

Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема

Профессор С.Б. Керчелаева¹, к.м.н. А.А. Сметник², д.м.н. В.Г. Беспалов³

¹ГБОУ ВО «РНИМУ» им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

³ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается проблема мастопатии и риска рака молочной железы (РМЖ) с позиции трех специалистов: акушера-гинеколога, гинеколога-эндокринолога и онколога.

Представлены данные об эпидемиологии мастопатии и РМЖ, популяционные риски развития РМЖ, причины, предрасполагающие к мастопатии, и факторы риска РМЖ. Обсуждаются понятия мастопатии и масталгии. Подробно описаны клиническая симптоматика, методы физического осмотра нераковых заболеваний молочных желез (МЖ), включающие пальпацию МЖ и регионарных лимфоузлов. Представлены правила маммологического скрининга, предложенные Международной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины. Среди инструментальных методов диагностики используются маммография, УЗИ, пункции узловых образований и подозрительных участков и цитологическое исследование пунктата. Особое внимание уделено нарушениям гормонального баланса, поскольку МЖ является не только органом-мишенью для большого количества гормонов (в первую очередь половых) и факторов роста, но и местом локального биосинтеза и метаболизма половых гормонов.

В статье объяснена важность морфологического исследования ткани МЖ у женщин с подозрением на РМЖ и приведены примеры гистологических картин предраковых состояний. Описаны механизмы действия патогенетической терапии с приведением в качестве примеров некоторых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: мастопатия, рак молочной железы, постменопауза, гиперэстрогемия, Мамоклам.

Для цитирования: Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема // РМЖ. 2016. № 14. С. 56–1.

ABSTRACT

Mastopathy and breast cancer prevention as interdisciplinary problem

S.B. Kerchelaeva¹, A.A. Smetnik², V.G. Bespalov³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow

³Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov, St.-Petersburg

Summary

The paper addresses the problem of mastopathy and the risk of breast cancer (BC) from the position of three specialists: obstetrician and gynecologist, endocrinologist and oncologist.

The data on mastopathy and BC epidemiology; population risks for BC; causes, predisposing to mastopathy and BC, and risk factors for BA is provided. The concept of mastopathy and mastalgia is discussed. Clinical symptoms, methods of physical examination for non-cancerous (benign) breast conditions, including palpation of breast and regional lymph nodes, are provided. The paper presents breast screening program proposed by International Federation of Fertility Societies. Instrumental diagnostic methods include mammography, ultrasound, puncture of nodules and suspicious sites, punctate cytology.

Special attention is paid to hormonal imbalance, since breast is not just the target organ for a large number of hormones (especially sex hormones) and growth factors, but a local place for sex hormones' biosynthesis and metabolism.

The paper explains the importance of morphological examination of breast tissue in women with suspected BC and gives examples of precancerous conditions' histology. Mechanisms of action of pathogenic therapy are discussed with focus on some drugs.

Keywords: mastopathy, breast cancer, postmenopause, hyperestrogenemia, Mamoklam.

For citation: Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bespalov V.G. Mastopathy and breast cancer prevention as interdisciplinary problem // RМJ. 2016. № 14. P. 56–1.

Проблема заболеваний молочной железы (МЖ) остается актуальной не только в России, но и во всем мире, поскольку распространенность как доброкачественных, так и злокачественных поражений МЖ растет повсеместно. Частота мастопатии в популяции российских женщин достигает 50–60%. Нельзя недооценивать роль мастопатии в развитии

рака молочной железы (РМЖ), хотя в целом она не рассматривается как предрак или стадия онкологического процесса в МЖ, однако многие ее формы существенно повышают риск развития РМЖ. Не вызывает сомнений междисциплинарность мастопатии как проблемы. Так, согласно приказу МЗ РФ № 572н от 2012 г., медицинскую помощь женщинам с целью выявления заболеваний МЖ ока-

зывает врач акушер-гинеколог. Патогенетическое же лечение мастопатии должно быть направлено на нормализацию гормонального баланса в организме женщины, прежде всего баланса половых гормонов, что является сферой интересов эндокринологов. При подозрении на очаговую или злокачественную патологию МЖ необходима консультация онколога-маммолога. Также порой требуется вмешательство других специалистов для коррекции заболеваний, которые повлекли развитие мастопатии, например, заболеваний печени, нервной системы и т. д. Таким образом, одну пациентку могут вести сразу несколько специалистов, взаимодействуя и дискутируя между собой. Поэтому в данной публикации мы обсудим мастопатию с позиции трех экспертов: акушера-гинеколога, гинеколога-эндокринолога и онколога, которые выскажут свои взгляды на патогенез и лечение мастопатии, ее роль в развитии РМЖ и тактику ведения пациенток с данной патологией.

Диагностика нераковых заболеваний молочных желез – профилактика рака молочной железы

Профессор С.Б. Керчелаева

ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Эпидемиология. Известно, что в разных странах популяционные риски развития РМЖ неодинаковы. В России в 2013 г. заболеваемость РМЖ составила 320 на 100 тыс. населения, т. е. примерно 0,008% женской популяции ежегодно. Из 741 пациентки, жительниц Ганы, обратившихся за маммологической помощью, масталгия была основным симптомом в 50,2% случаев. РМЖ был диагностирован у 7,8% пациенток, рецидивирующий рак – у 0,8% пациенток. В остальных случаях около 88% масталгия не была ассоциирована со злокачественной трансформацией тканей МЖ [1, 2]. В ходе изучения связи между циклической масталгией и РМЖ с участием 5463 женщин 28% (1529 пациенток) сообщили о боли в груди. При этом у 15,8% был диагностирован РМЖ [3]. Таким образом, надо понимать, что масталгия не является маркером раковой трансформации, но ее следует признать значимым фактором риска.

В общей популяции фиброзно-кистозная болезнь встречается у 60–80% женщин, причем пациентки репродуктивного возраста с гинекологическими заболеваниями в анамнезе обеспечивают самый высокий процент. Клинические проявления мастопатии не только ухудшают качество жизни пациенток, но и повышают риск развития РМЖ в десятки раз [4]. Со стороны акушеров-гинекологов незаслуженно мало внимания уделяется доброкачественным заболеваниям МЖ. Клинические симптомы мастопатии приравнивают к норме, хотя это, как правило, свидетельствует о патологическом процессе.

