

ОБМЕН ОПЫТОМ

© Коллектив авторов, 2019

С.Д. ЯВОРСКАЯ, М.С. СЫЧЕВА, Ю.В. КОРЕНОВСКИЙ

**ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ФИТОПРЕПАРАТА НА УРОВЕНЬ
ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ И МЕТАБОЛИТОВ ЭСТРОГЕНОВ
У ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В СОЧЕТАНИИ С МАСТАЛГИЕЙ**ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул

Цель исследования. Определить эффективность лекарственного гомеопатического фитопрепарата Мастодинон (Бионорика СЕ, Германия) в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез в сочетании с масталгией у пациенток репродуктивного возраста и его влияние на уровень гонадотропных гормонов и метаболитов эстрогенов.

Материал и методы. Проспективное, открытое, моноцентровое исследование в малой группе ($n=20$) с оценкой результатов до и после курса терапии. Средний возраст пациенток составил $32,8 \pm 3,1$ лет. Точки оценки: уровень боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), плотность ткани молочных желез по данным УЗИ, уровень ФСГ, пролактин, эстрадиол крови и уровень 6 метаболитов эстрогенов в моче (4-ОНЕ1, 2-ОНЕ1, 2-ОНЕ2, 16 α -ОНЕ1, 2-ОМЕ1, 4-ОМЕ1), расчет коэффициентов 2-ОНЕ1+2-ОНЕ2/16 α -ОНЕ1, и 2-ОНЕ1/2-ОМЕ1.

Результаты. Исходный уровень масталгии по шкале ВАШ варьировал от 40 до 95 мм ($52,76 \pm 15,38$ мм), через месяц от начала терапии составил $27,42 \pm 11,78$ мм ($p=0,0001$), через 90 дней терапии – $7,4 \pm 8,5$ мм ($p<0,0001$), полное исчезновение масталгии в 40% случаев. После курса терапии улучшение структуры молочных желез отмечено в 80,0%, значимо чаще при мастопатии с преобладанием железистого компонента (80% и 30%; $p=0,004$). При исходном нормальном уровне эстрогенов в моче у всех пациенток, отмечен повышенный уровень ряда метаболитов эстрогенов в моче в 60% случаев, после курса терапии профиль «метаболиты эстрогенов» у всех пациенток пришел в норму, соотношение 2-ОНЕ1+2-ОНЕ2/16 α -ОНЕ1 возросло в 2,4 раза ($2,4 \pm 1,03$ и $5,76 \pm 6,9$; $p=0,02$).

Заключение. Применение в течение 90 дней препарата Мастодинон у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез в сочетании с масталгией приводит к снижению выраженности масталгии в 7,1 раз, улучшению структуры молочных желез, по данным УЗИ, в 80,0% случаев; повышению коэффициента 2-ОНЕ1+2-ОНЕ2/16 α -ОНЕ1 в 2,4 раза.

Ключевые слова: масталгия, доброкачественные заболевания молочных желез, фитотерапия, метаболиты эстрогенов.

Вклад авторов. Яворская С.Д., Сычева М.С., Кореновский Ю.В.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке фармацевтической компании ООО «Бионорика».

Для цитирования: Яворская С.Д., Сычева М.С., Кореновский Ю.В. Влияние лекарственного фитопрепарата на уровень гонадотропных гормонов и метаболитов эстрогенов у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез в сочетании с масталгией. *Акушерство и гинекология*. 2019; 1: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1>.

S.D. YAVORSKAYA, M.S. SYCHEVA, Yu.V. KORENOVSKY

**EFFECT OF AN HERBAL MEDICINE ON THE LEVEL OF GONADOTROPINS
AND ESTROGEN METABOLITES IN PATIENTS
WITH BENIGN BREAST DISEASES CONCURRENT WITH MASTALGIA**

Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul

Objective. To determine the effectiveness of the homeopathic herbal preparation Mastodynion (Bionorica SE, Germany) in treatment of benign breast diseases concurrent with mastalgia in reproductive-aged patients and its effect on the level of gonadotropins and estrogen metabolites.

