

Выбор врача: есть ли альтернатива гормональной терапии?

А.В. Прокопюк

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Патология грудных желез связана с нарушением обмена женских половых гормонов – эстрогенов. Это может стать причиной возникновения эстрогензависимого рака. Проблема терапии мастопатии и мастодинии до конца не решена. Использование гормонов сопровождается осложнениями и имеет большое количество противопоказаний, что заставляет искать новые стратегии для профилактики и лечения указанных заболеваний.

В данной статье описано исследование, которое было проведено с целью сравнения эффектов гормональных и негормональных препаратов. Комбинированное применение капсул и крема Маммодол® у женщин с мастопатией и мастодинией приводит к выраженным положительным клиническим, ультразвуковым и лабораторным эффектам. Это позволяет рекомендовать их использование в качестве альтернативы гормонотерапии.

Ключевые слова: мастопатия, мастодиния, доброкачественная дисплазия грудной железы, эстрогены, психоэмоциональное состояние, комбинированное применение, индол-3-карбинол, прутникс (Витекс священный), гормональная терапия, пролактин.

Грудные железы – орган, который подвергается циклическим изменениям, поскольку является частью репродуктивной системы женщины. Из общего количества женщин, обращающихся к гинекологу, почти 2/3 имеют жалобы на заболевания грудных желез [2, 3, 6, 7].

В результате нарушений сложных циклических гормональных процессов в организме у женщин репродуктивного возраста могут возникать заболевания, морфологической основой которых является пролиферация эпителия выводящих протоков и железистых структур в форме диффузных и диффузно-узловых изменений, которые называются мастопатией [7].

Мастопатия – это доброкачественное заболевание, которое выражается в патологическом разрастании тканей грудной железы. Это заболевание диагностируют у 60–90% женщин. Часто женщины оставляют без внимания возникшие изменения, не осознавая, что на фоне мастопатии могут развиваться как доброкачественные опухоли (фиброаденома и папилломатоз внутренних протоков), так и злокачественные [6, 9].

Мастодиния – это ряд субъективно неприятных клинических симптомов: ощущение отечности, нагрубания и болезненности, повышенная чувствительность при прикосновении в области грудной железы. Особую роль в развитии мастодинии играет стресс и, как следствие, стрессиндуцированные гиперпролактинемии, которые уже и проявляются клинически в виде мастодинии.

В МКБ-10 эти состояния объединены в группу N60 (доброкачественная дисплазия грудной железы), куда входят солитарная киста грудной железы, диффузная кистозная мастопатия, фиброаденоз, фиброкистоз, эктазия протоков, доброкачественные дисплазии грудной железы.

В связи с тем, что грудные железы – это гормонозависимые органы, причинами мастопатии и мастодинии можно считать любые гормональные нарушения в работе гинекологических органов (предменструальный синдром, беременность, пубертатный период у девочек и другие нарушения

работы эндокринной системы), а также нарушения в функционировании других органов, которые не входят в репродуктивную систему (печень, надпочечники, поджелудочная железа, щитовидная железа). Эти нарушения также часто индуцированы стрессом [6, 8, 9].

В патогенезе мастопатии и мастодинии важную роль играет повышение уровня пролактина, не связанное с беременностью и лактацией. Многие авторы подчеркивают роль повышения уровня пролактина в патогенезе дисгормональных заболеваний грудных желез (ДЗГЖ) [3, 10]. Патогенетическая роль пролактина в развитии мастопатии обсуждается давно. С одной стороны, рост содержания пролактина – это только маркер центральных, гипоталамо-гипофизарных нарушений, возникающих в репродуктивной системе, а с другой – избыток пролактина оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в органах-мишенях и реализуется за счет усиления продукции эстрогенов яичниками. Известна также способность пролактина увеличивать содержание рецепторов эстрадиола в тканях грудной железы [3, 6, 9, 10, 17, 20]. Повышение уровня пролактина сопровождается отеком, нагрубанием и болезненностью грудных желез, особенно во второй фазе менструального цикла, и сопровождается вегетативными расстройствами: мигреноподобной головной болью, отеками конечностей, болью в животе, метеоризмом. Это часто называют предменструальным синдромом [4, 6].