Несмотря на то, что МЖ относится к визуальным локализациям и легко доступна для исследования, РМЖ в 1 и 2 стадии диагностируется лишь у 57,6% пациенток, причем летальность на первом году жизни с момента установления диагноза составляет около 12,6% случаев. Больные с запущенными формами РМЖ составляют высокий процент наблюдений. Анализ причин запущенности заболевания показал, что в значительной степени запущенность связана с низкой медицинской культурой населения: 42% пациенток откладывали свой визит к врачу, мотивируя это занятостью, неблагоприятной ситуацией на работе, семейными обстоятельствами и т. д., у 10,9% пациенток причиной была боязнь идти к врачу, в 6,5% случаев женщины за-

нимались самолечением, что приводило к резкому прогрессированию заболевания. Однако в 32,5% случаев запущенность заболевания лежит на совести врачей общей лечебной сети ввиду их низкой онкологической грамотности и отсутствия онкологической настороженности. У 51,7% больных от момента появления клинических признаков РМЖ до постановки диагноза проходило от 1 до 6 мес. [5].

В любом современном государстве основу профилактики составляют скрининговые программы, причисленные по значимости к государственным программам, а борьба с раковыми опухолями на мировом уровне включена в глобальные задачи человечества.

С 2009 г. на основании приказа № 808 МЗ РФ выявление и терапия заболеваний МЖ входят в сферу ответственности акушеров-гинекологов, тогда как ранее этими вопросами занимались исключительно маммологи и хирурги.

В 2012 г. Минздрав России издал новое руководство к действию – приказ № 572н, регламентирующий, как и приказ № 808, что медицинскую помощь женщинам с целью выявления заболеваний МЖ оказывает врач акушер-гинеколог. Кроме того, в действующем приказе в пункте 85 написано, что женщин с выраженными кистозными узловыми изменениями МЖ направляются в онкологический диспансер для верификации диагноза.

Анатомия и физиология. МЖ – это гормонозависимые органы, входящие в репродуктивную систему женщины, которые развиваются и начинают функционировать под влиянием целого комплекса гормонов: рилизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего), хорионического гонадотропина, пролактина, тиреотропного гормона, кортикостероидов, инсулина, эстрогенов, прогестерона, андрогенов. МЖ в своем развитии проходят несколько этапов. После рождения МЖ представляют собой рудиментарные образования. В период полового созревания, когда у девочек начинают функционировать яичники, МЖ начинают увеличиваться в объеме, и с наступлением менструальной функции ткань МЖ подвергается ежемесячным циклическим изменениям в соответствии с фазами менструального цикла. С прекращением менструальной функции ткань МЖ подвергается инволютивным изменениям, а именно жировому перерождению. Паренхима МЖ представлена сложными альвеолотрубчатыми железами, собранными в мелкие доли, из которых формируются крупные доли. В МЖ имеется от 6 до 24 долей. Каждая из них имеет свой выводной проток, некоторые протоки могут сливаться перед выходом на поверхность соска.

Кровоснабжение МЖ осуществляется за счет внутренней грудной и подмышечной артерий и ветвей межреберных артерий. Вены МЖ сопровождают артерии и широко анастомозируют с венами окружающих областей.

С онкологических позиций большое значение имеет строение лимфатической системы МЖ. Выделяют внутриорганный и внеорганный лимфатическую систему МЖ. Различают следующие пути оттока лимфы от МЖ: подмышечный, подключичный, парастеральный, ретростеральный, межреберный, перекрестный и путь Героты.

Патогенез. По определению ВОЗ, мастопатия – это фиброзно-кистозная болезнь с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонента, с разнообразными пролиферативными и регрессивными изменениями в тканях МЖ. У термина «мастопатия» имеется множество синонимов, наиболее часто используют такие

как «фиброзно-кистозная болезнь», «доброкачественная дисплазия молочных желез», однако обобщенным считают термин «нераковые заболевания молочных желез».

В России для диагностики нераковых заболеваний МЖ применяют клинико-рентгенологическую классификацию мастопатии Н.И. Рожковой [6], согласно которой выделяют 5 форм диффузной мастопатии:

с преобладанием:

- железистого компонента;
- фиброзного компонента;
- кистозного компонента;
- смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии;
- склерозирующий аденоз.

Кроме того, по результатам биопсии устанавливают диагноз в соответствии с гистологической классификацией опухолей МЖ (ВОЗ, 1995).

Различают морфологически непролиферативную и пролиферативную формы доброкачественной дисплазии. При этом риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86%, при умеренной пролиферации – 2,34%, при резко выраженной пролиферации – 31,4% наблюдений. По данным гистологических исследований операционного материала, РМЖ сочетается с фиброзно-кистозной болезнью в 46% случаев [7].

Отмечается четкая связь между заболеваемостью РМЖ и детородной функцией. Женщина, родившая впервые в 18 лет, имеет втрое меньший риск заболеть РМЖ, чем впервые родившая в 35 лет. Ранняя первая беременность способствует резкому увеличению продукции одного из 3-х эстрогенов – эстриола, который является продуктом метаболизма эстрадиола и эстрона и тормозит канцерогенное воздействие последних. С другой стороны, поздние роды (после 30–40 лет) приводят к резкому повышению уровня эстрадиола, что может способствовать развитию РМЖ. Также к причинам, предрасполагающим к мастопатии, относят следующие факторы: неблагоприятный репродуктивный анамнез, гинекологические заболевания, гиперпролактинемия, факторы сексуального характера, эндокринные нарушения, повседневные фрустрирующие ситуации, заболевания печени, генетическая отягощенность [8]. Чрезвычайно важными являются факторы риска РМЖ: выделения из соска вне лактации, обнаружение мутации генов семейства BRCA в крови, в перименопаузальном периоде – наличие уплотнения ткани молочной железы по результатам маммографического скрининга.

Из вышеизложенного следует, что в противораковой борьбе большое значение имеют своевременное выявление и лечение нераковых заболеваний МЖ.

