a4.indd 23 16.06.2020 21:14

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии

2020 • том 19 • №2

Научно-практический журнал

В номере:

• Эндометриоз яичников

• Преждевременные роды

• Питание беременных

• Гиперплазии эндометрия

• Внутриутробная инфекция

• Гормональная контрацепция

• Перинатальная депрессия

On-line версия журнала
http://www.phdynasty.ru

ISSN 1726-1678

a4.indd 24 16.06.2020 21:14

a4.indd 25 16.06.2020 21:14

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2020, том 19, №2, с. 50–61
Gynecology, Obstetrics and Perinatology, 2020, volume 19, No 2, p. 50–61

DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-50-61

Эффективность и безопасность негормонального лечения доброкачественной дисплазии молочной железы

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

Цель. Изучение эффективности и безопасности негормонального препарата Мастопол® при лечении различных форм доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) у женщин репродуктивного возраста.
Пациенты и методы. Отобрано 168 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом ДДМЖ (группа I) и 30 условно соматически и гинекологически здоровых женщины без масталгии и ДДМЖ (группа контроля). Пациентки группы I на основании алгологического анализа были стратифицированы на две подгруппы. В состав группы IA вошли 68 пациенток с наличием ДДМЖ и масталгии, в состав группы IБ – 70 женщин с ДДМЖ без масталгии. Случайным образом в группах IA и IБ 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 Спилбергера–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, личностная тревожность, масталгия, сонография, цитокины

Для цитирования: Радзинский В.Е., Носенко Е.Н., Оразов М.Р., Покуль Л.В., Токтар Л.Р., Сакулцан О.С., Рутинская А.В., Ахматова А.Н. Эффективность и безопасность негормонального лечения доброкачественной дисплазии молочной железы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(2): 50–61. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-50-61

Effectiveness and safety of non-hormonal treatment of benign mammary dysplasia

V.E.Radzinskiy[1], E.N.Nosenko[2], M.R.Orazov[1], L.V.Pokul[1,3], L.R.Toktar[1], O.S.Sakultsan[4], A.V.Rutinskaya[5], A.N.Akhmatova[1]

[1]People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation;
[2]Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine;
[3]Novorossiysk Clinical Centre, Federal Medico-Biological Agency, Novorossiysk, Russian Federation;
[4]Oncological Outpatient Clinic No 3, Ministry of Health of the Krasnodar Region, Novorossiysk, Russian Federation;
[5]Reproductive Health Medical Centre «Gameta», Odessa, Ukraine

Для корреспонденции:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Телефон: (495) 321-4185
E-mail: omekan@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1767-5536

Статья поступила 22.01.2020 г., принята к печати 17.04.2020 г.

For correspondence:

Mekan R. Orazov, MD, PhD, DSc, professor at the department of obstetrics and gynaecology with the course of perinatology, Medical Institute, People's Friendship University of Russia (RUDN University)

Address: 6 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation
Phone: (495) 321-4185
E-mail: omekan@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1767-5536

The article was received 22.01.2020, accepted for publication 17.04.2020

a4.indd 26 16.06.2020 21:14

Objective. To study the effectiveness and safety of a non-hormonal drug Mastopol® for treatment of various forms of benign mammary dysplasia (BMD) in women of reproductive age.
Patients and methods. 168 female patients of reproductive age diagnosed with BMD (group I) and 30 conditionally somatically and gynaecologically healthy women without mastalgia and BMD (control group) were selected. Based on the algologic analysis, patients of group I were stratified into two subgroups. Group IA consisted of 68 patients with BMD and mastalgia, group IB – 70 women with BMD without mastalgia. In groups IA and IB, two subgroups were singled out at random: patients of subgroups A1 ($n = 34$) and B1 ($n = 35$) received treatment with a non-hormonal drug Mastopol® 1 tablet 3 times daily sublingually for 8 weeks; patients of subgroups A2 ($n = 34$) and B2 ($n = 35$) received a placebo. Clinical and anamnestic data were collected: algological objectification, anxiety assessment using the Spielberger-Khanin, breast ultrasound, determination of serum cytokine levels in peripheral blood by flow cytometry.
Study design: a prospective, double-blind, placebo-controlled study.
Results. The use of Mastopol resulted in a decrease of the number and severity of clinical signs, improvement of breast sonostructure, a decreased number of cases and less severity of mastalgia, lower anxiety levels, a positive change of cytokine levels.
Conclusion. Mastopol® might be a drug of choice for conservative monotherapy in women of reproductive age with BMD and both with mastalgia and without. A high compliance of the drug is conditioned not only by the proven clinical efficacy but also by its excusive safety, good tolerance and convenient use.
Ключевые слова: benign mammary dysplasia, anxiety, mastalgia, sonography, cytokines

For citation: Radzinskiy V.E., Nosenko E.N., Orazov M.R., Pokul L.V., Toktar L.R., Sakultsan O.S., Rutinskaya A.V., Akhmatova A.N. Effectiveness and safety of non-hormonal treatment of benign mammary dysplasia. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020; 19(2): 50–61. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-50-61

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) (МКБ-10 – N60) занимает одно из первых мест по распространенности среди заболеваний женской репродуктивной сферы и характеризуется спектром клинически значимых аномалий, выявляемых при использовании инструментальных и физикальных методов обследования [1].