Subjects and methods. A prospective, open-label, monocenter study was conducted in a small group ($n = 20$) to assess results before and after a course of therapy. The patients mean age was 32.8 ± 3.1 years. The assessment points were a pain level on a visual analogue scale (VAS); breast tissue density determined by ultrasound; the

blood levels of follicle-stimulating hormone, prolactin, and estradiol and the urinary levels of 6 estrogen metabolites (4-OHE1, 2-OHE1, 2-OHE2, 16 α -OHE1, 2-OMeE1, and 4-OMeE1), as well as 2-OHE1+2-OHE2/16 α -OHE1 and 2-OHE1/2-OMeE1 ratios.

Results. The breast pain intensity according to VAS ranged from 40 to 95 mm (52.76 ± 15.38 mm) at baseline; 27.42 ± 11.78 mm at a month after therapy initiation ($p = 0.0001$) and 7.4 ± 8.5 mm after 90 days of therapy ($p < 0.0001$); mastalgia completely disappeared in 40% of cases. After the course of therapy, an improvement in the breast structure was noted in 80.0%, significantly more often in mastopathy with a predominance of the glandular component (80% and 30%; $p = 0.004$). All the patients had normal baseline blood estrogen concentrations however in 60% of cases it was showed a higher urinary levels of a number of estrogen metabolites; after the course of therapy, the profile of estrogen metabolites in all the patients returned to normal; the 2-OHE1+2-OHE2/16 α -OHE1 ratio increased 2.4-fold (2.4 ± 1.03 and 5.76 ± 6.9 ; $p = 0.02$).

Conclusion. The 90-day use of Mastodynon in patients with benign breast diseases concurrent with mastalgia leads to a 7.1-fold decrease in its severity, to an improvement in the breast structure diagnosed by ultrasound in 80.0% of cases, and to a 2.4-fold increase in the 2-OHE1+2-OHE2/16 α -OHE1 ratio.

Keywords: mastalgia, benign breast disease, phytotherapy, estrogen metabolites.

Authors' contributions. Yavorskaya S.D., Sycheva M.S., Korenovsky Yu.V.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article writing.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Financing. The investigation was supported by the pharmaceutical company Bionorica.

For citations: Yavorskaya S.D., Sycheva M.S., Korenovsky Yu.V. Effect of an herbal medicine on the level of gonadotropins and estrogen metabolites in patients with benign breast diseases concurrent with mastalgia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; (1): (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1>

Одним из приоритетных направлений работы врача акушера-гинеколога амбулаторного звена является ранняя диагностика патологии молочных желез и патогенетически обоснованная терапия доброкачественных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ) [1]. Это связано, с одной стороны, с высокой распространенностью доброкачественной патологии молочных желез в популяции (30–60%) [2], с другой — с тем, что рядом исследований было показано, что рак молочных желез, занимающий первое место в структуре женской онкологии [3], в 5 раз чаще возникает на фоне ДЗМЖ [4]. Своевременная диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез сегодня рассматриваются как вторичная профилактика рака молочных желез [3, 5].

Одним из наиболее частых клинических симптомов доброкачественной патологии молочных желез является масталгия (мастодиния), которая резко ухудшает качество жизни современной женщины и снижает ее трудоспособность [6].

Масталгия и/или мастодиния в зависимости от цикличности их возникновения может быть нециклическая и циклическая, а также и экстрамаммарная [7]. В репродуктивном возрасте женщин чаще всего встречается циклическая масталгия, связанная со сбоем в работе нейро-эндокринной регуляции репродуктивной системы женщины [8].

Вопросы терапии доброкачественных заболеваний молочных желез, в том числе и масталгии, относятся к разряду обсуждаемых. Оптимально, если выбранный препарат будет иметь соответствующие показания в инструкции (юридический аспект), обладать широким спектром патогенетического воздействия, низкой частотой побочных эффектов, и, в то же время, оставаться экономически необременительным

для пациента. Чаще всего такими характеристиками обладают лекарственные препараты, изготовленные на основе растительного сырья.