Диагностика заболеваний молочной железы основывается на осмотре МЖ, их пальпации, что должно проводиться с особой тщательностью и онкологической настроенностью. Физикальное обследование включает пальпацию МЖ, регионарных лимфоузлов (подключичных, надключичных, подмышечных).

Из дополнительных методов используются маммография, УЗИ, пункции узловых образований и подозрительных участков и цитологическое исследование пунктата. Кроме того, необходимо руководствоваться приказом № 572н, который регламентирует обязательное скрининговое обследование женщин старше 35 лет.

Международная ассоциация специалистов репродуктивной медицины, Российская ассоциация маммологов пред-

ложила Правила маммологического скрининга для акушера-гинеколога: каждую женщину моложе 35 лет необходимо опрашивать для выявления прогностических факторов РМЖ (разница между ростом в сантиметрах и массой тела в килограммах более 110, возраст начала менструации – до 13 лет, гинекологические заболевания в анамнезе (миома матки, полип матки, эндометриоз, кисты яичников, дисфункция яичников, бесплодие и др.), отсутствие родов, первые роды в возрасте старше 30 лет, стрессовые ситуации, ушибы, маститы, операции на МЖ, онкологические заболевания у близких родственников). Мануальное обследование проводить всем: при наличии факторов риска РМЖ, но при отсутствии изменений молочных желез направлять на УЗИ. При наличии пальпаторных изменений направлять не только на УЗИ, но и на маммографию.

Каждую женщину старше 35 лет направлять на маммографию с периодичностью 1 раз в 2 года при отсутствии изменений. При наличии рака в семье – направлять на ДНК-исследование крови с целью выявления мутаций генов BRCA-1 и -2. При обнаружении мутаций направлять на консультацию онколога для выработки плана наблюдения или лечения.

Главная цель первичных диагностических мероприятий – определить характер процесса. При обнаружении узлового очага пациентку нужно направить к рентгеномаммологу, который выполнит биопсию с цитологическим и гистологическим исследованием пунктата. С учетом результата пациентка будет направлена к маммологу-онкологу, который будет заниматься ее лечением. При диффузном процессе пациенткой должен заниматься акушер-гинеколог, который проведет полное обследование, в т. ч. и гормональный статус для дальнейшего консервативного лечения и мониторинга. При обнаружении галактореи (вне беременности и лактации) необходимо определить концентрацию гормона пролактина и тиреотропного гормона, а также взять отпечаток-мазок отделяемого для цитологического исследования. В зависимости от его результатов решается вопрос о дальнейшем ведении пациентки. Гиперпролактинемия – одна из причин эстроген-прогестеронового дисбаланса, именно пролактин стимулирует рост числа эстрогеновых рецепторов в тканях МЖ, повышает чувствительность клеток к действию эстрадиола и ускоряет пролиферацию эпителиальных клеток.

Профилактика заболеваний молочной железы. Основная задача акушера-гинеколога – вести среди женского населения пропаганду против абортов, проводить своевременное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза, коррекцию нарушений менструального цикла на всех этапах жизни женщины, коррекцию хронической ановуляции, лечение эндометриоза, миомы матки, полипов матки, опухоли яичников. Перечисленные состояния характеризуются гормональным дисбалансом и дефицитом прогестерона, все это приводит к отеку и гипертрофии внутريدольковой соединительной ткани, пролиферации протокового эпителия, что является причиной обтурации протоков и образования кист. Гиперэстрогенизм вследствие недостаточной лютеиновой фазы цикла обуславливает развитие дисгормональных дисплазий МЖ у женщин репродуктивного возраста.

Негормональная базовая терапия диффузной формы нераковых заболеваний МЖ включает: коррекцию диеты, психологическую коррекцию, нормализацию функционального состояния печени, желудочно-кишечного трак-

та, использование мочегонных средств, препаратов, улучшающих кровоснабжение, использование арсенала фитотерапии.

Многие специалисты сегодня задаются вопросом: есть ли возможности прогнозирования РМЖ? На основании исследовательских работ результаты экспериментов показали, что большая часть канцерогенного влияния эстрогенов связана с образованием агонистических метаболитов эстрогенов, преимущественно 16 α -гидроксиэстрогена (16 α -ОНЕ ϵ). Другие метаболиты, такие как 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ ϵ) и 2-гидроксиэстрадиол, обеспечивают протективное действие, выступая как антагонисты 16 α -гидроксиэстрогена [9, 10]. Установлено, что при нормальном соотношении стероидных гормонов в организме женщины концентрация метаболита 2-ОНЕ ϵ превышает концентрацию 16 α -ОНЕ ϵ не менее чем в 2 раза. Уменьшение этого соотношения признано фактором риска РМЖ. Таким образом, соотношение 2-ОНЕ ϵ к 16 α -ОНЕ ϵ менее 2,0 можно считать адекватным универсальным биомаркером и надежным диагностическим критерием для определения риска и прогноза развития эстрогензависимых опухолей [8, 11].

Заключение. Долгое время считали, что мастопатия – это не заболевание, поскольку очаги фиброза и кисты в МЖ очень распространены, а потому не требуют лечения. Однако сегодня, изучая данную проблему, мы пришли к выводу, что указанные изменения нельзя считать вариантом нормы. Сегодня нераковые заболевания МЖ следует рассматривать как маркер гормонального и тканевого неблагополучия МЖ, а также фактор онкологической настороженности. Нераковые заболевания МЖ необходимо активно выявлять и лечить, тем самым обеспечить женщине приемлемое качество жизни и проведение онкопрофилактики.

Риск рака молочной железы и половые гормоны

К.М.н. А.А. Сметник

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Молочная железа является органом-мишенью для большого количества гормонов и факторов роста, среди которых одну из ведущих ролей играют половые гормоны и экспрессия соответствующих рецепторов [12].

