РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ших Е.В.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Ших Евгения Валерьевна. Телефон: +7 (495) 609-19-91. E-mail: chih@mail.ru.

Резюме. Своевременная диагностика и адекватное лечение доброкачественных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ) являются эффективными механизмами снижения смертности от рака молочной железы. Медикаментозная терапия ДЗМЖ проводится более чем у 30% женщин. Инструкции по медицинскому применению медикаментозных средств содержат всю необходимую информацию, в том числе определяют возможности применения при лечении фиброзно-кистозной мастопатии в качестве патогенетического средства, средства симптоматической терапии или средства в составе комплексной терапии. Среди наиболее часто применяемых лекарственных средств значимое место занимают препараты природного происхождения: фитопрепараты и гомеопатические средства, имеющие регистрационный статус лекарственных препаратов и соответствующую данному статусу доказательную базу. Результаты современных исследований открывают перспективу использования препаратов природного происхождения в качестве адъювантной терапии, а также ключевого компонента стратегий, направленных против канцерогенной трансформации ткани молочной железы.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания молочной железы, фармакотерапия, препараты природного происхождения, Мастопол®.

Для цитирования: Ших Е.В. Реалии и перспективы применения препаратов природного происхождения в фармакотерапии доброкачественных заболеваний молочной железы Women's Clinic. 2020; 2: 10–18.

REALITIES AND PROSPECTS FOR THE USE OF NATURAL ORIGIN MEDICINES IN THE PHARMACOTHERAPY OF BENIGN BREAST DISEASES

Shikh E.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Shikh Eugenia V. Phone: +7 (495) 609-19-91. E-mail: chih@mail.ru.

Summary. Timely diagnosis and adequate treatment of benign breast diseases (BBD) are effective mechanisms for reducing mortality from breast cancer. More than 30% of women receive medicines for BBD treatment. Instructions for the medical use of medicines contain all the necessary information, including determining the possibility of use in the treatment of fibrocystic mastopathy as a pathogenetic agent, a means of symptomatic therapy, or a means as part of complex therapy. Among the most frequently used medicines, a significant place is occupied by natural products: phytopreparations and homeopathic remedies that have the registration status of medicines and the evidence base corresponding to this status. The results of modern research open up the prospect of using drugs of natural origin as adjuvant therapy, as well as a key component of strategies against carcinogenic transformation of breast tissue.

Keywords: benign diseases of the breast, pharmacotherapy, natural origin medicines, Mastopol®.

For citation: Shikh E. V. Realities and prospects for the use of natural origin medicines in pharmacotherapy of benign breast diseases. Women's Clinic. 2020; 2: 10–18.

Связь доброкачественных заболеваний молочной железы с факторами риска рака молочной железы

Термин «доброкачественные заболевания молочных желез» (ДЗМЖ) в отечественной и зарубежной литературе имеет порядка 30 синонимов, среди которых мастопатия (диффузная и фиброзно-кистозная), дисгормональная гиперплазия молочных желез, доброкачественная дисплазия молочных желез, фиброаденоматоз, аденоз, болезнь Вельяминова, аденофиброз, мастодиния и др. В нашей стране наиболее используемым термином является «мастопатия». Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, 1984) определяет мастопатию как фиброзно-кистозную болезнь, которая характеризуется нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. Доля мастопатии среди заболеваний молочной железы составляет порядка 90%. Среди всей женской популяции частота встречаемости данного заболевания по оценкам разных авторов колеблется от 60 до 80%. У пациенток с гинекологическими заболеваниями ДЗМЖ встречаются в 76,0–97,8% случаев [1]. Согласно клинико-рентгенологическим признакам выделяют диффузные и узловые формы мастопатии [2]. Циклическая масталгия (мастодиния) является симптомом, сопровождающим ДЗМЖ. Клинически проявляется нагрубанием и болезненностью молочных желез в предменструальный период.

