

# Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек.

## Новые возможности применения фитопрепаратов

*И.В. Шамина, Г.В. Дудкова*

Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России, Отделение репродуктивной и перинатальной медицины БУЗОО, Омская областная клиническая больница  
Гинекология. 2014; 04: 28–32

В структуре гинекологической патологии у девочек-подростков нарушения менструального цикла составляют 61–63%. Одна из наиболее важных и частых причин нарушения становления менструального цикла – наличие у девушек очагов инфекции. На основании результатов исследования авторам удалось обосновать эффективность комплексного подхода к лечению девочек фитопрепаратами Имупрет® (Тонзилгон® Н), Циклодинон®, которые способствуют достижению стойкой ремиссии хронического тонзиллита, нормализации менструальной функции, устранению симптомов дисменореи.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье девочек, дисменорея, фитопрепараты.

Несмотря на существенную модернизацию службы охраны репродуктивного здоровья в последние годы, наблюдается сохранение тенденции к увеличению числа заболеваний органов репродуктивной системы девочек. Состояние здоровья детей и подростков в современных условиях характеризуется повышением уровня инвалидности, в первую очередь инвалидности с детства. Сохраняется тенденция к замедлению темпов физического развития, значительному увеличению доли заболеваний с хроническим и рецидивирующим течением. Возросла частота нарушений становления репродуктивной системы и отклонений психосоматического здоровья подростков. Причем показатели заболеваемости у девочек-подростков на 10–15% выше, чем у юношей [21].

Общая заболеваемость детей до 14 лет в целом увеличилась за последние 5 лет на 21,6%, а подростков 15–17 лет – на 32,2%. Наибольшую тревогу вызывает прирост болезней эндокринной системы (в 2 раза) и пороков развития матки и яичников у девочек (почти в 10 раз). По выборочным данным частота гинекологической патологии в популяции подростков (данные профилактических осмотров) за 5 лет увеличилась в среднем с 8% до 14,4%. Гипоменструальный синдром, дисменорея, воспаление половых органов оказались наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями девочек пубертатного возраста [21, 22]. Основными формами нарушения репродуктивной системы девочки в период полового созревания являются ювенильные маточные кровотечения, болезненные менструации, различные клинические варианты нарушений сроков полового созревания – преждевременное и запоздалое половое развитие [3, 5, 10].

Частота нарушений менструального цикла (НМЦ) у девочек достигает 10–15%, в последние годы прослеживается четкая тенденция к увеличению числа больных с этой патологией – она составляет 20–37% случаев у девочек, обращающихся к гинекологу [7, 21]. Другим частым нарушением репродуктивной функции в период ее становления является дисменорея, частота которой, по данным разных авторов, колеблется от 5% до 22%. НМЦ также могут выражаться в виде гипоменструального синдрома, характеризующегося скудными, непродолжительными и редки-

ми менструациями. Крайней выраженностью гипоменструального синдрома является аменорея. Аменорея бывает первичной – отсутствие менструальной функции у девушек после 15 лет – и вторичной – прекращение менструации после установления менструальной функции. Частота НМЦ по типу первичной аменореи составляет 4%, вторичной аменореи и опсоменореи составляет соответственно 3,8% и 7,6% у девочек 15–17 лет [29].

Причины нарушения репродуктивной системы в период полового созревания разнообразны. Довольно часто эти нарушения обусловлены патологическим течением перинатального периода. Так, у девочки, родившейся от матери, страдавшей поздним гестозом, выше опасность развития поликистозных яичников, ювенильных кровотечений, более раннего наступления менархе. Рождение в тазовом предлежании оставляет след в виде умеренного гипогонадизма, позднего менархе. В группе недоношенных девочек велик процент врожденных эрозий шейки матки, неправильного пубертата, новообразований половых органов [5].

В охране здоровья женщины важнейшим аспектом является профилактическое направление гинекологии.