Чаще всего патология в работе грудных желез связана с нарушением обмена женских половых гормонов – эстрогенов. Следует отметить, что состояние грудных желез также зависит от адекватного соотношения концентрации эстрадиола и прогестерона в их тканях. Нарушение этого баланса изначально приводит к развитию функциональных, а в дальнейшем – и морфологических изменений, причем ведущая роль в возникновении дисгормональных нарушений принадлежит не столько абсолютному повышению уровня эстрогенов, сколько относительной гиперэстрогении, возникающей вследствие недостатка продукции прогестерона в течение второй фазы менструального цикла – так называемому синдрому доминирования эстрогенов [5, 17].

Синдром доминирования эстрогенов наблюдается при различных гинекологических заболеваниях, при абдоминальном ожирении (отложении жира вокруг талии – именно он продуцирует эстрогены) вследствие неправильного питания. Это может стать причиной возникновения эстрогензависимого рака – рака грудной железы, рака тела матки, которые относятся к самым распространенным онкологическим заболеваниям у женщин в мире и занимают первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин как в Украине, так и в других, экономически развитых странах [18, 20]. При этом не так опасны повышенные концентрации самих гормонов эстрогенов, как накопленные продуктов их метаболизма. По данным литературы [1, 18, 20], существует тесная взаимосвязь между активностью метаболитов эстрогенов и развитием опухолей в эстрогензависимых тканях. Метаболиты эстрогенов составляют 85–90% эстрогеновых производных, в то время как эстрон и эстрадиол занимают всего 10–15%, а такой метаболит, как 16 α -гидроксиэстрон является агонистом рецепторов эстрогенов и признанным стимулятором опухолевого роста [1, 18, 20]. Другой метаболит – 2-гидрокси-

эстрон, связываясь с эстрогеновыми рецепторами, оказывает противоположное действие, являясь антиоксидантом и индуцируя апоптоз в опухолевых клетках [1, 6, 17].

У здоровых женщин репродуктивного возраста баланс эстрогенов и их метаболитов поддерживается автоматически, однако под влиянием таких неблагоприятных факторов, как табакокурение, загрязненность окружающей среды продуктами промышленности, урбанизация, нарушения пищеварительной функции, хронический стресс, этот баланс нарушается, повышается синтез патологических метаболитов эстрогенов, что приводит к росту новообразований, мастопатиям, мастодиниям [6, 8, 14, 15].

Несмотря на наличие большого количества препаратов и схем лечения, проблема терапии мастопатии и мастодинии до конца не решена. Использование гормонов в лечении этих заболеваний часто сопровождается осложнениями со стороны некоторых органов и систем и имеет большое количество противопоказаний, что ограничивает их широкое применение. Высокая частота метаболических нарушений, развитие психопатологического и физического симптомокомплексов, которые формируют синдром непереносимости гестагенов, заставляют искать новые стратегии для профилактики и лечения указанных заболеваний [9, 10, 11, 12].

Данные современной литературы свидетельствуют о возможности эффективного применения негормональных препаратов, содержащих индол-3-карбинол, в качестве средств, нормализующих обмен эстрогенов и корректирующих соотношение метаболитов эстрогенов. Данная категория препаратов блокирует пролиферативные процессы в эстрогензависимых органах и тканях, вызывает апоптоз трансформированных клеток [14, 15, 16].

Из числа препаратов с таким составом и подобным действием, имеющихся на фармакологическом рынке Украины, была выбрана комбинированная диетическая добавка Маммодол® (ООО ПТФ «Фармаком», Украина, г. Харьков), для усиления эффекта которой местно может быть применен крем Маммодол® (ООО ПТФ «Фармаком», Украина, г. Харьков).

В состав диетической добавки Маммодол® входит: индол-3-карбинол – 200 мг, прутняка экстракт – 100 мг, вспомогательные компоненты.

Индол-3-карбинол (I3C) – нормализует обмен эстрогенов, препятствует образованию 16 α -гидроксиэстрона и, таким образом, снижает риск развития эстрогензависимых опухолей (рака грудной железы) [14, 15]. Антипролиферативное действие I3C реализуется несколькими механизмами:

- активацией определенных изоформ цитохрома P450, отвечающего за метаболизм эстрогенов (нормализуются уровни эстрогенов, снижается образование патологического метаболита 16 α -гидроксиэстрона);
- путем влияния на систему цитоплазматических протеинкиназ, передающих сигнал к ядру клетки (факторы роста EGF и IGF, ядерный фактор транскрипции NF-kB);
- посредством ингибирования активности циклооксигеназы-2, которая активируется в ответ на действие провоспалительных цитокинов (TNF- α и интерлейкина-1) [21].

