

# ВПЛИВ НА ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ МАСТОПАТІЇ: ПОГЛЯД НА КОРЕКЦІЮ ПАТОЛОГІЧНОГО КАСКАДУ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.72-83>



## **В.В. БОБРИЦЬКА**

к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, м. Харків  
ORCID: 0000-0002-7816-6575

## **В.С. СТРАХОВЕЦЬКИЙ**

д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, м. Харків  
ORCID: 0000-0002-7528-1498

## **О.В. ГОЛОВІНА**

к. мед. н., асистент кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, м. Харків  
ORCID: 0009-0008-9600-7405

## **Т.О. КОЗУБ**

к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, м. Харків  
ORCID: 0000-0003-0284-7531

## **Контакти:**

Бобрицька Вікторія  
Володимирівна,  
ХНУ імені В.Н. Каразіна,  
медичний факультет, кафедра акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії, 61022, м. Харків, майдан Свободи 4,  
Тел +38 (057) 705-12-36  
E-mail: bobritska@karazin.ua

## **ВСТУП**

Гормональні порушення жіночого організму є одним із найпоширеніших питань сучасної науки та практики. Воно об'єднує проблеми різних галузей медицини – гінекології, ендокринології і навіть неврології, бо відомо, що гормональні порушення часто виникають на тлі гострого або хронічного стресу і потребують відповідної корекції суміжних спеціалістів.

Відомо, що дисгормональні захворювання молочних залоз (ДЗМЗ) є дзеркалом гінекологічних проблем і патологічних станів щитоподібної залози (ЩЗ). Водночас центральна регуляція гормонального статусу, від якої залежить адекватна функція органів наступної ланки, може порушуватися внаслідок органічних та функціональних змін нервової системи [1, 2].

Тож постають питання, як розірвати патологічне коло і чи є можливість без особливих, складних схем вплинути на ланцюги патологічної проліферації та хвороби.

ДЗМЗ, мастопатії визнані сьогодні фоновими захворюваннями для розвитку раку молочної залози (РМЗ). Так, наприклад, проведено дослідження оцінки ризику розвитку РМЗ, пов'язаного з проліферативним захворюванням без атипії, порівняно з непроліферативними захворюваннями, і зареєстрований ризик коливався від 1,04 до 1,83. Тобто навіть відсутність атипічних змін не гарантує безпечний прогноз захворювання. Повідомлений ризик розвитку РМЗ, пов'язаний з проліферативним захворюванням з атипією, порівняно з непроліферативним захворюванням у 21 дослідженні коливався від 1,59 до 4,74 (частота випадків). Але, звичайно, розвиток атипічних змін має відповідне гормональне підґрунтя, генетичні ризики та епігенетичні впливи [3].

Аутоімунний тиреоїдит, зоб і хвороба Грейвса пов'язані з підвищеним ризиком РМЗ. Крім того, дослідження М. Нан і співав. (2022) показало, що доброякісні захворювання ЩЗ збільшують агресивність РМЗ, і це обумовлює необхідність подальших досліджень [4].

Цікавим проявом патологічних станів під час гормональних порушень є так звана діабетична мастопатія – рідкісне захворювання молочних залоз (МЗ), яке може виникнути як у жінок, так і в чоловіків будь-якого віку, які

отримують інсулін. Етіологія цього стану не з'ясована, однак існує висока ймовірність аутоімунного фону захворювання. Зміни при діабетичній мастопатії можуть імітувати РМЗ. Ураження зазвичай множинні, тому хірургічне видалення не повною мірою ефективне. Специфічними є результати УЗД, які демонструють наявність утворення, схожого на фіброаденому, з ділянками фіброзу навколо утворення, або локальну картину, схожу на розширення молочних протоків із фіброзними ділянками [5]. У процесі мікроскопічного дослідження виявляються фіброз, щільна колагенова строма разом із перидуктальною інфільтрацією лімфоцитів [6]. Автори багатьох досліджень говорять про необхідність повторних хірургічних втручань у випадках даної патології і визнають її абсолютний метаболічний характер [7, 8, 9].

Сьогодні все більше дослідників висувають гіпотези, а також, на жаль, підтверджують їх, про взаємозв'язок розвитку онкопатології ЩЗ та МЗ. Рак ЩЗ та МЗ – це злоякісні захворювання з найбільшою частотою серед жінок, які, з огляду на клінічний досвід, часто виникають метакхронно або синхронно. Можливо припустити, що онкопатології ЩЗ та МЗ можуть мати спільні етіологічні чинники [10]. Взаємозв'язок між цими захворюваннями привертає значну увагу, і оскільки обидві ці дві залози регулюються гіпоталамо-гіпофізарною віссю, такий зв'язок не є дивним [11].

Звичайно, профілактика онкопатології є одним з основних напрямків сучасної медицини. Розвиток цих захворювань починається з дисгормональних станів, але не тільки гормональний дисбаланс має значення. У дослідженнях також розглядають роль споживання йоду, метаболізму фолієвої кислоти, ожиріння. Багато результатів експериментальних досліджень свідчать про зв'язок між гіпер- і гіпотиреозом та розвитком РМЗ [12]. Існують переконливі дані про зв'язок тиреоїдиту та розвитку РМЗ. Це свідчить про необхідність ретельного моніторингу стану МЗ у жінок із тиреоїдитом, вказує на подібні патогенетичні механізми розвитку цих захворювань, необхідність і можливість впливу на різні ланки їх патогенезу [13, 14, 15].