Клетки МЖ, экспрессирующие эстрогеновые рецепторы (ЭР), пролиферируют медленно, в отличие от ЭР-негативных клеток, которые митотически активны. Пролиферация здорового эпителия, не содержащего ЭР или прогестероновые рецепторы (ПР), происходит за счет паракринных эффектов от рядом расположенных покоящихся ЭР-позитивных клеток. В отличие от этого в опухолевых рецептор-позитивных клетках митозы регулируются аутокринными механизмами. В менструальном цикле в МЖ происходят последовательные волнообразные процессы пролиферации и апоптоза. Эндогенный прогестерон в синергизме с эстрадиолом способны стимулировать процессы пролиферации и апоптоза в МЖ, васкуляризацию, выработку протеогликанов, аккумуляцию жидкости в ткани МЖ, что приводит к субъективным ощущениям нагрубания МЖ и повышению маммографической плотности в лютеиновую фазу менструального цикла [13]. Именно в лютеиновую фазу в МЖ наблюдается максимальная частота митозов [14].

МЖ является местом локального биосинтеза и метаболизма половых гормонов. К ферментам, участвующим в

локальном синтезе и метаболизме эстрогенов, относятся ароматаза (переход андрогенов в эстрогены), сульфатаза (переход неактивных сульфатных форм эстрогенов в активные), 17 β -дигидрогеназа I и II (из эстрона в эстрадиол и наоборот), сульфотрансфераза (образование сульфатных форм) [15]. Возможно, высокая распространенность гормонально зависимого рака в период низкой продукции половых гормонов яичниками (в постменопаузе) обусловлена отчасти ролью данных ферментных систем. Активность эстронсульфатазы в опухолевой ткани МЖ в 10–500 раз выше активности ароматазы. Также важную роль играют гидроксиметаболиты эстрогенов и ряд метаболитов прогестерона, которые оказывают пролиферативные либо антипролиферативные эффекты [16].

Мастопатия, по современным представлениям, является гормонально обусловленным заболеванием. Основная роль в ее развитии отводится абсолютной или относительной гиперэстрогемии на фоне прогестерон-дефицитных состояний. Это подтверждается клиническими наблюдениями мастопатии у женщин с такими заболеваниями, характеризующимися гиперэстрогемией, как эндометриоз, миомы матки, дисфункциональные маточные кровотечения, ановуляторное бесплодие, фолликулярные кисты и др.

Если говорить о развитии РМЖ, то переход в гормонозависимой регуляции с паракринного на аутокринный механизм – важная часть опухолевого процесса [12, 17]. Андрогеновые рецепторы присутствует в 70–80% случаев РМЖ (экспрессируется чаще, чем ЭР или ПР). В случае коэкспрессии андрогеновых рецепторов при ЭР-позитивных раках прогноз обычно лучше. Однако при ЭР-негативном раке андрогеновые рецепторы часто служат компенсаторным механизмом для роста опухоли [18]. Факторы риска РМЖ приведены в таблице 1 [19].

На приеме гинеколога-эндокринолога одним из самых частых вопросов со стороны пациенток является вопрос о возможности назначения им, в зависимости от возраста, комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или менопаузальной гормонотерапии (МГТ). Врачу же приходится оценивать безопасность гормональной терапии в каждом конкретном случае, в т. ч. с позиций увеличения риска развития РМЖ. Общепринятым является положение о том, что изменения синтеза и метаболизма эстрогенов и

Таблица 1.

Факторы риска рака молочной железы	Относительный риск
Избыточное употребление алкоголя	1,2
Менопаузальная гормонотерапия*	1,26
Курение	1,32
Менархе до 12 лет	1,3
Менопауза в возрасте старше 55 лет	1,5
Метаболический синдром в постменопаузе	1,6
Нерожавшие или первые роды в возрасте старше 30 лет	1,7
Семейный анамнез рака молочной железы:	
– до менопаузы	1,8
– после менопаузы	3,3
Возраст старше 65 лет	5,8

* Согласно данным исследования WHI, при использовании комбинации конъюгированных экин-эстрогенов и медроксипрогестеронацетата (синтетического гестагена) [20].

прогестерона имеют фундаментальное значение для риска развития РМЖ [21].

В случае сочетания мастопатии с гинекологическими заболеваниями, требующими гормональной коррекции, назначение последней возможно. У женщин с мастопатией, длительно применявших КОК с целью контрацепции, отмечено улучшение состояния МЖ (по результатам клинико-рентгенологического исследования) [6, 18, 21].

Метаанализ 13 проспективных когортных исследований КОК не выявил значимого повышения риска РМЖ. Однако различные типы гестагенов в составе КОК также по-разному влияют на различные прогестероновые рецепторы [22]. Например, согласно данным Ruan X. et al. (2012), следующие гестагены, входящие в состав КОК, повышали пролиферацию в культуре клеток РМЖ (MCF-7) при высоких концентрациях: дроспиренон, левоноргестрел, дезогестрел. В отличие от этого, пролиферативный эффект отсутствовал в случае хлормадинона ацетата и номегестрола ацетата [23].

В постменопаузе в опухолевой ткани МЖ концентрация локального эстрадиола в 20–50 раз выше, чем в плазме (результат локальной конверсии из андрогенов, эстрогена и эстрогена сульфата). При этом не наблюдаются значимые различия в концентрациях эстрадиола: в крови при РМЖ и в норме; в самой МЖ при раке в репродуктивном возрасте и в постменопаузе; локально при РМЖ в постменопаузе на фоне приема МГТ и без МГТ. Таким образом, опухолевая концентрация эстрадиола не зависит от уровня в плазме [24].

Согласно рекомендациям Всемирной ассоциации по менопаузе (International Menopause Society) от 2016 г., возможное повышение риска РМЖ, связанное с МГТ, невелико и оценивается менее чем в 0,1% в год, или менее 1,0 случая на 1000 женщин на год использования [25]. Этот уровень схож или ниже, чем повышение риска, связанное с такими частыми факторами образа жизни, как сниженная физическая активность, ожирение и употребление алкоголя. Данные, полученные в исследовании WHI (Women's Health Initiative – «Инициатива во имя здоровья женщин»), не показали повышения риска РМЖ у женщин, впервые применяющих МГТ в течение 5–7 лет после начала терапии [20]. Исследование WHI также показало, что монотерапия конъюгированными экин-эстрогенами в течение 7,1 года снижала риск диагностирования РМЖ и смертности у женщин с удаленной маткой [26].