Прутняк (*Vitex Agnus castus*), обладая дофаминэргическим эффектом, способствует снижению уровня пролактина, что опосредованно приводит к установлению физиологического соотношения женских половых гормонов (эстрогенов и прогестерона), улучшению морфофункционального состояния молочных желез, снижению образования соединительной ткани в грудных железах и предотвращению расширения протоков грудных желез, купированию болевого синдрома, нормализации менструального цикла, смягчению симптомов предменструального синдрома, улучшению психоэмоционального состояния [11, 12, 16].

Крем Маммодол® представлен комплексным составом:

- фукус, являющийся источником органического йода;
- живокост, который активно уменьшает болевые ощущения, проявляет противовоспалительное действие, способствует предотвращению возникновения растяжек на коже;

- конский каштан, способствующий укреплению стенок капилляров, снижению их проницаемости, улучшению микроциркуляции, обладающий противоотечным действием;
- витамин А, оказывающий положительное влияние на репродуктивную функцию, регулирующий тканевый обмен, улучшающий состояние кожных покровов, омолаживающий клеточную популяцию, укрепляет кожный иммунитет, смягчает кожу;
- витамин Е с его выраженным антиоксидантным действием, защищающим клетки от разрушения;
- пантенол, который нормализует клеточный метаболизм, оказывает легкое противовоспалительное действие, влияет на коллагеновую структуру;
- эфирные масла лаванды и фенхеля – активизируют капиллярный кровоток, укрепляют стенки кровеносных сосудов, повышают мышечный тонус, способствуют предотвращению появления растяжек на коже [22].

Цель исследования: оценка эффективности негормональной терапии мастопатии и мастодинии с сочетанным применением капсул и крема Маммодол®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 76 женщин в возрасте от 28 до 43 лет. В процессе обследования у 60 больных были выявлены признаки мастопатии и мастодинии. При выборе женщин для исследования были исключены женщины с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, печени, поджелудочной железы, щитовидной железы, мочевыделительной системы и онкопатологией любой локализации.

Все женщины, участвующие в исследовании, были уведомлены о целях проводимого исследования, методах диагностики и о механизмах действия препаратов Маммадол® капсулы и Маммодол® крем и дали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентки были разделены на четыре группы:

- I группа – 20 женщин, которым в течение 5 мес проводили курс комплексной терапии, включающей Маммадол® капсулы по 1 капсуле 2 раза в день и Маммодол® крем с нанесением 2 раза в сутки на грудные железы не втирая.
- II группа – 20 женщин, которым в течение 5 мес проводили курс комплексной терапии, включающей Маммадол® капсулы по 1 капсуле 2 раза в день.
- III группа – 20 женщин, которым 5 мес проводили гормональную терапию (комбинированные оральные контрацептивы – КОК – монофазные, низкодозированные).
- IV группа – 16 условно здоровых женщин без признаков мастопатии и мастодинии.

Все женщины до лечения и в процессе лечения были обследованы на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson с использованием линейного датчика Siemens 18L6 с диапазоном частот 5,5–18 МГц. Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) проводили всем женщинам при отборе в группы для определения особенностей кровотока и исключением женщин с подозрением на наличие онкопатологии. Анализировали следующие показатели: степень выраженности ультразвуковых признаков мастопатии и мастодинии – утолщения железистой ткани, фиброзные изменения стенок протоков и междольковых перегородок, изменения эхоплотности железистой ткани, наличие множественных кист (выраженное, умеренное, незначительное).

Гормональный фон изучали методом ИФА, путем определения уровня эстрадиола, прогестерона и пролактина, используя иммунофлуоресцентный анализатор АИА–600, производитель «TOSOS», Япония. Исследование метаболитов эстрогенов – 2-гидроксиэстрона и 16 α -гидроксиэстрона – в моче выполняли с применением тест-систем Мираксфарма (Россия).

