредством которых осуществляется их нейропротективное действие:

- изменение синаптического транспорта;
- регуляция оксидантного стресса;
- регуляция цитотоксического повреждения;
- регуляция программы апоптоза;
- контроль воспаления.

Применение тамоксифена при аденомах гипофиза

Аденомы гипофиза составляют 10–15% от всех первичных внутричерепных новообразований [32] и могут

быть классифицированы на гормонально-активные и гормонально-неактивные. Среди гормонально-активных опухолей гипофиза пролактиномы наиболее распространены, составляя 40% от всех образований гипофиза [12, 18]. Пролактиномы, как правило, доброкачественные и редко трансформируются в злокачественные. Терапия агонистами дофаминовых рецепторов в качестве монотерапии в большинстве случаев позволяет добиться нормализации уровня пролактина в сыворотке крови, уменьшения размеров опухоли и устранения гиперпролактинемических нарушений, включающих гипогонадизм, лакторею и бесплодие.

Примерно у 10% пациентов с пролактиномами не удается добиться нормализации уровня пролактина в сыворотке крови на фоне лечения агонистами дофамина, что свидетельствует о резистентности к данной группе препаратов. У ряда пациентов при снижении уровня пролактина в сыворотке крови не отмечается уменьшения размеров аденомы [30].

Попытки применения СМЭР для лечения аденом гипофиза обусловлены наличием в ткани аденом ЭР. Причем наличие ЭР в опухоли прямо коррелирует с ее секреторной активностью. Наиболее часто ЭР встречаются в пролактиномах и гонадотропиномах [8, 28].

В исследовании Kaptain G.J. и соавт. в 1999 г. у 21 из 29 женщин с пролактиномами было выявлено наличие ЭР (72%), независимо от пола, возраста, менструальной функции, размера и инвазивности опухоли, чувствительности к лечению агонистами дофамина, дооперационного уровня пролактина крови. При этом количество ЭР было значительно снижено в рецидивирующих аденомах [23].

Кроме того, известно, что в тканях опухолей гипофиза выявлены различия в экспрессии подвидов ЭР — α и β . При исследовании экспрессии мРНК эстрогеновых рецепторов Shupnik M.A. и соавт. в 1998 г. установили, что экспрессия ЭР- α у людей чаще выявляется в пролактиномах, большинстве гонадотропином, неактивных аденомах гипофиза, но не в соматотропиномах [40]. Это согласуется с результатами других авторов, использовавших методы обратной транскрипции полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, защиту от нуклеаз, иммуногистохимический метод, которые также продемонстрировали преимущественную экспрессию ЭР- α в клетках лактотрофов [9, 17, 36, 46].

Manoranjan B. и соавт. в 2010 г. при проведении иммуногистохимического исследования послеоперационных биоптатов 75 пациентов с аденомами гипофиза выявили одинаковую ядерную экспрессию обоих подтипов эстрогеновых рецепторов (α и β) в пролактиномах, гонадотропиномах, соматотропиномах и неактивных аденомах гипофиза. Значительное преобладание повышенной экспрессии ER α наблюдалось в макроаденомах по сравнению с микроаденомами и в неинвазивных аденомах по сравнению с инвазивными опухолями [28].

Еще в 80-х годах XX века предпринимались попытки назначения СМЭР пациентам с аденомами гипофиза. В 1980 г. Lamberts S.W. и соавт. описали опыт применения тамоксифена у пациентки с аденомой гипофиза предположительно со смешанной секрецией соматотропного гормона (СТГ) и пролактина, а также высоким

уровнем 17-β-эстрадиола в крови. Пациентка получала бромкриптин в дозе 5 мг в сутки, на фоне чего отмечалась нормализация уровня ПРЛ и СТГ в крови. Через 3 года лечения, несмотря на увеличение дозы бромкриптина, прогрессировало повышение уровней ПРЛ и СТГ крови, сопровождающееся возобновлением клинической картины заболевания. Добавление к терапии бромкриптином тамоксифена в дозе 20 мг в сутки в течение 3 месяцев привело вновь к уменьшению клинических проявлений заболевания и нормализации уровней ПРЛ и СТГ в сыворотке крови [25].

