МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

Индекс УДК: 618.19.009.7

Номер регистрации: протокол №4 от19.12.2019 года

ЛЭК МИ РУДН №13 от 19.12.2019

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
д.м.н. _____ А.Ю. Абрамов
«11 марта» 2020 года

ОТЧЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ
«ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕГОРМОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ».

Москва -2020 г

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕГОРМОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Радзинский В.Е.[1], Носенко Е.Н.[2], Оразов М. Р.[1], Покуль Л.В.[1,3], Токтар Л.Р. [1], Сакулцан О.С.[4,] Рутинская А.В.[5], Ахматова А.Н.[1]

[1] Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

[2] Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

[3]Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Новороссийск, Российская Федерация

[4] Онкологический диспансер № 3 Министерства Здравоохранения Краснодарского края, Новороссийск, Российская Федерация

[5] Медицинский центр репродуктивного здоровья «Гамета», Одесса, Украина

РЕФЕРАТ

Доброкачественные дисплазии молочной железы (ДДМЖ) широко распространены в женской популяции и являются одним из важнейших факторов риска рака молочной железы. Использование ультраразбавленных натуральных продуктов при лечении заболеваний и лечении гиперпролиферативных процессов и рака, по-прежнему, вызывает большой интерес и споры.

Целью проведенного исследования стало изучение эффективности и безопасности использования негормонального препарата Мастопола® при лечении различных форм ДДМЖ у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Отобрано 168 пациенток репродуктивного возраста группы I с диагнозом ДДМЖ и 30 условно соматически и гинекологически здоровых женщины без масталгии и ДДМЖ группы контроля-К. Пациентки группы I на основании алгологического анализа были стратифицированы на две группы. В состав группы А входили 68 пациенток с наличием ДДМЖ и масталгии, в состав группы Б – 70 женщин с ДДМЖ без масталгии. Случайным образом в группах А и Б выделено по две подгруппы: пациентки подгрупп А1 (n=34) и Б1 (n=35) получали лечение негормональным препаратом Мастопол® по 1 таблетке 3 раза в сутки сублингвально в течение 8 недель; пациентки подгрупп А2 (n=34) и Б2 (n=35) получали плацебо. Проведен сбор клинико-анамнестических данных, алгологическая объективизация, оценка тревожности по шкале Ч. Д. Спилбергера - Ю. Л. Ханина, сонография молочных желез, определение уровней сывороточных цитокинов периферической крови методом проточной цитофлуорометрии.

Дизайн исследования: проспективное, двойное- слепое, плацебо-контролируемое исследование.

Результаты. Использование Мастопола® привело к уменьшению числа и интенсивности клинических проявлений, улучшению соноструктуры молочной железы, снижению числа случаев и выраженности масталгии, уменьшению личностной тревожности, позитивному изменению уровней цитокинов.

Заключение: Мастопол® может быть препаратом выбора для консервативной монотерапии у женщин репродуктивного возраста с ДДМЖ как с наличием масталгии, так и без таковой. Высокий комплаенс препарата обусловлен не только доказанной клинической эффективностью, но и исключительной безопасностью, хорошей переносимостью и удобством применения.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия молочной железы, масталгия, личностная тревожность, сонография, цитокины.

Введение

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) занимает одно из первых мест по распространённости среди заболеваний женской репродуктивной сферы. Доброкачественные дисплазии молочной железы (ДДМЖ) (МКБ-10 - N60) широко распространены в женской популяции и характеризуются спектром клинически значимых аномалий, выявляемых при использовании инструментальных методов, или в виде пальпируемых образований, которые определяются при физикальном обследовании [1].

ДДМЖ как самостоятельная нозологическая единица была отмечена в конце XIX века. **Её синонимы:** мастопатия, фиброзно-кистозная мастопатия, дисгормональная гиперплазия молочных желез, фиброзно-кистозная болезнь, доброкачественная болезнь молочной железы, фиброаденоматоз [1]. Более 100 лет это заболевание рассматривалось как этап, предшествующий возникновению рака молочной железы (РМЖ), который выявляется у 30 % женщин с впервые выявленным раком, и составляет более 50 % злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщины [12, 18].

На сегодняшний день взгляды на ДДМЖ претерпели существенные изменения. Предопухолевые изменения обнаруживают только у части женщин с ДДМЖ. Однако, в странах с высоким уровнем заболеваемости РМЖ высока распространенность ДДМЖ, в то время как в странах с низким уровнем РМЖ значительно реже выявляются и ДДМЖ. Неуклонный рост заболеваемости РМЖ в XX веке сопровождался параллельным ростом распространенности ДДМЖ [3], ДДМЖ которые и до сих пор являются наиболее распространенной формой заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста. Это заболевание диагностируют у 20-60 % женщин в общей популяции, а в группе женщин с гинекологическими заболеваниями частота ДДМЖ возрастает до 95 %; По данным современной литературы, ДДМЖ диагностируют у каждой четвертой пациентки в возрасте до 30 лет и у 60% пациенток в возрасте после 40 лет [3, 23]. Частота мастопатии у россиянок достигает 50–60% [1,3,23].

Несмотря на то, что ДДМЖ не относятся к облигатным предракам, частота возникновения РМЖ у страдающих ими группы пациенток в 3-5 раз выше, чем в общей популяции. В недавнем метаанализе M. Zendehdel et al. (2018) [33] делают акцент на том, что ДДМЖ являются одним из важнейших факторов риска РМЖ; при пролиферативных формах ДДМЖ риск развития РМЖ возрастает в 25-30 раз [13]. Поэтому чрезвычайно важны своевременная диагностика и эффективное лечение ДДМЖ

Морфологической основой возникновения ДДМЖ, по определению ВОЗ, является нарушение соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов в комплексе с широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей

молочной железы: фиброзного, кистозного и пролиферативного характера. Полиэтиологический генез формирования диффузной фиброзно-кистозной формы ДДМЖ подчеркивает важную роль таких компонен аспектов, как генетический, эндокринный, психогенный и экологический [1, 5, 13, 14, 23]. Пролиферативная активность эпителия молочной железы варьирует в зависимости от степени дифференцировки долек: в клетках, составляющих дольки 1 типа, скорость клеточной пролиферации в 3 раза выше, чем в дольках 2-го типа и в 10 раз выше, чем в дольках третьего типа [5]. Статистически значимыми факторами риска ДЗМЖ, являются:

- ✓ дефицит массы тела в детском и подростковом возрасте; высокорослость в 10 лет и быстрый линейный рост в 10-18 лет;
- ✓ прием алкоголя в возрасте от менархе до первых родов;
- ✓ употребление в пищу животного жира, мяса более 3 порций в день в подростковом возрасте;
- ✓ длительность менопаузальной гормонотерапии более 8-15 лет [5].

При нормальном двухфазном цикле органы репродуктивной системы претерпевают циклические изменения: в первую половину цикла эстрогены стимулируют рост эпителия и соединительнотканной основы, а после овуляции прогестерон останавливает этот процесс, одновременно запуская митоз в железистых участках ткани. Недостаточность, абсолютный или относительный дефицит прогестерона приводит к тому, что эпителиально - стромальная часть органов репродуктивной системы продолжает пролиферировать и во вторую фазу цикла, формируя механическое препятствие для оттока железистого секрета [29]. Гормональный дисбаланс в тканях молочной железы сопровождается отеком и увеличением внутридольковой соединительной ткани, а разрастание протокового эпителия приводит к образованию кист. Отек, нагрубание и болезненность молочных желез, изменение вегетативных реакций могут быть вызваны функциональной или патологической гиперпролактинемией [11]. Клиницистам важно помнить, что канцерогенный риск возрастает в зависимости от выраженности пролиферации протокового и внутридолькового эпителия, а также «эпителия выстилки» кист и наличия патологического изменения фенотипа клеток на мезенхимальный — так называемый эпителиально-мезенхимальный переход [8].