Обследование во всех группах проводили в динамике – до начала лечения, через месяц после начала лечения и после

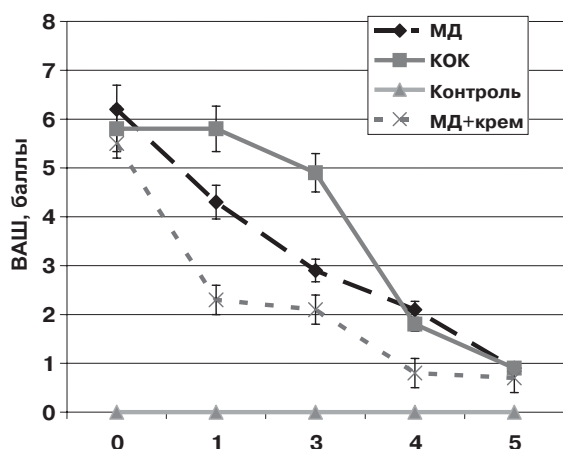


Рис. 1. Оценка степени выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в исследуемых группах

окончания курса лечения (5 мес). Исследование гормонального фона также проводили три раза – до начала лечения, спустя месяц после начала лечения и после окончания лечения.

Для характеристики болевого синдрома пациентки оценивали степень выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале – ВАШ (рис. 1) [13] от 0 до 10, где 0 – это полное отсутствие болевого синдрома, а 10 – это максимально интенсивная боль.

Для получения статистически значимых отличий использовали критерий Стьюдента. Для статистических расчетов и обработки данных использовали программное обеспечение «Past V. 3.15» (Университет г. Осло, Норвегия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе жалоб у женщин I, II и III групп была отмечена положительная динамика уже через месяц приема препаратов. Значительно уменьшился отек и болевой синдром в I и II группах. В III группе сохранялась умеренная болезненность и отечность, особенно во второй фазе цикла. После 5 мес приема препаратов во всех группах женщины практически не отмечали жалоб – болезненность и отечность полностью исчезли у 52 (86,6%) женщин (см. рис. 1). Кроме того, отмечена нормализация менструального цикла в исследуемых группах. Было замечено, что женщины, получавшие комбинированное лечение с использованием крема и капсул Маммодол®, фиксировали более быстрый эффект. Уже через две недели приема выявлено значительное уменьшение болезненности и отечности, что связано с местным рассасывающим и противоотечным действием крема.

Необходимо отметить изменение психоэмоционального состояния – в группах, принимающих Маммодол®, женщины отмечали значительное уменьшение раздражительности и плаксивости, головной боли, эмоциональной лабильности уже через месяц использования препарата. Через 5 мес 37 (92,5%) женщин отмечали полную эмоциональную стабильность и отсутствие головной боли. В то время как женщины, получающие КОК, отметили в 15 (75%) случаях психоэмоциональную лабильность, плаксивость, ухудшение настроения, головную боль, тошноту, что является стандартным осложнением гормонотерапии и значительно ухудшает качество жизни пациентов.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) в группе контроля определяли железистую ткань различной степени выраженности с жировой или фиброзной инволюцией. При доплерографии в режиме ЦДК у женщин этой группы по

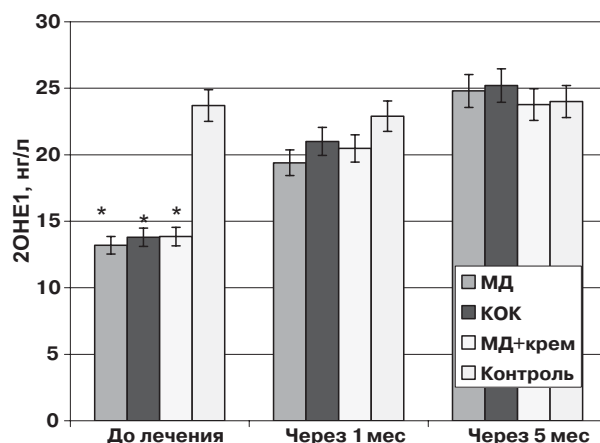


Рис. 2. Концентрации 2-гидроксиэстрона в моче пациенток исследуемых групп (* – достоверность различий с контролем $p < 0,05$)

