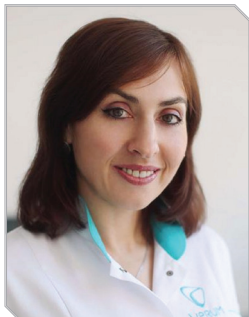


# КОРРЕКЦИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА У ПАЦИЕНТОК С ДИФFUЗНЫМИ ФОРМАМИ МАСТОПАТИИ – ОСНОВА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ОНКОПРОФИЛАКТИКИ



## Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», ведущий научный сотрудник ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины»  
ORCID: 0000-0003-3085-3285

## Контакты:

Косей Наталья Васильевна  
ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,  
отделение эндокринной гинекологии  
04050, Киев, П. Майбороды, 8  
тел.: +38 (044) 483 80 87  
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Молочные железы являются неотъемлемой частью женской репродуктивной системы. Нормальный рост молочной железы (МЖ) и ее развитие регулируются сложным взаимодействием различных гормонов и факторов роста [1].

Физиологические процессы клеточного деления, происходящие в тканях нелактующей МЖ, являются ответом на циклические изменения уровня эстрогенов и прогестерона, выделяемых яичниками. Это динамическое клеточное обновление играет важную роль в поддержании нормальной архитектуры тканей МЖ и ее функций [2]. При нарушении баланса гормонов в МЖ запускаются патологические процессы [3, 4]. Сроки перехода функциональных изменений в органическую патологию индивидуальны (рис. 1).

## ПАТОЛОГИЯ МЖ

Нарушение баланса между эстрогенами и прогестероном у женщин репродуктивного возраста может стать причиной **дисгормональных гиперплазий МЖ** (ДГМЖ). Таково современное название мастопатии, или фиброзно-кистозной болезни (ФКБ). Распространенность мастопатии в женской популяции, по данным разных авторов, достигает 60%. Мастопатии обычно подвержены женщины репродуктивного возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 30–45 лет [5].

Субъективные жалобы пациенток на неприятные ощущения в области МЖ (ощущение отечности, нагрубания, повышенная чувстви-

тельность при прикосновении), зуд или боль сосков, болезненность в подмышечной области не должны рассматриваться как вариант «нормы», так как синдром мастодинии часто является проявлением патологических процессов в МЖ (ДГМЖ).

Боль в МЖ крайне негативно влияет на физическое и психоэмоциональное состояние, а также сексуальную активность женщин. До 30% женщин испытывают боль средней и высокой интенсивности, которая длится 5 и более дней каждый месяц [6]. Наиболее часто встречается циклическая масталгия, на долю которой приходится две трети случаев [7], и лишь у одной из семи женщин происходит ее спонтанное разрешение [8]. Несмотря на это, многие женщины до сих пор ошибочно полагают, что боль и нагрубание МЖ – это данность, с которой остается только смириться, не подозревая о том, что **циклическая форма масталгии опасна не только своими проявлениями, но и наличием доказанной связи с повышенным риском рака МЖ (РМЖ)**.

В частности, в крупном когортном исследовании, проведенном во Франции, было показано, что у женщин, страдавших от циклической масталгии более 3 лет и не получавших лечения, риск РМЖ был повышен в 5 раз по сравнению с женщинами, ее не имевшими (относительный риск 5,31; доверительный интервал 95% 1,5–8,4) [9].

Известно, что эстрогены стимулируют пролиферацию и рост эпителия протоков МЖ и развитие стромы, а прогестерон – приостанавливает этот процесс, вызывая дифференци-



Рисунок 1. Этапы формирования патологических процессов в МЖ

ровку данного эпителия, активизируя апоптоз и стимулируя при этом развитие долек железистой ткани и увеличение количества альвеол МЖ. Дисбаланс, смещенный в сторону эстрогенов, приводит к повышенной стимуляции клеток МЖ [10–12], отсутствию дифференциации и недостаточному апоптозу, способствует задержке солей и жидкости, а также дилатации и увеличению проницаемости кровеносных сосудов. В результате этого происходит отек ткани МЖ, стимуляция синтеза коллагена на фоне гипоксии, что приводит к субъективным ощущениям нагрубания и болезненности органа и образованию фиброзно-кистозных изменений. В противоположность этому прогестерон участвует в поддержании здорового гомеостаза МЖ [3], ограничивая стимулирующее действие эстрогенов и вызывая дифференцировку эпителия желез, уменьшение отека и фиброза (рис. 2).



Рисунок 2. Прогестерон поддерживает здоровый гомеостаз МЖ

По данным Sitruk-Ware и др., при снижении соотношения прогестерон/эстрадиол повышается риск развития атипической формы мастопатии [13]. Пролиферативные формы мастопатии как с атипией, так и без, достоверно повышают риск РМЖ [14] (рис. 3).

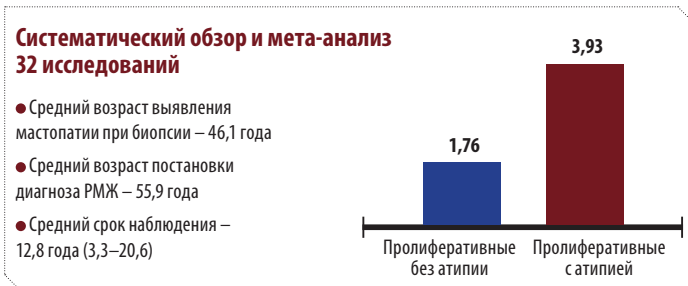


Рисунок 3. Пролиферативные формы мастопатии повышают риск РМЖ

Кроме того, **повышенная маммографическая плотность МЖ сама по себе является фактором риска РМЖ.** Исследования показали, что женщины с более плотной тканью МЖ, в которой содержится больше железистой и соединительной ткани, более подвержены риску развития рака, чем женщины, у которых ткань МЖ менее плотная и состоит большей частью из жировой ткани [15]. Поэтому своевременная коррекция мастопатий – это профилактика малигнизации процессов в МЖ.