Під час дослідження зв'язку функції ЩЗ та репродуктивного здоров'я встановлена чітка

кореляція з вторинним безпліддям, ранніми репродуктивними втратами та дисгормональними захворюваннями МЗ. Проведені дослідження за участю 203 пацієнток свідчать, що жінки з порушеною репродуктивною функцією на тлі ранніх репродуктивних втрат становлять групу з високою частотою тиреоїдної патології та значним ризиком виникнення дисгормональних змін МЗ, що потребує проведення активних скринінгових сономамографічних обстежень для виявлення даної патології [16]. Подальший підбір лікувальних схем та визначення лікувальної тактики після різноманітних репродуктивних втрат повинні проводитися при зіставленні очікуваного результату терапії та ступеня ризику можливих ускладнень із боку МЗ з урахуванням сонографічно верифікованої патології [16].

Тобто при вирішенні питання лікування ДЗМЗ постає задача пошуку препарату з лікувальною дією, яка б поширювалася як на гіпоталамо-гіпофізарну вісь, рівень гонадотропних гормонів, так і безпосередньо на органи-мішені та продукцію гормонів ЩЗ, яєчників, наднирників; препарату, який завдяки впливу на гормональний дисбаланс може знизити або ліквідувати симптоми основного захворювання – ДЗМЗ.

У клінічній практиці ми маємо справу з наступними формами ДЗМЗ, визначеними в МКБ-10 (та МКБ 11-го перегляду, без змін). Класифікація ДЗМЗ за МКБ-10 «Ураження молочної залози (N60–64). Виключено: хвороби молочної залози, пов'язані з пологами (O91–O92)» містить органічні форми захворювання, які базуються на морфологічних (гістологічних) відмінностях:

- N60 Доброякісна дисплазія молочної залози  
Включено: фіброзно-кістозна мастопатія.
- N60.0 Солітарна кіста молочної залози  
Кіста молочної залози.
- N60.1 Дифузна кістозна мастопатія  
Кістозна молочна залоза  
Виключено: з проліферацією епітелію (N60.3).
- N60.2 Фіброаденоз молочної залози  
Виключено: фіброаденома молочної залози (D24).
- N60.3 Фібросклероз молочної залози  
Кістозна мастопатія з проліферацією епітелію.
- N64.3 Галакторея, не пов'язана з пологами.
- N64.4 Мастодія.

Навіть якщо не розглядати ДЗМЗ як небезпечний стан для розвитку атипичних процесів, біль у МЗ перед менструацією викликає значний дискомфорт, зміни загального стану та навіть больові синдроми іншої локалізації, що можуть знижувати якість життя. Визнано, що мастодія (масталгія) є наслідком порушень менструального циклу (МЦ) з клінічним симптомокомплексом передменструального синдрому, передменструальних дисфоричних порушень [17].

Мастодія виділена як окрема нозологічна одиниця і може носити суто функціональний характер. Болісні відчуття в МЗ є однією зі складових передменструального синдрому, можуть бути результатом прийому гормональних препаратів, зокрема контрацептивів, перших місяців застосування внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом. Постає задача лікування симптомів мастодії, водночас лікарський засіб повинен поєднуватись із гормональними

засобами, не суперечити їх прийому та не знижувати ефективність основного лікування або контрацепції. Тому пошук препаратів для лікування мастодії на тлі різноманітних форм мастопатії з наявністю або відсутністю органічних змін є актуальною проблемою [18].

Тазалок як препарат комплексної дії, який у багатьох дослідженнях демонстрував свої позитивні властивості щодо регуляції МЦ, а саме корекції гормонального статусу ЩЗ, став препаратом вибору для проведення дослідження з вивчення дії на клінічні прояви та патогенетичні механізми мастопатії, зокрема на тлі патологічних станів ЩЗ [19].

Тазалок у формі крапель – це рослинний негормональний препарат із комплексною дією, зумовленою синергічними ефектами компонентів, що входять до складу препарату і виявляють гормонорегулювальну, антипроліферативну, протизапальну, седативну та загальнозміцнювальну дії.

Антиестрогенна дія препарату Тазалок здійснюється за двома напрямками:

1. Флавоноїди біологічно активних речовин препарату за своєю структурою подібні до ендogenous естрогену, але не проявляють естрогеноподібної активності. Вони мають можливість конкурентно зв'язуватися з рецепторами естрогенів (андрогенів) за надлишку самих естрогенів (андрогенів) чи рецепторів до них в органах-мішенях. Це підвищує рівень ендogenous естрогену в крові та шляхом зворотного зв'язку сприяє ритмічному продукуванню й нормалізації співвідношення фолікулостимулювального (ФСГ) і лютеїнізувального (ЛГ) гормонів та як результат – зниженню рівня ендogenous естрогену до нормального рівня.

2. Флавоноїди змінюють активність ферментів ароматазної системи, перешкоджаючи конверсії андрогенів в естрогени, що також приводить до зниження рівня естрогену [20].

Показаннями до використання препарату Тазалок, згідно з інструкцією, є порушення МЦ, передменструальний синдром, альгодисменорея, дисменорея, фіброзно-кістозна мастопатія, ретенційні кісти яєчників. У складі комплексної терапії його застосовують при гіперплазії ендометрія, фіброміомі матки, ендометріозі, синдромі полікістозних яєчників [20]. Крім того, Тазалок є лікарським засобом, тобто пройшов необхідні випробування, відповідає вимогам до ліків і є не просто поєднанням рослинних компонентів, а фітоселективним засобом.