Следует отметить, что в возникновении болезней молочной железы решающая роль принадлежит не абсолютной (высокой!) величине уровней гормонов, а состоянию и чувствительности рецепторного аппарата тканей молочной железы, которая может активироваться на фоне стрессов различного генеза и нарушений реакций адаптации [9].

Триггерные механизмы патологической пролиферации многочисленны и зачастую точно не установлены. До сих пор активно изучаются клинические и иммунологические аспекты инициации онкопролиферации; уже и звестен широкий спектр цитокинов, инициирующих пролиферативный потенциал клеток ткани молочной железы [10].

Начальным признаком или одним из основных симптомов ДДМЖ, а также фактором потенциального риска развития пролиферативных процессов, а иногда и РМЖ, является масталгия [29]. В разные периоды жизни её испытывают до 70% женщин, причём у каждой третьей из них симптом серьёзно выражен и заметно снижает качество жизни [22, 24]. Кроме того, именно **циклическая масталгия** – один из наиболее распространённых прогностических факторов риска РМЖ [27]. Этиология масталгии не совсем понятна. Считается, что циклические колебания уровня половых гормонов, увеличение содержания пролактина приводят к усилению синтеза в молочной железе биологически активных субстанций (простагландинов, серотонина, гистамина и гистаминоподобных веществ), повышению чувствительности железистого эпителия к гормонам и биоактивным веществам, увеличению проницаемости сосудов с последующим развитием отека тканей и появлением боли. Даже незначительное повышение концентрации пролактина способствует повышению натрийзадерживающего эффекта альдостерона и антидиуретического вазопрессина, приводя к изменению электролитного баланса, задержке жидкости и электролитов, что способствует возникновению отека микроцитов молочной железы, сдавлению нервных окончаний, усилению пролиферации клеток и, как следствие этого, их болезненности и напряжению [4].

Установлена умеренная корреляционная взаимосвязь между масталгией и выраженностью депрессии у молодых женщин, более высокая корреляция – между уровнем тревожных расстройств и масталгией [20]. Психогенные стрессорные факторы могут быть одной из ключевых причин реализации масталгии [32].

Современные подходы к менеджменту ДДМЖ направлены на устранение гормонального дисбаланса, лечение сопутствующих заболеваний и уменьшение влияния стрессорных факторов. Лечение должно быть многокомпонентным и иметь этиопатогенетическую, а не симптоматическую направленность. Для лечения ДДМЖ используются препараты прогестерона, агонистов дофамина, антигонадотропины, препараты из прутняка и индол-3-карбинола, гомеопатические средства [7].

Исследователи сообщают о высокой эффективности и безопасности использования негормональных препаратов в коррекции гиперпролиферативных состояний и профилактике раковых заболеваний молочной железы [16,17]. Доклинические испытания и экспериментальные данные согласуются с такими утверждениями [17,18]. Исследования другой степени доказательности указывают на модуляцию экспрессии генов и

биологических сигнальных путей, регулирующих клеточные циклы, иммунные реакции и функцию центральной нервной системы, на основе использования фитомолекул [16]. Использование ультраразбавленных натуральных продуктов при лечении гиперпролиферативных процессов и канцеропревенции по-прежнему вызывает большой интерес и споры [21].

Мастопол® – зарегистрированное в РФ для лечения ДДМЖ и мастодинии гомеопатическое средство, эффективность которого, по данным клинических рекомендаций по ДДМЖ [1], характеризуется уровнем доказательных рекомендаций В и С, что требует проведения дальнейших исследований.

Этот препарат представляет собой комбинацию трех растительных и одного минерального компонентов (Conium maculatum (Conium) C6 0,075 г, Thuja occidentalis (Thuja) C6 0,075 г, Hydrastis canadensis (Hydrastis) C3 0,075 г, Calcium fluoratum C6 0,075 г) с доказанной терапевтической эффективностью благодаря противовоспалительному, антипролиферативному, антиоксидантному, противоотёчному, анальгезирующему, иммуномодулирующему действию.

Целью исследования стало изучение эффективности и безопасности использования негормонального препарата Мастопол® при лечении различных форм ДДМЖ у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

Генеральная выборка из числа скринированных пациенток на ДДМЖ составила 527 женщин репродуктивного возраста, из них на основании критериев включения/исключения в проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было отобрано 168 пациенток репродуктивного возраста (группа I) с диагнозом ДДМЖ (категория 2 по системе BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System – система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы)), а также 30 соматически и гинекологически условно здоровых женщины без масталгии и ДДМЖ группы «К» (контроля), проходивших обследование на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (зав. кафедрой - член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский), а также кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета (КНП «Родильный дом № 7» г. Одессы).

Исследование одобрено ЛЭК МИ РУДН в рамках НИР «Эффективность и безопасность использования негормонального препарата «Мастопол®» в лечении доброкачественной

дисплазии молочной железы у женщин репродуктивного возраста» (выписка из протокола №13 от 19.12.2019)

Все женщины предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании и использования персональных клинических, инструментальных и лабораторных показателей в отчетах и научных публикациях.

Критериями включения в исследование явились: возраст женщин от 20 до 35 лет с ДДМЖ с или без явлений масталгии; регулярный менструальный цикл; отсутствие органических заболеваний внутренних гениталий, соматических болезней, нарушений функции щитовидной железы, сахарного диабета. Из исследования были **исключены пациентки** с узловыми формами ДДМЖ, требующими оперативного лечения; беременностью и лактацией; наличием доброкачественных и злокачественных опухолей в анамнезе, а также в связи с неявкой на очередной врачебный осмотр.

Пациентки группы I на основании алгологического анализа были стратифицированы на две группы. В состав группы А входили 68 пациенток с наличием ДДМЖ и масталгии, в состав группы Б – 70 женщин с ДДМЖ без масталгии. Методом двойной-слепой рандомизации в группах А и Б выделено по две подгруппы: пациентки подгрупп А1 (n=34) и Б1 (n=35) получали лечение негормональным препаратом Мастопол® по 1 таблетке 3 раза в сутки сублингвально в течение 8 недель; пациентки подгрупп А2 (n=34) и Б2 (n=35) получали плацебо.

Для исключения субъективного отношения пациенток к препаратам было проведено «простое ослепление» пациенток выделенных групп с использованием таблеток - «плацебо».

Указанные группы были репрезентативны и статистически однородны по возрасту, клиническим проявлениям заболевания и сонографическим характеристикам молочных желез, что позволило получить обьективные результаты. Диагноз ДДМЖ устанавливался на основании жалоб, пальпаторного и сонографического исследования молочных желез. При наличии выделений из сосков проводили цитологическое исследование, которое позволяло исключить из исследования женщин с подозрением на малигнизацию процесса.

С целью алгологической объективизации выраженности масталгии использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) [2]. Отметки в 1–3 балла расценивали как слабую интенсивность масталгии, 4–6 баллов — как умеренную, 7–10 баллов — как выраженную.

Для оценки степени тревожности использовали шкалу реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера - Ю. Л. Ханина [6]. При интерпретации показателей использовали следующие градации оценки тревожности: 30 баллов и менее – низкая, 31-44 балла – умеренная; 45 и более - высокая.

Всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование молочных желез линейным датчиком 7,10 МГц, цветовое и энергетическое допплеровское картирование по стандартным сонографическим диагностическим критериям в соответствии с общепринятой методикой при различных наклонах датчика. Оценивали состояние стромы, соотношения составляющих элементов молочных желез, распределение жировой клетчатки, железистых структур, их толщину, степень инволютивных процессов, изменения кожи и подкожной жировой клетчатки, наличие признаков мастопатии и других патологических изменений или образований в строме молочных желез и в ретромаммарном пространстве. Для описания эластичности железистой ткани использовали методику дозированной компрессии рабочей поверхностью датчика в определенном участке с учетом того, что большая масса железистой ткани сосредоточена в наружных квадрантах.