### ПАТОЛОГИЯ МЖ И ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Несмотря на очевидную связь между ДГМЖ и РМЖ (общность патогенеза и факторов риска) [15], тысячи женщин с выявленными диффузными формами мастопатии остаются

без лечения гормонального дисбаланса, будучи заложницами распространенной в нашей стране гормонофобии. Ни для кого не секрет, что нередко пациенты, а иногда и врачи остерегаются использования любой гормональной терапии, считая ее далеко не безопасной и сопряженной с многочисленными рисками. Вместе с тем ведущие медицинские ассоциации и эксперты международного уровня давно пришли к единому пониманию значимости состава, дозы и пути введения гормонов [16].

Для понимания воздействия различных экзогенных гормонов на МЖ целесообразно рассмотреть влияние на нее менопаузальной гормональной терапии (МГТ), поскольку этому вопросу было посвящено достаточно исследований.

К настоящему времени сложилась точка зрения, что МГТ может выступать фактором потенцирования прогрессии РМЖ, но не является фактором инициации нарушений клеточной дифференцировки и развития рака. Гормонозависимый рак – определенный парадокс для теории онкогена, поскольку предполагает механизм трансформации за счет генотоксического действия канцерогенов, а гормоны не генотоксичны и осуществляют нормальные регуляторные функции в организме. Гормоны не являются канцерогенами, а выступают в роли промоторов, они не вызывают необратимых стойких изменений в генетическом аппарате, что необходимо для начала злокачественной трансформации клетки.

Точные биологические процессы, которые возникают в МЖ и позднее индуцируют канцерогенез, пока неизвестны. Сложность оценки риска РМЖ обусловлена наличием дополнительных факторов риска, таких как генетическая предрасположенность, избыточная масса тела (ожирение), увеличение возраста, которые могут самостоятельно приводить к увеличению риска развития РМЖ [17].

В настоящее время одной из ведущих концепций развития РМЖ является теория гормонального дисбаланса, указывающая на усиление гормональной стимуляции пролиферативных процессов при развитии неоплазии [18].

Касаясь значимости нарушения баланса эстрогенов и прогестерона в инициации онкологического процесса, следует отметить, что указанным гормонам отводится роль промотора в индукции канцерогенеза при РМЖ. Результатом взаимодействия эстрогенов, их рецепторов и транскрипционных генов является стимуляция трансформирующего фактора роста альфа (TGF- $\alpha$ ), подавление трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) и стимуляция инсулиноподобного фактора роста (IGF) [18].

Эстрогены играют важную роль в содействии пролиферации как нормального, так и неопластического эпителия МЖ. Их роль в механизме развития опухолей МЖ рассматривалась в течение долгого времени и позднее была подтверждена эпидемиологическими исследованиями. Роль гиперпродукции эстрогенов в генезе РМЖ подтверждается и тем фактом, что женщины, перенесшие овариоэктомию в возрасте до 30 лет по неопухолевым причинам, заболевают РМЖ в 2 раза реже, чем те, у которых подобных операций не было.

В настоящее время описаны три основных механизма участия эстрогенов в реализации канцерогенных эффектов: (1) стимуляция клеточной пролиферации через рецептор-опосредованную гормональную активность,

(2) прямые генотоксические эффекты за счет увеличения скорости мутаций посредством активации метаболизма цитохрома P450 и (3) индукция анеуплоидии [19]. Причем вначале опухолеобразование является обратимым и зависит от гормональной стимуляции уровня пролиферации. В процессе опухолевой прогрессии происходит повышение степени автономности опухоли, что связано с постепенной утратой чувствительности опухолевой ткани к гормонам в результате исчезновения рецепторов к ним в цитоплазме клетки.

Однако реализация возможных неблагоприятных воздействий эстрогенов на ткань МЖ зависит от метаболизма гормонов и биохимической среды, в которой происходит воздействие. Стимуляция малигнизации пролиферативных процессов эстрогенами возможна при нарушении их метаболизма с образованием большого количества катехолэстрогенов, особенно 4-гидроксиметаболитов с присущими им канцерогенными свойствами, недостаточности антиоксидантных систем, что нередко бывает при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете и других эндо- и экзогенных нарушениях [20]. Активация свободнорадикального окисления является типовым эфферентным звеном реализации патогенных эффектов различных этиологических факторов, в том числе канцерогенов экзогенной и эндогенной природы, на молекулярно-клеточном, а затем органном и системном уровне. Эстрогены и их метаболиты, в зависимости от дозы воздействия, могут обладать прооксидантными и антиоксидантными свойствами. В зависимости от ряда факторов, в частности, наличия коактиваторов и корепрессоров, могут проявляться различные модифицирующие воздействия на генную активность ДНК и транскрипционный процесс. В определенных условиях возможно прямое действие эстрогенов за счет «феномена переключения эстрогенного эффекта», при котором усилен генотоксический и ослаблен гормональный компонент их действия.

При наличии гипоксии тканей, в том числе вследствие отека или фиброза, что наблюдается при фиброзно-кистозной мастопатии, а также при ожирении, возможна активация транскрипции фактора, индуцируемого гипоксией (Hypoxia Inducible Factor-1, HIF-1), который в свою очередь способствует продуцированию ангиогенных

факторов, высвобождению провоспалительных цитокинов, увеличению продукции свободных радикалов и повреждению ДНК [21].