Мастодинон — лекарственный препарат на растительной основе, представитель неклассической гомеопатии (содержит основное действующее вещество в низких разведениях). Основным компонентом препарата является Витекс священный (*Vitex agnus-castus*, прутняк обыкновенный). Также в состав входят стеблелист василистниковидный, цикламен европейский, чилибуха игначия, ирис разноцветный и лилия тигровая [9]. Многочисленными исследованиями зарубежных и российских ученых доказана дофаминергическая активность Мастодинона, благодаря которой препарат нормализует уровень пролактина, снижает напряжение в железистой ткани молочных желез и устраняет дисбаланс половых гормонов [10, 11]. Уже доказано прогестероноподобное действие препарата [12] и наличие антиоксидантного эффекта [13], а также подтверждена *in vitro* способность Витекса священного взаимодействовать с опиоидными рецепторами [14].

Цель исследования: определить эффективность лекарственного фитопрепарата Мастодинон (Бионорика SE, Германия) в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез в сочетании с масталгией у пациенток репродуктивного возраста и его влияние на уровень гонадотропных гормонов и метаболитов эстрогенов.

Материал и методы исследования

Проведено клиническое, проспективное, моноцентровое, открытое, сравнительное исследование с оценкой данных до и после курса терапии.

В исследовании приняли участие 20 (100,0%) пациенток в возрасте от 20 до 36 лет (средний возраст $32,8 \pm 3,1$ лет).

Критерии включения: репродуктивный возраст пациенток, наличие масталгии (мастодинии) не менее чем три месяца до начала включения в исследование, продолжительностью 7 и более дней в месяц, с интенсивностью боли по ВАШ ≥ 40 мм, наличие ультразвуковых маркеров доброкачественных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ), механическая контрацепция в течение 6 месяцев до включения в исследование и весь период исследования.

Критерии исключения: узловые формы заболеваний молочных желез, гормональная контрацепция, беременность, измененный гормональный профиль пациенток.

Перед началом исследования всем пациенткам была разъяснена суть исследования, объем обследования, вариант терапии, возможные преимущества и риски, длительность исследования.

Исследование включало в себя 4 визита и 2 периода: Визит 1 – скрининговый и период скрининга (до 30 дней), Визит 2 – включение в исследование/начало лечения и период терапии (3 менструальных цикла), Визит 3 – промежуточный контроль (через 1 месяц терапии) и Визит 4 – заключительный контроль (по окончании терапии).

На этапе скрининга, все пациентки, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, на базе университетской клиники, прошли обследование предусмотренное стандартом [1], которое включало: сбор жалоб и анамнеза, осмотр и пальпацию молочных желез в положении пациентки стоя и лежа. Уровень боли в молочных железах оценивали сами пациентки с помощью 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Структура молочных желез оценена с помощью УЗИ (ультразвуковой аппарат SA-8000EX, Medison (Корея) с использованием стандартных ультразвуковых датчиков 7,0 МГц), проведенного в 1 фазу менструального цикла.

Дополнительно, в рамках проводимого исследования, до и после окончания терапии, определяли уровни некоторых гормонов: ФСГ, ТТГ, пролактина и эстрадиола в крови. Забор биоматериала проводился на 3–5 день спонтанного менструального цикла. Исследование проводили на иммунохемилюминесцентном автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США) с использованием реагентов этой же фирмы. Кроме исследования уровней гормонов до и после окончания терапии, проведена оценка уровней 6 метаболитов эстрогенов в моче (4-OHE1, 2-OHE1, 2-OHE2, 16 α -OHE1, 2OMeE1, 4-OMeE1), рассчитаны коэффициенты $2\text{-OHE1} + 2\text{-OHE2} / 16\alpha\text{-OHE1}$, $2\text{-OHE1} / 2\text{OMeE1}$ (исследования проведены в клинико-диагностической лаборатории KDL, г. Новокузнецк). Согласно имеющимся научным данным профиль «метаболиты эстрогенов» может быть использован для оценки риска рака молочных желез у женщин и простаты у мужчин [15].