У всех пациенток до и после лечения определяли уровни цитокинов в периферической крови на 5-7-й день менструального цикла: интерлейкина-1β (IL-1β), интерферона-γ (IFN-γ), фактора некроза опухолей- α (TNF-α), IL-4, IL-6, IL-10 с помощью метода проточной цитофлуорометрии с использованием тест-систем BD Cytometric Bead Array (BD, США) и проточного цитофлуорометра FACStrack (BD, США).

При статистической обработке результатов исследования использовали методы аналитической и вариационной статистики. С помощью выборочного метода оценивали параметры генеральной совокупности по данным выборки (M – среднее значение, SE – ошибка стандартного отклонения); с помощью статистических критериев определяли правомочность выдвинутых гипотез: t-критерий применяли для сравнения средних значений независимых выборок и связанных (зависимых) выборок; χ2-критерий - для анализа сопряжения признаков, сравнение частот событий методом МакНемара (при принятии решения учитывали поправку Бонферрони). Для определения статистической значимости связей между фактором и исходов вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты исследования.

Средний возраст женщин не имел статистически значимых различий между группами и равнялся в 1 группе 27,50 ± 0,22 лет; группах А – 27,57 ± 0,26; подгруппы А1 – 27,42 ± 0,33, подгруппы А2 – 27,61 ± 0,35; группы Б – 27,31 ± 0,47; подгруппы Б1 – 27,56 ± 0,51; подгруппы Б2 – 27,22 ± 0,0,448 группы К – 27,99 ± 0,33 лет.

У всех женщин группы I с ДДМЖ и масталгией, кроме болезненных ощущений в молочных железах, синдрома предменструального напряжения, повышенной тревожности и наличия пальпируемых уплотнений, также регистрировались: повышенная

чувствительность молочной железы - у 76,47 % (52), нагрубание – у 76,47 % (52), выделения из соска – у 32,35 % (22).

Интенсивность боли при оценке по алгологической шкале ВАШ регистрировалась как слабая у 17,65 % (6) пациенток группы А1, у 47,06 % (16) – умеренная, у 35,29 % (12) – выраженная, а у пациенток группы А2 – соответственно в 20,59 % (7), 52,94 % (18) и у 26,47 % (9). Статистически значимых различий в выраженности масталгии между группами А1 и А2 не было выявлено.

Для пациенток с ДДМЖ и масталгией была характерна повышенная *личностная тревожность,* тогда как различий в выраженности *реактивной тревожности* не наблюдалось. Личностная тревожность в группе А1 имела низкую степень выраженности у 8,82 % (3), среднюю – у 47,06 % (16), высокую – у 44,12 % (15); в группе А2 – у 14,71 % (5), у 52,94 % (18) и у 35,29 % (12) соответственно. У женщин с ДДМЖ без масталгии в группе Б1 в 42,86 % (15) и в группе Б2 у в 48,57 % (17) исследуемых личностная тревожность была на низком уровне, у 34,29 % (12) и 40,00 % (14) – на среднем, у 22,86 % (8) и 11, 43 % (4) – на высоком.

Закономерной особенностью изменения цитокинового статуса при ДДМЖ оказалось статистически значимое повышение уровня цитокинов, относящихся к Th1 типу иммунного ответа и оказывающих полипотентное локальное и системное действие, как в группе с ДДМЖ с масталгией, так и в группе с ДДМЖ без масталгии (рис. 1): уровень INF-γ в периферической крови в группе А превышал (10,50 ± 0,22 пг/мл) аналогичный показатель у пациенток группы К (6,42 ± 0,27 пг / мл) в 1,70 раза ($p<0,01$) и в группе Б (9,44 ± 0,20 пг/мл) – в 1,52 ($p<0,01$), TNF-α – соответственно в 4,39 и в 3,78 (43,28 ± 0,90 и 37,24 ± 1,10 против 9,85 ± 0,47 пг / мл, $p<0,01$). Увеличение содержания в сыворотке крови указанных цитокинов при болевой и неболевой форме ДДМЖ свидетельствует об их возможной ключевой роли в механизмах аутокринной и паракринной стимуляции пролиферативных и воспалительных процессов в молочной железе и является одним из ведущих патогенетических факторов нарушений межклеточного взаимодействия при в реализации ДДМЖ.

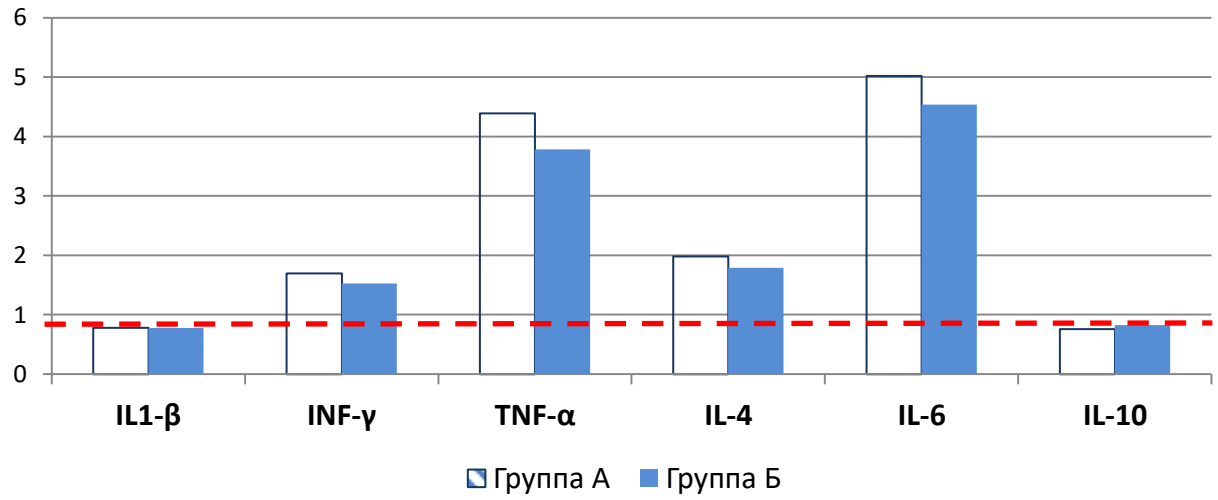


Рис. 1 Смещение уровней исследуемых цитокинов сыворотки крови у пациенток с ДДМЖ относительно аналогичных показателей контрольной группы, принятых за единицу (M±SE, пг/мл).

Анализ цитокинов, которые относятся к Th2 типу иммунного ответа, показал, что уровни IL-4 в группах А и Б были увеличены в 1,98 и 1,79 раза (13,12 ± 0,77 и 11,82 ± 0,70 против 6,61 ± 0,25 пг / мл, p <0,01), IL-6 – в 5,02 и 4,54 (23,76 ± 0,53 и 21,48 ± 0,65 против 4,73 ± 0,32 пг / мл, p<0,01), а содержание IL-10 снижено в 1,32 и 1,21 раза (6,03 ± 0,17 и 6,54 ± 0,16 против 7,94 ± 0,21 пг / мл, p<0,01). Содержание IL-1β было снижено в 1,28 и 1,29 раза - 6,41 ± 0,10 и 6,33 ± 0,11 против 8,17 ± 0,22 пг / мл, p<0,01. Уровни всех исследуемых цитокинов не имели статистически значимых различий между подгруппами А1 и А2, а также Б1 и Б2.

При сонографическом исследовании женщин с ДДМЖ *без масталгии* преобладала железистая форма – 81,43 % (57/70), что было достоверно чаще, чем у женщин с ДДМЖ и *масталгией* (52,94 % (36/68) - в 1,54 раза (ОШ 3,90; 95% ДИ 1,81-8,40). При сонографии у женщин с железистой формой ДДМЖ выявлялся утолщенный железистый слой в виде сплошного пласта железистой ткани средней или сниженной эхогенности (рис. 2).