Випускається Тазалок у краплях. Активні речовини: 10 мл препарату містять настоянку суміші лікарської рослинної сировини (1:10): коренів лабазнику шестипелюсткового (*Filipendula vulgaris Moench*) – 0,28 г, коренів петрушки кучерявої свіжих (*Petroselinia radix*) – 0,225 г, коренів селери свіжих (*Apium radix*) – 0,17 г, трави підмаренника справжнього (*Galii herba*) – 0,135 г, трави льонку звичайного (*Linariae herba*) – 0,11 г, квіток нагідок (*Flores Calendulae*) – 0,08 г.

У складі препарату поєднані фітоселективні компоненти зі взаємодоповнювальною та синергічною дією. Так, лабазник є важливим джерелом багатьох біоактивних сполук, зокрема рутину, кверцетину, кемпферолу, апігеніну та фенольних кислот. Біологічні дослідження цієї рослини довели її антиестрогенну, антиоксидантну, антиканцерогенну, імуномоде-

лювальну, протинабрякову та протизапальну дію. У традиційній медицині лабазник застосовується для полегшення різних запальних станів. Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* продемонстрували його суттєву протизапальну дію: екстракти *Filipendula vulgaris Moench* (50 мкг/мл) значуще інгібували активність циклооксигенази типів 1 і 2 *in vitro* (> 50% інгібування), не впливаючи на експресію гена циклооксигенази-2 [21].

Корінь петрушки кучерявої містить багатий набір ефірних олій (насамперед апіол, міристицин, лімонен), флавоноїди (особливо апіїн), інулін, вітаміни, мінеральні солі, які дозволяють використовувати його як лікувальний засіб із широким спектром ефектів. У сучасній медицині ця рослина чинить анальгетичну, спазмолітичну, резорбтивну, гепатопротекторну, протидіабетичну, антиестрогенну, антиканцерогенну, сечогінну, гіпотензивну дії. Петрушка використовується для лікування аменореї, дисменореї, шлунково-кишкових розладів, артеріальної гіпертензії, захворювань серця, сечовідних шляхів, при цукровому діабеті в традиційній і народній медицині [22, 23].

Селера є рослиною з родини *Ariaceae*, містить ефірні олії, солі калію, кальцію, фосфору, натрію, магнію, оцтову, масляну і щавлеву кислоти, вітаміни С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, флавоноїди, феноли, антиоксиданти. Завдяки таким кислотам, як кавова, пара-кумарова, ферулова проявляється резорбтивна та протизапальна дія селери. Апігенін та кемпферол чинять антиестрогенну дію. Крім того, селера має потужні антиоксидантні властивості та виводить вільні радикали. Лікувальні властивості селери використовуються також при нервових розладах, зокрема для зменшення стресу. Селера також має онкопротекторну, атеропротекторну, гіпотензивну, протизапальну, антисептичну, болезаспокійливу дію, використовується при проблемах сечостатевої системи у жінок [24, 25].

Трава підмаренника справжнього прискорює процес згортання крові, сприяє збільшенню сечовиділення, знімає запалення і чинить легку седативну дію. Рослина має знеболювальний, заспокійливий, резорбтивний, кровоспинний антисептичний, загальнозміцнювальний, жовчогінний, протиспазматичний ефекти. Цінною для гінекологічної практики є антиестрогенна дія цього фітоекстракту. Підмаренник протипоказаний під час вагітності, а також у період годування груддю через пригнічення лактації. У практиці народної медицини настій підмаренника часто призначають при набряках ниркового й серцевого походження, внутрішніх та зовнішніх кровотечах, дерматологічних проблемах (акне, фурункульоз, грибові захворювання шкіри). Підмаренник застосовується також при різних проблемах із травним трактом. Підмаренник належить до невеликої групи лікарських рослин, які використовуються у народній медицині в боротьбі з онкологічними захворюваннями завдяки його протипухлинній дії [26, 27].

Дослідження трави льонку звичайного показали, що його флавоноїди пригнічують накопичення ліпідів *in vitro*. А в моделі на тваринах доведено, що фітоекстракти цієї рослини позитивно впливають на гіперліпідемію та стеатоз печінки. Зокрема, було виявлено значне зниження сироваткових рівнів печінкових ферментів [28]. Результати біологічних досліджень свідчать, що рослинні екстракти (чисті натуральні

продукти), виділені з видів *Linaria*, і деякі синтетичні похідні мають протипухлинну, антиестрогенну, антиацетилхолінестеразну, протизапальну, протинабрякову, болезаспокійливу, антиоксидантну та антибактеріальну дії [29].

Квітки календули містять тритерпенові глікозиди та аглікони, каротиноїди, ефірні олії, саліцилову й пентадецилову кислоти, що мають бактерицидні, ранозагоювальні, протизапальні, гіпотензивні, кардіотонічні та седативні властивості. Препарати календули впливають заспокійливо на ЦНС, знижують артеріальний тиск, викликають загибель стрептококів і стафілококів. Місцеві гомеопатичні та фармакологічні препарати календули застосовуються для лікування болю і тріщин сосків молочних залоз під час лактації [30].

З огляду на негормональний багатокомпонентний склад препарату Тазалок, його комплексну гормонокоригувальну дію та протипухлинний потенціал, було вирішено провести дослідження його дії у випадках різних клінічних форм ДЗМЗ з аналізом функції ЩЗ. Препарат застосовувався у вигляді монотерапії без додаткового призначення інших лікарських засобів.

Дослідження проведене кафедрою акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна на базі: медичного центру Ashera (м. Харків); КНП «Міська студентська лікарня» Харківської міської ради (м. Харків); медичного центру «Мій Лікар» (м. Полтава).