На сегодня известно, что различные эстрогены и гестагены, а также их комбинации по-разному действуют на состояние МЖ.

В крупном когортном исследовании E3N была определена корреляция между использованием комбинации «эстроген + прогестин» и повышением риска РМЖ. В исследуемой когорте на протяжении 8,1 года наблюдения было выявлено 2354 случаев РМЖ, что позволило рассчитать риски его развития в зависимости от используемого прогестагена. В результате было доказано, что использование микронизированного прогестерона (МП) и дидрогестерона в комбинации с эстрогенами сопровождается минимальным риском развития РМЖ по сравнению с другими прогестинами (рис. 4) [22].

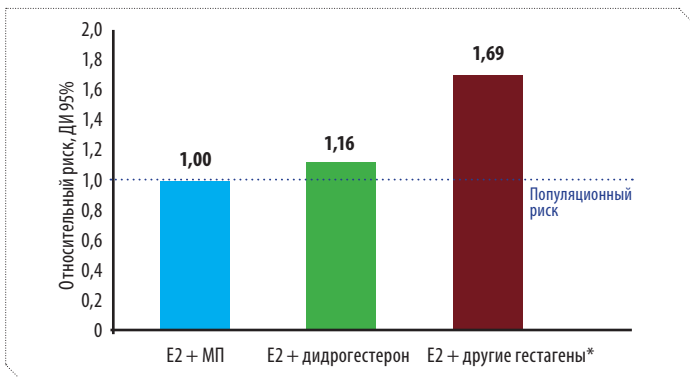
В настоящее время проводятся экспериментальные и клинические исследования, направленные на выявление биологического влияния прогестагенов на МЖ. В нескольких публикациях сообщается о повышенной пролиферации клеток эпителия, изменении генетических маркеров и повышении маммографической плотности МЖ на фоне применения комбинации конъюгированных эстрогенов с медроксипрогестероном [23, 24], в то время как в еще одной публикации подтверждено, что комбинация трансдермальных форм эстрадиола (E2) и МП не вызывает достоверного повышения экспрессии генов, кодирующих маркеры пролиферации эпителиальных клеток МЖ и угнетающих процессы апоптоза [25].

В 2016 году опубликован мета-анализ публикаций MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database и Scopus по оценке влияния различных прогестагенов на риск РМЖ. В мета-анализ вошли популяционные исследования и исследования «случай-контроль», в конечном итоге включившие результаты наблюдения за 86 881 постменопаузальными женщинами с периодом наблюдения от 3 до 20 лет. В результате подтверждено, что **использование эстрогенов с МП ассоциировано с более низким риском РМЖ по сравнению с синтетическими прогестагенами** [26].

Таким образом, регуляция клеточной пролиферации и мутагенеза, стимулированного половыми стероидами, представляет собой многоступенчатый опухолевый каскад, реализация которого зависит от биохимических условий в окружающих тканях, и стимулирование канцерогенеза эстрогенами происходит в неблагоприятных эпигенетических условиях.

### ДИАГНОСТИКА РМЖ

Сегодня для ранней диагностики РМЖ, прогноза и тактики лечения используется маммография, МРТ и УЗ исследование МЖ, а также определение различных биологических (тканевых, клеточных и молекулярных) маркеров, число которых увеличивается с каждым годом. К настоящему времени оценивают рецепторы стероидных гормонов (критерий чувствительности к гормональной терапии), различные ростовые факторы и их рецепторы (показатель способности опухоли к саморегулируемо-



**Рисунок 4.** Относительный риск развития инвазивного РМЖ в зависимости от типа прогестагена в сравнении с отсутствием лечения

\* номегестрола ацетат, промегестрон, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат, медрогестерон

му росту), такі як фактор росту фібробластів, фактор росту ендотелія судин, епідермальний фактор росту (ЕФР) і др., антитела к ЕФР і одному з тирозинкіназних рецепторів сімейства erbB, к которому належить і рецептор ЕФР, антиген СА 15-3, аналогічний цьому речовині муциноподібний раково-асоційований антиген; розчинимі фрагменти цитокератинів – ТРА, ТРС і СУФРА 21-1, цитокератини широкого спектра і моноцитокератини, раково-ембріональний антиген (СЕА), нейрон-специфічна енолаза, а також антигени СА 19-9, СА 125, ферритин, СА 72-4 і пр. [27]. Доказане наявність генетично детермінованих форм РМЖ, асоційованих з носільством генів BRCA1 і BRCA2, визначило ціле напрoдження в маммології – проведення превентивної мастектомії. Визначення вищеперелічених генів дозволяє проводити превентивний скринінг пацієнток для обмеження використання МГТ в групах ризику. В наші часи ведеться пошук нових, не вивчених до нашої ери маркерів РМЖ, з метою удосконалення можливостей ранньої діагностики цього захворювання.

Поэтому при назначении терапии ДГМЖ необходимо обязательно учитывать соматический статус и габитус пациентки, и в первую очередь проводить мероприятия, направленные на коррекцию выявленных подобных нарушений путем внедрения принципов здорового питания, двигательной активности, снижения массы тела, прекращения курения, ограничения приема алкоголя и т. д.

Учитывая, что патогенез пролиферативных дисплазий в МЖ напрямую связан с гормональным дисбалансом, состоящим из трех основных компонентов: относительной гиперэстрогении, дефицита прогестерона и повышенного содержания пролактина, следующим этапом лечения должна стать коррекция абсолютной или относительной эстрогенной доминантности. Установлено, что дефицит прогестерона создает условия для неконтролируемой пролиферации в тканях МЖ и способствует развитию ФКБ [28].