Рис. 2 Сонограмма молочной железы с железистой формой ДДМЖ: утолщенный железистый слой в виде сплошного пласта железистой ткани средней эхогенности.

Анализ по удельному весу всех форм ДДМЖ с преобладанием железистого компонента подгруппы А1 (55,88 % (19)) и А2 (50,00 5 (17)), Б1 (80,00 % (28) и Б2 (82,86 % (29)) показал отсутствие статистически значимых различий между ними ($p \geq 0{,}005$).

При выраженном фиброзном компоненте при ДДМЖ у 20,59 % (14) пациенток группы А и 12,86 % (9) группы Б на сонограммах определялся умеренно утолщенный железистый слой с явлениями фиброзирования железистой ткани в виде диффузного повышения ее эхогенности и линейного фиброза, проявляющегося уплотнением стенок млечных протоков, междольковых перегородок и Куперовых связок (рис. 3). Фиброзирование ткани молочной железы часто сопровождалось наличием мелких кистозных включений и дуктэктазией. Подгруппы А1 (17,65 % (6)) и А2 (23,53 % (8)), Б1 (11,43 % (4)) и Б2(14,29 % (5)) были гомогенны по числу форм ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента.

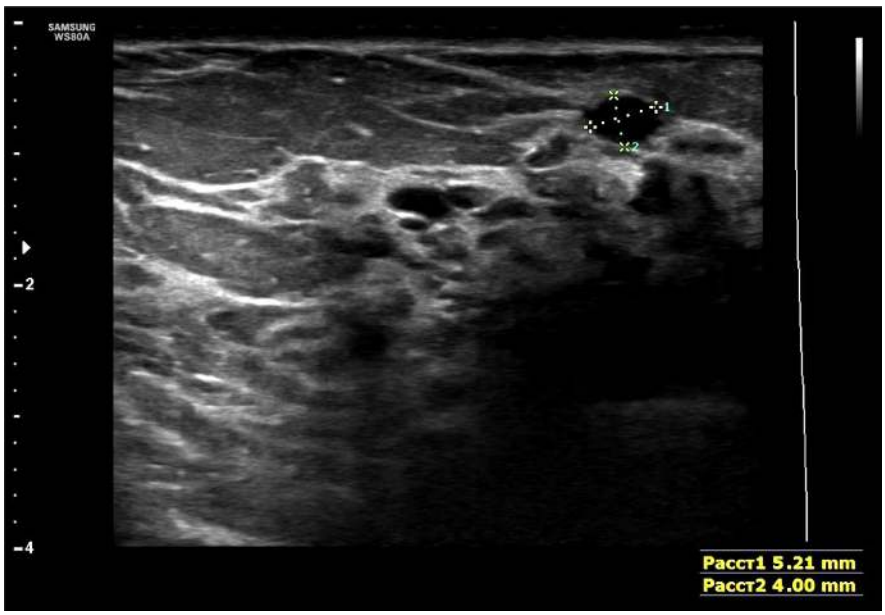


Рис. 3 Сонограмма молочной железы с ДДМЖ с явлениями фиброзирования железистой ткани и наличием кистозных включений.

Кистозная форма ДДМЖ характеризовалась утолщением железистой ткани и наличием патологических полостей более 3 мм, состоящих из стенки и жидкого или кашеобразного содержания (рис. 4).

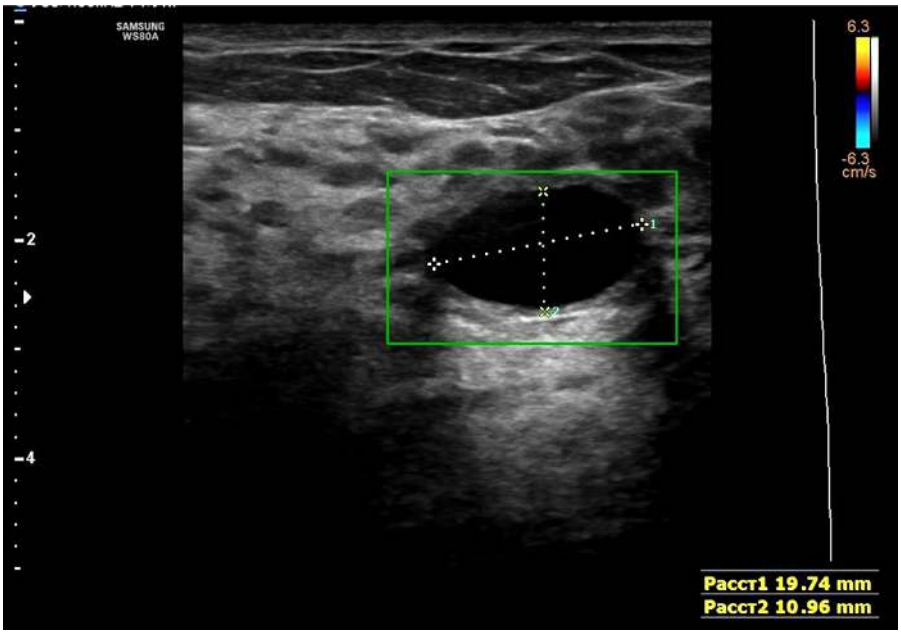


Рис. 4 Сонограмма молочной железы с кистозной формой ДДМЖ.

Кистозная форма ДДМЖ наблюдалась у 19,12 % (13) пациенток в группе А и в 3,35 раза реже в группе Б – у 5,71 % (4) (ОШ 3,90; 95% ДИ 1,20-12,65). Подгруппы А1 (20,59 % (7)) и А2 (17,65 % (6)), Б1 (4,29 % (3)) и Б2(2,86 % (1)) были однородны по частоте кистозной формы ДДМЖ.

Дуктэктазия молочной железы, характеризующаяся патологическим расширением каналов и протоков молочных желез, регистрировалась только у 7,35 % (5) пациенток в группе А, из которых у 5,88 % (2) женщин подгруппы А1 и 8,82 % (3) подгруппы А2 (p>0,05) (рис. 5).



Рис. 5 Сонограмма молочной железы с дуктэктазией.

Признаки прогресса или регресса заболевания определяли по субъективным и объективным данным через 3 мес. от начала лечения ДДМЖ.

Таблица 1. Динамика спектра клинических жалоб женщин до и после лечения Мастополом®, n(%)

Жалоба	Время иссле-до-вания	Подгруппы			
		А1 (n=34)	А2 (n=34)	Б1 (n=35)	Б2 (n=35)
Повышенная чувствительность молочной железы	до	27(79,41) б1	25(73,53) б2	0(0,00) а1	0(0,00) а2
	после	3(8,82) д,а2	23(67,65) а1,б2	0(0,00) а1	0(0,00) а2
Болезненные ощущения	до	34(100) б1	34(100) б2	0(0,00) а1	0(0,00) а2
	после	4(11,76) д,а2	33(97,06) а1, б2	0(0,00) а1	0(0,00) а2
Нагрубание	до	28(82,35) б1	24(70,59) б2	5(14,29) а1	7(20,00) а2
	после	3(8,82) д,а2	22(64,71) а1,б2	0(0,00) а1	6(17,14) а2
Наличие пальпируемых уплотнений	до	34(100) б1	34(100) б2	35(100)	35(100)
	после	10(29,41) д,а2	34(100)	7(20,00)	35(100)

			а1		
Выделения из соска	до	12(35,29)	10(29,41)	8(22,86)	7(20,00)
	после	2(5,88)	10(29,41)	1(2,86)	7(20,00)
Синдром предменструального напряжения	до	34(100) а2,б1	34(100) а1,б2	5(14,29) а1	7(20,00) а2
	после	14(41,18) д,а2,б1	32(94,12) а1,б2	1(2,86) а1,б2	7(20,00) а2,б1

Примечания. 1. а1, а2, б1, б2 – статистически значимые различия с показателями подгрупп А1, А2, Б1, Б2 ($p<0,05$); 2. д – статистически значимые различия с показателями). до лечения; 3. До, после – до лечения и через три месяца от начала лечения.