Более 100 лет это заболевание рассматривалось как этап, предшествующий возникновению рака молочной железы (РМЖ), который диагностируется у 30% женщин с впервые выявленным раком и составляет более 50% злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщины [2, 3].

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 [4, 5]. Частота мастопатии у россиянок достигает 50–60% [1, 4, 5].

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 мета-анализе Zendehdel et al. сделали акцент на том, что ДДМЖ являются одним из важнейших факторов риска РМЖ: при пролиферативных формах ДДМЖ риск развития РМЖ возрастает в 25–30 раз [6]. 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. Полиэтиологический генез формирования диффузной фиброзно-кистозной формы ДДМЖ подчеркивает важную роль таких аспектов, как генетический, эндокринный, психогенный и экологический [1, 5, 7–9]. Пролиферативная активность эпителия молочной железы варьирует в зависимости от степени дифференцировки долек: в клетках, составляющих дольки 1-го типа, скорость клеточной пролиферации в 3 раза выше, чем в дольках 2-го типа, и в 10 раз выше, чем в дольках 3-го типа [8]. 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 [8].

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 [10]. Гормональный дисбаланс в тканях молочной железы сопровождается отеком и увеличением внутридольковой соединительной ткани, а разрастание протокового эпителия приводит к образованию кист. 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 [11].

Следует отметить, что в возникновении болезней молочной железы решающая роль принадлежит не абсолютной величине уровней гормонов, а чувствительности рецепторного аппарата тканей молочной железы, которая может активироваться на фоне стрессов различного генеза и нарушений реакций адаптации [12].

Триггерные механизмы патологической пролиферации многочисленны и зачастую точно не установлены. До сих

пор активно изучаются клинические и иммунологические аспекты инициации онкопролиферации: уже известен широкий спектр цитокинов, инициирующих пролиферативный потенциал клеток ткани молочной железы [13].

Начальным признаком или одним из основных симптомов ДДМЖ, а также фактором потенциального риска развития пролиферативных процессов, а иногда и РМЖ, является циклическая масталгия [14, 15]. 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 натрий-задерживающего эффекта альдостерона и антидиуретического эффекта 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 [16].

Установлена умеренная корреляционная взаимосвязь между масталгией и выраженностью депрессии у молодых женщин, более высокая корреляция – между уровнем тревожных расстройств и масталгией [17]. Психогенные стрессорные факторы могут быть одной из ключевых причин реализации масталгии [18].

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 [19].

Исследователи сообщают о высокой эффективности и безопасности использования негормональных препаратов в коррекции гиперпролиферативных состояний и профилактике раковых заболеваний молочной железы [20, 21]. Доклинические испытания и экспериментальные данные согласуются с такими утверждениями [21, 22]. 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 [20]. Использование ультраразбавленных натуральных продуктов при лечении гиперпролиферативных процессов и канцеропревенции по-прежнему вызывает большой интерес и споры [23].

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

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, противоотечному, анальгезирующему, иммуномодулирующему действию.

Цель – изучение эффективности и безопасности использования негормонального препарата Мастопол® при лечении различных форм ДДМЖ у женщин репродуктивного возраста.

Пациенты и методы

Генеральная выборка из числа пациенток, прошедших скрининг 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» (контроль), проходивших обследование на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, а также кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета.

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 использование персональных клинических, инструментальных и лабораторных показателей в отчетах и научных публикациях.

Критериями включения в исследование явились: возраст женщин от 20 до 35 лет; 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 IA входили 68 пациенток с наличием ДДМЖ и масталгии, в состав группы IБ – 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 Спилбергера–Ханина [24]. 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; χ^2-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%-й доверительный интервал (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст женщин не имел статистически значимых различий между группами и равнялся в группе I 27,50 ± 0,22 года; группе А – 27,57 ± 0,26 года (подгруппе А1 – 27,42 ± 0,33 года, подгруппе А2 – 27,61 ± 0,35 года); группе Б – 27,31 ± 0,47 года (подгруппе Б1 – 27,56 ± 0,51 года, подгруппе Б2 – 27,22 ± 0,448 года); в группе «К» – 27,99 ± 0,33 года.