С этих позиций трудно переоценить значение пубертатного периода в формировании репродуктивной системы, когда она высокочувствительна к неблагоприятным факторам. Среди них важную роль играют острые и хронические заболевания и особенно хронический тонзиллит (ХТ). Он занимает одно из первых мест как по частоте – 16,5–35%, так и по разнообразию патогенных воздействий на другие органы и системы, в том числе на репродуктивную.

Актуальность проблемы обусловлена также тем, что частота нарушений в системе репродукции у женщин с ХТ достигает 60% [4, 24]. В работах ряда исследователей установлено, что ХТ может вызывать нарушение менструальной функции у девочек в период полового созревания с последующим бесплодием в детородный период [19]. Хронический компенсированный и декомпенсированный тонзиллит характеризуют как многофакторный иммунопатологический процесс, который приводит к развитию системных осложнений [6].

В настоящее время известно около 100 различных заболеваний, предположительно обусловленных ХТ. Отсутствие лечебного эффекта или непродолжительная ремиссия при таких заболеваниях часто связана с тем, что врачи не учитывают патологию глотки как возможную причину, провоцирующую и поддерживающую болезненные состояния других органов и систем [17].

Лечение юных пациенток с нарушением менструальной функции нередко является сложной задачей в связи с незрелостью центральной и периферической нервной системы, функции регуляции половой системы и весьма лабильными обратными связями в системе гипоталамус–гипофиз–яичники. Поскольку грубое вмешательство в работу эндокринных желез в этот период или полное бездействие в случае отклонений от нормального развития может привести к переходу

функциональных нарушений в органические, а в более зрелом возрасте – к бесплодию, в подростковом возрасте предпочтение следует отдавать негормональным методам терапии.

Заслуживает внимания применение в гинекологической практике препаратов Мастодион® и Циклодинон® («Бионорика SE», Германия). Главное действующее вещество этих препаратов – специальный экстракт *Vitex agnus castus* – достаточно успешно применяется у девочек с НМЦ по типу олигоменореи на фоне гипоталамического синдрома подросткового периода (функциональной гиперпролактинемии), дисменореи. В практике детских и подростковых гинекологов препараты на основе *Vitex agnus castus* успешно применяются с целью устранения супрафизиологического уровня пролактина у девушек с мастодинией, НМЦ по типу олигоменореи и аменореи, с предменструальным синдромом, при дисменорее [2, 18, 20].

Мастодион® и Циклодинон® оказывают дофаминергическое действие, что осуществляется в основном за счет содержания в препарате *Vitex agnus castus*, который обладает дофаминергической активностью за счет стимуляции в лактотрофных клетках гипофиза D2-дофаминовых рецепторов, что приводит к снижению выработки пролактина в передней доле гипофиза и устранению гиперпролактинемии (воздействует на D2-рецепторы дофамина) и снижает уровень пролактина. Повышенная концентрация пролактина нарушает секрецию гонадотропинов, в результате чего могут возникнуть нарушения созревания фолликулов, овуляции и образования желтого тела, что в дальнейшем ведет к дисбалансу между эстрадиолом и прогестероном и может вызвать НМЦ, а также мастодинию. Пролактин оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в молочных железах, усиливая образование соединительной ткани и вызывая расширение молочных протоков. Снижение уровня пролактина способствует обратному развитию патологических процессов в молочных железах и купирует болевой синдром. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации II фазы менструального цикла (МЦ) и, как следствие, нормализации соотношения между эстрадиолом и прогестероном. Кроме этого, *Vitex agnus castus* поддерживает функцию желтого тела, положительно воздействует на психическую деятельность пациенток, устраняя симптомы раздражительности, волнения [30].

У 70% больных, принимающих Мастодион®, согласно визуальной аналоговой шкале, снижалась интенсивность масталгии [31]. Недавно полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что *Vitex agnus castus* взаимодействует не только с дофаминовыми, но и с опиоидными рецепторами, что также может объяснять эффективность препарата на основе *Vitex agnus castus* в лечении масталгии [32].