Анализ клинической эффективности лечения Мастополом® (табл. 1) показал, что по сравнению с плацебо у пациенток подгруппы А1 после лечения удельный вес пациенток с повышенной чувствительностью молочной железы стал меньше в 7,67 раза (8,82 против 67,65 %; ОШ 0,046; 95% ДИ 0,012-0,185), с болезненными ощущениями – в 8,25 (11,76 против 97,06 %; ОШ 0,004; 95% ДИ 0,000-0,038), с нагрубанием молочных желез – в 7,34 (8,82 против 64,71 %; ОШ 0,053; 95% ДИ 0,013-0,209), с наличием пальпируемых уплотнений – в 3,40 (29,41 против 100 %; $p<0,01$), с выделениями из соска – в 5,00 (5,88 против 29,41 %; ОШ 0,150; 95% ДИ 0,030-0,749), с синдромом предменструального напряжения – в 2,29 (41,18 против 94,12 %; ОШ 0,049; 95% ДИ 0,010-0,238).

Лечение Мастополом® способствовало большему снижению выраженности масталгии по шкале ВАШ в подгруппе А1 по сравнению с подгруппой плацебо А2: удельный вес пациенток без боли был больше в 9 раз (52,94 против 5,88 %; ОШ 18,00; 95% ДИ 3,170-87,333); с умеренной болью был меньше в 3,40 раза (14,71 против 50,00 %; ОШ 0,172; 95% ДИ 0,054-0,552). Ни у одной из 35,39 % пациенток в подгруппе А1 с наличием выраженной боли до лечения таковая не регистрировалась после окончания приёма Мастопола®. У женщин подгруппы А2, принимающих плацебо, статистически значимых количественных изменений выраженной масталгии не отмечено (табл. 2).

Таблица 2 Динамика выраженности масталгии по шкале ВАШ после лечения Мастополом® пациенток с ДДМЖ и с масталгией, n(%)

Интенсивность болевого синдрома	Время исследо-вания	Подгруппы	
		А1 (n=34)	А2 (n=34)
Боль отсутствует (0 баллов)	до	0(0,00)	0(0,00)
	после	18(52,94)^{д,а2}	2(5,88)^{а1}
Слабая боль (1-3 баллов)	до	6(17,65)	8(23,53)

	после	11(32,35)	9(26,47)
Умереннная боль (4-6 баллов)	до	16(47,06)	18(52,94)
	после	5 (14,71) [д,а2]	17(50,00) [а1]
Выраженная боль (7-9 баллов)	до	12(35,29)	8(23,53)
	после	0(0,00) [д,а2]	6(17,65) [а1]

Примечания. 1. [а1, а2] – статистически значимые различия с показателями подгрупп А1, А2 ($p<0,05$); 2. [д] – статистически значимые различия с показателями до лечения; 3. До, после – до лечения и через три месяца от начала лечения.

Следует заметить, что нами также было установлено положительное влияние при лечении Мастополом® на эхоструктуру молочных желез (табл. 3). Так число лиц с железистой формой ДДМЖ в подгруппе А1 уменьшилось после лечения в 3,80 раза (с 55,88 до 14,71 %; ОШ 7,35; 95% ДИ 2,290-23,572), в подгруппе Б1– в 7,00 (с 80,00 до11,43 %; ОШ 31,00; 95% ДИ 8,194-117,275). При лечении Мастополом® наметилась тенденция к снижению фиброзирования молочных желез в подгруппе А1 в 1,50 раза (с 17,65 до 11,76 %) и в подгруппе Б1 в 2,00 (с 11,43 до 5,71 %), уменьшению кистозного компонента соответственно в 3,50 раза (с 20,59 до 5,88 %) и на 4,29 %. Лечение Мастополом® привело к нивелированию имеющейся ранее дуктэктазии молочных желез у 5,88 % женщин с ДДМЖ и масталгией (табл. 3).

Таблица 3 Динамика данных сонографии молочных желез с ДДМЖ после лечения Мастополом®, n(%)

Сонографическая форма ДДМЖ	Время иссле-до-вания	Подгруппы			
		А1 (n=34)	А2 (n=34)	Б1 (n=35)	Б2 (n=35)
С преобладанием железистого компонента	до	19 (55,88) б1	17 (50,00) б2	28 (80,00) а1	29(82,86) а2
	после	5(14,71) а2,д	17(50,00) б2	4(11,43) б2,д	29(82,86) а2,б1
Фиброзно-кистозная	до	6(17,65)	8(23,53)	4(11,43)	5(14,29)
	после	4(11,76)	8(23,53)	2(5,71)	5(14,29)
С наличием кист	до	7(20,59)	6(17,65)	3(4,29)	1(2,86)
	после	2(5,88)	6(17,65)	0(0,00)	1(2,86)

Дуктэктазия	до	2(5,88)	3(8,82)	0(0,00)	0(0,00)
	после	0(0,00)	3(8,82)	0(0,00)	0(0,00)

Примечания. 1. $^{а1, а2, б1, б2}$ – статистически значимые различия с показателями подгрупп А1, А2, Б1, Б2 ($p<0,05$); 2. ^{д} – статистически значимые различия с показателями до лечения; 3. До, после – до лечения и через три месяца от начала лечения.

Важным клиническим эффектом при применении Мастопола® являлось улучшение показателей личностной тревожности вследствие нейтрализации эффектов психогенных стрессорных факторов (табл. 4). После окончания лечения у пациенток подгрупп А1 и Б1 отсутствовали проявления высокой личностной тревожности; средняя ее выраженность встречалась в группе А1 в 14,71 % (5) случаях, в подгруппе Б1 не зарегистрирована ни у одной женщины. Количество женщин с низкой личностной тревожностью в подгруппе А1 превышало таковое в подгруппе А2 в 4,83 раза (85,29 против 17,65 %; ОШ 27,07; 95% ДИ 7,41-98,87), в подгруппе Б1 аналогичное в подгруппе Б2 - в 1,84 раза (100 против 54,29 %; $p<0,01$).

Таблица 4. Динамика показателей личностной тревожности у пациенток с ДДМЖ после лечения Мастополом®, n(%)

Выраженность личностной тревожности	Время иссле-до-вания	Подгруппы			
		А1 (n=34)	А2 (n=34)	Б1 (n=35)	Б2 (n=35)
Низкая	до	3(8,82) б1	5(14,71) б2	15(42,86) а1	17(48,57) а2
	после	29(85,29) б1,д	6(17,65) б2	35(100) а1,д	19(54,29) а2
Средняя	до	16(47,06)	18(52,94)	12(34,29)	14(40,00)
	после	5(14,71) д	19(55,88)	0(0,00) д	12(34,29)
Высокая	до	15(44,12)	12(35,29)	8(22,86)	4(11,43)
	после	0(0,00) д	9(26,47)	0(0,00) д	4(11,43)

Примечания. 1. $^{а1, а2, б1, б2}$ – статистически значимые различия с показателями подгрупп А1, А2, Б1, Б2 ($p<0,05$); 2. ^{д} – статистически значимые различия с показателями до лечения; 3. До, после – до лечения и через три месяца от начала лечения.

Для оценки эффективности препарата Мастопол® как средства для снижения активности процессов регуляции клеточной пролиферации и воспаления исследовали динамику сывороточных уровней цитокинов (табл. 5).