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 26,47% (9) случаев. Статистически значимых различий в выраженности масталгии между группами А1 и А2 не 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), 52,94% (18) и 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 (10,50 ± 0,22 пг/мл) превышал аналогичный показатель у пациенток группы «К» (6,42 ± 0,27 пг/мл) в 1,70 раза ($p < 0,01$), группы Б (9,44 ± 0,20 пг/мл) – в 1,52 раза ($p < 0,01$), TNF-α – соответственно в 4,39 и в 3,78 раза (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.

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 про-

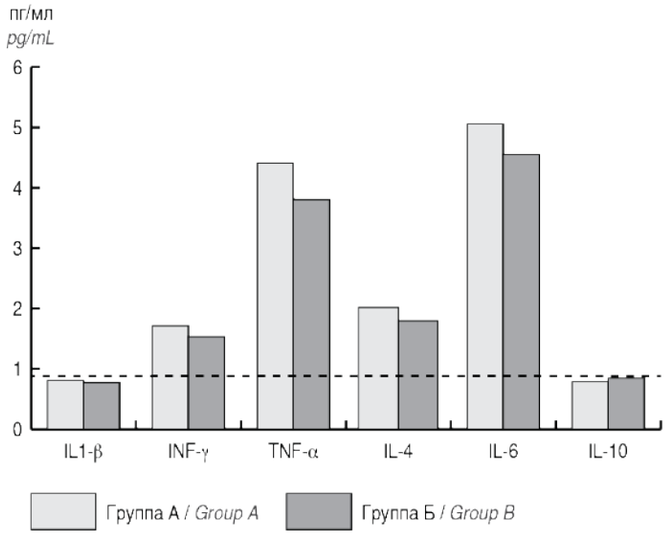


Рисунок. **Смещение уровней исследуемых цитокинов сыворотки крови у пациенток с ДДМЖ относительно аналогичных показателей контрольной группы, принятых за единицу (*M* ± SE, пг/мл).**

*Figure. **Shift of serum cytokine levels in patients with BMD relative to the similar parameters of the control group, taken as one unit (M ± SE, pg/mL).***

тив 6,61 ± 0,25 пг/мл, $p < 0,01$), IL-6 – в 5,02 и 4,54 раза (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.

Анализ по удельному весу всех форм ДДМЖ с преобладанием железистого компонента подгруппы А1 (55,88% (19)) и А2 (50,00% (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) больных 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. 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.

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

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 ($p > 0,05$).

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

Анализ клинической эффективности лечения Мастополом (табл. 1) показал, что по сравнению с плацебо у пациенток

Таблица 1. **Динамика спектра клинических жалоб женщин до и после лечения Мастополом, *n* (%)**
*Table 1. **Dynamics of the spectrum of women's clinical complaints before and after Mastopol treatment, n (%)***

Жалоба / *Complaint*	Время исследования / *Time of examination*	Подгруппы / *Subgroups*			
		А1 (*n* = 34)	А2 (*n* = 34)	Б1 / *B1* (*n* = 35)	Б2 / *B2* (*n* = 35)
Повышенная чувствительность молочной железы / *Increased breast sensitivity*	до / *before*	27 (79,41)^{б1}	25 (73,53)^{б2}	0 (0,00)^{а1}	0 (0,00)^{а2}
	после / *after*	3 (8,82)$^{д, а2}$	23 (67,65)$^{а1, б2}$	0 (0,00)^{а1}	0 (0,00)^{а2}
Болезненные ощущения / *Tenderness*	до / *before*	34 (100)^{б1}	34 (100)^{б2}	0 (0,00)^{а1}	0 (0,00)а2
	после / *after*	4 (11,76)$^{д, а2}$	33 (97,06)$^{а1, б2}$	0 (0,00)^{а1}	0 (0,00)^{а2}
Нагрубание / *Engorgement*	до / *before*	28 (82,35)^{б1}	24 (70,59)^{б2}	5 (14,29)^{а1}	7 (20,00)^{а2}
	после / *after*	3 (8,82)$^{д, а2}$	22 (64,71)$^{а1, б2}$	0 (0,00)^{а1}	6 (17,14)^{а2}
Наличие пальпируемых уплотнений / *Presence of palpated lumps*	до / *before*	34 (100)^{б1}	34 (100)^{б2}	35 (100)	35 (100)
	после / *after*	10 (29,41)$^{д, а2}$	34 (100)^{а1}	7 (20,00)	35 (100)
Выделения из соска / *Nipple discharge*	до / *before*	12 (35,29)	10 (29,41)	8 (22,86)	7 (20,00)
	после / *after*	2 (5,88)	10 (29,41)	1 (2,86)	7 (20,00)
Синдром предменструального напряжения / *Premenstrual syndrome*	до / *before*	34 (100)$^{а2, б1}$	34 (100)$^{а1, б2}$	5 (14,29)^{а1}	7 (20,00)^{а2}
	после / *after*	14 (41,18)д,а2,б1	32 (94,12)а1,б2	1 (2,86)$^{а1, б2}$	7 (20,00)$^{а2, б1}$

$^{а1, а2, б1, б2}$ – статистически значимые различия с показателями подгрупп А1, А2, Б1, Б2 ($p < 0,05$);
^{д} – статистически значимые различия с показателями до лечения;
до, после – до лечения и через три месяца от начала лечения.
$^{a1, a2, b1, b2}$ – statistically significant differences with parameters of subgroups A1, A2, B1, B2 ($p < 0.05$);
^{d} – statistically significant differences with the levels before treatment;
before, after – before treatment and after three months of treatment.