**Мета дослідження:** вивчити можливості оптимізації лікування ДЗМЗ та оцінити ефективність впливу фітоселективної терапії препаратом Тазалок на різні ланки патогенезу мастопатії, з урахуванням ролі ЩЗ в патогенезі ДЗМЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження охоплювало 140 пацієнток репродуктивного віку з ДЗМЗ, які були розділені на 4 групи залежно від морфологічних форм ДЗМЗ, по 35 жінок у кожній групі:

- I група – фіброзно-кістозна мастопатія;
- II група – переважання кістозного компонента, солітарні кісти МЗ;
- III група – переважання фіброзного компонента, з розширенням молочних протоків;
- IV група – мастодія без органічних змін МЗ.

Пацієнтки були включені до дослідження за наступними критеріями: вік 18–50 років; наявність ДЗМЗ; підписання інформованої згоди; бажання ефективної співпраці. Критеріями виключення з дослідження були: вік до 18 років та старше 50 років; вагітність; період лактації; менопауза; індивідуальна підвищена чутливість до компонентів продукту; тяжкі порушення функції нирок; аутоімунні захворювання; печінкова недостатність; зловживання алкоголем; використання стимулювальних чи психоактивних речовин, неієздатність хворих.

Пацієнтки кожної групи отримували монотерапію препаратом Тазалок по 45 крапель двічі на день протягом 3 місяців. Контроль ефективності проводився до початку та через 3 місяці терапії. У процесі дослідження враховувалися скарги жінок до початку лікування, через місяць терапії та через 3 місяці проведеного курсу. Крім того, оцінювалися комплаєнс терапії, наявність побічних ефектів чи реакцій на лікування.

Усім пацієнткам проводилися клініко-анамнестичне та гінекологічне дослідження для оцінки супутньої гінекологічної патології, аналіз вагінальних виділень, цитологічне дослідження. Встановлювалася наявність соматичних захворювань, гінекологічного анамнезу, хронічних і гострих захворювань на період дослідження. Також, з огляду на роль гормон-залежних патологій у розвитку ДЗМЗ, визначалися індекс маси тіла (ІМТ) та окружність талії, проводилися анкетування для збору даних анамнезу, оцінки інтенсивності больового синдрому та виявлення будь-яких побічних явищ під час використання препарату Тазалок.

У всіх пацієнток чотирьох груп до початку терапії та через 3 місяці лікування методом імуноферментного аналізу визначалися рівень естрадіолу (Е), ФСГ, ЛГ, прогестерону (ПГ), пролактину (ПРЛ), кортизолу (К); гормонів ЩЗ: тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну вільного ( $T_{3\text{вільн}}$ ), тироксину вільного ( $T_{4\text{вільн}}$ ), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО). Гормональне дослідження проводилося під час фолікулярної, овуляторної та лютеїнової фаз МЦ – відповідно на 7-й, 14-й та 21-й дні циклу.

Усім пацієнткам проводилися гінекологічне обстеження, ПАП-тест, забір вагінальних виділень для клінічного та бактеріологічного (за необхідності) аналізу.

Усім пацієнткам до початку терапії та через 3 місяці лікування, а також за наявності скарг до закінчення лікування, виконувалися УЗД МЗ, ЩЗ, оцінка кровотоку в режимі кольорового доплерівського картування лінійним датчиком 5 мГц (УЗД-апарат Toshiba Aplio 300). Для оцінки стану репродуктивної системи виконувалося УЗД органів малого таза за допомогою трансвагінального датчика 3,5 мГц.

Інтенсивність больового синдрому в МЗ оцінювалася з використанням запропонованої авторами кольорової візуально-аналогової шкали (ВАШ) болю: поєднання традиційної ВАШ в балах та Манчестерської кольорової асоціативної шкали (Manchester Color Wheel), що передбачає асоціацію болю з певним кольором [31]. Кожному виду болю був присвоєний певний колір, і пацієнтки могли зазначити перехід між кольорами або одночасну оцінку двох кольорів, що розташовані поруч. Відсутність болю (0 балів за ВАШ) відповідала зеленому кольору; слабкий біль (1–2 бали за ВАШ) – жовтому кольору; помірний біль (3–5 балів за ВАШ) – помаранчевому кольору; сильний біль (7–9 балів за ВАШ) – червоному кольору; нестерпний біль (10 балів за ВАШ) – темно-синьому кольору (рис. 1). Перевага кольорової шкали, на думку авторів, полягає в об'єктивізації даних і позитивному відношенні жінок до дослідження, яке сприймалось ними як гра. Крім того, показово є зміна кольору при позитивній динаміці лікування, що також викликає додаткову позитивну реакцію в пацієнток, які візуалізують успіхи свого лікування. Динаміку больового синдрому оцінювали до лікування, через місяць та 3 місяці терапії.

Обстеження пацієнток проводилося згідно з міжнародними та вітчизняними нормативно-правовими документами з біомедичної етики: Женевською декларацією (Declaration of Geneva, 1948) та Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008) Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association), Міжнародним



Рисунок 1. Кольорова аналогова шкала болю, бали. Відповідає традиційній ВАШ, оцінка в балах та кольорах.

керівництвом з етики біомедичних досліджень за участю людини (Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1993), Керівництвом з належної клінічної практики, підготовленим Міжнародною конференцією з гармонізації (International Conference on Harmonization Good Clinical Practice (ICH GCP), 1996), наказами МОЗ України. Дослідження проведено з дотриманням етичних норм клінічного дослідження. Усі пацієнтки надали письмову згоду на участь у дослідженні.