В настоящее время препарат растительного происхождения Имупрет® (Тонзилгон® Н) («Бионорика», Германия) успешно применяется при различных инфекционных заболеваниях у детей и взрослых пациентов. У часто болеющих детей препарат Имупрет® (Тонзилгон® Н) наиболее эффективен при назофарингите, остром тонзиллите, ХТ и фарингите [6].

В доступной литературе не удалось найти публикаций о применении Циклодинона и Имупрета (Тонзилгона Н) для становления регулярной менструальной функции и профилактики осложнений в пубертатный период у девочек-подростков с хронической инфекцией ЛОР-органов.

**Цель исследования:** оценка эффективности применения фитопрепарата Циклодинон® в комплексе с Имупретом (Тонзилгоном Н) и циклической витаминотерапией (ЦВТ) у девочек-подростков с хроническими заболеваниями ЛОР-органов, нарушением менструальной функции различного генеза для коррекции репродуктивной функции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе специализированного приема по детской и подростковой гинекологии отделения репродуктивной и перинатальной медицины Омской областной клинической больницы в течение 2010–2011 гг. Под нашим наблюдением находились 72 девочки 14–16 лет (средний возраст 15,2 года) с различными заболеваниями ЛОР-органов (компенсированным ХТ, риносинуситом, частыми острыми респираторно-вирусными инфекциями – ОРВИ в анамнезе) с нарушением становления МЦ (НМЦ по типу гиперполименореи, опсоменореи, дисменореи, на фоне ретенционных кист яичников, на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода – ГСПП). После основного курса противовоспалительной терапии были сформированы 3 группы исследования. Девочки 1-й группы (n=25) 3 мес получали Имупрет® (Тонзилгон® Н) по 2 драже 3 раза в день в сочетании с Циклодиноном по 1 таблетке в сутки на протяжении 6 мес и ЦВТ, девочки 2-й группы (n=25) получали курс Циклодинона по 1 таблетке в сутки в течение 6 мес в сочетании с ЦВТ. Третью, контрольную, группу (n=22), сопоставимую по возрасту и характеру патологии, составили пациентки, получающие только ЦВТ.

### Критерии включения в исследование:

1. Девушки славянской внешности.
2. Возраст 14–16 лет.
3. Н по типу олигоменореи, опсоменореи, пройоменореи, гиперменореи.
4. НМЦ на фоне ГСПП легкой и средней степени в хронической стадии.
5. Группы высокого риска по нарушению становления репродуктивной функции, выявленные по анкетированию в анамнезе.
6. Первичная дисменорея функционального характера.
7. Функциональные кисты яичников.
8. Различные заболевания ЛОР-органов (компенсированный ХТ, риносинусит, частые ОРВИ в анамнезе).

### Критерии исключения из исследования:

1. Аменорея на фоне дисгенезии гонад.
  2. НМЦ на фоне ГСПП, тяжелое течение, острая стадия.
  3. Органическая патология (пролактиномы, опухоли яичника).
  4. Маточные кровотечения пубертатного периода в момент исследования.
  5. Врожденные пороки развития (наличие органической патологии матки – аномальная матка).
  6. Органическая патология в стадии декомпенсации (пороки сердца, сахарный диабет, ревматизм).
  7. Гиперандрогения надпочечникового генеза.
- Изучали анамнестические данные, оценивали уровень физического и полового развития подростков, а также те-