Таблица 2. **Динамика выраженности масталгии по шкале ВАШ после лечения Мастополом пациенток с ДДМЖ и масталгией, *n* (%)**
*Table 2. **Dynamics of the severity of mastalgia according to the VAS scale after Mastopol treatment of patients with BMD and mastalgia, n (%)***

Интенсивность болевого синдрома / *Pain intensity*	Время исследования / *Time of examination*	Подгруппы / *Subgroups* A1 (*n* = 34)	A2 (*n* = 34)
Боль отсутствует (0 баллов) / *No pain (0 scores)*	до / *before*	0 (0,00)	0 (0,00)
	после / *after*	18 (52,94)$^{д, а2}$	2 (5,88)^{а1}
Слабая боль (1–3 баллов) / *Mild pain (1–3 scores)*	до / *before*	6 (17,65)	8 (23,53)
	после / *after*	11 (32,35)	9 (26,47)
Умереннная боль (4–6 баллов) / *Moderate pain (4–6 scores)*	до / *before*	16 (47,06)	18 (52,94)
	после / *after*	5 (14,71)$^{д, а2}$	17 (50,00)^{а1}
Выраженная боль (7–9 баллов) / *Severe pain (7–9 scores)*	до / *before*	12 (35,29)	8 (23,53)
	после / *after*	0 (0,00)^{д,а2}	6 (17,65)^{а1}

$^{а1, а2}$ – статистически значимые различия с показателями подгрупп А1, А2 ($p < 0,05$);
^{д} – статистически значимые различия с показателями до лечения;
до, после – до лечения и через три месяца от начала лечения.
$^{a1, a2}$ – statistically significant differences with the parameters of subgroups A1, A2 ($p < 0.05$);
^{d} – statistically significant differences with the levels before treatment;
before, after – before treatment and after three months of treatment.

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 раза (11,76 против 97,06%; ОШ 0,004; 95% ДИ 0,000–0,038), с нагрубанием молочных желез – в 7,34 раза (8,82 против 64,71%; ОШ 0,053; 95% ДИ 0,013–0,209), с наличием пальпируемых уплотнений – в 3,40 раза (29,41 против 100%; $p < 0,01$), с выделениями из соска – в 5,00 раза (5,88 против 29,41%; ОШ 0,150; 95% ДИ 0,030–0,749), с синдромом предменструального напряжения – в 2,29 раза (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 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 – 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 приема Мастопола. У женщин подгруппы А2, принимающих плацебо, статистически значимых количественных изменений выраженной масталгии не отмечено (табл. 2).

Следует заметить, что нами также было установлено положительное влияние лечения 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 раза (с 80,00 до 11,43%; 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 раза (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).

Важным клиническим эффектом 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) случаев, 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%; $p < 0,01$).

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

Как видно из 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 – в 1,48 и 1,34 раза соответственно, TNF-α – в 1,72 и 1,56 раза, IL-4 –

Таблица 3. **Динамика данных сонографии молочных желез пациенток с ДДМЖ после лечения Мастополом, *n* (%)**
*Table 3. **Dynamics of breast ultrasound of patients with BMD after Mastopol treatment, n (%)***

Сонографическая форма ДДМЖ / *Sonographic form of BMD*	Время исследования / *Time of examination*	Подгруппы / *Subgroups* A1 (*n* = 34)	A2 (*n* = 34)	Б1 / *B1* (*n* = 35)	Б2 / *B2* (*n* = 35)
С преобладанием железистого компонента / *With predominance of the glandular component*	до / *before*	19 (55,88)^{б1}	17 (50,00)^{б2}	28 (80,00)^{а1}	29 (82,86)^{а2}
	после / *after*	5 (14,71)$^{а2, д}$	17 (50,00)^{б2}	4 (11,43)$^{б2, д}$	29 (82,86)$^{а2, б1}$
Фиброзно-кистозная / *Fibrous-cystic*	до / *before*	6 (17,65)	8 (23,53)	4 (11,43)	5 (14,29)
	после / *after*	4 (11,76)	8 (23,53)	2 (5,71)	5 (14,29)
С наличием кист / *With cysts*	до / *before*	7 (20,59)	6 (17,65)	3 (4,29)	1 (2,86)
	после / *after*	2 (5,88)	6 (17,65)	0 (0,00)	1 (2,86)
Дуктэктазия / *Mammary duct ectasia*	до / *before*	2 (5,88)	3 (8,82)	0 (0,00)	0 (0,00)
	после / *after*	0 (0,00)	3 (8,82)	0 (0,00)	0 (0,00)