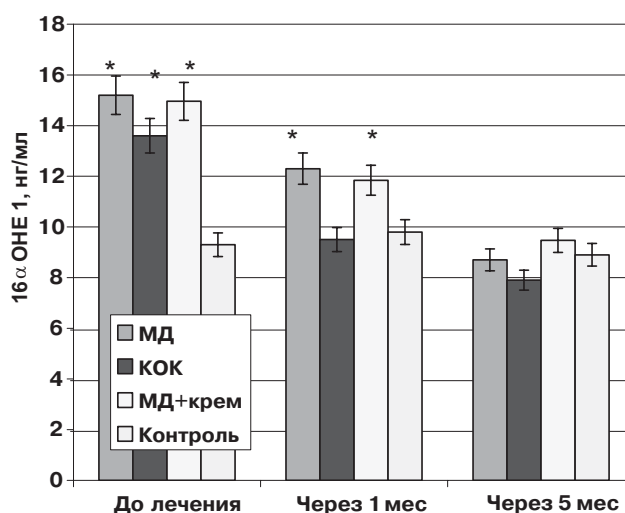


Рис. 3. Концентрации 16α-гидроксиэстрона в моче пациенток исследуемых групп (* – достоверность различий с контролем $p < 0,05$)

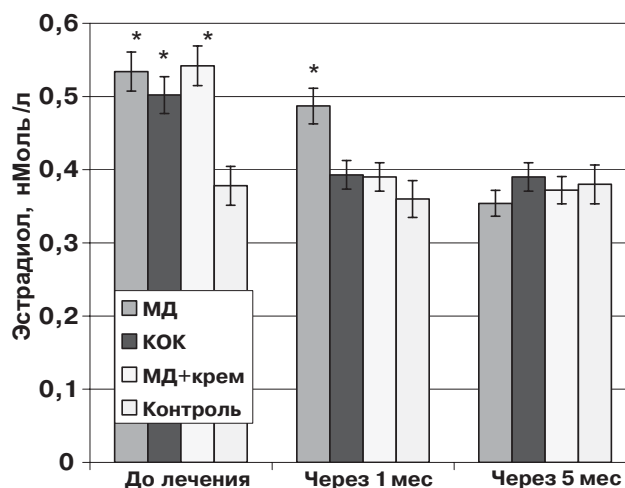


Рис. 4. Концентрации эстрадиола в крови пациенток исследуемых групп (* – достоверность различий с контролем $p < 0,05$)

всей паренхиме грудных желез выявлено равномерное распределение мелких сосудов и «артериальный» тип кровотока.

У женщин первых трех групп ультразвуковая картина грудных желез до лечения выглядела как неравномерно неоднородная структура в виде соединительнотканно-железистого комплекса. Преобладали гипоехогенные диффузные или локальные перипротоковые структуры. Контуры были нечеткими и неровными. Сосудистый рисунок в режиме ЦДК был не изменен.

Положительная динамика у женщин I и II групп на фоне проводимой терапии при УЗИ была определена через 1 мес и 5 мес у 35 (87,5%) и 36 (90%) женщин соответственно. У 5 (12,5%) и 4 (10%) женщин картина была без существенной динамики с незначительной тенденцией к улучшению. УЗИ в процессе лечения позволило определить уменьшение величины и количества гипоехогенных участков в гиперплазированных железистых долях, особенно на участках, которые расположены вдоль протоков, локально или диффузно. Неровность и расплывчатость контуров сохранялась. Отмечали появление междольковых жировых прослоек различной толщины и величины. Протоки были не расширены, а преаммарная и постмаммарная жировая клетчатка была четко отграничена. Сосудистый рисунок в режиме ЦДК не менялся.

Положительный эффект терапии у пациенток, получавших КОК, был более выражен через 5 мес – у 19 (95%) женщин определялся в виде уменьшения фиброзных изменений стенок протоков и междольковых перегородок, значительного сокращения диффузной неоднородности структуры молочных желез. Хаотично расположенные фиброзные тяжи заметно сгруппировались, размер кистозных включений выражено уменьшился. Сосудистый рисунок, выявленный в режиме ЦДК, был частично восстановлен.

Полученные данные ультразвуковых картин согласуются с данными литературы [7], так как ультразвуковая картина отражает гормональные и биохимические трансформации в организме женщины под влиянием факторов, регулирующих обмен гормонов.