После проведения скрининга всем пациенткам, включенным в исследование, был назначен препа-

рат Мастодион по 1 таблетке 2 раза в день курсом 3 месяца [9].

Через месяц после начала терапии проведена контрольная оценка наличия и интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Через 3 месяца терапии повторно проведен весь объем обследования, который был выполнен на этапе скрининга (оценка уровня боли по ВАШ, УЗИ молочных желез, уровень гормонов в крови и уровень метаболитов эстрогенов в моче).

Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с использованием компьютерных программ Statistica 11.0 и Microsoft Excel 2010. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот, процентов и границ доверительных интервалов для вероятности 95% (ДИ95%). Учитывая маленькую выборку, использовали методы непараметрической статистики. Для оценки качественных показателей – критерий χ^2 с поправкой Йейтса, сравнение непрерывных величин в группе (до и после лечения) использовали T-критерий Уилкоксона (для связанных выборок). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующим $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке анамнестических данных установлено, что, кроме масталгии, у каждой второй пациентки имели место другие факторы риска развития заболеваний молочных желез: отягощенная наследственность (20,0%) (рак МЖ у родственниц первой линии родства в возрасте до 60 лет), табакокурение в течение 7 лет (10,0%), отсутствие родов и лактации (35%), аборт перед первыми родами (25%). Нарушения в эндокринном статусе имели 4 пациентки (20,0%), в виде аутоиммунного тиреоидита в состоянии эутиреоза (15,0%) и наличия избыточной массы тела (5,0%).

Ультразвуковые маркеры ДЗМЖ имели место в 100% случаев, в 75% – патологические изменения локализовались в верхних наружных квадрантах молочных желез – зоны риска по развитию рака молочных желез [2]. У 9 пациенток (45,0%) были обнаружены множественные мелкие кисты молочных желез в размере от 1 мм до 5 мм, медиана – 3 мм. Мастопатия с преобладанием железистого компонента установлена в 80,0% случаев; смешанная фиброзно-кистозная мастопатия в 15,0% случаев, с преобладанием кистозного компонента в 5,0% случаев (согласно классификации Рожковой Н.И. [8]).

Для исключения патологии щитовидной железы, распространенной проблемой в Алтайском крае, на старте терапии кроме исследования уровня ФСГ, пролактина и эстрадиола, был оценен уровень ТТГ. У всех пациенток, включенных в исследование, гормональный профиль был в пределах нормативных значений (табл. 1). Средний уровень ТТГ составил

1,87±0,7 мМЕ/л. В то же время, у большинства пациенток (60%) на старте терапии зарегистрированы отклонения от референсных значений уровней метаболитов эстрогенов в моче. Более высокими были показатели 16α-ОНЕ1 и 4-ОНЕ1 – метаболитов, способствующих стимуляции развития опухоли и повреждения ДНК [16].

При первичной оценке уровня масталгии по шкале ВАШ разброс был от 40 до 95 мм (средний уровень 52,76±15,38 мм). Галакторея, при нормальном уровне пролактина в фолликулиновую фазу менструального цикла, выявлена у 6 пациенток (30%).

Через месяц от начала терапии, проведена промежуточная оценка ее эффективности, с помощью переоценки выраженности масталгии по шкале ВАШ. У 17 (85%) пациенток боль уменьшилась, из них у 10 (50,0%) значительно. Средний уровень боли в группе составил 27,42±11,78 мм, что в два раза ниже, чем при старте терапии (p=0,0001; T=0,00; Z=3,72) (рис. 1). Дополнительными положительными эффектами терапии, явились ликвидация дисменореи (20%) и повышение работоспособности (10%).