$^{а1, а2, б1, б2}$ – статистически значимые различия с показателями подгрупп А1, А2, Б1, Б2 ($p < 0,05$);
^{д} – статистически значимые различия с показателями до лечения;
до, после – до лечения и через три месяца от начала лечения.
$^{a1, a2, b1, b2}$ – statistically significant differences with the parameters of subgroups A1, A2, B1, B2 ($p < 0.05$);
^{d} – statistically significant differences with the levels before treatment;
before, after – before treatment and after three months of treatment.

Таблица 4. **Динамика показателей личностной тревожности у пациенток с ДДМЖ после лечения Мастополом, *n* (%)**
*Table 4. **Dynamics of anxiety levels in patients with BMD after Mastopol treatment, n (%)***

Выраженность личностной тревожности / *Anxiety severity*	Время исследования / *Time of examination*	Подгруппы / *Subgroups*			
		А1 (*n* = 34)	А2 (*n* = 34)	Б1 / *B1* (*n* = 35)	Б2 / *B2* (*n* = 35)
Низкая / *Mild*	до / *before*	3 (8,82)^{б1}	5 (14,71)^{б2}	15 (42,86)^{а1}	17 (48,57)^{а2}
	после / *after*	29 (85,29)^{б1,д}	6 (17,65)^{б2}	35 (100)^{а1,д}	19 (54,29)^{а2}
Средняя / *Moderate*	до / *before*	16 (47,06)	18 (52,94)	12 (34,29)	14 (40,00)
	после / *after*	5 (14,71)^{д}	19 (55,88)	0 (0,00)^{д}	12 (34,29)
Высокая / *Severe*	до / *before*	15 (44,12)	12 (35,29)	8 (22,86)	4 (11,43)
	после / *after*	0 (0,00)^{д}	9 (26,47)	0 (0,00)^{д}	4 (11,43)

$^{а1, а2, б1, б2}$ – статистически значимые различия с показателями подгрупп А1, А2, Б1, Б2 ($p < 0,05$);
^{д} – статистически значимые различия с показателями до лечения;
до, после – до лечения и через три месяца от начала лечения.
$^{a1, a2, b1, b2}$ – statistically significant differences with the parameters of subgroups A1, A2, B1, B2 ($p < 0.05$);
^{d} – statistically significant differences with the levels before treatment;
before, after – before treatment and after three months of treatment.

в 1,82 и 1,90 раза, IL-6 – в 1,81 и 1,85 раза на фоне повышения концентраций IL1-β в 1,14 и 1,12 раза и IL-10 – в 1,24 и 1,18 раза. 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, у женщин с ДДМЖ без масталгии – в 1,44 раза, TNF-α – соответственно в 1,70 и 1,63 раза, IL-4 – в 1,77 и 1,74 раза, IL-6 – в 1,82 и 1,94 раза, а также большие уровни IL1-β – в 1,11 и 1,14 раза и IL-10 – в 1,14 и 1,20 раза.

Проблема онкологических заболеваний, в частности РМЖ, стала за последние годы особенно острой не только в России, но и во всем мире. Ежегодно раком молочной железы заболевают более 10 млн женщин, а умирают – более 6 млн. Именно поэтому игнорировать симптомы ДДМЖ нельзя, поскольку они могут стать фоном для реализации РМЖ [1].

ДДМЖ следует своевременно выявлять и грамотно лечить. 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 – препаратов прогестерона (уровень достоверности доказательств – 1a), гомеопатических препаратов на основе Витекса священного, индол-3-карбинола и мастопола (достоверности доказательств – Ib) [1].

Следует отметить, что гомеопатия – это альтернативная медицинская система, применяемая во всем мире [25]. 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 [20].

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.

Таблица 5. **Динамика уровня сывороточных цитокинов у женщин с ДДМЖ после лечения Мастополом, *M* ± SE, пг/мл**
*Table 5. **Dynamics of serum cytokine levels in women with BMD after Mastopol treatment, M ± SE, pg/mL***

Цитокины / *Cytokines*	Время исследования / *Time of examination*	Подгруппы / *Subgroups*				Группа контроля / *Control group* (*n* = 30)
		А1 (*n* = 34)	А2 (*n* = 34)	Б1 / В1 (*n* = 35)	Б2 / В2 (*n* = 35)	
IL-1β	до / *before*	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 / *after*	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 / *before*	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 / *after*	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 / *before*	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 / *after*	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 / *before*	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 / *after*	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 / *before*	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 / *after*	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 / *before*	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 / *after*	7,05 ± 0,26$^{к, а2, д}$	6,19 ± 0,31$^{к, а1}$	7,65 ± 0,27$^{к, б2, д}$	6,40 ± 0,21$^{к, б1}$	

$^{а1, а2, б1, б2, к}$ – статистически значимые различия с показателями подгрупп А1, А2, Б1, Б2, группы «К» ($p < 0,05$);
^{д} – статистически значимые различия с показателями до лечения;
до, после – до лечения и через три месяца от начала лечения.
$^{a1, a2, b1, b2, c}$ – statistically significant differences with the parameters of subgroups A1, A2, B1, B2, «C» group ($p < 0.05$);
^{d} – statistically significant differences with the levels before treatment;
before, after – before treatment and after three months of treatment.