При оценке динамики содержания метаболитов эстрогенов у больших исследуемых групп с данной патологией до и после лечения [9, 17] отмечено повышение уровня 2-гидроксиэстрона (рис. 2) и снижение уровня 16 α -гидроксиэстрона (рис. 3) в моче. Это свидетельствует о выраженной положительной динамике, так как, по данным литературы [10], подобные изменения свидетельствуют о снижении рисков развития онкопатологии в эстрогензависимых тканях за счет подавления синдрома доминирования эстрогенов, а именно – относительной гиперэстрогении. Этот механизм обеспечивается за счет восстановления адекватного соотношения концентрации эстрадиола и прогестерона в тканях грудных желез. Следует отметить, что в I и II группах эти изменения были наиболее плавными и максимально выражены через 5 мес. В III группе, получающей КОК, уровень метаболитов эстрогенов также значительно снизился (см. рис. 2, 3). Уровень эстрадиола и пролактина значительно снижался во всех опытных группах (рис. 4, 5), а уровень прогестерона повышался (рис. 6). По данным имеющейся литературы, это можно объяснить тем, что на фоне приема КОК отмечается снижение уровня пролактина у 90% больных [2]. Эстрогены (основной компонент КОК) оказывают значительное влияние на секрецию пролактина путем активации продукции эндогенного дофамина, который является ингибитором пролактина [2]. Но дофамин – это не единственный ингибитор пролактина. Он блокирует 2/3 секретируемого пролактина. Оставшуюся треть блокируют другие нейромедиаторы [10].

Полученные данные ярко демонстрируют, что достигнуть положительного эффекта при лечении данной категории больных можно не только за счет гормональных препаратов, но и используя негормональные средства, которые способны активировать те же механизмы (рис. 7). При этом можно избежать побочных явлений гормонотерапии и помочь пациентам, у которых имеются противопоказания к использованию гормонов.

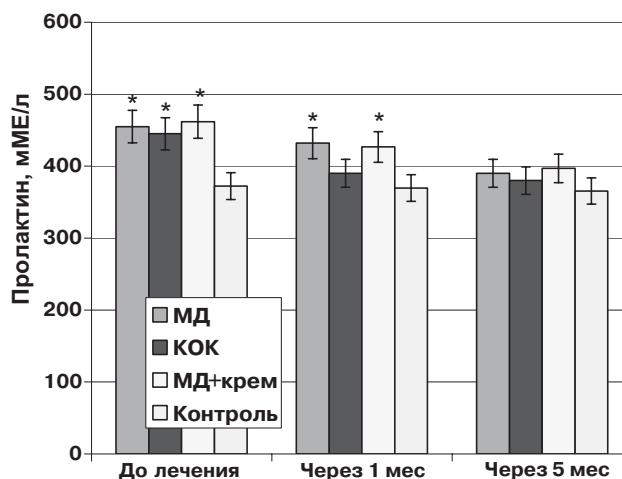


Рис. 5. Концентрации пролактина в крови пациенток исследуемых групп в динамике (* – достоверность различий с контролем $p < 0,05$)

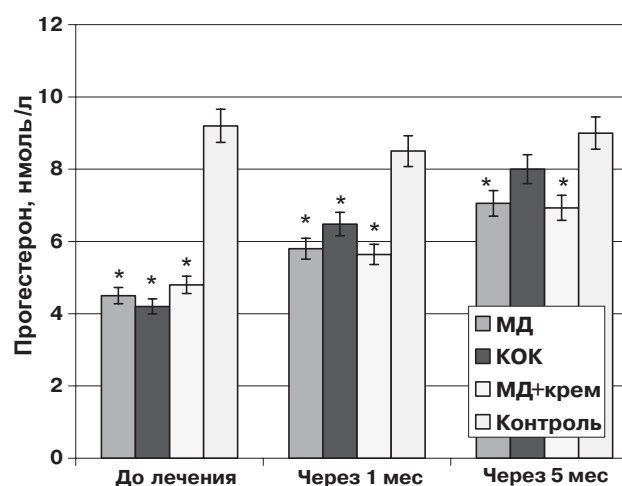


Рис. 6. Концентрации прогестерона в крови пациенток исследуемых групп в динамике (* – достоверность различий с контролем $p < 0,05$)