Связь мастопатии и рака молочной железы (РМЖ) подтверждается наличием общих факторов риска; патогенетической ролью гиперэстрогении и гиперпролиферации протокового и дольковой эпителия молочных желез; результатами эпидемиологических исследований у больных РМЖ, которые подтвердили связь с предшествующей мастопатией. Мастопатия является самостоятельным фактором риска рака молочной железы. Метаанализ 32 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований связи мастопатии с риском РМЖ продемонстрировал, что при непролиферативных формах мастопатии риск повышался статистически недостоверно до 1,17; при пролиферативных формах без атипии – статистически достоверно до 1,76; при пролиферативных формах с атипией – до 3,93 [3]. В литературе опубликованы данные о том, что циклическая масталгия независимо повышает риск РМЖ в 5,3 раза по сравнению с общепопуляционным риском [4]. Своевременная диагностика и адекватное лечение ДЗМЖ являются эффективными механизмами снижения смертности от рака молочной железы [5].

Препараты, наиболее часто применяемые для лечения ДЗМЖ в Российской Федерации

Фармакотерапия доброкачественных заболеваний молочных желез проводится у 30% женщин [6]. В *таб-*

Таблица 1. Препараты, наиболее часто применяемые при лечении мастопатии [7]

Препарат, форма выпуска	Регистрационный статус	Частота назначения, %
Мастодинон®, таблетки, капли для приема внутрь	ЛС*, гомеопатическое средство	66
Мастопан®, гранулы гомеопатические	ЛС, гомеопатическое средство	5
Мастопол®, гранулы гомеопатические, таблетки подъязычные гомеопатические	ЛС, гомеопатическое средство	8
Мастиол® Эдас-127, капли для приема внутрь гомеопатические, Мастиол® Эдас-927, гранулы гомеопатические	ЛС, гомеопатическое средство	1
Мастофит®, таблетки	БАД**	12
Кламин®, таблетки	БАД	5
Индинол® Форто, капсулы	ЛС, фармакологическая группа эстрогеновых рецепторов, модулятор селективный	33
Феокарпин®, таблетки	БАД	6
Мамоклам®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	ЛС, фармакологическая группа мастопатии, средство лечения растительного происхождения	7
Маммолептин®, капсулы	ЛС, фармакологическая группа мастопатии, средство лечения растительного происхождения	3
Циклодинон®, капли для приема внутрь, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	ЛС растительного происхождения, фармакологическая группа препараты для лечения гинекологических заболеваний	5
Вобензим®, таблетки кишечнорастворимые покрытые оболочкой	ЛС, фармакологическая группа иммуномодулирующее средство	15
Витамины		6
Рекомендуют ничего не применять		6

*Лекарственное средство.
**Биологически активная добавка к пище.

лице 1 представлены препараты, которые, согласно опросу специалистов, наиболее часто применяются для медикаментозного лечения мастопатии. Среди средств, используемых специалистами, преобладают лекарственные препараты природного происхождения, гомеопатические лекарственные средства, биологически активные добавки. Наиболее часто применяемыми средствами являются Мастодинон® (66%), Индинол® Форто (33%), Вобензим® (15%), Мастофит® (12%), Мастопол® (8%), Мамоклам® (7%).

Наиболее уязвимыми в плане развития онкологических заболеваний молочных желез среди пациенток с мастопатией являются пациентки с узловыми формами. Согласно данным литературы, при диффузных формах мастопатии риск РМЖ увеличивается в 3 раза, при узловых формах – в 30 и более раз [8].

Препараты, наиболее часто применяемые для лечения фиброзно-кистозной мастопатии на территории Российской Федерации

Согласно результатам опроса PROXIMA (январь 2018 г.), для лечения фиброзно-кистозной мастопатии наиболее часто применяются Мастодинон® (34%), Прожестожель® (15%), Индинол® Форто (14%), Мастофит® (4%), Мастопол® (3%).

В состав Мастофита® входят следующие компоненты: концентрат капусты брокколи, богатый индол-3-карбинолом (до 50 мг/%), аскорбигеном (до 1,5%), сульфорафаном (до 6 мг/%); экстракт фукуса в качестве источника органического йода; экстракт витекса священного (прутняка) в качестве источника иридоидов и эфирных масел. Мастофит® имеет регистрационный статус БАД, который предполагает, что количество активных компонентов, содержащихся в суточной дозе, не оказывает фармакологического эффекта и данный продукт может быть применен только как источник полезных для организма биологически активных веществ. Мастодинон®, Прожестожель®, Индинол® Форто, Мастопол® имеют регистрационный статус лекарственного средства и, согласно инструкции по медицинскому применению, занимают определенное место в фармакотерапии мастопатии.