МАСТОПОЛ

Негормональное лечение мастопатии и масталгии

- **За 1 месяц** устраняет симптомы мастопатии
- Уменьшает размеры кистозных образований
- Нормализует гормональный фон
- **В 2 раза** снижает плотность молочной железы



www.mastopol.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Рег. уд. №ЛС-001891 Реклама

a4.indd 33 16.06.2020 21:14

Болиголов 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*.

Туя западная (*Thuja occidentalis*) включает активные антибластомные ингредиенты класса трополонов, которые обладают цитостатическим действием, что делает перспективным использование *Thuja occidentalis* в онкологии.

Желтокорень канадский (*Hydrastis canadensis*) содержит изохинолиновые алкалоиды – берберин (обусловливающий желтую окраску), гидрастин и канадин, а также микроэлементы, витамины С, В, А и Е, горечи. Высокая концентрация алкалоидов и эфирных масел в *Hydrastis canadensis* оказывает выраженное противовоспалительное действие, влияет на классы Т-лимфоцитов.

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 [11, 13, 15, 21, 24, 26].

Антипролиферативный и противоопухолевый эффект компонентов препарата подтвержден в ряде работ последних лет. Опубликованы данные об антипролиферативном эффекте *Thuja occidentalis*, а также антиканцерогенном и антиметастатическом действии *Conium maculatum* и *Hydrastis canadensis* [6, 13, 15, 21, 26].

Frenkel et al. изучили действие четырех ультраразбавленных препаратов (Conium, Thuja, Carcinosin, Phytolacca) на двух линиях клеток аденокарциномы молочной железы человека (MCF-7 и MDA-MB-231) и линии клеток, полученных из иммортализованных нормальных эпителиальных клеток молочной железы человека (HMLE) [21]. Препараты оказывали преимущественное цитотоксическое действие против раковых клеточных линий, вызывали задержку/остановку клеточного цикла и апоптоз. Полученные данные демонстрируют биологическую активность этих натуральных продуктов при представлении в ультранизких дозах [27].

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. Ayati et al. доказали, что берберин регулирует экспрессию микроРНК при нескольких онкологических и неонкологических заболеваниях [28]. 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 раковые клетки 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 [29, 30].

McCubrey et al. указывают, что ключевой целью воздействия натуральных продуктов может быть регулирование пути PI3K/PTEN/Akt/mTORC1/GSK-3 [31]. Использование берберина может улучшить их эффективность в качестве антипролиферативного агента, что может оказаться полезным для решения 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 мес 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, определение наличия факторов риска, адекватная интерпретация результатов инструментальных обследований и лечение 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 отмечено не было. Отказы от приема препарата не зарегистрированы.

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 no conflict of interest.