Через 3 месяца терапии все пациентки отметили улучшение общего состояния, полное исчезновение масталгии зафиксировано в 40% случаев, а у оставшихся она значительно уменьшилась (1–30 мм). По шкале ВАШ средний уровень боли в группе составил 7,4±8,5 мм (p<0,0001; T=0,00; Z=4,01).

При пальпации молочных желез у всех пациенток отмечено, что молочные железы стали более

мягкими, галакторея исчезла у 5 пациенток из 6 ее имевших первоначально (83,3%) (χ²=4,33; p=0,03).

По данным УЗИ улучшение структуры молочных желез отмечено у 80,0%, чаще у пациенток имеющих мастопатию с преобладанием железистого компонента (80% и 30%; p=0,004). У пациенток, первоначально имеющих кисты в молочных железах, улучшение отмечено в 45,0% случаев, при этом

Рисунок. Динамика уровня боли по шкале ВАШ у пациенток с ДДМЖ на старте, через месяц и по окончании курса терапии

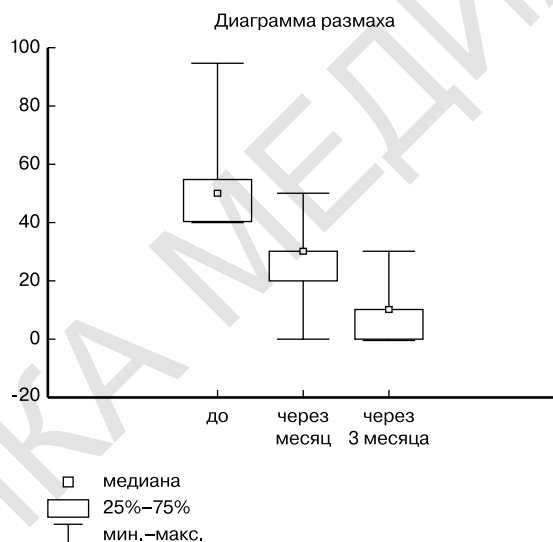


Таблица 1 – Динамика средних показателей некоторых гормонов в крови пациенток до и после 3-х месячного курса терапии

Гормоны	До лечения n=20	После лечения n=20	P	Δ	Нормальные значения
ФСГ, мМЕ/мл	5,26±2,95	6,1±1,39	0,15	0,84	4,9 – 20,4
Пролактин, мМЕ/л	406,3±152,5	362,4±141,6	0,32	43,9	67-540
Эстрадиол, нмоль/л	0,36±0,15	0,44±0,23	0,2	0,08	0,05-0,7

Таблица 2 – Динамика средних показателей профиля «метаболиты эстрогенов» в моче пациенток до и после 3-х месячного курса терапии

Метаболиты эстрогенов	Нормативные значения (нмоль/ммоль креатинина)	До терапии n=20	После терапии n=20	P	Δ	ДИ
2-ОНЕ1+2-ОНЕ2/16α-ОНЕ1	0,3-81,3	2,4±1,03	5,76±6,9	0,02	3,36	0,16-5,91
2-ОНЕ1/2-ОМЕ1	0-9,2	4,39±1,89	3,16±2,38	0,06	1,23	0,69-1,6
2-ОНЕ1+2-ОНЕ2	0,24-21,10	10,6±4,36	0,38±0,34	<0,0001	10,22	0,11-2,44
4 гидроксистерон (4-ОНЕ1)	<2,64	1,78±0,61	0,57±0,68	0,0006	1,21	3,7-6,31
2 гидроксистерон (2-ОНЕ1)	0,24-11,10	5,45±2,66	0,19±0,22	<0,0001	5,26	3,41-6,3
2 гидроксистерон (2-ОНЕ2)	0,35-10,77	5,1±2,75	0,18±0,21	<0,0001	4,92	7,57-11,89
16α гидроксистерон (16α-ОНЕ1)	0,079-4,07	4,84±2,05	0,17±0,27	<0,0001	4,67	3,42-5,47
2 метоксиэстрон (2-ОМЕ1)	0,15-3,87	1,36±0,81	0,09±0,19	<0,0001	1,27	0,82-1,6
4 метоксиэстрон (4-ОМЕ1)	0,26-0,98	1,0±0,39	0,02±0,02	<0,0001	0,98	0,74-1,6

у каждой четвертой пациентки диаметр кист уменьшился в 1,5 раза.