Препаратом патогенетической терапии фиброзно-кистозной мастопатии является Прожестожель®. Механизм действия основан на повышении концентрации прогестерона в тканях молочной железы. Прогестерон снижает экспрессию рецепторов эстрогена в тканях молочной железы, а также уменьшает локальный уровень активных эстрогенов посредством стимуляции продукции ферментов (17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы), окисляющих эстрадиол в менее активный эстрон. Таким образом, прогестерон ограничивает пролиферативное действие эстрогенов на ткани молочной железы. Прогестерон оказывает небольшое натрийуретическое действие за счет угнетения канальцевой реабсорбции и увеличения клеточной фильтрации, предотвращая задержку жидкости при секреторных преобразованиях железистого компонента молочных желез, что препятствует развитию масталгии (мастодинии).

Трансдермальный способ введения гестагена позволяет также воздействовать на состояние железистого эпителия и сосудистой сети, в результате чего снижается проницаемость капилляров, уменьшается степень отека тканей молочной железы. Препарат разрешен к медицинскому применению при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии [9].

Мастодинон® – многокомпонентный гомеопатический препарат. Активные компоненты содержатся в препарате в десятичных разведениях (материальных количествах), что позволяет говорить о непосредственном воздействии биологически активных компонентов природного лекарственного сырья на организм пациентки. В состав препарата входят экстракты 6 растений. Одна таблетка препарата содержит 162 мг матричной настойки *Vitex agnus castus* (витекса священного), 81 мг *Caulophyllum thalictroides* (стеблелист василистниковидный) D4, 81 мг *Cyclamen europaeum* (цикламен европейский) D4, 81 мг *Strychnos ignatii* (чилибуха игнации) D6, 162 мг *Iris versicolor* (ирис разноцветный) D2, 81 мг *Lilium lancifolium* (лилия тигровая) D3. Комплексный эффект Мастодинона® заключается в нормализации уровня пролактина, восстановлении гормонального баланса (прогестерон – эстрогены) и нормального соотношения эстрогеновых метаболитов, опиоидергическом и антиоксидантном действии, нормализации функционального состояния вегетативной нервной системы. Согласно инструкции по медицинскому применению препарат применяется в качестве симптоматического средства в комплексной терапии фиброзно-кистозной мастопатии [10].

Индинол® Форто является универсальным корректором патологических гиперпластических процессов в тканях молочной железы. Оказывает антиэстрогенное и антипролиферативное действие. Вызывает избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью.

Индолкарбинол модулирует цитохромную систему таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома Р450 – CYP1A1 – гидроксилирует эстрогены во 2-м положении с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1). Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами, а также их опасными

метаболитами, в частности 16-альфа-гидроксиэстроном (16α-OHE1), доля которого среди метаболитов снижается. Так подавляется индукция эстрогензависимых генов, и клетка перестает получать чрезмерную эстрогензависимую стимуляцию. Индолкарбинол также блокирует другие сигнальные механизмы (цитокиновые), стимулирующие патологический клеточный рост в тканях молочной железы, посредством подавления сигнальных каскадов от соответствующих рецепторов.

Согласно действующей инструкции по медицинскому применению, Индинол® Форто разрешен к медицинскому применению у пациенток с циклической масталгией на фоне доброкачественной гиперплазии молочных желез. Индолкарбинол влияет на активность изоферментов цитохрома Р450, поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении с лекарственными препаратами, метаболизирующимися с участием системы цитохрома Р450 (непрямые антикоагулянты, глюкокортикостероиды, пероральные гипогликемические средства, антиаритмические, противоэпилептические, препараты наперстянки, препараты половых гормонов), так как может потребоваться коррекция их дозы [11]. В связи с чем у коморбидных пациенток, принимающих лекарственные препараты этих групп, необходим дополнительный врачебный контроль.