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. М., 2018.
2. Белоцерковцева ЛД, Климова НВ, Сарсебаева ЗО. Возможности рентгеновского томосинтеза в диагностике заболеваний молочной железы в программе вспомогательных репродуктивных технологий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(4):13-6. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-4-13-16
3. Белоцерковцева ЛД, Климова НВ, Коваленко ЛВ. Скрининг рака молочной железы: современные возможности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(1):107-11. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-107-111
4. Зотов АС, Белик ЕО. Мастопатии и рак молочной железы. М.: МЕДпрессинформ, 2005.
5. 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):333-40. DOI: 10.1089/jwh.2017.6406
6. 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.
7. Чистяков СС. Фибрознокистозная болезнь и доброкачественные опухоли молочных желез. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. Под ред. Камповой-Полевой ЕБ, Чистякова СС. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006;116-43.
8. Национальное руководство по маммологии. Под ред. Каприна АД, Рожковой НИ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
9. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2005;10:189-96.
10. Rosolowich V, Saettler E, Szuck B; Breast Disease Committee. Mastalgia. J Obstet Gynaecol Can. 2006 Jan;28(1):49-57. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32027-8
11. Покуль ЛВ, Чугунова НА. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции. Гинекологическая эндокринология. 2016;3(120):18-24.
12. 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):72-8. DOI: 10.18370/2309-4117.2014.16.72-80
13. Сотникова ЛС, Голубятникова ЕВ. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез. Эффективная фармакотерапия. 2016;31:12-8.
14. Plu-Bureau G1, Lê MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Jun;15(6):1229-31. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0745
15. 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.
16. Ледина АВ, Прилепская ВН. Масталгия: клиника, диагностика, лечение. Гинекология. 2011;5:66-76.
17. Kanat BH, Atmaca M, Girgin M, Ilhan YS, Bozdağ A, Özkan Z, et al. Effects of Mastalgia in Young Women on Quality of Life, Depression, and Anxiety Levels. Indian J Surg. 2016 Apr;78(2):96-9. DOI: 10.1007/s12262-015-1325-5
18. 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):72-5. DOI: 10.5152/tjbh.2015.2363
19. Муравьева ДА, Самылина ИА, Яковлев ГП, Фармакогнозия: Учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002.
20. 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. DOI: 10.1166/jnn.2015.9481
21. 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
22. Committee on Practice Bulletins–Gynecology. Practice Bulletin Number 179: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. Obstet Gynecol. 2017 Jul;130(1):e1-e16. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002158
23. 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 Feb;36(2): 395-403.
24. Матвеева ЗВ. Асимметрия, кровоток и флюорид кальция – взгляд диагноста на репродуктивную сферу. Эффективная фармакотерапия. 2016;43:14-21
25. 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. DOI: 10.1177/1534735406294224
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 Mar;2(1):69-78. Epub 2005 Feb 9. DOI: 10.1093/ecam/neh065
27. 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.
28. 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;116:147-58. DOI: 10.1016/j.critrevonc. 2017.05.008
29. 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
30. Рожкова НИ, Бурдина ИИ, Запирова СБ, Мазо МЛ, Прокопенко СП, Якобс ОЭ. Лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы и мастодинии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14(4):64-8.
31. 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

References

1. Adamyan LV, Andreeva EN, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, Korzhenkova GP, Protasova AE, et al. Dobrokachestvennaya displaziya molochnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Moscow, 2018. (In Russian).
2. Belotserkovtseva LD, Klimova NV, Sarsebaeva ZO. Potential of x-ray tomosynthesis in diagnosis of breast diseases under the assisted reproductive technologies programme. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2017;16(4):13-6. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-4-13-16 (In Russian).
3. Belotserkovtseva LD, Klimova NV, Kovalenko LV. Breast cancer screening: current possibilities. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(1):107-11. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-107-111 (In Russian).
4. Zotov AS, Belik EO. Mastopatii i rak molochnoi zhelezy. Moscow: "MEDpressinform" Publ., 2005. (In Russian).
5. 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):333-40. DOI: 10.1089/jwh.2017.6406
6. 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.
7. Chistyakov SS. Fibroznokistoznaya bolezn' i dobrokachestvennye opukholi molochnykh zhelez. Klinicheskaya mammologiya. Sovremennoe sostoyanie problemy. Pod red. Kampovoi-Polevoi EB, Chistyakova SS. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2006;116-43. (In Russian).
8. National guide to mammologii. Pod red. Kaprina AD, Rozhkovoj NI. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2016. (In Russian).
9. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2005;10:189-96.
10. Rosolowich V, Saettler E, Szuck B; Breast Disease Committee. Mastalgia. J Obstet Gynaecol Can. 2006 Jan;28(1):49-57. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32027-8. (In English, French).
11. Pokul' LV, Chugunova NA. Oksidativnyi stress v geneze dobrokachestvennykh displazii molochnykh zhelez i vozmozhnosti ego korrektsii. Ginekologicheskaya endokrinologiya. 2016;3(120):18-24. (In Russian).
12. Radzinskii VE, Ordiyants IM, Maslennikova MN, Pavlova EA. Molochnye zhelezy i ginekologicheskie zabolevaniya: ot obshchnosti patogeneticheskikh vozzrenii k prakticheskim resheniyam. Reproductive Endocrinology. 2014;2(16):72-8. DOI: 10.18370/2309-4117.2014.16.72-80 (In Russian).
13. Sotnikova LS, Golubyatnikova EV. To the Question of the Effectiveness of Therapy Benign Breast Pathology. Effective Pharmacotherapy. 2016;31:12-8. (In Russian).
14. Plu-Bureau G1, Lê MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Jun;15(6):1229-31. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0745
15. 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.
16. Ledina AV, Prilepskaya VN. Mastalgiya: klinika, diagnostika, lechenie. Gynecology. 2011;5:66-76. (In Russian).
17. Kanat BH, Atmaca M, Girgin M, Ilhan YS, Bozdağ A, Özkan Z, et al. Effects of Mastalgia in Young Women on Quality of Life, Depression, and Anxiety Levels. Indian J Surg. 2016 Apr;78(2):96-9. DOI: 10.1007/s12262-015-1325-5
18. 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):72-5. DOI: 10.5152/tjbh.2015.2363
19. Murav'eva DA, Samylina IA, Yakovlev GP, Farmakognoziya: Uchebnik. 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: "Meditsina" Publ., 2002. (In Russian).
20. 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. DOI: 10.1166/jnn.2015.9481
21. 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
22. Committee on Practice Bulletins–Gynecology. Practice Bulletin Number 179: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. Obstet Gynecol. 2017 Jul;130(1):e1-e16. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002158
23. 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 Feb;36(2):395-403.
24. Matveyeva EV. Asymmetry, Blood Flow and Calcium Fluoride – a Reproductive Sphere Viewed by a Diagnostician. Effective Pharmacotherapy. 2016;43:14-21. (In Russian).
25. 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. DOI: 10.1177/1534735406294224
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 Mar;2(1):69-78. Epub 2005 Feb 9. DOI: 10.1093/ecam/neh065
27. 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.
28. 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;116:147-58. DOI: 10.1016/j.critrevonc. 2017.05.008
29. 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
30. Rozhkova NI, Burdina II, Zapirova SB, Mazo ML, Prokopenko SP, Yakobs OE. Treatment of diffuse benign breast diseases of the mammary glands and mastodynia. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2015;14(4):64-8. (In Russian).
31. 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