В 1987 г. Yamashita M. и соавт. описали клинический случай 50-летнего мужчины с гиперпролактинемией, гипопитуитаризмом и зрительными нарушениями, у которого, по данным КТ головного мозга, была выявлена макроаденома гипофиза, распространяющаяся супра-, параселлярно, прораставшая в придаточные пазухи носа и крылонебную ямку слева. Так как на фоне лечения бромкриптином оставался повышенный уровень пролактина крови и не было отмечено уменьшения размеров аденомы гипофиза, к терапии был добавлен тамоксифен. На фоне комбинации бромкриптина и тамоксифена была достигнута нормализация уровня пролактина крови и уменьшение размеров аденомы. Лечение тамоксифеном было прекращено внезапно во время аортокоронарного шунтирования и на период после оперативного лечения по поводу стенокардии, что привело к повышению уровня пролактина крови, увеличению размеров аденомы гипофиза и ухудшению зрительных нарушений [45].

Наиболее крупное из всех исследований проведено немецкими клиницистами Völker W. и соавт. в 1982 г., которые показали хороший аддитивный эффект тамоксифена (10–20 мг в сутки) при лечении бромкриптином (2,5–10 мг в сутки) у 6 из 10 пациенток с пролактиномами. У чувствительных пациенток наблюдалось удовлетворительное снижение уровня ПРЛ крови, исчезновение аменореи и лактореи, у одной из пациенток наступила беременность на фоне такого комбинированного лечения. У четырех из 10 женщин лечение не было эффективным и при этом не зависело от объема опухоли или клинических/биохимических особенностей течения заболевания [44].

Всего по данным литературы описано лишь 26 случаев применения тамоксифена при пролактиномах. Работа Völker W. и соавт. 1982 г. на сегодняшний день —

единственное исследование, позволяющее судить о частоте положительного эффекта использования тамоксифена у данной группы пациентов. Остальные публикации представляют собой описание отдельных или нескольких клинических случаев исключительно положительного влияния препарата, что, скорее всего, подвержено достаточно распространенной ошибке — преимущественной публикации результатов успешного лечения. И все же даже в исследовании Völker W. и соавт. эффективность тамоксифена отмечена у 60% больных, что еще раз демонстрирует перспективность применения препарата в комбинации с агонистами дофамина для лечения резистентных ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза.

Тамоксифен и беременность

Исходно в 60-х годах XX века тамоксифен разрабатывался как контрацептивный препарат. В исследованиях на животных тамоксифен оказывал свой контрацептивный эффект путем предотвращения имплантации бластоцисты в стенку матки [38].

Исследования тамоксифена на людях в целях прерывания беременности на ранних сроках не являются доказательными. В пилотном исследовании из 100 женщин, желающих прервать беременность на раннем сроке, у 92 был выполнен медикаментозный аборт после приема 20 мг тамоксифена в течение 4 дней [31]. В последующем исследовании у 88 пациенток аборт был выполнен только в сочетании с мизопростолом. Дальнейшее двойное слепое рандомизированное исследование не показало значимого abortивного эффекта тамоксифена по сравнению с монотерапией мизопростолом [22]. Для экстренной контрацепции тамоксифен в комбинации с мифепристоном также не показал себя более эффективным, чем мифепристон в виде монотерапии [10].

Вопреки ранее проведенным исследованиям тамоксифена в сфере контрацепции, была выявлена его способность стимулировать овуляцию. В 12 исследованиях разных авторов 354 женщины с ановуляторным бесплодием принимали тамоксифен в дозе 5–80 мг в сутки в течение 4–7 дней в первую фазу менструального цикла, начиная с 2–5 дня. По результатам наблюдений наступило 105 беременностей, родился 61 ребенок, 14 беременностей закончились самопроизвольным прерыванием, частота их не превышала популяционную (табл. 1). Исходы остальных беременностей

Таблица 1

	Дозы тамоксифена	Число женщин, принимающих тамоксифен	Число беременностей	Число родившихся живых детей	Самопроизвольные аборты
Klopper и Hall	20 мг – 2–5 д.м.ц.	20	3	1	
Williamson и Ellis	20–80 мг – 2–5 д.м.ц.	32	18	11	2
Ruiz-Velasco и соавт.	40–60 мг – 2–5 д.м.ц.	40	15		5
Gerhard and Runnebaum	20 мг – 2–6 д.м.ц.	31	3		1
Fukushima и соавт.	10 мг – 3–7 д.м.ц.	17	6	6	0
Weseley и Melnick	10 мг – 5–9 д.м.ц.	17	1	1	
Borenstein и соавт.	20 мг – 3–7 д.м.ц.	43	14	7	2
Suginami и соавт.	20 мг + кломифен – 5–9 д.м.ц.	47	3	3	
Wu CH	5–30 мг – 3–7 д.м.ц.	65	32	29	3
Boostanfar и соавт.	20 мг – 5–9 д.м.ц.	48	10	3	1

неизвестны [2]. В последнее время тамоксифен также был использован для стимуляции яичников у женщин с раком молочной железы, в результате чего производится большее количество яйцеклеток, чем в группе женщин, прошедших естественный цикл экстракорпорального оплодотворения [35].