Мастопол® – комплексный гомеопатический препарат, имеющий регистрационный статус лекарственного средства. Действие Мастопола® обусловлено свойствами входящих в его состав компонентов (1 таблетка содержит): 75 мг *Conium maculatum* (кониум макулатум (кониум), Conium) С6, 75 мг *Thuja occidentalis* (туя окциденталис (туя), Thuja) С6, 75 мг *Hydrastis canadensis* (гидрастис канаденсис (гидрастис), Hydrastis) С3 и 75 мг Calcium fluoratum (кальциум флюоратум) С6.

Согласно действующей инструкции по медицинскому применению, Мастопол® применяется в составе комплексной терапии фиброзно-кистозной мастопатии, мастодинии. Препарат оказывает антиоксидантное, противовоспалительное действие. Обладает антиканцерогенным эффектом [12].

Ведущими звеньями раннего канцерогенеза являются патологическая пролиферация и оксидативный стресс. Основные продукты гидроксилирования эстрогенов – 2-гидроксиэстрон (2-OHE1), 2-гидроксиэстрадиол (2-OHE2), 4-гидроксиэстрон (4-OHE1) и 16α-гидроксиэстрон (16α-OHE1). Высокая митогенность 16α-OHE1 определяется способностью выступать в роли промотора и инициатора на этапах канцерогенеза в нормальной ткани молочной железы. Относительно низкая связь с белками печени способствует достаточно быстрому поступлению данного метаболита в ткани мишени. Метаболит 2-OHE1, наоборот, связываясь с эстрогеновыми рецепторами, оказывает блокирующие действие на мутагенные производные эстрогенов. Клинико-лабораторные исследования продемонстрировали способность препарата Мастопол® при курсовом применении стабилизировать «защитный» 2α-OHE1 на фоне достоверного снижения митогенного 16α-OHE1 [13].

Установленным является факт, что окислительный стресс – один из основных факторов в развитии патологии сосудов, процессов старения клеток, он играет определяющую роль в развитии деградации молекул ДНК, активации онкологических процессов. Процессы свободно-радикального окисления вносят существенный вклад в патогенез заболеваний молочных желез доброкачественной природы, в связи с чем антиоксидантные препараты занимают значимое место в комплексном лечении. Динамика содержания продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, ацилгидроперекиси), производных оксида азота (пероксинитрит, нитрозоглутатион, 3-нитротирозин), интенсивности хемилюминесценции в плазме крови больных доброкачественной дисплазией на фоне применения Мастопола® подтверждает высокую антиоксидантную эффективность курсового применения и открывает новые возможности для комплексной консервативной терапии доброкачественных дисплазий молочных желез [14]

Доказательная база эффективности лекарственного средства Мастопол® в комплексном лечении фиброзно-кистозной мастопатии

Исследование на базе ФГБУ НЦАГ им. В.И. Кулакова показало, что применение Мастопола® по 1 таблетке 3 раза в день за полчаса до еды или через 1 час после еды сублингвально в течение 8 недель привело к уменьшению признаков фиброзно-кистозной болезни ко второму месяцу лечения, что проявлялось уменьшением плотности, тяжистости и напряжения ткани молочных желез. По данным УЗИ после двух месяцев лечения у 60% женщин получено объективное подтверждение положительной динамики, выражающееся в уменьшении размеров кистозных образований (исходные размеры кист были не более 1,2 см в диаметре). Через 1 месяц лечения у 60% женщин, получавших Мастопол®, отмечено исчезновение масталгии, у оставшихся 40% – уменьшение интенсивности симптомов до умеренно выраженных и слабых [15].

По результатам исследования, проведенного в Казанской медицинской академии, у 80% женщин,

получающих Мастопол®, наблюдалось ослабление признаков фиброзно-кистозной болезни к концу второго месяца лечения, которое проявлялось уменьшением плотности и напряжения ткани молочных желез. По данным УЗИ после двух месяцев (у 60%) и четырех месяцев (у 80%) лечения женщин было получено объективное подтверждение положительной динамики, выражающееся в уменьшении размеров кистозных образований [16].