Информация о соавторах:

Радзинский Виктор Евсеевич, член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, заслуженный деятель науки РФ
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Телефон: (495)321-4185
E-mail: radzinsky@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4956-0466

Носенко Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Одесского национального медицинского университета
Адрес: 65082, Украина, Одесса, пер. Валиховский, 2
Телефон: +38 (048) 731-7047
E-mail: nosenko.olena@gmail.com

Покуль Лилиана Викторовна, доктор медицинских наук,
доцент кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов; заместитель директора по науке Новороссийского клинического центра ФМБА России
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
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, 6
Телефон: (495) 321-4185
E-mail: toktarly@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4369-3620

Сакулцан Олег Степанович, врач онколог-маммолог
Онкологического диспансера №3 Министерства здравоохранения
Краснодарского края
Адрес: 353915, Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, 7
Телефон: (8617) 64-5522
E-mail: doksalo@gmail.com

Рутинская Анна Владимировна, кандидат медицинских наук,
врач ультразвуковой диагностики Медицинского центра
репродуктивного здоровья «Гамета»
Адрес: 65000, Украина, Одесса, ул. Слепнёва, 3А
Телефон: (800) 33-6575
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, 6
Телефон: (495) 321-4185
E-mail: akhmatova-an@rudn.ru

Информация о соавторах:

Viktor E. Radzinskiy, corresponding member of the Russian Academy
of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of obstetrics
and gynaecology with the course of perinatology, Medical Institute,
People's Friendship University of Russia, Merited Scientist
of the Russian Federation
Address: 6 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation
Phone: (495)321-4185
E-mail: radzinsky@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4956-0466

Elena N. Nosenko, MD, PhD, DSc, professor at the department
of obstetrics and gynaecology, Odessa National Medical University
Address: 2 Valikhovskii per., Odessa, 65082, Ukraine
Phone: +38 (048) 731-7047
E-mail: nosenko.olena@gmail.com

Liliana V. Pokul, MD, PhD, DSc, associated professor at the department
of obstetrics and gynaecology with the course of perinatology, Medical Institute,
People's Friendship University of Russia (RUDN University), deputy director
of research, Novorossiysk Clinical Centre, Federal Medico-Biological Agency
Address: 6 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation
Phone: (495) 321-4185
E-mail: Liliana_v_p@mail.ru

Lilia R. Toktar, MD, PhD, associate professor at the department
of obstetrics and gynaecology with the course of perinatology,
Medical Institute, People's Friendship University of Russia (RUDN University)
Address: 6 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation
Phone: (495) 321-4185
E-mail: toktarly@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4369-3620

Oleg S. Sakultsan, MD, breast-oncologist at the Oncological Outpatient
Clinic No 3, Ministry of Health of the Krasnodar Region
Address: 7 Leitenant Shmidt str., Novorossiisk, 353915, Russian Federation
Phone: (8617) 64-5522
E-mail: doksalo@gmail.com

Anna V. Rutinskaya, MD, PhD, ultrasound diagnosis specialist
at the Reproductive Health Medical Centre «Gameta»
Address: 3A Slepnev str., Odessa, 65000, Ukraine
Phone: (800) 33-6575
E-mail: annarut1984@gmail.com

Anastasiya N. Akhmatova, MD, PhD, assistant at the department
of obstetrics and gynaecology with the course of perinatology, Medical Institute,
People's Friendship University of Russia (RUDN University)
Address: 6 Miklukho-Maklai str., Moscow, 117198, Russian Federation
Phone: (495) 321-4185
E-mail: akhmatova-an@rudn.ru

Для заметок

a4.indd 38 16.06.2020 21:14