Таблица 5. Динамика уровня сывороточных цитокинов у женщин с ДДМЖ после лечения Мастополом®, M±SE, пг/мл

Цито-кины	Время иссле-до-вания	Подгруппы				ГруппаКонтроля (n=30)
		А1 (n=34)	А2 (n=34)	Б1 (n=35)	Б2 (n=35)	
IL1-β	до	6,30±0,12 к	6,51±0,17 к	6,36±0,17 к	6,29±0,14 к	8,17± 0,22
	после	7,18±0,10 к,а2,д	6,47±0,19 к,а1	7,12±0,13 к,б2,д	6,24±0,11 к,б1	
INF-γ	до	10,47±0,38 к,б1	10,54±0,22 к,б2	9,20±0,35 к,а1	9,68±0,19 к,а2	6,20± 0,19
	после	7,08±0,34 к,а2,д	10,69±0,42 к,а1	6,86±0,36 б2,д	9,91±0,70 к,б1	
TNF-α	до	43,97±0,80 к,б1	42,59±1,62 к,б2	37,44±1,30 к,а1	37,04±1,80 к,б2	9,85± 0,47
	после	25,54±0,41 к,а2,д	43,44±2,25 к,а1	24,07±1,33 к,б2,д	39,30±2,40 к,б1	
IL-4	до	13,40±1,28 к,б1	12,83±0,89 к,б2	12,49±1,15 к,а1	11,16±0,80 к,а2	6,61± 0,25
	после	7,36±0,85 а2,д	13,02±0,98 к,а1	6,58±0,54 б2,д	11,48±0,92 к,б1	
IL-6	до	23,90±0,60 к,б1	23,63±0,89 к,б2	21,31±0,86 к,а1	21,65±0,99 к,а2	4,73± 0,32
	после	13,20±0,70 к,а2,д	24,01±1,42 к,а1	11,53±0,77 к,б2,д	22,38±0,70 к,б1	
IL-10	до	5,67±0,25 к,б1	6,39±0,20 к,б2	6,51±0,24 к,а1	6,58±0,21 к,а2	7,94± 0,21
	после	7,05±0,26 к,а2,д	6,19±0,31 к,а1	7,65±0,27 к,б2,д	6,40±0,21 к,б1	

Примечания. 1. $^{а1,\ а2,\ б1,\ б2,\ к}$ – статистически значимые различия с показателями подгрупп А1, А2, Б1, Б2, группы К ($p<0,05$); 2. ^{д} – статистически значимые различия с показателями до лечения; 3. До, после – до лечения и через три месяца от начала лечения.

Как видно с табл. 4, после окончания лечения Мастополом® у женщин с ДДМЖ с масталгией и без масталгии произошли позитивные сдвиги в цитокиновом статусе,

статистически значимо снизились сывороточные уровни INF-γ соответственно, в 1,48 и 1,34 раза, TNF-α – в 1,72 и 1,56, IL-4 – в 1,82 и 1,90, IL-6 – в 1,81 и 1,85 на фоне повышения концентраций IL1-β в 1,14 и 1,12 раза и IL-10 – в 1,24 и 1,18. У женщин с ДДМЖ и масталгией, получивших Мастопол®, по сравнению с пациентками, принимавшими плацебо, через 3 месяца от начала лечения регистрировали статистически значимо меньшие уровни INF-γ в 1,51 раза и у женщин с ДДМЖ без масталгии – в 1,44 раза, TNF-α – соответственно в 1,70 и 1,63, IL-4 – в 1,77 и 1,74, IL-6 – в 1,82 и 1,94 и большие уровни IL1-β в 1,11 и 1,14 раза и IL-10 – в 1,14 и 1,20.

Обсуждение полученных результатов.

Проблема онкологических заболеваний, в частности РМЖ стала за последние годы особенно острой не только в России, но и во всем мире. Ежегодно более 10 млн женщин заболевают раком молочной железы. По данным экспертов ВОЗ, к 2020 году эта цифра увеличится до 15 млн. От рака груди умирают более 6 млн женщин в год. Именно поэтому игнорировать симптомы ДДМЖ нельзя, поскольку они могут стать фоном для реализации РМЖ[1].

ДДМЖ следует своевременно выявлять и грамотно лечить.

Стартовать терапию ДДМЖ следует с **модификации образа жизни,** включающий 4 важных компонента:

I. рациональное питание (пища, богатая клетчаткой);
II. потребление достаточного количества жидкости (не менее 1,5–2 л в день);
III. ограничение употребления алкоголя и соли; • прекращение курения;
IV. снижение массы тела при избыточном весе и ожирении; • достаточную физическую активность (как минимум 150 мин/нед физических нагрузок умеренной интенсивности).

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям «Доброкачественная дисплазия молочной железы’ от 07.11.2018 № 15-4/10/2-7235» медикаментозная терапия ДДМЖ базируется на использовании лекарственных препаратов, с зарегистрированными показаниями к применению и доказанной эффективностью [1]. Имеются убедительные доказательства эффективности использования препаратов прогестерона (уровень достоверности доказательств — 1a), а также гомеопатических препаратов на основе Витекса священного, индол-3-карбинола и мастопола (достоверности доказательств — lb) [1].

Следует отметить, что гомеопатия – это альтернативная медицинская система, применяемая во всём мире [31]. Возможные механизмы воздействия низких доз, для которых имеются данные, касающиеся наночастиц и/или гомеопатически изготовленных

лекарственных средств, включают гормезис, зависящую от времени сенсибилизацию и стохастический резонанс. Все предложенные механизмы зависят от эндогенных нелинейных процессов амплификации в организме реципиента во взаимодействии с существенными, хотя и слабыми сигнальными свойствами лекарства. Эффекты гомеопатически приготовленных нанофитомедицинских препаратов включают двунаправленные изменения функции организма, зависящие от состояния хозяина [16].

Используемое в настоящем исследовании многокомпонентное гомеопатическое лекарственное средство Мастопол® характеризуется широким спектром биологических эффектов. Компоненты растительного происхождения, входящие в его состав, имеют в разной степени общность химического строения с гонаном (основой стероидов) и соответственно сродство к рецепторам.

Блиголов пятнистый (Conium maculatum) содержит алкалоиды – кониин, метилкониин, конгидрин, псевдоконгидрин, коницеин; липиды, содержащие глицериды петрозелиновой и петрозелидиновой кислот; эфирное масло; кофейную кислоту; флавоноиды – кемпферол и кверцетин. Многокомпонентное сочетание биологически активных растительных веществ обусловливает мощные антипролиферативные, антиоксидантные свойства Conium maculatum. Еще в рукописях Древней Руси, датируемых периодом правления Ярослава Мудрого, обнаружены данные о лечебных свойствах болиголова. Он обладает болеутоляющим и седативным эффектом.

Туя западная (Thuja occidentalis) включает активные антибластомные ингредиенты класса трополонов, которые обладают цитостатическим действием, что делает перспективным использование Thuja occidentalis в онкологии. Листья и плоды туи западной являются источниками фенольных соединений и терпеноидов – α-пинена, α-кедрола, Δ^3-карена, – проявляющих противовоспалительный, отхаркивающий, бактериостатический, бактерицидный, антисептический, дезинфицирующий эффекты.

Желтокорень канадский (Hydrastis canadensis) содержит изохинолиновые алкалоиды - берберин (обусловливающий желтую окраску), гидрастин и канадин, – а также микроэлементы, витамины С, В, А и Е, горечи, эфирные масла и др. В силу содержания высоких концентраций алкалоидов и эфирных масел Hydrastis canadensis обладает выраженным противовоспалительным действием, влияет на классы Т-лимфоцитов. Желтокорень канадский является классическим средством резорбции и традиционно применяется в гомеопатическом лечении при уплотнениях в молочных железах.

Calcium fluoratum (флюорат кальция, сырье – плавиковый шпат, фтористое соединение кальция) активно используется в гомеопатических препаратах при гипотиреозе, ожирении, метаболических нарушениях, нервных и психических расстройствах, а также для

снижения онкорисков, поддерживает и повышает эластичность соединительных тканей и связок, укрепляет стенки сосудов молочной железы [6, 8, 10, 17, 19, 26, 28, 30].

Антипролиферативный и противоопухолевый эффект компонентов препарата подтвержден в ряде работ последних лет. Опубликованы данные о антипролиферативном эффекте Thuja occidentalis, а также антиканцерогенном и антиметастатическом действии Conium maculatum и Hydrastis canadensis [10, 17, 19, 26, 28, 30, 33].