Своевременное назначение прогестеронотерапии не только быстро устраняет мастодению и другие симптомы мастопатии, но и является патогенетическим лечением, которое предупреждает переход функциональных нарушений в МЖ в морфологические и таким образом снижает онкориски.

Учитывая метаболическую нейтральность и отсутствие повышения риска РМЖ, приоритетным в выборе гестагена можно считать МП. Действие прогестерона основано на том, что он способствует созреванию и дифференцировке эпителия альвеол, который подвергается дальнейшему клеточному делению; угнетает экспрессию эстрогенных рецепторов, что проявляется снижением пролиферации клеток, стимулированной эстрогенами; стимулирует продукцию 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и эстрон-сульфотрансферазы, которые быстро окисляют эстрадиол в эстрон и затем, связывая эстрон, превращают его в неактивный эстроген сульфат; активизирует апоптоз клеток МЖ посредством р53-супрессора опухоли; модулирует митогенные протоонкогены, такие как C-myc и C-fos [29].

Обеспечить таргетную доставку прогестерона непосредственно в патологический очаг – МЖ, минуя печеночный метаболизм и практически не затрагивая системный кровоток, возможно путем локального назначения геля с прогестероном (Прожестожель®). Прожестожель® восполняет дефицит эндогенного прогестерона в тканях МЖ и реализует его физиологические эффекты, обеспечивая патогенетический эффект лечения фиброзно-кистозной мастопатии.

**Применение трансдермального геля прогестерона позволяет сбалансировать избыточные эффекты эстрогенов в отношении МЖ**, в первую очередь устраняя избыточную проницаемость тканевых капилляров, митотическую активность клеток млечных протоков и болезненное растяжение ткани МЖ [13]. Обладая противовоспалительным действием за счет слабой глюкокортикоидной активности, прогестерон способствует быстрому купированию отека и болезненных ощущений, связанных с воспалительными изменениями в тканях и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и медиаторов боли.

Исследования показали, что при применении геля с прогестероном (Прожестожель®) отмечается снижение митотической активности в нормальных клетках долькового эпителия МЖ [30]. **Антипролиферативное действие геля Прожестожель® реализуется при его использовании в непрерывном режиме – каждый день цикла, включая дни менструации.**

Ретроспективное исследование эффективности применения геля Прожестожель® в режиме монотерапии при ФКБ показало, что на фоне местной терапии гелем с прогестероном наблюдалось статистически значимое снижение и исчезновение масталгии, мастодении, среднего размера и числа кист. Прожестожель® при курсовом лечении снижает маммографическую плотность МЖ, которая также рассматривается в качестве самостоятельного и крайне значимого фактора риска РМЖ.

Локальное применение геля с прогестероном дает возможность избежать многих ненужных хирургических операций по удалению кист [31]. Специальные исследования по влиянию геля Прожестожель® на маммографическую плотность (МГП) ткани МЖ не проводились, но в клинических наблюдениях установлено, что Прожестожель® может снижать МГП при применении в течение не менее 6 мес [32].

Значительную роль в формировании относительной гиперэстрогении и механизма развития ДГМЖ играет повышение концентрации пролактина в крови: этот гормон воздействует непосредственно на МЖ, стимулируя пролиферацию ее ткани, сенсibiliзует ткани к эстрогенам, а также в разы повышает количество рецепторов – как собственных, пролактиновых, так и эстрогеновых. Следует помнить, что при выявлении гиперпролактинемии немаловажным этапом лечения является нормализация концентрации пролактина путем назначения дофаминергических препаратов.

### ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОЙ ПРОГЕСТЕРОНОТЕРАПИИ

С целью изучения эффективности прогестеронотерапии было проведено обследование 48 женщин в возрасте от 25 до 44 лет с дисгормональными гиперплазиями МЖ (ФКБ) и клиническими их проявлениями в виде мас-