Отримані в процесі дослідження дані опрацьовувалися методом варіаційної статистики з використанням стандартної програми Statistica 8.0. Рівень вірогідних відмінностей становив  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних засвідчив, що акушерсько-гінекологічний та соматичний анамнез пацієнток груп дослідження не мали суттєвих відмінностей. Так, паритет серед пацієнток був переважно представлений одними пологами: у I групі народжували один раз 25 (71,4%) жінок, двічі – лише 4 (11,4%) пацієнтки; у II групі 20 (57,1%) осіб мали одні пологи, 5 (14,3%) жінок – двоє пологів; у III групі 21 (60,0%) жінка народжувала один раз, і двоє пологів мали 2 (5,7%) жінки; з IV групи всього 18 (51,4%) жінок народжували один раз, і 2 (5,7%) жінки народжували двічі. Медичні аборти на малому терміні вагітності були в анамнезі у 10 (28,6%) пацієнток I групи, 12 (34,2%) – II групи, 7 (20,1%) – III групи та 5 (14,3%) – IV групи. Засобів гормональної контрацепції пацієнтки не використовували, у 5 (14,3%) учасниць групи I та у 2 (5,7%) осіб групи III були встановлені безгормональні внутрішньоматкові контрацептивні засоби. Безпліддя мали 3 (8,6%) жінки з групи I, та 4 (11,4%) жінки з IV групи. Більшість пацієнток не планували наступну вагітність, але й не використовували надійні методи захисту від небажаної вагітності.

Серед гінекологічної патології хронічні запальні захворювання органів малого таза мали 16 (45,7%) жінок I групи, 14 (40,0%) жінок II групи, 12 (34,2%) осіб III групи, та 15 (42,8%) учасниць IV групи. Рецидивні неспецифічні вагініти відповідно за групами мали 11 (31,4%), 9 (25,7%), 7 (20,1%), 9 (25,7%) жінок. Дисплазії шийки матки I та II ступеню в анамнезі та на момент дослідження відповідно за групами були у 8 (22,8%), 5 (14,3%), 9 (25,7%) та 6 (17,2%) пацієнток.

Результати ПАП-тесту всіх учасниць дослідження не показали атипових клітин. Жінки з вагінітом отримували відповідну місцеву терапію, що не впливала на результати основного дослідження.

# ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

Соматичний статус пацієнок не характеризувався наявністю високої частоти тої чи іншої патології. Так, хронічний холецистит мали 6 (17,2%) пацієнок I групи, 2 (5,7%) особи II групи, 7 (20,1%) жінок III групи, та 9 (25,7%) учасниць IV групи. Хронічний панкреатит відповідно за групами мали 2 (5,7%), 7(20,1%), 5(14,3%) та 2 (5,7%) пацієнтки. Гастрит, дискінезію жовчовивідних шляхів мали відповідно 6 (17,2%) та 10 (28,6%) пацієнок I групи, 5 (14,3%) та 9 (27,5%) жінок II групи, 4 (11,4%) та 7 (20,1%) осіб III групи, 4 (11,4%) і 8 (22,8%) учасниць IV групи ( $p < 0,05$ ).

Аналіз анамнестичних даних показав наявність високого відсотка порушень гормонального статусу у пацієнок усіх груп спостереження. Так, порушення МЦ в анамнезі й на момент дослідження мали 19 (54,2%) пацієнок I групи, 24 (68,5%) жінки II групи, 18 (51,4%) пацієнок III групи, 19 (54,2%) – IV групи ( $p < 0,05$ ). Характер порушень менструальної функції пацієнок представлений у таблиці 1.

Порушення МЦ	I група n = 35	II група n = 35	III група n = 35	IV група n = 35
Аменорея	2 (5,7%)	5 (14,3%)	4 (11,4%)	3 (8,6%)
Нерегулярні менструації	4 (11,4%)	7 (20,1%)	5 (14,3%)	8 (22,8%)
Альгодисменорея	7 (20,1%)	6 (17,2%)	5 (14,3%)	4 (11,4%)
Аномальні маткові кровотечі	6 (17,2%)	6 (17,2%)	4 (11,4%)	4 (11,4%)

Нерегулярні менструації реєструвались частіше у пацієнок II групи, які мали переважно кістозні елементи в МЗ, та IV групи – у жінок із мастодинією і без виражених органічних змін МЗ. Альгодисменорея (болісні менструації, що потребували додаткового призначення знеболювальних засобів) відносно часто діагностувалась у пацієнок I групи з органічними ознаками фіброзно-кістозної мастопатії. Частота аменореї, як і аномальних маткових кровотеч, зокрема міжменструальних кров'янистих виділень, не мали суттєвої різниці за групами.

Серед органічних гінекологічних патологій, які, зокрема, поєднувались із порушеннями МЦ, були діагностовані лейоміома, аденоміоз, ендометріоз яєчників. Лейоміоми матки невеликих розмірів мали 6 (17,2%) жінок I групи, 7 (20,1%) – II групи, 5 (14,3%) – III групи, 7 (20,1%) – IV групи. Аденоміоз (зокрема в поєднанні з лейоміомою) діагностовано відповідно за групами у 9 (25,7%), 10 (28,6%), 8 (22,8%), 12 (34,2%) жінок. Ендометріодні гетеротопії виявлені за допомогою УЗД у 4 (11,4%) та 5 (14,3%) пацієнок I і II груп відповідно.

Функція ЩЗ була порушена у багатьох обстежуваних жінок усіх груп. Патологія ЩЗ поєднувалась із різними морфологічними формами і особливостями клінічної картини мастопатії. Відомо, що гормональний статус ЩЗ є вирішальним у багатьох випадках гінекологічних патологічних станів і поєднується з клінічними проявами мастопатії. Органічні зміни ЩЗ спостерігалися у 31 (88,5%) пацієнтки I групи, у 33 (94,2%) жінок II групи, у 29 (82,4%) осіб III групи, у 34 (97%) пацієнок IV групи (абсолютна кількість випадків,  $p < 0,05$ ). Водночас часто одна пацієнтка мала поєднання гіперплазії ЩЗ та аутоімунного тиреоїдита (АІТ) або вузлового зоба та

АІТ. Отже, АІТ реєстрували переважно в I та IV групі, тобто у пацієнок із фіброзно-кістозною мастопатією та мастодинією без органічних змін.