Клиническая эффективность препарата Мастопол® подтверждена в исследовании на базе РМАПО у пациенток репродуктивного возраста с диффузной формой фиброзно-кистозной мастопатии. Оценка эффективности лечения проводилась по результатам анализа субъективного состояния пациенток, клинического осмотра (маммография, радиотермометрия – РТМ, ультразвуковое исследование – УЗИ) до начала лечения, а также через 30 и 60 дней после начала лечения. Через 8 недель у 90,0% пациенток наблюдался наиболее выраженный лечебный эффект. Данные РТМ, УЗИ и маммографических исследований показали симметрию в обеих железах. Кроме того, все пациентки в группе отмечали полное исчезновение масталгии [17].

Перспективы применения препарата Мастопол® в фармакотерапии доброкачественных заболеваний молочных желез

Бесспорный интерес представляет оценка патогенетического влияния гомеопатического средства Мастопол® на молочные железы у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии и лучевой супрессии яичников на фоне приема эстрогенной и комбинированной заместительной гормонотерапии (ЗГТ). В исследовании показано, что у больных с гинекологическим раком после специальных методов лечения в состоянии тотальной овариоэктомии и лучевой супрессии яичников имеет место гиперэкспрессия 2α-OHE1 и 16α-OHE1, причем наиболее повышена экскреция канцерогенного16α-OHE1 метаболита. Изменение плотности молочной железы характерно для всех женщин, страдающих онкопатологией. На фоне терапии гомеопатическим препаратом Мастопол®, содержащим широкий спектр биологически активных растительных ингредиентов, отмечено выраженное снижение экспрессии гидроксиметаболитов до референтных значений здоровых женщин, а также снижение плотности молочной железы [13].

Перспективы применения препарата Мастопол® расширяет оценка возможности его применения в качестве адъювантной терапии. Эндотоксемия в большей и(или) меньшей степени развивается при всех патологических состояниях, связанных с повышенным катаболизмом или блокадой детоксикационных систем организма. Важное место среди маркеров, ответственных за возникновение местных патологических эффектов эндогенной интоксикации, занимают среднемолекулярные пептиды. Определение уровня эндогенной интоксикации на основании молекул средней массы (МСМ) (пептидно-нуклеарные, ароматические и аминокислотные коэффициенты) у больных репродуктивного возраста с гиперпластическим процессом продемонстрировало повышение пептидно-нуклеарных, ароматических и аминокислотных коэффициентов от 1,3 до 7,0 раз в зависимости от вида фракций у всех больных с гиперпластическим процессом на фоне метаболических нарушений и гиперинсулинемии в сравнении с группой здоровых женщин.

Применение препарата Мастопол® в течение трех месяцев привело к снижению эндогенной интоксикации в целом в два раза. Наиболее выраженное снижение определилось в группе пациенток с патологией молочных желез на фоне гиперинсулинемии, тогда как в группе пациенток с простой, без атипии гиперплазией эндометрия в сочетании с ДЗМЖ, метаболическим синдромом и гиперинсулинемией имела место тенденция к снижению МСМ. Через 6 месяцев приема препарата Мастопол® уровень пептидно-нуклеарных, ароматических и аминокислотных коэффициентов в обеих группах достоверно уменьшился ($p < 0,0001$), приблизившись к показателям у здоровых женщин.

Безусловно, на сегодняшний день основная роль в терапии гиперпластических процессов отводится гормональной терапии (ГТ), которая нередко сопровождается побочными эффектами и предусматривает четкие временные рамки применения. Мастопол® является препаратом с многоуровневым влиянием на различные звенья патогенеза гиперпластических процессов. На основе полученных в исследовании результатов авторы делают вывод о существенном вкладе в терапию гиперпластического синдрома женской половой сферы исследуемого препарата Мастопол®, учитывая при этом, что объективный эффект достигается не ранее чем через 6 месяцев применения препарата [18].

ДЗМЖ являются маркерами гормонального и тканевого неблагополучия, в связи чем особую актуальность приобретает разработка стратегий, направленных против канцерогенной трансформации. В литературе опубликованы результаты исследования по влиянию лекарственного гомеопатического препарата Мастопол® на ткань контралатеральной молоч-



ной железы с признаками ДЗМЖ у больных тройным негативным и Her2/neo-позитивным РМЖ после проведенного комплексного лечения. Пациентки были разделены согласно биологическим типам РМЖ на 2 группы. Всем больным проведены маммография в двух проекциях и УЗИ с подсчетом толщины железистого компонента и эхоплотности паренхимы. После проведения превенции препаратом Мастопол® по одной таблетке 3 раза в день под язык в течение 12 недель наметилась отчетливая динамика в антипролиферативном статусе пациенток: снижение маммографической плотности и уменьшение железистого компонента молочной железы [19].