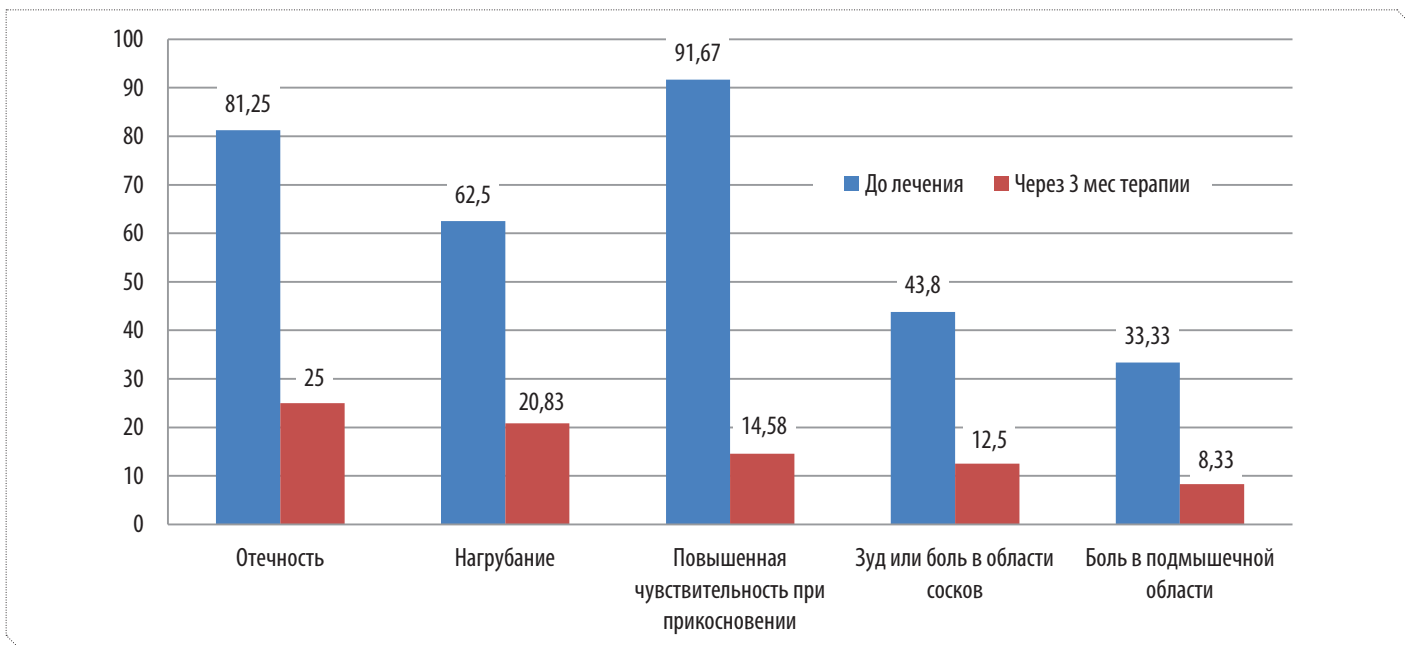


Рисунок 5. Динамика клинических симптомов при терапии ДГМЖ гелем Прожестожель®

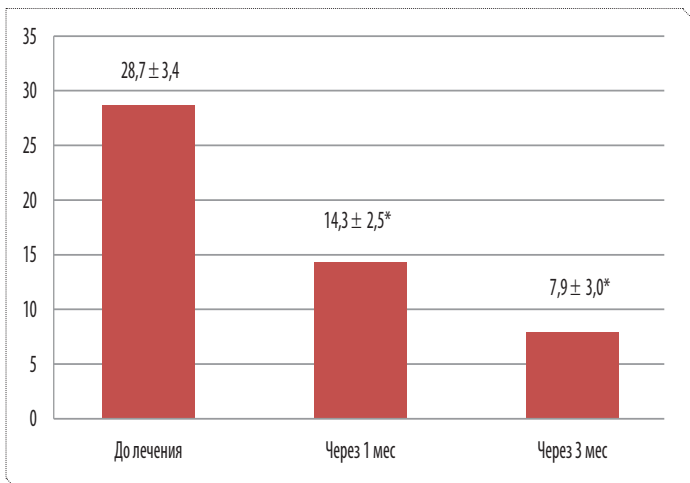


Рисунок 6. Динамика среднего рангового индекса боли при терапии ДГМЖ гелем Прожестожель®

\* разница достоверна относительно показателя до лечения,  $p < 0,05$

тодини. Средний возраст пациенток составил  $38,6 \pm 3,2$  года. Диагноз ставился на основании жалоб пациентки, пальпации и УЗ исследования МЖ. Всем женщинам после рекомендаций по здоровому питанию и изменению образа жизни назначали Прожестожель® на каждую МЖ по 2,5 г геля ежедневно в непрерывном режиме с первого дня менструального цикла в течение 3 мес. До лечения, через 1 мес и через 3 мес после начала терапии гелем Прожестожель® проводилась оценка клинической симптоматики, в том числе степени выраженности болевого синдрома в МЖ при помощи болевого опросника Мак-Гилла. Были проанализированы 2 основных показателя: средний ранговый индекс боли и количество выбранных дескрипторов.

В результате терапии было отмечено значительное уменьшение числа пациенток с такими симптомами, как ощущение отечности, нагрубание, повышенная чувствительность при прикосновении, зуд или боль сосков,

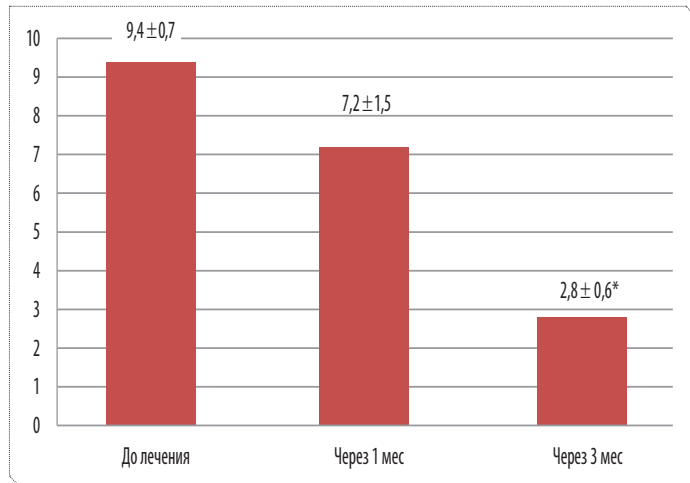


Рисунок 7. Динамика количества выбранных дескрипторов при терапии ДГМЖ гелем Прожестожель®

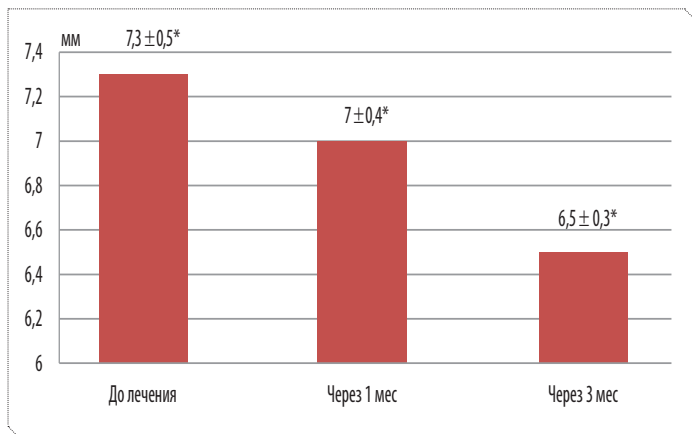
\* разница достоверна относительно показателя до лечения,  $p < 0,05$