Гіперплазія ЩЗ була характерною майже для третини пацієнок із фіброзно-кістозною мастопатією, кістами МЗ, дуктектазією та мастодинією (табл. 2). Цей факт може підтверджувати єдиний патогенетичний механізм розвитку гормональних порушень та подальшого утворення різних морфологічних форм гормонозалежних станів, зокрема захворювань МЗ. Вуловий зоб та АІТ поєднувались у 5 (14,3%) з 8 (22,8%) пацієнок I групи з цією патологією, у 3 (8,6%) із 7 (20,1%) жінок II групи, у 2 (5,7%) із 7 (20,1%) осіб III групи та у 6 (17,2%) з 9 (25,7%) пацієнок IV групи. Гіперплазія ЩЗ та АІТ поєднувались у 4 (11,4%) з 11 (31,4%) жінок I групи, 5 (14,3%) з 12 (34,2%) жінок II групи, 5 (14,3%) з 10 (28,6%) осіб III групи, та 3 (8,6%) із 9 (25,7%) пацієнок IV групи. Розподіл патології ЩЗ у пацієнок представлений в таблиці 2.

Патологія ЩЗ	I група n = 35	II група n = 35	III група n = 35	IV група n = 35
АІТ	7 (20,1%)	6 (17,1%)	5 (14,3%)	9 (25,7%)
Гіперплазія ЩЗ	11 (31,4%)	12 (34,2%)	10 (28,6%)	13 (37,1%)
Вуловий зоб	8 (22,8%)	7 (20,1%)	7 (20,1%)	9 (25,7%)
Змішаний зоб	5 (14,3%)	4 (11,4%)	4 (11,4%)	3 (8,6%)

Гормональний статус до проведення дослідження також демонстрував порушення синтезу ТТГ, зміни рівней  $T_{звільн'}$ ,  $T_{звільн}$ ,  $T_{звільн'}$  підвищення рівня АТ-ТПО (табл. 3).

Загальна тенденція результатів вказує на зниження функції ЩЗ в учасниць дослідження. Тільки у 3 (8,6%) пацієнок I групи, 2 (5,7%) осіб II групи, 1 (2,8%) жінки III групи були діагностовані ознаки гіпертиреозу: зниження ТТГ до  $0,2 \pm 0,1$  мОд/л, підвищення  $T_{звільн}$  до  $5,8 \pm 1,0$  пмоль/л і  $T_{звільн}$  до  $23,4 \pm 1,2$  пмоль/л. Частіше це були жінки з фіброзно-кістозною мастопатією та кістами МЗ, і тільки одна жінка мала переважання фіброзного компонента та дуктектазію. У IV групі подібних випадків не було.

Привертає увагу зниження рівня  $T_{звільн'}$ ,  $T_{звільн}$  у пацієнок усіх груп. Найбільше зниження концентрації  $T_{звільн}$  спостерігалось у жінок IV групи, але без вірогідної різниці в групах ( $p < 0,01$ ). Рівень  $T_{звільн}$  також був нижче або відповідав нижній межі референтної норми в учасниць усіх груп.

Відомо, що ТТГ є гормоном гіпофіза та основним регулятором функції ЩЗ, зокрема він безпосередньо впливає на синтез  $T_3$  і  $T_4$ . Трийодтиронін і тироксин беруть участь у білковому, вуглеводному обміні, метаболізмі вітамінів та мікроелементів. Без сумніву, ці метаболічні процеси впливають і на перебіг супутніх захворювань.

У багатьох пацієнок було зареєстровано підвищення рівня АТ-ТПО, що є ознакою АІТ. Середні значення АТ-ТПО в усіх групах були підвищені, а найбільше – в IV групі, з вірогідною різницею з I групою ( $p > 0,05$ ). Більш виразними ці показники були у II та IV групах, тобто у пацієнок із переважанням кістозного компонента, солітарними кістами МЗ, а також мастодинією без органічних змін МЗ. Вірогідна різниця рів-

Таблиця 3. Рівень тиреоїдних гормонів, АТ-ТПО до проведення терапії

Показники	I група n = 35	II група n = 35	III група n = 35	IV група n = 35	Референтна норма
ТТГ, мОд/л	2,7 ± 1,8 <sup>1</sup>	5,0 ± 2,3	4,9 ± 2,7	6,0 ± 1,4 <sup>1</sup>	0,4–4,0
T <sub>3</sub> вільн <sup>е</sup> , пмоль/л	2,5 ± 1,7	2,1 ± 1,1	2,0 ± 2,7	1,9 ± 0,7	2,6–5,7
T <sub>4</sub> вільн <sup>е</sup> , пмоль/л	8,0 ± 2,4	9,0 ± 1,7	8,1 ± 2,7	8,5 ± 1,9	9,0–22,0
АТ-ТПО, Од/мл	9,2 ± 3,7 <sup>1</sup>	16,2 ± 1,8	17,0 ± 3,2	22,0 ± 2,7 <sup>1</sup>	< 5,6

<sup>1</sup> Різниця показників ТТГ, АТ-ТПО між пацієнтками I та IV груп дослідження (p < 0,05).

ня АТ-ТПО спостерігалась у пацієток I та IV груп, що свідчить про те, що аутоімунні процеси ЩЗ частіше поєднуються з циклічною мастодінею і менш характерні для фіброзно-кістозної форми мастопатії.