M. Frenkel et al. (2010) [21] изучили четыре ультраразбавленных препарата (Conium, Thuja, Carcinosin, Phytolacca) против двух линий клеток аденокарциномы молочной железы человека (MCF-7 и MDA-MB-231) и линии клеток, полученных из иммортализованных нормальных эпителиальных клеток молочной железы человека (HMLE). Препараты оказывали преимущественное цитотоксическое действие против раковых клеточных линий, вызывали задержку / остановку клеточного цикла и апоптоз.Эти эффекты сопровождались измененной экспрессией регуляторных белков клеточного цикла, включая подавление фосфорилированного Rb и активацию ингибитора CDK p27, которые, вероятно, были ответственны за задержку / остановку клеточного цикла, а также за индукцию апоптотического каскада, который проявлялся в активация каспазы-7 и расщеплении PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы), фермента, катализирующего посттрансляционную модификацию белков в обработанных клетках. Полученные данные демонстрируют биологическую активность этих натуральных продуктов при представлении в ультранизких дозах [21].

Hydrastis canadensis содержит берберин, хорошо известный своей противовоспалительной, липид-модифицирующей, противоопухолевой, антидиабетической, антибактериальной, противопаразитарной и фунгицидной активностями. Множественные фармакологические действия берберина проистекают из различных молекулярных мишеней этого фитохимического соединения. S.H. Ayati et al. (2017) [15] доказали, что берберин регулирует экспрессию микроРНК при нескольких онкологических и неонкологических заболеваниях. Как известно, микроРНК являются важными регуляторными элементами почти во всех биологических процессах, таких как пролиферация клеток, апоптоз, дифференцировка и органогенез, и многочисленных заболеваниях человека, таких как рак и диабет.

Доказанным фактом является то, что применение берберина с химиотерапевтическим препаратом цисплатин сенсибилизирует клетки раковых клеток молочной железы MCF-7 к цисплатину посредством индукции разрывов ДНК и каспазо-3-зависимого апоптоза, ограничивает экспрессию клеточной PCNA и увеличивает повреждения ДНК, вызванные цисплатином [34].

J. A. McCubrey et al. (2017) [25] указывают, что ключевой целью воздействия натуральных продуктов может быть регулирование пути PI3K / PTEN / Akt / mTORC1 / GSK-3. Использование берберина может улучшить их использование в качестве антипролиферативного агента, что может быть полезным для многих проблем со здоровьем.

В проведенном исследовании в группах пациенток, получавших плацебо, за приведенный период наблюдения (3 месяцев) существенных изменений в клинических признаках ДДМЖ, нейропсихическом статусе, сонографических характеристиках заболевания и уровнях цитокинов не произошло. Регресс заболевания или отдельных симптомов не состоялся ни у одной из пациенток, у 2 пациенток с масталгией повышенная чувствительность молочных желез через 3 месяцев перешла в болезненные ощущения.

Клиницисту важно помнить, что ранний скрининг, своевременное лечение и менеджмент за пациентками с ДДМЖ, а также канцеропрофилактика— ответственность акушера-гинеколога согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Целесообразен регулярный скрининг независимо от наличия жалоб, определять наличие факторов риска, адекватно интерпретировать результаты инструментальных обследований и лечить препаратами с доказанной эффективностью.

Суммируя полученные в ходе этого исследования результаты, следует подчеркнуть положительный эффект при применении Мастопола® для лечения болевой и безболевой формы ДДМЖ у женщин репродуктивного возраста. Это проявляется уменьшением интенсивности клинических признаков ДДМЖ, что совпадает с результатами сонографического контроля и изменениями уровней провоспалительных цитокинов. Таким образом, использование Мастопола® направлено как на патогенетическое лечение ДДМЖ, так и на профилактику РМЖ. Побочных эффектов и аллергических реакций в ходе лечения не было отмечено. Отказов от приема препарата не было зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование многокомпонентного негормонального лекарственного средства Мастопол® при лечении ДДМЖ у женщин репродуктивного возраста значительно улучшает клиническое состояние пациенток и восстанавливает соноструктуру молочных желез, уменьшает субъективные и объективные симптомы (купирует симптомы масталгии) заболевания, улучшает цитокиновый статус пациенток. Мастопол® может быть препаратом выбора для консервативной монотерапии у женщин репродуктивного возраста с ДДМЖ как с наличием масталгии, так и без таковой. Высокий комплаенс препарата обусловлен не только доказанной клинической эффективностью, но и исключительной безопасностью, хорошей переносимостью и удобством применения.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.
Financial support. No financial support has been provided for this work.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература:

1. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Белокриницкая ТЕ, Корженкова ГП, Протасова АЭ и др. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации (протокол лечения). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2018:48 с. / Adamyan LV, Andreeva EN, Artymuk NV, Belokrinickaya TE, Korzhenkova GP, Protasova AE i dr. Dobrokachestvennaya displaziya molochnoj zhelezy. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya). Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Moskva, 2018:48 s.

2. Бывальцев ВА, Белых ЕГ, Алексеева НВ, Сороковиков ВА. Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника: методические рекомендации. Иркутск: ФГБУ "НЦРВХ" СО РАМН, 2013:32 с. / Byval'cev VA, Belyh EG, Alekseeva NV, Sorokovikov VA. Primenenie shkal i anket v obsledovanii pacientov s degenerativnym porazheniem poyasnichnogo otdela pozvonochnika: metodicheskie rekomendacii. Irkutsk: FSBI "SCRRS" SB of the RAMS, 2013:32 s.

3. Зотов АС, Белик ЕО. Мастопатии и рак молочной железы. М: МЕДпрессинформ, 2005:112 с. / Zotov AS, Belik EO. Mastopatii i rak molochnoj zhelezy. M: MEDpressinform, 2005:112 s.

4. Ледина АВ, Прилепская ВН. Масталгия: клиника, диагностика, лечение. Гинекология. 2011;5:66-76. / Ledina AV, Prilepskaya VN. Mastalgiya: klinika, diagnostika, lechenie. Ginekologiya. 2011;5:66-76.

5. Национальное руководство по маммологии. Под ред. Каприна АД, Рожковой НИ. 2-е изд., перераб. и доп. М:ГЭОТАР Медиа, 2016:496 с./ National guide to mammologi Pod red. Kaprina AD, Rozhkovoj NI. 2-e izd., pererab. i dop. M:GEOTAR Media, 2016:496 s.

6. Матвеева ЭВ. Асимметрия, кровоток и флюорид кальция – взгляд диагноста на репродуктивную сферу. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2016;

5:20-26. / Matveeva EV. Asimmetriya, krovotok i flyuorid kal'ciya – vzglyad diagnosta na reproduktivnuyu sferu. Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya. 2016; 5:20-26.

7. Муравьева ДА, Самылина ИА, Яковлев ГП, Фармакогнозия: Учебник. 4-е изд, перераб. и доп. М: Медицина.2002:656 с. / Murav'eva DA, Samylina IA, YAkovlev GP, Farmakognoziya: Uchebnik. 4-e izd, pererab. i dop. M: Medicina.2002:656 s.

8. Покуль ЛВ, Чугунова НА. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции. Гинекологическая эндокринология.2016;3(120):18-24. / Pokul' LV, CHugunova NA. Oksidativnyj stress v geneze dobrokachestvennyh displazij molochnyh zhelez i vozmozhnosti ego korrekcii. Ginekologicheskaya endokrinologiya.2016;3(120):18-24.