болезненность в подмышечной области (рис. 5). При этом было отмечено достоверное уменьшение среднего рангового индекса боли (рис. 6) уже через месяц после начала лечения с дальнейшей позитивной динамикой, а уменьшение количества выбранных дескрипторов – через 3 мес лечения (рис. 7). Кроме того, после трехмесячной терапии с локальным применением геля Прожестожель® отмечена тенденция к уменьшению среднего диаметра кист в МЖ (рис. 8).

### ВЫВОДЫ

Обобщая вышеизложенное, следует заключить:

- Боль в МЖ нельзя игнорировать, поскольку она является сигналом неблагополучия на уровне как МЖ, так и всего организма.
- Начинать коррекцию мастодинии и других патологических процессов в МЖ рационально с модификации образа жизни, питания, двигательной активности.



**Рисунок 8.** Динамика уменьшения среднего диаметра кист МЖ при терапии ДГМЖ гелем Прожестожель®

\* p > 0,05

Локальная гиперэстрогения является важным патогенетическим механизмом развития ДГМЖ и РМЖ. В этой связи устранение гормонального дисбаланса между эстрогена-

ми и прогестероном представляется неотъемлемой частью общей лечебной стратегии.

Местное применение геля прогестерона снижает проявления изменений в тканях МЖ, вызванные избытком эстрогенов, уменьшает митотическую активность протокового и долькового эпителия в них и может рассматриваться в качестве средства первой линии.

Ценность геля Прожестожель® состоит в том, что его применение у больных с данной патологией не только эффективно устраняет ее субъективные и объективные симптомы, но и направлено на профилактику РМЖ.

Трансдермальная форма обеспечивает максимальную концентрацию прогестерона именно в тканях МЖ, минуя печеночный метаболизм и минимизируя системные побочные эффекты.

Применение МП не ассоциировано с повышением риска РМЖ как при местном, так и при системном применении.

Пациенткам с ДГМЖ в репродуктивном возрасте целесообразно рекомендовать локальное применение геля Прожестожель® в непрерывном режиме.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Смоланка, И.И. Дисгормональные гиперплазии молочных желез: этиология, клинические формы, алгоритмы диагностики, принципы терапии / И.И. Смоланка, И.В. Досенко, А.А. Лященко и др. // Consilium Medicum Ukraina. – 2007. – Т. 1, № 6. – С. 11–18.  
Smolanka, I.I., Dosenko, I.V., Lyashchenko, A.A., et al. "Dyshormonal hyperplasia of the mammary glands: etiology, clinical forms, diagnostic algorithms, principles of therapy." Consilium Medicum Ukraina 6 Vol.1 (2007): 11–8.  
2. Ferguson, D.J. "An ultrastructural study of mitosis and cytokinesis in normal 'resting' human breast." Cell Tissue Res 252 (1988): 581–7.  
3. Desreux, J., et al. "Progesterone receptor activation: an alternative to SERMs in breast cancer." Eur J Cancer 36 (2000): 90–91.  
4. Malet, C., et al. "Progesterone effect on cell growth, ultrastructural aspect and estradiol receptors of normal human breast epithelial (HBE) cells in culture." J Steroid Biochem Mol Biol 73 (2000): 171–81.  
5. Hamoshina, M.B., Parenkova, I.A. Do not ignore mastopathy – do not tolerate cancer. New vector of tactics in mastopathy: active cancer prevention: Information letter / Ed. by V.E. Radzinsky, N.I. Rozhkova. Moscow. Editorial board of the Journal "StatusPraesens" (2016): 24 p.  
6. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC). "Mastalgia." J Obstet Gynaecol Can 28.1 (2006): 49–71.  
7. Millet, A.V., Dirbas, F.M. "Clinical management of breast pain: a review." Obstet Gynecol Surv 57.7 (2002): 451–6.  
8. Davies, E.L., Gateley, C.A., Miers, M., Mansel, R.E. "The long-term course of mastalgia." J R Soc Med 91 (1998): 462–4.  
9. Plu-Bureau, G., Lé, M.G., Sitruk-Ware, R., Thalabard, J.C. "Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15.6 (2006): 1229–31.  
10. Heldring, N., et al. "Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets." Physiol Rev 87 (2007): 905–31.  
11. Clarke, C.L., Sutherland, R.L. "Progesterin regulation of cellular proliferation." Endocr Rev 11 (1990): 266–301.  
12. Graham, J.D., Mote, P.A., Salagame, U., et al. "DNA Replication Licensing and Progenitor Numbers Are Increased by Progesterone in Normal Human Breast Endocrinology." 150.7 (2009): 3318–26.  
13. Sitruk-Ware, R., et al. "Inadequate corpus luteal function in women with benign breast diseases." J Clin Endocrinol Metab 1997; 44: 771.