Цікавим фактом було те, що у пацієтки II групи, яка мала солітарні кісти в МЗ, діагностувалися кісти і в ЩЗ, тобто можна припустити зв'язок між морфологічними формами цих захворювань, або їх синхронний розвиток (рис. 2). Такий факт відповідності функції ЩЗ та морфологічних особливостей МЗ може стати предметом подальших досліджень, із використанням більшого числа спостережень.



Рисунок 2. Кісти МЗ та кісти ЩЗ у пацієтки II групи: близькість морфологічної структури, переважання кістозних компонентів мастопатії

Аналізуючи ендокринологічні порушення, слід наголосити, що надмірна вага спостерігалась в жінок із мастопатією, переважно з фіброзно-кістозною формою та фіброзом і дуктєктазією (I та III групи). Так, ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> був у 14 (0,4%) жінок I групи, 6 (17,2%) осіб II групи, 16 (45,7%) пацієток III гру-

пи, та 9 (25,7%) учасниць IV групи. Ожиріння I та II ступенів спостерігалось відповідно у 11 (31,3%) та 3 (8,6%) жінок I групи, 5 (14,3%) та 1 (2,8%) особи II групи, 12 (34,2%) та 4 (11,4%) пацієток III групи, 4 (11,4%) і 5 (14,3%) – IV групи. Найбільша кількість жінок із надмірною вагою та тенденцією до набору ваги була в IV групі. У цій групі також спостерігалась більш виражена тенденція до гіпотиреозу, у разі якого, як відомо, значно знижується метаболізм. Ожиріння III ступеня серед учасниць дослідження не спостерігалось. Дефіциту маси тіла не було діагностовано в жодній з пацієток, у жінок з ознаками гіпертиреозу виявлена тенденція до зниження ІМТ.

Звичайно, гормональне дзеркало репродуктивної системи відображає і стан МЗ. Вихідний рівень стероїдних гормонів у фолікулярну, овуляторну та лютеїнову фази МЦ предствлений в таблицях 4–6.

Привертає увагу вихідний рівень гормонів на початку дослідження – спостерігалось зниження рівнів ПГ і ЛГ. Зниженими були і показники ФСГ у пацієток усіх груп дослідження, найбільше – серед жінок I групи (з фіброзно-кістозною мастопатією). Зниження концентрації ФСГ спостерігалось також в овуляторній фазі МЦ (табл. 5), що може свідчити про переважно ановуляторні цикли в учасниць дослідження.

Рівень Е був підвищеним у пацієток усіх груп дослідження, але найбільше – в IV групі з вірогідною різницею між групами. Співвідношення Е/ПГ в I групі становило 1,6; у II групі – 2,0, у III групі – 1,58, у IV – 4,5. Відомо, що у здоровому ендометрії сигнали ПГ та Е координуються в чітко регульованій динамічній взаємодії, щоб забезпечити нормальний МЦ і сприяти закріпленню ембріона. ПГ та Е діють головним чином через свої споріднені рецептори, запускаючи каскади сигнальних шляхів і впроваджуючи широкомасштабні програми експе-

Таблиця 4. Рівень гормонів у жінок до початку терапії, фолікулярна фаза МЦ

Показники	I група n = 35	II група n = 35	III група n = 35	IV група n = 35	Референтна норма
ПРЛ, мМО/л	555 ± 12,0 <sup>2</sup>	534 ± 18,0 <sup>2</sup>	598 ± 24,0 <sup>2</sup>	542 ± 22,0 <sup>2</sup>	60–600
К, нмоль/л	579 ± 22,0 <sup>2</sup>	580 ± 28,0 <sup>2</sup>	610 ± 23,0 <sup>2</sup>	595 ± 22,0 <sup>2</sup>	150–660
Е, нмоль/л	0,74 ± 0,05 <sup>1</sup>	0,76 ± 0,04 <sup>2</sup>	0,73 ± 0,01 <sup>2</sup>	0,90 ± 0,05 <sup>1,2</sup>	0,05–0,70
ПГ, нмоль/л	0,45 ± 0,15 <sup>1,2</sup>	0,38 ± 0,10 <sup>2</sup>	0,46 ± 0,10 <sup>1,2,3</sup>	0,20 ± 0,05 <sup>1,2,3</sup>	0,50–6,0
ФСГ, мМО/мл	1,9 ± 0,5 <sup>2</sup>	2,7 ± 0,8 <sup>2</sup>	2,9 ± 0,1 <sup>2</sup>	2,7 ± 0,7 <sup>2</sup>	3,0–12,0
ЛГ, мМО/мл	1,9 ± 0,7 <sup>2</sup>	1,8 ± 0,8 <sup>2</sup>	1,5 ± 0,5 <sup>2</sup>	1,0 ± 0,2 <sup>2</sup>	2,0–9,5

<sup>1</sup> статистично вірогідні відмінності між показниками в I та IV групах дослідження, p < 0,05;

<sup>2</sup> статистично вірогідні відмінності між пацієнтками обстежених підгруп у динаміці лікування – до та після 3 місяців терапії (порівняння з табл. 7), p < 0,05;

<sup>3</sup> статистично вірогідні відмінності між показниками в II та IV групах дослідження, p < 0,05.