В 3-х исследованиях было высказано предположение, что микронизированный прогестерон или дидрогестерон могут быть связаны с более низким риском, чем синтетический прогестаген [27–29]. Доступные в настоящее время данные не позволяют предположить различия в риске между пероральным и трансдермальным путями применения эстрадиола [30]. Тем не менее в настоящее время недостаточно данных клинических исследований адекватной мощности для полной оценки возможной разницы в частоте развития РМЖ при использовании разных типов, доз и путей введения эстрогенов, типа прогестагена и применения андрогенов.

На сегодняшний день в мировую практику лечения расстройств, связанных с менопаузой, активно внедряется комбинация селективного модулятора эстрогеновых рецепторов – бazedоксифена (который блокирует эстрогеновые рецепторы в МЖ и эндометрии) и конъюгированных экин-эстрогенов [31]. Данный препарат способствует уменьшению плотности МЖ, но требуются дополнительные данные для подтверждения ее влияния на заболеваемость РМЖ [32].

Таким образом, можно сделать вывод, что с точки зрения любого увеличения риска РМЖ более значим именно прогестагенный компонент МГТ и КОК, а не эстроген. Риск может быть ниже при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона, чем при использовании синтетического прогестагена в составе МГТ. Риск РМЖ, связанный с применением МГТ, невелик, зависит от ее длительности и неуклонно снижается после ее прекращения. Имеющихся в настоящее время данных о безопасности недостаточно для поддержки назначения МГТ женщинам, перенесшим РМЖ. До назначения МГТ следует оценить соответствующий риск. Возможное увеличение риска РМЖ, связанное с МГТ, может быть частично снижено путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском, включая низкую плотность МЖ, а также путем образования по вопросам превентивных мер, направленных на коррекцию образа жизни (снижение массы тела, приема алкоголя и увеличение физической активности). У женщин, принимающих МГТ, следует проводить ежегодную маммографию [25]. Современные прогестагены, натуральный прогестерон и селективный модулятор эстрогеновых рецепторов оптимизируют влияние гормонотерапии на МЖ. Эти данные следует учитывать гинекологам-эндокринологам при ведении пациенток с мастопатией.

Мастопатия как фактор риска РМЖ: вопросы этиопатогенеза и лечения

Д.м.н. В.Г. Беспалов

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь) – распространенная патология, ее частота в женской популяции составляет до 50% [33]. В целом мастопатия не является предраком или стадией онкологического процесса в МЖ. Однако нельзя недооценивать роль мастопатии в развитии РМЖ. Рост заболеваемости РМЖ в XX в. во многих странах сопровождался параллельным ростом частоты мастопатии. В 2014 г. в России зарегистрировано 65 088 новых случаев РМЖ, 21,2% (1-е место) в структуре заболеваемости женщин раком; за 10 лет стандартизованный показатель заболеваемости вырос на 19,79%, рост на 1,78% в год [34]. При этом мастопатия имеется у 50–60% российских женщин [35]. Выделяют более 50 доброкачественных заболеваний МЖ или форм мастопатии, среди которых многие существенно повышают риск РМЖ.

Взаимосвязь этиологии и патогенеза мастопатии и РМЖ

Существует 4 группы доказательств связи мастопатии с РМЖ: 1) у мастопатии и РМЖ общие факторы риска; 2) патогенез мастопатии и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль играет относительная или абсолютная хроническая гиперэстрогения; 3) при мастэктомии в связи с РМЖ в тканях МЖ часто обнаруживают морфологические проявления мастопатии и предраковые изменения; 4) у больных РМЖ чаще была предшествующая мастопатия [36].

РМЖ – полиэтиологическое заболевание, идентифицировано более 80 факторов риска РМЖ, которые можно разделить на 5 групп: половые и возрастные, генетические, репродуктивные, гормональные и обменные, внешней среды и стиля жизни. Мастопатия – также полиэтиологическое заболевание, а основные факторы риска РМЖ и мастопатии совпадают [37]. Если РМЖ в большинстве случа-

ев развивается в постменопаузальном возрасте, то пик заболеваемости мастопатии приходится на возраст 30–50 лет, т. е. данная патология предшествует развитию РМЖ. Кровные родственники, больные РМЖ; носительство мутантных генов, отвечающих за репарацию ДНК и биосинтез половых гормонов, являются одновременно факторами риска и РМЖ, и мастопатии. Большинство репродуктивных факторов риска одинаковы для РМЖ и мастопатии: раннее менархе, низкая частота родов, поздние первые роды, отсутствие или короткий период грудного вскармливания, искусственные аборты, высокая рентгеновская плотность маммограмм в позднем репродуктивном возрасте. Гормональные и обменные факторы риска в большинстве одинаковы для РМЖ и мастопатии: гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз; гиперпластические заболевания гениталий и гинекологические заболевания, связанные с нарушениями гормонального баланса; ожирение, сахарный диабет, болезни печени. Из факторов внешней среды и стиля жизни одинаковы для РМЖ и мастопатии нарушения питания в виде избытка жиров, калорий, животных белков, алкоголя, недостатка овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; сниженная физическая активность.

Мастопатию можно считать биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани МЖ. Множественные факторы риска нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию

эпителия в ткани МЖ, что приводит к развитию мастопатии, а при наличии врожденных или приобретенных поврежденных генов – РМЖ.

Риск РМЖ у больных мастопатией

Мастопатия является и самостоятельным фактором риска РМЖ. В эпидемиологических когортных исследованиях при сроках наблюдения за женщинами от 6 до 20 лет установлено, что относительный риск РМЖ (в сравнении с частотой РМЖ в общей популяции, с женщинами без мастопатии, с непролиферативной мастопатией) при мастопатии без пролиферации эпителия статистически недостоверно, но в некоторых исследованиях и статистически достоверно, повышается в 1,27–2,23 раза; при мастопатии с гиперплазией без атипии достоверно повышается в 1,53–3,58 раза; при мастопатии с атипичной гиперплазией достоверно повышается в 2,03–10,35 раза [38]. Dyrstad S.W. et al. провели метаанализ 32 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований о связи мастопатии с риском РМЖ; относительный риск РМЖ при непролиферативных формах мастопатии статистически недостоверно повышался до 1,17, при пролиферативных формах без атипии – достоверно повышался до 1,76, при пролиферативных формах с атипией – до 3,93 [39].