14. Dyrstad, S.W., et al. "Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis." Breast Cancer Res Treat 149.3 (2015): 569–75.  
15. Беспалов, В.Г. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) / В.Г. Беспалов, М.Л. Травина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – № 4 (11). – С. 58–70.  
Bespalov, V.G., Travina, M.L. "Fibrocystic disease and breast cancer risk (literature review)." Tumors of female reproductive system 4.11 (2015): 58–70. DOI: 10.171650 / 1994-4098-2015-11-4-58-70  
16. Roussouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., et al. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial." JAMA 288 (2002): 321–33.  
17. Stephenson, G.D., Rose, D.P. "Breast cancer and obesity: an update." Nutr Cancer 45.1 (2003): 1–16.  
18. Бернштейн, Л.М. Гормональный канцерогенез / Л.М.Бернштейн – СПб.: Наука, 2000. – 199 с.  
Bernstein, L.M. Hormonal carcinogenesis. Sankt-Petersburg. Nauka (2000): 199 p.  
19. Russo, J., Russo, J.H. "The role of estrogen in initiation of breast cancer." J Steroid Biochem Mol Biol 102.1–5 (2006): 89–96.  
20. Arnav Katira, Peng H. Tan. "Evolving role of adiponectin in cancer-controversies and update." Cancer Biol Med 13.1 (2016): 101–9.  
21. Divella, R., De Luca, R., Abbate, I., et al. "Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation." J Cancer 7.15 (2017): 2346–59. DOI: 10.7150/jca.16884  
22. 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 107.1 (2008): 103–11.  
23. Wood, C.E., Register, T.C., Lees, C.J., et al. "Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys." Breast Cancer Res Treat 101.2 (2007): 125–34.  
24. Wood, C.E., Register, T.C., Cline, J.M. "Transcriptional profiles of progestogen effects in the postmenopausal breast." Breast Cancer Res Treat 114.2 (2009): 233–42.

25. Murkes, D., Conner, P., Leifland, K., et al. "Effects of estrogens-medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women." Fertil Steril 95.3 (2011): 1188–91.  
26. Noor Asi, Khaled Mohammed, Qusay Haydour, et al. "Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis." Syst Rev 5 (2016): 121–9.  
27. Шабалова, И.П., Джангирова, Т.В., Волченко, Н.Н., Пугачев, К.К. Цитологический атлас: диагностика заболеваний молочной железы. – М.-Тверь: Триада, 2005.  
Shabalova, I.P., Dzhangirova, T.V., Volchenko, N.N., Pugachev, K.K. Cytological atlas: diagnosis of breast diseases. Moscow-Tver. Triada (2005).  
28. Корженкова, Г.П. Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез / Г.П. Корженкова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 12, №4. – С. 10–16.  
Korzhenkova, G.P. "Diagnostic value of BI-RADS categories in the management of patients with benign breast pathology." Tumors of female reproductive system 12.4 (2016): 10–6.  
29. Сметник, В.П. Половые гормоны и молочная железа (обзор литературы) / В.П. Сметник // Гинекология. – 2000. – Т.2, №5. – С. 133–136.  
Smetnik, V.P. "Sex hormones and mammary gland (review of literature)." Gynecology 2.5 (2000): 133–6.  
30. Barrat, J., Lignieres, B., de Marpeau, L., et al. "The in vivo effect of the local administration of progesterone on the mitotic activity of human ductal breast tissue. Results of a pilot study." J Gynecol Obstet Biol Reprod 19.3 (1990): 269–74.  
31. Brčić, M., et al. "The Influence of Progesterone Gel Therapy in the Treatment of Fibrocystic Breast Disease." Open Journal of Obstetrics and Gynecology 6 (2016): 334–41.  
32. Беспалов, В.Г. Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы / В.Г. Беспалов, Ю.Ф. Негустов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 13, №2. – С. 33–41.  
Bespalov, V.G., Negustov, Y.F. "Mammographic density as a criterion for the effectiveness of treatment of mastopathy and reducing the risk of breast cancer." Tumors of female reproductive system 13.2 (2017): 33–41. □

## КОРРЕКЦІЯ ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСУ У ПАЦІЄНТОК С ДИФУЗНИМИ ФОРМАМИ МАСТОПАТІИ – ОСНОВА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ОНКОПРОФИЛАКТИКИ

**Н.В. Косей**, д. мед. н., гл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Физиологические процессы клеточного деления, происходящие в тканях нелактующей МЖ, являются ответом на циклические изменения уровня эстрогенов и прогестерона, выделяемых яичниками. Нарушение баланса между эстрогенами и прогестероном у женщин репродуктивного возраста может стать причиной дисгормональных гиперплазий МЖ (ДГМЖ). Циклическая форма масталгии опасна не только своими проявлениями, но и наличием доказанной связи с повышенным риском рака МЖ (РМЖ).

В частности, в крупном когортном исследовании, проведенном во Франции, было показано, что у женщин, страдавших от циклической масталгии более 3 лет и не получавших лечения, риск РМЖ был повышен в 5 раз по сравнению с женщинами, ее не имевшими. В 2016 году мета-анализ ряда публикаций подтвердил, что использование эстрогенов с микронизированным прогестероном ассоциировано с более низким риском РМЖ по сравнению с синтетическими прогестагенами. Установлено, что дефицит прогестерона создает условия для неконтролируемой пролиферации в тканях МЖ и способствует развитию фиброзно-кистозной болезни (ФКБ).

Применение трансдермального геля прогестерона позволяет сбалансировать избыточные эффекты эстрогенов в отношении МЖ, в первую очередь устраняя избыточную проницаемость тканевых капилляров, митотическую активность клеток млечных протоков и болезненное растяжение ткани МЖ. Исследования показали, что при применении геля с прогестероном (Прожестожель®) отмечается снижение митотической активности в нормальных клетках долькового эпителия МЖ. Антипролиферативное действие геля Прожестожель® реализуется при его использовании в непрерывном режиме – каждый день цикла, включая дни менструации.