Тамоксифен хорошо изучен для профилактики рака молочной железы у женщин с повышенным риском его развития. Большая часть женщин, у которых рак молочной железы развился в молодом возрасте, получают как тамоксифен, так и адъювантную химиотерапию. Химиотерапия улучшает прогноз заболевания у молодых женщин с раком молочной железы, в том числе у пациенток без метастазов в лимфатические узлы. Но химиотерапия неблагоприятно влияет на фертильность, так как вызывает аменорею, раннее наступление менопаузы и нарушение репродуктивной функции даже при нормальном менструальном цикле. Естественная менопауза обычно наступает на 4-й и 5-й декадах жизни, но после химиотерапии средний возраст наступления менопаузы снижается до 38 лет [4].

В настоящее время считается, что тамоксифен противопоказан при беременности и рекомендуется использование негормональных методов контрацепции во время его приема, а также в течение 2 месяцев после отмены, что связано с длительным полураспадом тамоксифена и одного из его метаболитов [7, 29, 37].

Около 10% случаев рака молочной железы диагностируется в возрасте до 40 лет, когда женщины могут планировать беременность. В большей части случаев рак молочной железы диагностируют на ранних стадиях заболевания (I и II стадии), выживаемость при которых высокая (5-летняя выживаемость колеблется от 97% до 79% соответственно) [27].

При применении тамоксифена в качестве адъювантной терапии рака молочной железы в течение установленного 5-летнего срока предшествующая химиотерапия, рекомендации по контрацепции на этот период времени и естественное возрастное снижение фертильности могут уменьшить шансы женщины когда-либо иметь беременность.

Озабоченность приемом тамоксифена во время беременности основывается на данных исследований на животных, которые показали учащение случаев аномалий развития генитального тракта у плодов женского пола и неправильное окостенение ребер у крысят («странные ребра», синдром «волнистых ребер») [14, 19, 43].

В крупных исследованиях применения тамоксифена при раке молочной железы беременность или желание ее иметь, как правило, являлись критериями исключения, также не сообщалось о числе женщин, которые все же были беременны во время этих исследований [20].

В литературе сообщается о шести случаях использования тамоксифена во время беременности [13, 21,

24, 34, 41]. В этих 6 сообщениях женщины получали тамоксифен на момент зачатия и в течение первого триместра беременности или дольше, 4 женщины выносили здоровых детей. В одном случае ребенок родился с аномалией развития половых путей, что, вероятно, может быть связано с приемом тамоксифена [41]. В другом случае плод подвергался другим потенциально токсичным воздействиям (кокаин, марихуана и скintiграфия костей), и ребенок родился с врожденными черепно-мозговыми дефектами [13].

В одной из работ по безопасности тамоксифена собрана информация о 50 беременностях, ассоциированных с приемом препарата при лечении рака молочной железы. Из них 8 были прерваны, в исходе 19 родились здоровые дети, но 10 детей родились с внутриутробными или неонатальными пороками развития (у 2 врожденные черепно-лицевые дефекты) и 13 исходов беременности не известны [13].

Подобные данные не позволяют судить об истинном влиянии тамоксифена на течение беременности и здоровье плода, поскольку не учитывают предшествующее применение химиотерапии.

Наиболее интересно в данном контексте наблюдение 85 женщин, у которых наступила беременность во время приема тамоксифена в качестве профилактического средства в связи с повышенным риском рака молочной железы, где ни в одном случае не зарегистрировано пороков развития плода [11].

Сообщения в литературе о рождении здоровых детей после воздействия тамоксифена во время беременности немногочисленны, несмотря на значительное число беременностей. Это может быть связано с тем, что нормальный исход беременности после применения тамоксифена может привлекать меньше внимания, чем редкие аномалии развития.