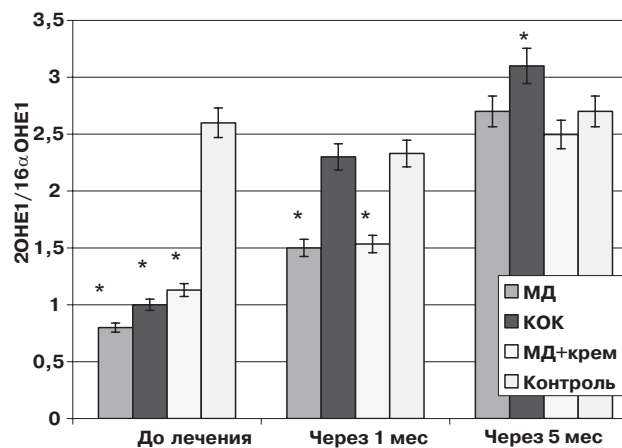


Рис. 7. Соотношение концентрации 16 α -гидроксиэстрона и 2-гидроксиэстрона в моче пациенток исследуемых групп (* – достоверность различий с контролем $p < 0,05$)

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате анализа данных литературы и собственных исследований эффективности комбинированного применения крема и капсул Маммодол® при лечении мастопатии и мастодинии у женщин репродуктивного возраста (по сравнению с использованием только капсул Маммодол® и КОК) можно сделать вывод: наиболее эффективный результат, который проявился клинически (уменьшение отечности, болевого синдрома, нормализация менструального цикла), показало комбинированное применение капсул и крема Маммодол®. Кроме того, было отмечено значительное улучшение психоэмоционального состояния в I и II группах больных, получавших капсулы Маммодол®. В то же время использование КОК со-

провождалось стандартным набором осложнений в форме ухудшения психоэмоционального состояния: раздражительность, плаксивость, головная боль, психоэмоциональная лабильность, тошнота. Комбинированное применение капсул и крема Маммодол® сопровождалось снижением уровня пролактина, эстрогенов, а также нормализацией соотношения метаболитов эстрогенов. Это снижало риск развития гормонозависимых раков.

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать комбинированное применение капсул и крема Маммодол® как для лечения симптомов мастопатии и мастодинии, так и для профилактики развития пролиферативных процессов грудных желез. Препараты хорошо переносятся и не оказывают побочных эффектов при длительном применении.

Вибір лікаря: чи є альтернатива гормональній терапії? О.В. Прокопюк

Патологія грудних залоз пов'язана з порушенням обміну жіночих статевих гормонів – естрогенів. Це може стати причиною виникнення естрогензалежного раку. Проблема терапії мастопатії і мастодинії до кінця не вирішена. Використання гормонів супроводжується ускладненнями і має велику кількість протипоказань, що змушує шукати нові стратегії для профілактики і лікування зазначених захворювань. У даній статті описано дослідження, яке було проведено із метою порівняння ефектів гормональних та негормональних препаратів. Комбіноване застосування капсул і крему Маммодол® у жінок з мастопатією та мастодинією приводить до виражених позитивних клінічних, ультразвукових та лабораторних ефектів. Це дозволяє рекомендувати їхнє використання як альтернативу гормонотерапії.
Ключові слова: мастопатія, мастодинія, доброякісна дисплазія грудної залози, естрогени, психоемоційний стан, комбіноване застосування, індол-3-карбінол, прутняк (*Vitex agnus castus*), гормональна терапія, пролактин.

Choice of the doctor: is an alternative hormonal therapy? A.V. Prokopyuk

The breast pathology is associated with a female sex hormones failure. It can cause estrogen-dependent cancers. The problem of the mastopathy and mastodynia (fibrocystic breast disease, benign mammary dysplasia) therapy is not completely solved. The hormone therapy is associated with complications and has a large number of contraindications, which makes finding new strategies for the prevention and treatment of these diseases.

The aim of the study was to compare the effects of hormonal and non-hormonal drugs. Combined application of capsules and cream Mammolol® in women with mastopathy and mastodynia leads to pronounced clinical, ultrasound and laboratory effects. This allows to recommend it as an alternative to hormone therapy.