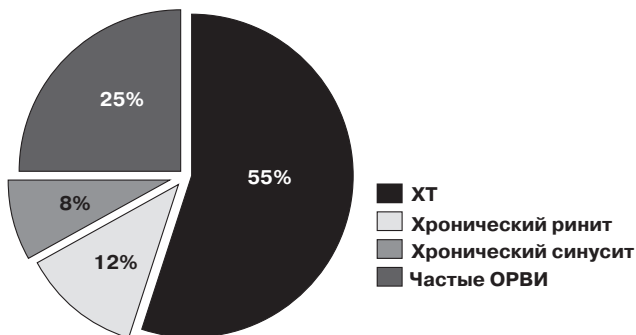


Рис. 1. Распределение патологии ЛОР-органов в группах девочек-подростков

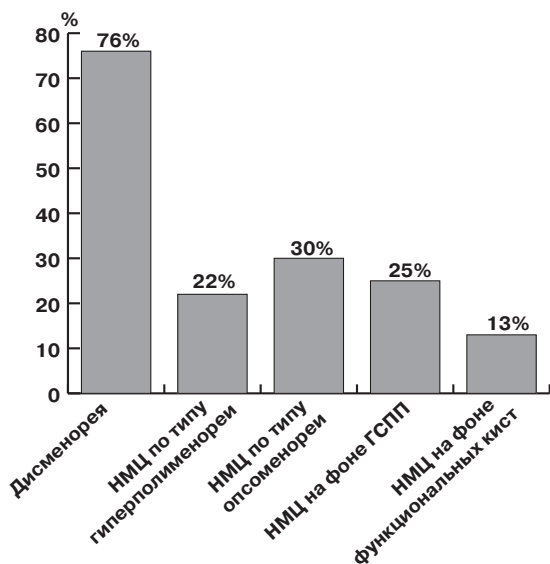


Рис. 2. Структура НМЦ в исследуемых группах девочек-подростков

ние беременности матери, соматическое и гинекологическое здоровье их матерей. Анамнез изучали по анкетам, измеряли рост и массу тела девочек, половую формулу, производили ультразвуковое исследование малого таза, рентгеновский снимок турецкого седла (с целью исключения девочек с пролактиномами), общий анализ крови и гормональный фон.

В структуре патологии ЛОР-органов девочек-подростков наибольший удельный вес имели ХТ (55%), хронический ринит (12%), синусит (8%), частые ОРВИ в анамнезе (25%) (рис. 1).

Все пациентки на первом этапе получали курс противовоспалительной терапии, при необходимости – антибиотикотерапию. Первый этап лечения проводили оториноларингологи – он включал в себя назначение антибактериальной терапии с учетом нозологии и выявленных возбудителей (группа макролидов, защищенных пенициллинов, цефалоспорины II и III поколения, местное лечение и низкочастотный ультразвук миндалин), т.е. мы получали девочек с ремиссией ЛОР-заболеваний.

По нашим данным, средний возраст менархе составил 12 лет 8 мес. В 13 (18%) случаях в анамнезе девочек отмечены эпизоды маточных кровотечений пубертатного периода. Нерегулярный МЦ был выявлен у 64 (89%) девочек. Наиболь-

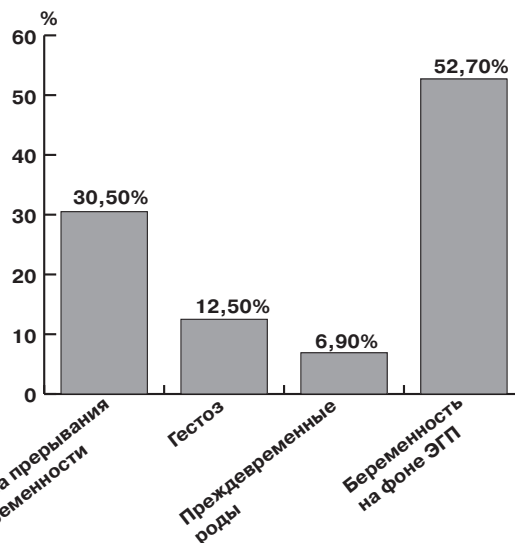


Рис. 3. Распространенность осложнений беременности у мам девочек в анамнезе

ший процент составили жалобы на НМЦ по типу дисменореи – 55 (76%), гиперполименореи – 16 (22%), олигоменореи – 22 (30,5%), на фоне ГСПП – 18 (25%), функциональных кист яичников – 10 (13,8%) (рис. 2).