Заключение

Таким образом, тамоксифен является основным препаратом гормональной терапии рака молочной железы, оказывает нейропротекторное действие при различных повреждениях нервной системы и нейродегенеративных заболеваниях. Селективность его действия на эстрогеновые рецепторы с различным профилем агонистического/антагонистического действия в эстроген-зависимых тканях организма обуславливает перспективы применения его в качестве адъювантной терапии также для лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза и связанного с ними ановуляторного бесплодия. До настоящего времени остаются не совсем ясными вопросы безопасности тамоксифена при индукции овуляции и беременности, что требует проведения дальнейших наблюдательных исследований в этой области.

Литература

1. Adami HO, Malker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 559–63.
2. Barthelmes L, CA Gateley. Tamoxifen and pregnancy. *The Breast* 2004; 13(6): 446–51.
3. Bebo BF, Dehghani B, Foster S, Kurniawan A, Lopez FJ & Sherman LS Treatment with selective estrogen receptor modulators regulates myelin specific T-cells and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia* 2009; 57: 777–90.

4. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1718–29.
5. Bourque M, Liu B, Dluzen DE & Di Paolo T. Tamoxifen protects male mice nigrostriatal dopamine against methamphetamine-induced toxicity. *Biochemical Pharmacology* 2007; 74: 1413–23.
6. Breuer B & Anderson R. The relationship of tamoxifen with dementia, depression, and dependence in activities of daily living in elderly nursing home residents. *Women's Health* 2000; 31: 71–85.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins 2002: 1307–313.
8. Burdman JA, Pauni M, Heredia Sereno GM, Bordon AE. Estrogen receptors in human pituitary tumors. *Horm Metab Res* 2008; 40(8): 524–7.
9. Chaidarun SS, Klibanski A, Alexander JM. Tumor-specific expression of alternatively spliced estrogen receptor messenger ribonucleic acid variants in human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1058–65.
10. Changhai H, Youlun G, Jie Y, et al. A randomized comparative study on mifepristone alone and in combination with tamoxifen for emergency contraception. *Contraception* 2002; 66: 221–4.
11. Clark S. Prophylactic tamoxifen. *Lancet* 1993; 342: 168.
12. Colao A: Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 575–96.
13. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *J Am Med Assoc* 1994; 271(24): 1905–6.
14. Cunha GR, Taguchi O, Namikawa R, Nishizuka Y, Robboy SJ. Teratogenic effects of tamoxifen on the developing human female genital tract. *Hum Pathol* 1987; 18: 1132–43.
15. Debes J, Riis J, Engebjerg MC & Ewertz M. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010; 121: 91–100.
16. Einat H, Yuan P, Szabo ST, Dogra S & Manji HK. Protein kinase C inhibition by tamoxifen antagonizes manic-like behavior in rats: implications for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2007; 55: 123–31.
17. Friend KE, Chiou YK, Lopes MBS, Laws Jr ER, Hughes KM, Shupnik MA. Estrogen receptor expression in human pituitary: correlation with immunohistochemistry in normal tissue, and immunohistochemistry and morphology in macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1497–504.
18. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A: Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485–534.
19. Hines M, Alsum P, Gorski RA, Goy RW. Estrogenic contributions to sexual differentiation in the female guinea pig: influences of diethylstilbestrol and tamoxifen on neural, behavioral and ovarian development. *Horm Behav* 1987; 21: 402–17.
20. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817–24.
21. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy—case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80(3): 405–8.
22. Jain JK, Meckstroth KR, Park M, Mishell Jr DR. A comparison of tamoxifen and misoprostol to misoprostol alone for early pregnancy termination. *Contraception* 1999; 60(6): 353–6.
23. Kaptain GJ, Simmons NE, Alden TD, Lopes MB, Vance ML, Laws ER. Estrogen receptors in prolactinomas: a clinico-pathological study. *Pituitary* 1999; 1(2): 91–8.
24. Koizumi K, Aono T. Pregnancy after combined treatment with bromocriptine and tamoxifen in two patients with pituitary prolactinomas. *Fertil Steril* 1986; 46(2): 312–4.