К предраковым изменениям МЖ относят протоковую атипичную гиперплазию и карциному *in situ*, дольковую атипичную гиперплазию и карциному *in situ*, склерозирующий аденоз, радиальный рубец [40]. Основные формы предрака МЖ приведены на рисунке 1.

МАМОКЛАМ® НОВОЕ СЛОВО В БОРЬБЕ С МАСТОПАТИЕЙ



В таблице 1 указывается степень риска РМЖ при мастопатии по данным R.J. Santen и R. Mansel [40].

Коллегия американских патологов рекомендовала подразделять женщин с мастопатией на 3 категории в зависимости от выявленных при биопсии МЖ морфологических изменений: 1) непролиферативная – риск РМЖ не повышен и равен популяционному; 2) пролиферативная без атипии – риск РМЖ повышен в 1,5–2 раза по сравнению с популяцией; 3) пролиферативная с атипией – риск РМЖ повышен в 4–5 раз по сравнению с популяцией [41]. При биопсии МЖ и морфологическом обследовании примерно у 5% женщин с мастопатией выявляется атипичная гиперплазия [42].

Лечение мастопатии и профилактика РМЖ

Стандартов лечения мастопатии на сегодняшний день нет. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня средств можно отнести невысокую эффективность, побочное и токсическое действие, необходимость применения в виде комплекса с другими средствами, нацеленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на более серьезную задачу – профилактику РМЖ. Поэтому актуальной является проблема создания специальных лекарственных средств для лечения мастопатии. С учетом характера данной патологии такие средства должны быть эффективными, безопасными, пригодными для длительного применения, направленными на профилактику РМЖ. Патогенетическое лечение мастопатии относят к первичной и вторичной профилактике РМЖ [43, 44].

В настоящее время для патогенетического лечения мастопатии существуют лишь единичные препараты. Например, лекарственный препарат Мамоклам, который производят из липидной фракции бурой морской водоросли *Laminaria*; действующими веществами Мамоклама являются органический йод, полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 типа, хлорофилл. Мамоклам разрешен для медицинского применения в качестве лекарственного средства для лечения мастопатии. В эпидемиологических исследованиях показано, что все 3 действующих вещества Мамоклама снижают риск развития РМЖ. В клинических

исследованиях доказано, что Мамоклам вызывает регрессию масталгии, ослабляет предменструальное нагрубание МЖ, вызывает регрессию уплотнений и кист в МЖ, снижает маммографическую плотность, нормализует процессы пролиферации эпителия МЖ, нормализует менструальный цикл и баланс тиреоидных и половых гормонов [45–47].

Патогенетическое лечение мастопатии должно быть направлено на нормализацию гормонального баланса в организме женщины, прежде всего баланса половых гормонов; на уменьшение гиперэстрогении как на системном уровне, так и на уровне рецепторного аппарата клеток в ткани МЖ; на подавление процессов гиперпролиферации железистого эпителия МЖ. Основным действующим веществом Мамоклама является йод в органически связанной форме (в составе аминокислот). При поступлении в организм в дозах, превышающих суточную потребность, йод накапливается в тканях МЖ и оказывает прямое действие на патогенетические пути развития мастопатии: подавляет пролиферацию эпителия, индуцирует апоптоз и дифференцировку клеток, снижает чувствительность ткани МЖ к эстрогенам; в щитовидной железе формируются йодолипиды, которые оказывают антиоксидантное действие и контролируют клеточную пролиферацию в МЖ; йод также опосредованно влияет на состояние МЖ, нормализуя баланс тиреоидных и половых гормонов, уменьшая местную гиперэстрогению в тканях МЖ [48–50]. Показано, что при лечении мастопатии йодом в дозах, превышающих суточную потребность, нормализуется архитектура тканей МЖ [51]. Длительный прием йода в дозах, превышающих суточную потребность, возможен только для органического йода, который содержится в Мамокламе. Другой компонент Мамоклама – полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 типа также влияют на патогенетические пути развития мастопатии: формируют структуру и определяют вязкость клеточных мембран, регулируют клеточные сигналы, нормализуют баланс эстрогенов, в результате чего уменьшают гиперэстрогению и ослабляют пролиферацию клеток в ткани МЖ [52].

Выводы

1. К группе повышенного онкологического риска женщины, страдающие мастопатией, могут быть отнесены после оценки всех индивидуальных факторов риска и морфологического анализа тканей МЖ.

2. Решающим в оценке степени риска развития РМЖ у больных мастопатией является морфологическое исследование ткани МЖ, полученной при биопсии. Риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативных формах мастопатии, при пролиферативной форме без

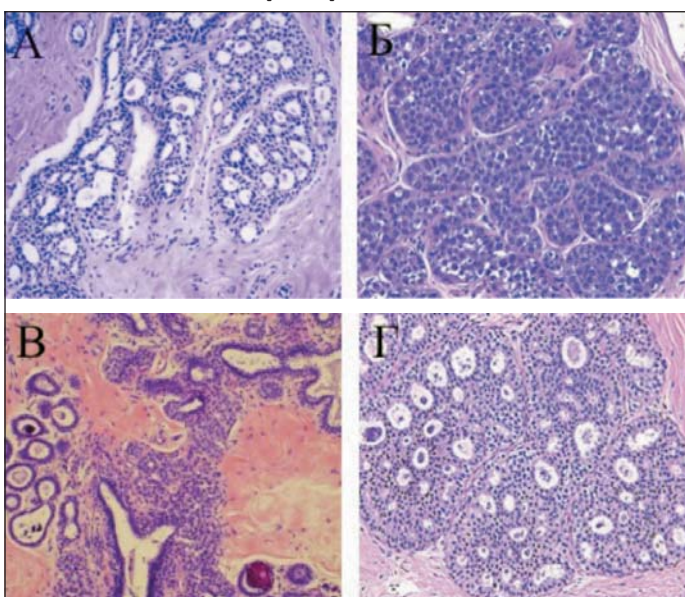


Рис. 1. Гистологическая картина предраковых изменений МЖ: А – атипичная протоковая гиперплазия, Б – протоковая карцинома *in situ*, В – атипичная дольковая гиперплазия, Г – дольковая карцинома *in situ*