Особое внимание уделяли анамнезу течения беременности мамы. Так, было выявлено, что 23,6% мам в пубертатном возрасте имели проблемы становления регулярного МЦ, беременность протекала на фоне угрозы беременности в 22 (30,5%) случаях, на фоне гестоза – в 9 (12,5%), на фоне экстрагенитальной патологии (ЭГП) – в 38 (52,7%), 5 (6,9%) девочек родились преждевременно (рис. 3).

Кроме общего клинического и гинекологического обследования всем девочкам проводили ультразвуковое исследование органов малого таза, определение гормонального фона.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ гормонального фона у подростков показал тенденцию к гипопрогестеронемии, гипострогенемии на фоне нормальных уровней фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) относительно средневозрастных показателей. Повышение уровня пролактина выяв-

Таблица 1

Гормональные показатели девочек 14–16 лет с различными НМЦ (M±m)

Гормоны	Фаза МЦ	1-я группа (n=174)	2-я группа (n=70)	3-я группа (n=50)	p
ФСГ, мМЕ/мл	I	5,34±0,32	5,15±0,24	5,78±0,94	p <sub>1,3</sub> <0,01
ЛГ, мМЕ/мл	I	4,41±0,15	4,93±0,27	6,67±0,72	p <sup>1,3</sup> <0,01
Эстрадиол, нмоль/л	I	103,62±17,27	106,68±24,1	113,21±30,93	-
Прогестерон II фазы, нмоль/л	II	6,81±0,39	8,36±0,86	5,49±0,86	p <sub>2,3</sub> <0,05
Пролактин, мМЕ/л	I	429,6±25,33	371,36±16,6	367,69±15,73	p <sub>1,3</sub> <0,05; p <sub>1,3</sub> <0,05
Тестостерон, нмоль/л		2,45±0,1	2,45±0,11	1,98±0,14	p <sub>3,4</sub> <0,05
Тиреотропный гормон, нмоль/л		2,4±70,09	2,3±0,12	2,9±0,15	p <sub>1,3</sub> <0,05; p <sub>2,3</sub> <0,01
Тироксин, нмоль/л		15,35±0,25	15,3±0,48	13,46±0,48	P <sub>2,3</sub> <0,01

Результаты проведения комплекса лечебных мероприятий в группах девочек 14–16 лет

Критерии сравнения	1-я группа (n=25)				2-я группа (n=25)				3-я группа (n=22)			
	1-е исследование (до лечения)		2-е исследование (после лечения)		1-е исследование (до лечения)		2-е исследование (после лечения)		1-е исследование (до лечения)		2-е исследование (после лечения)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Дисменорея	19	76	7*	27	19	76	8*	32	17	77	16	65
Регулярный МЦ	3	12	16*	64	2	8	13*	52	3	14	4	18
Нерегулярный МЦ	22	88	9*	36	23	92	12	48	19	86	18	82
НМЦ по типу гиперполименореи	7	28	2**	8	4	16	2	8	5	22,7	4	18
НМЦ на фоне ГСПП	6	24	2**	8	7	28	3	12	5	23	5	23
Функциональные кисты яичников	4	15	0		3	12	1	4	3	12	2	9

Примечание: \*  $p < 0,05$  – сравнение групп после лечения; \*\*  $p < 0,05$  – сравнение до и после лечения в 1-й группе.

лено в 19 (26,3%) случаях, в основном у девочек с НМЦ на фоне ГСПП, повышение уровня тестостерона – в 14 (19,4%) случаях (табл. 1).

Кроме общего клинического и гинекологического обследования всем девочкам проводили УЗИ органов малого таза, определение гормонального фона.