Уровни ФСГ и эстрадиола у всех пациенток были в пределах лабораторных норм, без значимого их изменения от уровня, зафиксированного на старте терапии (табл. 1). Интересными оказались данные по уровням метаболитов эстрогенов в моче. Изучавшиеся метаболиты после проведенного 90-дневного курса терапии препаратом Мастодион не просто пришли в норму, но снизились от первоначальных показателей в десятки раз (табл. 2). Почему это произошло? Какие биохимические процессы в организме женщин были активированы фитопрепаратом? Для этого вспомним учебный курс биохимии. Известно, что гормоны обладают биологической активностью в малых дозах и очень важно, чтобы организм эффективно их элиминировал. Однако гормоны гидрофобны, и чтобы вывести их из организма требуется придать им гидрофильные свойства, что в организме реализуются пошагово группами ферментов (фазы обезвреживания). В фазе 1 эстрогены окисляются ферментативной системой цитохрома P450. При расщеплении эстрадиола ферментами образуются 2-гидроксистерон (2-ОНЕ1), 4-гидроксистерон (4-ОНЕ1) и 16 α -гидроксистерон (16 α -ОНЕ1) [17]. Однако для эффективного выведения гормонов из клетки этого мало, нужна фаза 2 – конъюгации, где с помощью трансферазы происходит присоединение к окисленному субстрату следующих соединений: глутатион, серная кислота, глицин, таурин, глюкуроновая кислота и метильные группы метионина и др., тогда метаболиты переходят в неактивное состояние, выводятся из организма человека – 3 фаза (выведения). Различные лекарственные препараты, гормоны и ксенобиотики, имеют предпочтительный «сайт» (место) обезвреживания и выведения: почки, печень, легкие, кожа. Соответственно метаболиты могут элиминироваться из организма человека разными путями: с желчью, с мочой, с потом и при выдохе. Органная локализация метаболизма того или иного вещества (гормона, ксенобиотика) определяется химической структурой этого вещества и активностью ферментов, фаз окисления, конъюгации и выведения.

Принимая во внимание то, что концентрация эстрадиола в сыворотке крови в процессе терапии значимо не изменилась, то вероятным объяснением резкого снижения концентрации всех изучаемых метаболитов эстрогенов в моче может быть то, что препарат Мастодион неравномерно активирует синтез ферментов обезвреживания и повышает активность ферментов печени в большей степени, чем ферментов почек. Соответственно скорость метаболизма (активность ферментов) изучаемых гормонов в печени может быть выше, чем в почках и метаболиты могут активнее выводиться с желчью, а не с мочой.

Среднее соотношение так называемых «хороших», обладающих антиканцерогенным эффектом, метаболитов к «плохим» (2-ОНЕ1+2-ОНЕ2 /16 α -ОНЕ1) выросло в пользу «хороших» в 2,4 раза ($p=0,02$), что согласуется с данными других исследователей изучавших влияние лекарственного препарата Мастодион на уровень метаболитов эстрогенов

[18]. Столь значимое повышение соотношения концентраций «хороший/плохой» метаболитов в моче в сторону увеличения «хороших», можно объяснить различной аффинностью эстрогенов и их метаболитов к ферментам обезвреживания.