25. Lamberts SW, de Quijada M, Klijn JG. The effect of tamoxifen on GH and PRL secretion by human pituitary tumors. *J Endocrinol Invest* 1980; 3(4): 343–7.
26. Lee ES, Sidoryk M, Jiang H, Yin Z & Aschner M. Estrogen and tamoxifen reverse manganese-induced glutamate transporter impairment in astrocytes. *Journal of Neurochemistry* 2009; 110: 530–544.
27. Liebens E, Carly B, Pastijn A, Fastrez M, Vandromme J. Desire for a child and breast cancer. *Acta Chir Belg* 2008 Jan-Feb; 108(1): 83–7.
28. Manoranjan B, Salehi F, Scheithauer BW, Rotondo F, Kovacs K, Cusimano MD. Estrogen receptors alpha and beta immunohistochemical expression: clinicopathological correlations in pituitary adenomas. *Anticancer Res* 2010; 30(7): 2897–904.
29. Mehta DK, editor. *Pregnancy. British National Formulary No. 45*. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society 2004: 726 [Appendix 4].
30. Michael C. Oh, M.D., Ph.D., and Manish K. Agbi, M.D., Ph.D. Dopamine agonist-resistant prolactinomas. *J Neurosurg* 2011; 114: 1369–79.
31. Mishell Jr. DR, Jain JK, Byrne JD, Lacarra MD. A medical method of early pregnancy termination using tamoxifen and misoprostol. *Contraception* 1998; 58(1): 1–6.
32. Monson JP: The epidemiology of endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7: 29–36.
33. Morissette M, Al Sweidi S, Callier S & Di Paolo T. Estrogen and SERM neuroprotection in animal models of Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008; 290: 60–69.
34. Oksuzoglu B, Guler N. An infertile patient with breast cancer who delivered a healthy child under adjuvant tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104(1): 79.
35. Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod*. 2003; 18(1): 90.
36. Pinchon MF, Bression D, Peillon F, Milgrom E. Estrogen receptors in human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 51: 897–902.
37. Physicians' Desk Reference Health; Nolvadex; 2003. Accessed July 15, 2004, at http://www.pdrhealth.com/drug_info/rxdrugprofiles/drugs/nol1299.shtml
38. Pugh DM, Sumano HS. The anti-implantation action of tamoxifen in mice. *Arch Toxicol* 1982; 5(Suppl.): 209–13.
39. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, Huizenga HM, Nortier JW, van de Velde CJ, van Dam FS et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 1294–1300.
40. Shupnik M.A., Pitt L.K., Soh A.Y., Anderson A., Lopes M.B., Laws E.R. Selective Expression of Estrogen Receptor α and β Isoforms in Human Pituitary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11): 3965–72.
41. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet*. 1997; 350(9072): 183.
42. Tian DS, Liu JL, Xie MJ, Zhan Y, Qu WS, Yu ZY, Tang ZP, Pan DJ & Wang W. Tamoxifen attenuates inflammatory-mediated damage and improves functional outcome after spinal cord injury in rats. *Journal of Neurochemistry* 2009; 109: 1658–67.
43. Tucker MJ, Adam HK, Patterson JS. Tamoxifen. In: Laurence DR, McLean AEM, Wetherall M, editors. *Safety testing of new drugs: laboratory predictions and clinical performance*. London: Academic Press 1984: 125–61 [chapter 6].
44. Völker W, Gehring WG, von zur Mühlen A, Schneider J. Bromocriptine and tamoxifen – a new therapeutic approach in suppression-resistant prolactin-secreting adenomas. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1982 Nov; 42(11): 790–7.
45. Yamashita M, Hirakawa T, Tashiro Y, Matsuda T, Kibe M, Fukushima T, Tomonaga M. Effect of tamoxifen on the treatment of pituitary adenomas with bromocriptine. *No Shinkei Geka* 1987 Jan; 15(1): 65–72.
46. Zafar M, Ezzat S, Raymyar L, Pan N, Smyth HS, Asa SL. Cell-specific expression of estrogen receptor in the human pituitary and its adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3621–27.
47. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh DA & Manji HK. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study. *Bipolar Disorders* 2007; 9: 561–70.
48. Zhang H, Xie M, Schools GP, Feustel PF, Wang W, Lei T, Kimelberg HK & Zhou M. Tamoxifen mediated estrogen receptor activation protects against early impairment of hippocampal neuron excitability in an oxygen/glucose deprivation brain slice ischemia model. *Brain Research* 2009; 1247: 196–211.

Быканова Н.С.	аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: bykanova@gmail.com
Пигарова Е.А.	к.м.н., с.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: kpigarova@gmail.com
Дзеранова Л.К.	д.м.н., гл.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: metabol@endocrincentr.ru