Эффект от проводимой терапии оценивали через 3 и 6 мес. У девочек 1-й и 2-й основных групп прослеживалась тенденция к снижению частоты ОРВИ, за 6 мес не было отмечено обострения ХТ. Наиболее высокая эффективность проведенного лечения отмечена в 1-й группе. Нами выявлены статистически значимые отличия эффекта от проводимой терапии в 1-й и 2-й группах в сравнении с контрольной, стабилизация МЦ в 1-й и 2-й группах составила соответственно 64% и 52% по сравнению с контрольной – 18% ( $p < 0,05$ ), жалобы на дисменорею купированы в 73% случаев в 1-й группе и в 68% – во 2-й группе, в контрольной группе улучшение выявлено лишь в 35%, отмечена тенденция к стабилизации МЦ на фоне ГСПП в 66% и 58% случаев в 1 и 2-й группах соответственно. Выявлены статистически значимые отличия в 1-й и 3-й группах, регресс функцио-

нальных кист яичников в 1-й группе через 3 мес составил 100% в сравнении с контрольной группой – 35% ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Побочных реакций при приеме препаратов выявлено не было.

Таким образом, нарушение менструальной функции у больных с ХТ формируется на фоне некоторого снижения функции гипоталамуса, состояния гипоэстрогемии и гипопрогестеронемии. Эффективность комплексной терапии составляет 52–64% в том случае, когда она начата своевременно в начальный период нарушений менструальной функции у девочек (в возрасте 14–16 лет), при отсутствии органического поражения в системе репродукции (миома матки, эндометриоз, поликистоз яичников). Комплексный подход к лечению девочек-подростков с хроническими заболеваниями ЛОР-органов и НМЦ, а именно назначение фитопрепаратов Имупрет® (Тонзилгон® Н), Циклодинон® на фоне ЦВТ позволяет достигать стойкой ремиссии ХТ и способствует нормализации менструальной функции, устранению симптомов дисменореи, а значит, имеет высокую эффективность и дает хороший клинический результат.

### Комплексний підхід до проблем становлення репродуктивної функції у дівчаток. Нові можливості застосування фітопрепаратів I.V. Шамина, G.V. Дудкова

У структурі гінекологічної патології у дівчаток-підлітків порушення менструального циклу складають 61–63%. Одна з найбільш важливих і частих причин порушення становлення менструального циклу – наявність у дівчини осередків інфекції. На підставі результатів дослідження авторам вдалося обґрунтувати ефективність комплексного підходу до лікування дівчаток фітопрепаратами Имупрет® (Тонзилгон® Н), Циклодинон®, які сприяють досягненню стійкої ремісії хронічного тонзиліту, нормалізації менструальної функції, усуненню симптомів дисменореї.

**Ключові слова:** репродуктивне здоров'я дівчаток, дисменорея, фітопрепарати.

### A comprehensive approach to the formation of the reproductive function in a young female. New uses of herbal remedies I.V. Shamina, G.V. Dudkova

In the structure of girls-teenagers gynecological pathology menstrual disorders constitute 61–63%. One of the most important and common reasons for breach of the establishment of the menstrual cycle is the presence of focus of infection. On the bases of research results authors were able to substantiate effectiveness of complex approach to a treatment with herbal remedies Tonsilgon H and Ciclodinon, what contributes to the achievement of stable remission of chronic tonsillitis, normalization of menstrual function, the elimination symptoms of dysmenorrhea.