Заключение

Таким образом, применение лекарственного препарата Мастодион (Бионорика СЕ, Германия) в течение 3-х месяцев (90 дней) у пациенток репродуктивного возраста, имеющих доброкачественные заболевания молочных желез в сочетании с масталгией, позволяет: снизить уровень масталгии в 7,1 раза, добиться полного ее исчезновения в 40,0% случаев; устранить галакторею в 83,3% случаев; улучшить структуру молочных желез, по данным УЗИ, в 80,0% случаев; снизить уровень метаболитов, стимулирующих опухолевый рост (4-ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1), до нормативных значений, повысить коэффициент «2/16» в 2,4 раза без значимого изменения уровня гонадотропных гормонов и эстрадиола крови. То есть применение Мастодиона не просто улучшает качество жизни пациентки с ДДМЖ, но и является вторичной профилактикой возникновения онкологических заболеваний.

Литература/References

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 1, 2012 N 572n “On approval of the Procedure for rendering medical care in the profile” obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies). (in Russian)]
2. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2015;11(4): 58-70. [Bespalov V.G., Travin M.L. Fibrocystic disease and risk of breast cancer (literature review). Tumors of the female reproductive system. 2015; 11 (4): 58-70. (in Russian)]
3. Рожкова Н.И., Каприн А.Д., ред. Профилактика – приоритет клинической маммологии. М.: СИМК; 2016.188с. [N.I. Rozhkova, A. Kaprin, ed. Prevention is the priority of clinical mammology. M.: SIMK; 2016.188p. (in Russian)]
4. Хасанов А.А. Современные принципы лечения заболеваний молочных желез у гинекологических больных. Практическая медицина. 2013; 7: 231-4. [Khasanov A.A. Modern principles of treatment of diseases of the mammary glands in gynecological patients. Practical medicine. 2013; (7): 231-4. (in Russian)]
5. Евсеева Е.В. Оптимизация системы комплексного клинико-радиологического скрининга заболеваний молочной железы. М.; 2015. 16с. [Evseeva E.V. Optimization of the system of complex clinical and radiological screening of breast diseases. M.; 2015. 16p. (in Russian)]
6. Чечулина О.В. Заболевания молочных желез, как фактор нарушения репродуктивной функции женщин. Практическая медицина. 2012; 9: 223-6. [Chechulina O.V. Diseases of the mammary glands, as a factor in violation of the reproductive function of women. Practical medicine. 2012; (9): 223-6. (in Russian)]
7. Доброкачественные дисплазии молочных желез. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2018. 50с. [Benign breast dysplasia. Clinical recommendations (treatment protocol). M.; 2018. 50p. (in Russian)]




Масталгия? Мастопатия?

Растительный негормональный препарат

Мастодинон®

Рег. уд. П № 014026/01; П № 014026/02



-  Способствует нормализации гормонального фона
-  Устраняет боли в молочных железах
-  Улучшает самочувствие в период «критических дней»



Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru

РЕКЛАМА



Витекс священный



Ирис разноцветный



Цикламен европейский



Стебелист василистник



Лилия тигровая



Цилибуха игнация

8. Радзинский В.Е., ред. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. 2-е изд. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2017. 352с. [Radzinsky V.E., ed. Breast medicine and gynecological diseases. 2nd ed. M.: Editorial Board of StatusPraesens; 2017. 352p. (in Russian)]
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Мастодинон таблетки от 15.10.2015; капли для приема внутрь от 08.04.2013. [Instructions for medical use of the drug Mastodinon pills from 10/15/2015; drops for oral administration from 04/08/2013. (in Russian)]
10. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Мастодинон в лечении масталгии, возникшей при приеме комбинированных пероральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2011; 7-1: 63-8. [Ledina A.V., Prilepskaya V.N. Mastodinone in the treatment of mastalgia, which arose when taking combined oral contraceptives. *Obstetrics and gynecology*. 2011; (7-1): 63-8. (in Russian)]
11. Кулагина Н.В. Лечение диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез у пациенток в периоде менопаузального перехода. *Акушерство и гинекология*. 2016; 11: 136-42. [Kulagina N.V. Treatment of diffuse dysgormonal dysplasia of the mammary glands in patients during the menopausal transition. *Obstetrics and gynecology*. 2016; (11): 136-42. (in Russian)]
12. Солодкой В.А., Рожкова Н.И., ред. Диффузные доброкачественные заболевания молочных желез. Диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: СИМК; 2012. 124с. [Solodka V.A., Rozhkova N.I., ed. Diffuse benign breast disease. Diagnosis and treatment. A guide for doctors. M.: SIMK; 2012. 124p. (in Russian)]
13. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании препарата Мастодинон. *Акушерство и гинекология*. 2012; 8-1: 56-9. [Suturina L.V., Popova L.N. Dynamics of clinical symptoms and correction of antioxidant deficiency in women with diffuse mastopathy when using the drug Mastodinon. *Obstetrics and gynecology*. 2012; (8-1): 56-9. (in Russian)]
14. Webster D.E., He Y., Chen S.N., Pauli G.F., Farnsworth N.R., Wang Z.J. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L. *Biochem. Pharmacol.* 2011; 81(1): 170-7.
15. Barba M., Yang L., Schünemann H.J., Sperati F., Grioni S., Stranges S. et al. Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: a case-control study and meta-analysis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2009; 28: 135.
16. Ghisari M., Long M., Røge D.M., Olsen J., Bonefeld-Jørgensen E.C. Polymorphism in xenobiotic and estrogen metabolizing genes, exposure to perfluorinated compounds and subsequent breast cancer risk: A nested case-control study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Res.* 2017; 154: 325-33.
17. Mackey R.H., Fanelli T.J., Modugno F., Cauley J.A., McTigue K.M., Brooks M.M. et al. Hormone therapy, estrogen metabolism, and risk of breast cancer in the Women's Health Initiative Hormone Therapy Trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012; 21(11): 2022-32.
18. Элькад Е.В., Сотникова Л.С., Тонких О.С., Оккель Ю.В., Федосова Л.Н., Степанов И.А., Удут Е.В., Насырова Р.Ф., Драничникова О.С. Состояние гормональной регуляции при фибронокистозной мастопатии. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2011; Спецвыпуск 1: 342-6. [Elkad E.V., Sotnikova L.S., Tonkikh O.S., Okkel Yu.V., Fedosova L.N., Stepanov I.A., Udut E.V., Nasyrova R.F., Dranichnikova O.S. State of hormonal regulation in fibrocystic mastopathy. *Mother and child in Kuzbass*. 2011; Special issue 1: 342-6. (in Russian)]

Поступила 29.11.2018

Принята в печать 07.12.2018

Received 29.11.2018

Accepted 07.12.2018

Сведения об авторах:

Яворская Светлана Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВПО Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России.

Адрес: 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. Телефон: 8 (3852) 36-85-87. E-mail: L2001@bk.ru

Сычева Мария Сергеевна, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВПО Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России.

Адрес: 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. Телефон: 8(906)944-93-20. E-mail: sy4eva.mariya@yandex.ru

Кореновский Юрий Владимирович, к.м.н., заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВПО Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России

Адрес: 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. Телефон: 8 (905) 987-12-31. E-mail: timidin@gmail.com

About the authors:

Yavorskaya, Svetlana D., MD, professor of the department of obstetrics and gynecology with the course of DPO FSBEI of HE Altai state medical University of Ministry of health, Russia.

656038, Russia, Altai Krai, Barnaul, Lenin ave. 40. Tel.: +73852368587. E-mail: L2001@bk.ru

Sycheva, Maria S., student of the medical faculty of the Altai state medical University of the Ministry of health, Russia.

656038, Russia, Altai Krai, Barnaul, Lenin ave. 40. Tel.: +79069449320. E-mail: sy4eva.mariya@yandex.ru

Korenovsky, Yuri V., PhD, head of the department of general and biological chemistry, clinical laboratory diagnostics of DPO FSBEI of HE Altai state medical University of Ministry of health, Russia.

656038, Russia, Altai Krai, Barnaul, Lenin ave. 40. Tel.: +73852241392. E-mail: timidin@gmail.com