9. Радзинский ВЕ, Ордиянц ИМ, Масленникова МН, Павлова ЕА. Молочные железы и гинекологические заболевания: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Репродуктивная эндокринология. 2014;2(16):72-78. / Radzinskij VE, Ordiyanc IM, Maslennikova MN, Pavlova EA. Molochnye zhelezy i ginekologicheskie zabolevaniya: ot obshchnosti patogeneticheskih vozzrenij k prakticheskim resheniyam. Reproduktivnaya endokrinologiya. 2014;2(16):72-78

10. Сотникова ЛС, Голубятникова ЕВ. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез. Эффективная фармакотерапия. 2016;31:6-12. / Sotnikova LS, Golubyatnikova EV. K voprosu effektivnosti terapii dobrokachestvennoj patologii molochnyh zhelez. Effektivnaya farmakoterapiya. 2016;31:6-12.

11. Суханова АА, Мельник ЮМ, Карлова ОО. Современные подходы к лечению мастопатии у пациенток репродуктивного возраста. Здоровье женщины. 2016;5(111):101-108. / Suhanova AA, Mel'nik YUM, Karlova OO. Sovremennye podhody k lecheniyu mastopatii u pacientok reproduktivnogo vozrasta. Zdorov'e zhenshchiny. 2016;5(111):101-108.

12. Чайка ВК, Ласачка СА, Гукова ДЮ, Уманская ЕС. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний молочных желез в условиях реформирования системы здравоохранения в Украине. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013;1(64):5–9. / Chajka VK, Lasachka SA, Gukova DYU, Umanskaya ES. Diagnostika, lechenie i profilaktika zabolevanij molochnyh zhelez v usloviyah reformirovaniya sistemy zdravoohraneniya v Ukraine. Medicinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny. 2013;1(64):5–9.

13. Чистяков СС. Фибрознокистозная болезнь и доброкачественные опухоли молочных желез. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. Под ред. ЕБ Камповой-Полевой, СС Чистякова. М: ГЭОТАР Медиа, 2006:116–143. / Чистяков СС. Фибрознокистозная болезнь и доброкачественные опухоли молочных желез. Клиническая

маммология. Современное состояние проблемы. Под ред. ЕБ Камповой-Полевой, СС Чистякова. М: ГЭОТАР Медиа, 2006:116–143.

14. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2005;10:189–196.

15. Ayati SH, Fazeli B, Momtazi-Borojeni AA, Cicero AFG, Pirro M, Sahebkar A. Regulatory effects of berberine on microRNome in Cancer and other conditions. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;116:147-158. doi: 10.1016/j.critrevonc. 2017.05.008.

16. Bell IR, Sarter B, Standish LJ, Banerji P, Banerji P. Low Doses of Traditional Nanophytomedicines for Clinical Treatment: Manufacturing Processes and Nonlinear Response Patterns. J Nanosci Nanotechnol. 2015;15(6):4021-38.

17. Biswas R., Mandal SK, Dutta S, Bhattacharyya SS, Boujedaini N, Khuda-Bukhsh AR. Thujone-rich fraction of Thuja occidentalis demonstrates major anti-cancer potentials: evidences from in vitro studies on A375 cells. Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:568148. doi: 10.1093/ecam/neq042.

18. Breast cancer risk assessment and screening an average-risk women. Practice Bulletin No. 179. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2017;130:1-16.

19. Chang LC, Song LL, Park EJ. Bioactive constituents of Thuja occidentalis. J Nat Prod. 2000;63(9):1235–1238.

20. Effects of Mastalgia in Young Women on Quality of Life, Depression, and Anxiety Levels. Indian J Surg. 2016;78(2):96-9. doi: 10.1007/s12262-015-1325-5.

21. Frenkel M, Mishra BM, Sen S, Yang P, Pawlus A, Vence L, et al. Cytotoxic effects of ultra-diluted remedies on breast cancer cells. Int J Oncol. 2010;36(2):395-403.

22. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. Indian J Surg. 2014;76(3):217–222. doi: 10.1007/s12262-013-0813-8.

23. Mansel RE, Das T, Baggs GE, Noss MJ, Jennings WP, Cohen J, et al. A Randomized Controlled Multicenter Trial of an Investigational Liquid Nutritional Formula in Women with Cyclic Breast Pain Associated with Fibrocystic Breast Changes. J Womens Health (Larchmont). 2018;27(3):333-340. doi: 10.1089/jwh.2017.6406.

24. Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM. Breast pain and nodularity. Chapt. 8. Benign disorders and disease of the breast. 3rd ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009:107–138.

25. McCubrey JA, Lertpiriyapong K, Steelman LS, Abrams SL, Cocco L, Ratti S, et al. Regulation of GSK-3 activity by curcumin, berberine and resveratrol: Potential effects on multiple diseases. Adv Biol Regul. 2017;65:77-88. doi: 10.1016/j.jbior.2017.05.005.

26. Naser B, Bodinet C, Tegtmeier M, Lindequist U. Thuja occidentalis (Arbor vitae): a review of its pharmaceutical, pharmacological and clinical properties. Evid Based Complement Alternat Med. 2005;2(1):69–78.

27. Plu-Bureau G, Lê MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: Results of a French cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(6):1229-1231.

28. Rajatrashmi, Sarkar M, Vikramaditya. Pharmacognostic studies of Thuja occidentalis linn. A good remedy for warts and tumours, used in homeopathy. Anc Sci Life. 1999;19(1-2):52-8.

29. Rosolowich V, Saettler E, Szuck B. Mastalgia. JOGC. 2006;28(1):49-57. doi: https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32027-8.

30. Sunila ES, Kuttan G. A preliminary study on antimetastatic activity of Thuja occidentalis L. in mice model. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2006; 28(2):269–280.

31. Thangapazham RL, Gaddipati JP, Rajeshkumar NV, Sharma A, Singh AK, Ives JA, et al. Homeopathic medicines do not alter growth and gene expression in prostate and breast cancer cells in vitro. Integr Cancer Ther. 2006;5(4):356-61.

32. Yılmaz EM, Çelik S, Arslan H, Değer D. Relation between Mastalgia and Anxiety in a Region with High Frequency of Posttraumatic Stress Disorder. J Breast Health. 2015;11(2):72-75. doi:10.5152/tjbh.2015.2363.

33. Zendehdel M, Niakan B, Keshtkar A, Rafiei E, Salamat F. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor for Breast Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis Protocol. Iran J Med Sci. 2018;43(1):1-8.

34. Zhao Y, Jing Z, Li Y, Mao W. Berberine in combination with cisplatin suppresses breast cancer cell growth through induction of DNA breaks and caspase-3-dependent apoptosis. Oncol Rep. 2016;36(1):567-72. doi: 10.3892/or.2016.4785.

Участники исследования:

Радзинский Виктор Евсеевич, заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент Российской Академии Наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: (495)321-4185 E-mail: radzinsky@mail.ru

Носенко Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Одесского национального медицинского университета Адрес: 65082, Украина, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; Телефон: +38 048 731-70-47 E-mail: nosenko.olena@gmail.com

Оразов Мекан Рахимбердыевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 Телефон: (495) 321-4185, 8(915)2375292 E-mail: omekan@mail.ru.

Покуль Лилиана Викторовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов; врач-онколог, заместитель директора по науке Новороссийского клинического центра Федерального медико-биологического агентства Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; 353900, Новороссийск, ул. Новороссийской Республики дом 16/18 Телефон: (495) 321-4185 E-mail: liliana_v_p@mail.ru

Токтар Лилия Равильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 Телефон: (495) 321-4185 E-mail: toktarly@yandex.ru

Сакулцан Олег Степанович, врач онколог-маммолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Онкологический диспансер № 3" Министерства здравоохранения Краснодарского края Адрес: 353915, г. Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, д. 7. Телефон: 8 (8617) 64-55-22e-mail: doksalo@gmail.com

Рутинская Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики Медицинского центра репродуктивного здоровья «Гамета» Адрес: 65000, Украина, Одесса, ул. Слепнёва, д. 3А. Телефон: 0 800 33 65 75
E-mail: annarut1984@gmail.com

Ахматова Анастасия Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 Телефон: (495) 321-4185 E-mail: akhmatova-an@rudn.ru

Главный исследователь: Радзинский В.Е.

Ответственный исполнитель: Оразов. М.Р.