**Key words:** reproductive health of girls, dysmenorrhea, herbal remedies.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М.: МИА, 2000.
2. Вовк І.Б., Новік Л.М., Дідик М.М. Сексуальна освіта підлітків: Крок до збереження репродуктивного здоров'я // Буковинський медичний вісник. – 2004; 2: 9–12.
3. Выхляева Е.М. Гиперпролактинемия и нарушение репродуктивной системы. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: МИА, 1997. – С. 343–60.
4. Веселова Н.М., Антипина Н.Н., Бурлев В.А. Выявление и своевременная коррекция дисфункции яичников у девушек с хроническим тонзиллитом. Проблемы репродуктивного здоровья девочек и девушек. Вып. 1. Тезисы доклада I конференции Ассоциации гинекологов-ювенологов. – М., 1995. – С. 11–2.
5. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. Руководство для врачей. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.
6. Дергачев В.С. Лечение препаратом Тонзилгон Н больных с хроническим компенсированным тонзиллитом. Консилиум. – 2001; 4: 59–61.
7. Долженко И.С. Репродуктивное здоровье девочек до 18 лет. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
8. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста: рук. для врачей. – М.: Медпрактика, 2005.
9. Коколина В.Ф., Митин М.Ю. Состояние здоровья современных девочек и девушек-подростков в современных условиях // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005; 3: 19–23.
10. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Обращение к педиатрам России. Геден Рихтер в СНГ. – 2002; 3: 14–5.
11. Кучма В.Р. Гигиена детей и подростков. – М.: Медицина, 2004.
12. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: МИА, 2001.
13. Патология полового развития девочек и девушек. Под ред. Ю.А. Крупко-Большовой, А.И. Корниловой. – К.: Здоров'я, 1990.
14. Репродуктивное здоровье детей и подростков: проблемы и пути решения. Основы репродуктивной медицины. Практическое руководство. Под ред. В.К. Чайки. – Донецк: Альматео, 2001. – С. 457–540.
15. Рудакова Е.Б., Шамина И.В. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков Тюменского Севера // Вопр. современной педиатрии. – 2006; 5 (5). Репродуктивное здоровье (Прил. 2). – С. 17–21.
16. Руководство по гинекологии детей и подростков / Под ред. В.И. Кулакова, Е.А. Богдановой. – М.: Трида-Х, 2005.
17. Чайка В.К., Демина Т.Н. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения. – Донецк: Норд-Пресс, 2006.
18. Снисаренко Е.А., Пасман Н.М., Дударева А.В. Опыт применения Агнукастона у девочек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006; 1: 25–30.
19. Тарасенкова Н.С., Антипина Н.Н. Некоторые данные о влиянии хронического тонзиллита и методов его лечения на состояние менструальной функции у девочек-подростков. Вопросы повышения эффективности качества оториноларингологической помощи. – М., 1978. – С. 104–8.
20. Уварова Е.В. Новые возможности применения препарата Мастодинон в практике детского гинеколога // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 2: 21–4.
21. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века // Акуш.и гинекол. – 2006 (Прил.). – С. 27–30.
22. Ушакова Г.А., Елгина С.И. Репродуктивное здоровье детей и подростков // Акуш.и гинекол. – 2006; 1: 34–9.
23. Шамина И.В., Козаренко В.Г. Оценка репродуктивного здоровья девочек-подростков. Методическое пособие / Под ред. Е.Б. Рудаковой. – Омск: Изд-во ОмГМА, 2007.
24. Antipina NN. Hypothalamo-tonsillar syndrome in girls with menstrual disorders coexisting with chronic tonsillitis. In: Book of Abstracts 7 Europ Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology. Vienn, Austria, 1997; p. 173.
25. Friedman HL. The Proceeding of the IPPF Family Planning Congress. In: Family Planning, Meeting Challenges, Promoting Choices. New Delhi, 1992; 277–84.
26. Friedman HL. Reproductive health in adolescence. World Health Stat Q 1994; 47 (1): 31–5.
27. Genov N, Kumanov Ph. Longitudinal study of girls pubertal development in Bulgaria. Third international congress update on adolescent gynecology and endocrinology. Athens, Greece, 1995.
28. Tenner JM. Growth at Adolescence (2nd ed.). Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1962.
29. Охрана репродуктивной функции девочек-подростков. Приказ Минздрава Республики Татарстан от 29.05.2003 №936.
30. Коган И.Ю., Мясникова М.О. Диагностика и лечение мастопатии. – СПб., 2010.
31. Wuttke W et al. Treatment of cyclical mastalgia with medicinal product containing Agnus castus. Results of randomized, placebo-controlled, double blind study. 1997.
32. 17th International Congress Phytopharm 2013, Vienna, Austria, July 8–10, 2013. Receptor Targeting Activities for Vitex Agnus Castus Dry Extract (BNO 1095) as Active Component of AGNUCASTONR.