Key words: mastopathy, benign mammary dysplasia, estrogens, psychoemotional state, indole-3-carbinol, Vitex Agnus castus, hormone therapy, joint application, prolactin.

Сведения об авторе

Прокопюк Александра Викторовна – Кафедра акушерства, гинекологии и онкологической гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (050) 911-01-49

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов В.М. Негормональная патогенетически обоснованная терапия миомы матки // Ж.Здоровье Женщины. – 2011. – № 3 (59). – С. 4–6.
2. Изменения пролактина на фоне приема оральных контрацептивов у девушек с функциональной гиперпролактинемией / Лыбыгина А.В., Сутурина Л.В., Лещенко О.Я. и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1 (47). – С. 79.
3. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов, д. м. н., проф. Л.К. Дзеранова, к. м. н. И.А. Иловойская ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва 2 ГУ «МНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва ЭФ. Акушерство, гинекология. – № 1. – 2012. – 155 с.
4. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / В.И. Киселев, А.А. Ляшенко. – М., 2005. – 56 с.
5. Кузьмина И.Ю. Современные подходы к терапии гиперплазии эндометрия у женщин перименопаузального периода // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 56–59.
6. Луценко Н.С. Некоторые механизмы активации пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / Н.С. Луценко, Л.Р. Гераскина, И.А. Евтерева и др. // Медико-социальные проблемы сит'и. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 134–139.
7. Мкртчян Н.С. Ультразвуковая диагностика в оценке эффективности лечения мастопатии: Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 18 с.
8. Никонов В.В. Системный ответ организма на агрессию // Новости медицины и фармации. – 2005. – № 16. – С. 3–5.
9. Прилепская В.Н. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение / В.Н. Прилепская, А.И. Волобуев, О.Б. Швецова // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 4–11.
10. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин // «РМЖ». – 2007. – № 3. – С. 191.
11. Cerqueira RO, Frey BN, Leclerc E, Brietzke E. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. Arch Womens Ment Health. 2017 Dec;20(6):713-719. doi: 10.1007/s00737-017-0791-0. Epub 2017 Oct 23. Review.
12. Dietz BM, Hajrahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. Pharmacol Review. 2016 Oct;68(4):1026-1073. Review.
13. Mкртчян Н.С. Ультразвуковая диагностика в оценке эффективности лечения мастопатии: Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 18 с.
14. Licznerska B, Baer-Dubowska W. Indole-3-Carbinol and Its Role in Chronic Diseases. Adv Exp Med Biol. 2016;928:131–154.
15. Megna BW, Carney PR, Nukaya M, Geiger P, Kennedy GD. Indole-3-carbinol induces tumor cell death: function follows form. J Surg Res. 2016 Jul;204(1):47-54. doi: 10.1016/j.jss.2016.04.021. Epub 2016 Apr 22. Review.
16. Rafieian-Kopaei M, Movahedi M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus. Electron Physician. 2017 Jan 25;9(1):3685-3689. doi: 10.19082/3685. eCollection 2017 Jan. Review.
17. Rogan EG; Badawi AF; Devanesan PD; Meza JL; Edney JA; West WW; Higginbotham SM; Cavalieri EL. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. Carcinogenesis (England), Apr 2003;24(4):697–702.
18. Utsunomiya H; Ito K; Suzuki T; Kitamura T; Kaneko C; Nakata T; Niikura H; Okamura K; Yaegashi N; Sasano H. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma. Clin Cancer Res Sep 1 2004;10(17):5850–5856.
19. Verkaik S, Kamperman AM, van Westrhenen R, Schulte PFJ. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017 Aug;217(2):150-166. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.028. Epub 2017 Feb 22. Review.
20. Wang Q; Li X; Wang L; Feng YH; Zeng R; Gorodeski G. Antiapoptotic effects of estrogen in normal and cancer human cervical epithelial cells. Endocrinology 2004; 145(12):5568–5579.
21. Ласачко С.А. Оценка эффективности применения препарата Индол-Ф у пациенток репродуктивного возраста с дисплазией молочных желез // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2016. – № 7. – С. 25–31.
22. Инструкция производителя на крем Маммодол®.

Статья поступила в редакцию 02.02.2018