Ретроспективное исследование эффективности применения геля Прожестожель® в режиме монотерапии при ФКБ показало, что на фоне местной терапии гелем с прогестероном наблюдалось статистически значимое снижение и исчезновение масталгии, мастодинии, уменьшение среднего размера и числа кист. Прожестожель® при курсовом лечении снижает маммографическую плотность МЖ, которая также рассматривается в качестве самостоятельного и крайне значимого фактора риска РМЖ. Локальное применение геля с прогестероном дает возможность избежать многих ненужных хирургических операций по удалению кист.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, фиброзно-кистозная болезнь, прогестерон, Прожестожель.

## КОРЕКЦІЯ ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСУ В ПАЦІЄНТОК ІЗ ДИФУЗНИМИ ФОРМАМИ МАСТОПАТІЇ – ОСНОВА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ Й ОНКОПРОФІЛАКТИКИ

**Н.В. Косей**, д. мед. н., гол. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Фізіологічні процеси клітинного ділення, що відбуваються в тканинах нелактуючих молочних залоз (МЗ), є відповіддю на циклічні зміни рівня естрогенів і прогестерону, які виділяються яєчниками. Порушення балансу між естрогенами і прогестероном в жінок репродуктивного віку може стати причиною дисгормональних гіперплазій МЗ (ДГМЗ). Циклічна форма масталгії небезпечна не тільки своїми проявами, а й наявністю доведеного зв'язку з підвищеним ризиком раку МЗ (РМЗ).

Зокрема, у великому когортному дослідженні, проведеному у Франції, було показано, що в жінок, які страждали на циклічну масталгію понад 3 роки і не отримували лікування, ризик РМЗ був підвищений в 5 разів у порівнянні з жінками, які її не мали. У 2016 році мета-аналіз низки публікацій підтвердив, що використання естрогенів з микронізованим прогестероном асоційоване з меншим ризиком РМЗ у порівнянні з синтетичними прогестагенами. Встановлено, що дефіцит прогестерону створює умови для неконтрольованої проліферації в тканинах МЗ та сприяє розвитку фіброзно-кістозної хвороби (ФКХ).

Застосування трансдермального гелю прогестерону дозволяє збалансувати надлишкові ефекти естрогенів щодо МЗ, в першу чергу усуваючи надмірну проникність тканинних капілярів, митотичну активність клітин молочних проток і болісне розтягання тканини МЗ. Дослідження показали, що при застосуванні гелю з прогестероном (Прожестожель®) відзначається зниження митотичної активності в нормальних клітинах часточкового епітелію МЗ. Антипроліферативна дія гелю Прожестожель® реалізується при його використанні в безперервному режимі – кожен день циклу, включаючи дні менструації.

Ретроспективне дослідження ефективності застосування гелю Прожестожель® в режимі монотерапії при ФКХ показало, що на тлі місцевої терапії гелем з прогестероном спостерігалось статистично значуще зниження і зникнення масталгії, мастодинії, зменшення середнього розміру і кількості кіст. Прожестожель® при курсовому лікуванні знижує маммографічну щільність МЗ, яка також розглядається як самостійний і вкрай значущий чинник ризику розвитку РМЗ. Локальне застосування гелю з прогестероном дає можливість уникнути багатьох непотрібних хірургічних операцій з видалення кіст.

**Ключові слова:** рак молочної залози, фіброзно-кістозна хвороба, прогестерон, Прожестожель.

## CORRECTION OF HORMONAL IMBALANCE IN PATIENTS WITH DIFFUSE FORMS OF MASTOPATHY – THE BASIS OF PATHOGENETIC THERAPY AND ONCOPROPHYLAXIS

**N.V. Kosei**, MD, chief researcher at the Endocrine Gynecology Department, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

The physiological processes of cell division occurring in the tissues of the non-invasive mammary gland (MG) are a response to the cyclic changes in the level of estrogens and progesterone released by the ovaries. Violation of the balance between estrogen and progesterone in women of reproductive age can cause dysgормональн hyperplasia of the mammary gland (DHMG). The cyclic form of mastalgia is dangerous not only for its manifestations, but also for the existence of a proven connection with an increased risk of breast cancer (BC).

In particular, in a large cohort study in France, it was shown that women who had suffered from cyclic mastalgia for more than 3 years and who had not received treatment had a 5-fold increased risk of breast cancer compared to women who did not have it. In 2016, a meta-analysis of the numerous studies was confirmed that the use of estrogen with micronized progesterone is associated with a lower risk of breast cancer compared with synthetic progestogens. It has been established that progesterone deficiency creates conditions for uncontrolled proliferation in MG tissues and promotes the development of Fibro-cystic disease (FCD).

The use of transdermal gel progesterone allows you to balance the excess effects of estrogens on MG, primarily eliminating the excess permeability of tissue capillaries, the mitotic activity of milk duct cells and the painful stretching of the MG tissue. Studies have shown that when using a gel with progesterone (Progestogel®), there is a decrease in mitotic activity in normal cells of the lobular epithelium of the MF. The antiproliferative effect of the Progestogel® is realized when it is used in a continuous mode – every day of the cycle, including the days of menstruation.

A retrospective study of the effectiveness of the use of Progestogel® in monotherapy with FCD showed that against a background of local therapy with gel with progesterone there was a statistically significant decrease and disappearance of mastalgia, mastodynia, decrease average size and number of cysts. Progestogel® with course treatment reduces the mammographic density of MG, which is also considered as an independent and extremely significant risk factor for breast cancer. The local application of the gel with progesterone makes it possible to avoid many unnecessary surgical operations to remove cysts.

**Keywords:** breast cancer, fibro-cystic disease, progesterone, Progestogel.