Таблица 1. Степень риска РМЖ при различных гистологических формах мастопатии

Риск РМЖ	Форма мастопатии
× 1	Непролиферативная мастопатия; фиброаденомы; апокринная метаплазия; эктазия протоков; фиброз; аденоз
× 2	Гиперплазия: мастопатия с гиперпролиферацией эпителия; фиброаденомы с гиперпролиферацией; склерозирующий аденоз
× 4	Атипичная протоковая или дольковая гиперплазия
× 6	Атипичная протоковая или дольковая гиперплазия с отягощенной наследственностью
× 12	Протоковая или дольковая карцинома <i>in situ</i>

атипии риск возрастает в 2 раза, при пролиферативной с атипией – в 4 раза и достигает наиболее высоких цифр (до 12 раз) при протоковой или дольковой карциноме in situ.

3. Своевременная диагностика и патогенетическое лечение мастопатии не только улучшают качество жизни, но и должны быть направлены на профилактику РМЖ. Мамоклам – эффективный и безопасный лекарственный препарат для патогенетического лечения мастопатии, при длительном применении Мамоклам снижает риск РМЖ.

Литература

1. The breast cancer conundrum // Bull World Health Organ. 2013. Vol. 91. P. 626–627. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.020913>.
2. Clegg-Lamprey J., Aduful H., Yamey J. et al. Profile of breast diseases at a self-referral clinic in Ghana // West. Afr. J. Med/ 2009. Vol. 28 (2). P. 114–117.
3. Rogulska L., Binczyk J. Estimated breast cancer risk and screening outcomes among premenopausal women with noncyclic mastalgia // Gynecol. Pol. 2013. Vol. 84(9). P. 754–757.
4. Высокая И.В., Летягин В.П., Черенков В.Г. и др. Клинические рекомендации РО-ОМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. М., 2015. 21 с. [Vysokaja I.V., Letjagin V.P., Cherenkov V.G. i dr. Klinicheskie rekomendacii ROOM po profilaktike RMZh, differencial'noj diagnostike, lecheniju predopuholevyh i dobrokachestvennyh zabolovanij molochnyh zhelez. M., 2015. 21 s. (in Russian)].
5. Статистика злокачественных новообразований в России и стран СНГ / под ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова и Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.И. Блохина РАМН. 2011. № 22 (3; 1). [Statistika zlokachestvennyh novoobrazovanij v Rossii i stran SNG / pod red. akad. RAN i RAMN M.I. Davydova i E.M. Aksel' // Vestnik RONC im. N.I. Blohina RAMN. 2011. № 22 (3; 1). (in Russian)].
6. Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Меских Е.В., Мазо М.Л. Диффузные доброкачественные заболевания молочной железы. Диагностика и лечение. Руководство для врачей / под ред. В.А. Солодкова, Н.И. Рожковой. М.: СИМК, 2012. 120 с. [Rozhkova N.I., Burdina I.I., Meskih E.V., Mazo M.L. Diffuznyye dobrokachestvennyye zabolovaniya molochnoj zhelezy. Diagnostika i lechenie. Rukovodstvo dlja vrachej / pod red. V.A. Solodkova, N.I. Rozhkovoij. M.: SIMK, 2012, 120 s. (in Russian)].
7. Коган И.Ю. Мастопатия: фиброно-кистозная болезнь: Учебно-методическое пособие. СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. 40 с. [Kogan I.Yu. Mastopatiya: fibrozno-kistoznaja bolezni': Uchebno-metodicheskoe posobie. SPb.: Izd-vo N-L, 2008. 40 s. (in Russian)].
8. Молочные железы и гинекологические болезни / под ред. В.Е. Радзинского. М., 2010. 304 с. [Molochnyye zhelezy i ginekologicheskie bolezni / pod red. V.E. Radzinskogo. M., 2010. 304 s. (in Russian)].
9. Richard S. Lord Estrogen Metabolism and the Diet-Cancer Connection: Rationale for Assessing the Ratio of Urinary Hydroxylated Estrogen Metabolites Alternative // Medicine Review. 2001. Vol. 7 (2). P. 251–254.
10. Kabat G., O'Leary E., Gammon M. et al. Estrogen metabolism and breast cancer // Epidemiology. 2006. Vol. 17 (1). P. 80–88.
11. Muti P., Bradlow H., Micheli A. et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of 2:16alpha-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women // Epidemiology. 2000. Vol. 11(6). P. 635–640.
12. Stingl J. Estrogen and progesterone in normal mammary gland development and in cancer // Horm Cancer. 2011. Vol. 2. P. 85–90.
13. Anderson E., Clarke R.B. Steroid receptors and cell cycle in normal mammary epithelium // J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2004. Vol. 9. P. 3–13.
14. Longacre T.A., Bartow S.A. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle // Am J Surg Pathol. 1986. Vol. 10. P. 382–393.
15. Thijssen J.H.H. Local biosynthesis and metabolism of oestrogens in the human breast // Maturitas. 2004. Vol. 49. P. 25–33.
16. Obi N., Vrieling A., Heinz J., Chang-Claude J. Estrogen metabolite ratio: Is the 2-hydroxyestrone to 16 α -hydroxyestrone ratio predictive for breast cancer? // Int J Women's Health. 2011. Vol. 3. P. 37–51.
17. Clarke R.B., Anderson E., Howell A. Steroid receptors in human breast cancer // Trends Endocrinol Metab. 2004. Vol. 15. P. 316–323.
18. Vera-Badillo F.E., Templeton A.J., de Gouveia P. et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis // J Natl Cancer Inst. 2014. Vol. 106(1). P. 1–11.
19. Singletary S.E. Rating the Risk Factors for Breast Cancer // Ann Surg. 2003. Vol. 237(4). P. 474–482.
20. Anderson G.L., Chlebowski R.T., Rossouw J.E. et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin // Maturitas. 2006. Vol. 55(2). P. 103–115.
21. Dietel M. Hormone replacement therapy (HRT), breast cancer and tumor pathology // Maturitas. 2010. Vol. 65. P. 183–189.
22. Gierisch J.M., Coeytaux R.R., Urrutia R.P. et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013. Vol. 22(11). P. 1931–1943.
23. Ruan X., Neubauer H., Yang Y. et al. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells // Climacteric. 2012. Vol. 15(5). P. 467–472.
24. Yaghiyan L., Colditz G.A. Estrogens in the breast tissue: a systematic review // Cancer Causes Control. 2011. Vol. 22. P. 529–540.
25. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19(2). P. 109–150.