Заключение

Частота РМЖ в статистике общей онкологической заболеваемости составляет 23%. С этой патологией связано 14% всех случаев рака, приводящих к летальному исходу. ДЗМЖ в ряде случаев являются фактором, предрасполагающим к развитию РМЖ. В связи с этим особое внимание в настоящее время уделяется фармакотерапии и фармакопревенции. Фармакотерапия должна проводиться в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, которая содержит всю необходимую информацию, в том числе определяет возможности при лечении фиброзно-кистозной мастопатии применения в качестве патогенетического средства, средства симптоматической терапии или средства в составе комплексной терапии. Среди наиболее часто применяемых лекарственных средств значимое место занимают препараты природного происхождения: фитопрепараты и гомеопатические средства, имеющие регистрационный статус лекарственных препаратов и соответствующую данному статусу доказательную базу. Результаты современных исследований открывают перспективу использования препаратов природного происхождения в качестве адъювантной терапии, а также ключевого компонента стратегий, направленных против канцерогенной трансформации ткани молочной железы.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Родионов В.В., Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 1: 90–100.
2. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. М.: Медицина, 1993; 224 с.
3. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2015; 149(3): 569–575.
4. Plu-Bureau G., Le M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15(6) :1229–1231.
5. Симоновская Х.Ю., Рыжова Т.Е. Фитопрепараты в терапии доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017; 4(40): 89–97 [Simonovskaya H.Yu., Ryzhova T.E. Phytopreparations in the treatment of benign and malignant diseases of the mammary glands. StatusPraesens. Ginekologiya, Akusherstvo, Besplodny Brak. 2017; 4(40): 89–97 (In Russ.)].
6. Usman K., Ullah E., Hussain S., Shafiq S. Benign breast diseases – An experience at Victoria Hospital Bahawalpur. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. 2012; 6(4): 877–879.
7. PROXIMA. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_26635.htm (дата обращения 22.01. 2018).
8. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2017; с. 327–70; 432–50. [Ginekologicheskaia endokrinologiia. M.: MEDpress-inform, 2017; s. 327–70; 432–50 (in Russ.)].
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Прожестожель, ГРЛС. URL: http://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 26.11.2020).
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Мастодинон, ГРЛС. URL: http://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 26.11.2020).
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Индинол Форто, ГРЛС. URL: http://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 26.11.2020).
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Мастопол, ГРЛС. URL: http://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 26.11.2020).
13. Л.В. Покуль. Природные и растительные биологические активные компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13 (2): 16–22.
14. Покуль Л.В., Чугунова Н.А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции. Доктор. Ру. 2016; 3 (120): 18–24.
15. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии. Лечащий врач. 2012; 11: 31–34.
16. Чечулина О.В. Заболевание молочных желез как фактор нарушения репродуктивной функции женщин. Практическая медицина. 2012; 9 (65): 37–41.
17. Мустафин Ч.К. Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии. Лечащий врач. 2013; 3: 97–99.
18. Покуль Л.В., Чугунова Н.А., Оразов М.О., Лебедева М.Г. Гиперпластические процессы женских репродуктивных органов: расширение возможностей диагностики и альтернативной терапии. Медицинский алфавит №13/2018, том № 2.
19. Покуль Л.В., Сакулцан О.С., Оразов М.Р., Лебедева М.Г. Доброкачественная дисплазия оставшейся контралатеральной молочной железы у больных раком молочной железы. Расширяя возможности фитопрофилактики и фитотерапии. Медицинский алфавит. 2019; 4-33 (408): 31–37.

Сведения об авторе:

Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России. ORCID Evgenia Shikh https://orcid.org/0000-0001-6589-7654.

Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2, этаж 5. Телефон: +7 (495) 609-19-91. E-mail: chih@mail.ru