26. Anderson G.L., Chlebowski R.T., Aragaki A.K. et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13(5). P. 476–486.
27. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res Treat. 2008 Jan. Vol. 107(1). P. 103–111.
28. Cordina-Duverger E., Truong T., Anger A. et al. Risk of breast cancer by type of menopause hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France // PLoS One. 2013. Vol. 8(11). P. 78016.
29. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy // Obstet Gynecol. 2009. Vol. 113(1). P. 65–73.
30. Bakken K., Fournier A., Lund E. et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // Int J Cancer. 2011. Vol. 128(1). P. 144–156.
31. Pinkerton J.V., Komm B.S., Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model // Climacteric. 2013. Vol. 16(6). P. 618–628.
32. Smith C.L., Santen R.J., Komm B. et al. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes // Breast Cancer Res. 2014. Vol. 16(3). P. 212.
33. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders // Obstet Gynecol Clin North Am. 2013. Vol. 40(3). P. 459–473.
34. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИИРЦ" Минздрава России, 2016. 250 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2016. 250 s. (in Russian)].
35. Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М. и др. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 4 (2). С. 48–54 [Rozhkova N.I., Meskih E.V., Burdina L.M. i dr. Lekarstvennaja patogeneticheskaja korrakcija dobrokachestvennyh zabolovanij molochnoj zhelezy // Opuholi zhenskoye reproduktivnoy sistemy. 2008. № 4 (2). S. 48–54 (in Russian)].
36. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клець А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. № 11 (4). С. 58–70 [Bespalov V.G., Travina M.L. Fibrozno-kistoznaja bolezni' i risk raka molochnoj zhelezy (obzor literatury) // Opuholi zhenskoye reproduktivnoy sistemy. 2015. № 11 (4). S. 58–70 (in Russian)].
37. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. № 11 (4). С. 58–70 [Bespalov V.G., Travina M.L. Fibrozno-kistoznaja bolezni' i risk raka molochnoj zhelezy (obzor literatury) // Opuholi zhenskoye reproduktivnoy sistemy. 2015. № 11 (4). S. 58–70 (in Russian)].
38. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis // Breast Cancer Res Treat. 2015. Vol. 149(3). P. 569–575.
39. Collins L.C., Aroner S.A., Connolly J.L. et al. Breast cancer risk by extent and type of atypical hyperplasia: An update from the Nurses' Health Studies // Cancer. 2016. Vol. 122(4). P. 515–520.
40. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders // N Engl J Med. 2005. Vol. 353(3). P. 275–285.
41. Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer // N Engl J Med. 2005. Vol. 353(3). P. 229–237.
42. Socolov D., Anghelache I., Ilea C. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2015. Vol. 119(1). P. 135–140.
43. Беспалов В.Г. Лечение мастопатии и первичная профилактика рака молочной железы // Лечащий врач. 2007. № 5. С. 88–89 [Bespalov V.G. Lechenie mastopatii i pervichnaja profilaktika raka molochnoj zhelezy // Lechashij vrach. 2007. № 5. S. 88–89 (in Russian)].
44. Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Гребенникова О.П. и др. Опухоли женской репродуктивной системы / под ред. С.С. Чистякова. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. С. 53–83 [Chistjakov S.S., Sel'chuk V.Ju., Grebennikova O.P. i dr. Opuholi zhenskoye reproduktivnoy sistemy / pod red. S.S. Chistjakova. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011. S. 53–83 (in Russian)].
45. Беспалов В.Г. Мастопатия и лекарственный препарат Мамоклам. СПб.: Игра света, 2008. 68 с. [Bespalov V.G. Mastopatiya i lekarstvennyj preparat mamoklam. SPb.: Igra sveta, 2008. 68 s. (in Russian)].
46. Гончарова О.Н., Роман Л.Д., Федченко А.В. и др. Изучение факторов риска и лекарственное лечение больных фиброно-кистозной болезнью молочных желез // Медлайн экспресс. 2009. № 1. С. 15–28 [Goncharova O.N., Roman L.D., Fedchenko A.V. i dr. Izuchenie faktorov riska i lekarstvennoe lechenie bol'nyh fibrozno-kistoznoj bolezni' molochnyh zhelez // Medlajn jekspress. 2009. № 1. S. 15–28 (in Russian)].
47. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Фиброно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии // Медлайн экспресс. 2008. № 5. С. 10–18 [Prilepskaja V.N., Tagieva T.T. Fibrozno-kistoznaja bolezni' molochnyh zhelez: vozmozhnosti negormonal'noj terapii // Medlajn jekspress. 2008. № 5. S. 10–18 (in Russian)].
48. Aceves C., Anguiano B., Delgado G. The extrathyroidal actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues // Thyroid. 2013. Vol. 23(8). P. 938–946.
49. Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C. Hypothesis: iodine, selenium and the development of breast cancer // Cancer Causes Control. 2000. Vol. 11(2). P. 121–127.
50. Smyth P.P. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease // Bio-factors. 2003. Vol. 19(3–4). P. 121–130.
51. Patrick L. Iodine: deficiency and therapeutic considerations // Altern Med Rev. 2008. Vol. 13(2). P. 116–127.
52. Fabian C.J., Kimler B.F., Hursting S.D. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship // Breast Cancer Res. 2015. Vol. 17. P. 62.