**Таблиця 5.** Рівень гормонів у жінок до початку терапії, овуляторна фаза МЦ

Показники	I група n = 35	II група n = 35	III група n = 35	IV група n = 35	Референтна норма
ПРЛ, мМО/л	560 ± 13,0	542 ± 18,0	610 ± 20,0	558 ± 24,0	120–900
К, нмоль/л	578 ± 23,0 <sup>1,2</sup>	580 ± 25,0 <sup>1,2</sup>	608 ± 25,0 <sup>1,2</sup>	592 ± 26,0 <sup>2</sup>	150–660
Е, нмоль/л	1,90 ± 0,01	1,90 ± 0,05	1,80 ± 0,05	2,0 ± 0,02	0,34–1,80
ПГ, нмоль/л	8,8 ± 0,5 <sup>1</sup>	9,5 ± 0,5 <sup>2</sup>	10,5 ± 0,21	9,7 ± 0,3	10,0–94,0
ФСГ, мМО/мл	4,5 ± 1,5 <sup>1,2</sup>	5,5 ± 0,7 <sup>2</sup>	6,0 ± 1,5 <sup>1,2</sup>	5,2 ± 2,0 <sup>2</sup>	6,0–25,0
ЛГ, мМО/мл	8,6 ± 0,7 <sup>1,2</sup>	12,0 ± 0,5 <sup>1,2</sup>	10,5 ± 0,6 <sup>2</sup>	10,0 ± 0,5 <sup>2</sup>	10,0–45,0

<sup>1</sup> статистично вірогідні відмінності між показниками в групах дослідження,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> статистично вірогідні відмінності між пацієнтками обстежених підгруп у динаміці лікування – до та через 3 місяці терапії (порівняння з табл. 8),  $p < 0,05$ .

**Таблиця 6.** Рівень гормонів у жінок до початку терапії, лютеїнова фаза МЦ

Показники	I група n = 35	II група n = 35	III група n = 35	IV група n = 35	Референтна норма
ПРЛ, мМО/л	513 ± 14,0	538 ± 15,0	597 ± 22,0	545 ± 20,0	60–600
К, нмоль/л	579 ± 22,0 <sup>2</sup>	580 ± 28,0 <sup>2</sup>	610 ± 25,0 <sup>2</sup>	590 ± 30,0 <sup>2</sup>	150–660
Е, нмоль/л	1,15 ± 0,05	1,75 ± 0,05	1,87 ± 0,05	1,72 ± 0,05	0,10–1,10
ПГ, нмоль/л	9,0 ± 0,5	8,1 ± 0,2	6,5 ± 0,05	7,0 ± 0,5	10,0–94,0
ФСГ, мМО/мл	6,0 ± 0,3 <sup>1,2</sup>	5,2 ± 0,7 <sup>2</sup>	5,5 ± 0,72	3,4 ± 1,5 <sup>1,2</sup>	2,0–12,0
ЛГ, мМО/мл	2,6 ± 0,8 <sup>2</sup>	2,8 ± 0,5 <sup>2</sup>	3,0 ± 0,6 <sup>1,2</sup>	1,0 ± 0,5 <sup>1,2</sup>	0,5–17,0

<sup>1</sup> статистично вірогідні відмінності між показниками в групах дослідження,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> статистично вірогідні відмінності між пацієнтками обстежених підгруп у динаміці лікування – до та через 3 місяці терапії (порівняння з табл. 9),  $p < 0,05$ .

сії генів. Підвищення співвідношення Е/ПГ вважається одною з провідних ознак розвитку неопластичних процесів жіночої статеві системи, зокрема мастопатії [32–35]. Цікавим фактом є підвищення співвідношення Е/ПГ в усіх групах дослідження, а найбільше в IV групі – у пацієток із циклічною та ациклічною мастодінезією без видимих органічних змін МЗ.

Високими були також рівні К, ПРЛ – вони наближалися до верхньої межі референтних норм. Відомо, що різні форми мастопатії, як правило, супроводжуються гіперпролактинемією. Найбільші значення ПРЛ зареєстровані в I та III групах, тобто у пацієток із фіброзно-кістозною мастопатією, та у жінок із переважанням фіброзного компонента і дуктектазією.

В овуляторну фазу МЦ у жінок усіх груп спостерігалось недостатнє підвищення ФСГ та ЛГ, що може свідчити про ановуляторні цикли в учасниць дослідження. Низькі рівні ПГ, підвищені значення Е та підвищене співвідношення Е/ПГ також були характерними для овуляторної фази МЦ у жінок усіх груп. Статистично нижчими були рівні ПГ у пацієток I групи порівняно з жінками III групи. Рівні К та ПРЛ також були підвищеними, наближеними до верхньої межі норми, зі статистично незначним підвищенням ( $p < 0,01$ ).

В лютеїнову фазу МЦ спостерігалися зниження концентрації ПГ відносно референтних норм, низький рівень ЛГ, та значення Е на верхній межі норми. Найнижчим рівень ЛГ був у пацієток I групи. Вищими, але близькими до нижньої межі референтної норми, були ці показники у II групі, з вірогідною різницею  $p < 0,05$ . Також низькими були значення ЛГ в III та IV групах. Рівень ФСГ вірогідно різнився у пацієток I та IV груп (вірогідно був нижчий в IV групі).

Високими, але в межах референтних значень були і рівні К. У III групі К був найвищим, із вірогідною різницею між I та III групами, тобто у пацієток із фіброзно-кістозною мастопатією та фіброзними змінами у поєднанні з розширенням молочних протоків. Отримані дані ще раз підтверджують моделі патогенезу мастопатії, які мають схожі механізми, незалежно від морфологічної форми. Недостатність лютеїнової фази є постійним супутником мастопатії, а підвищення рівня К як гормону стресу також є однією з умов розвитку гормонального дисбалансу.

Терапія препаратом Тазалок протягом 3 місяців суттєво змінила патологічні патерни порушень гормонального фону (табл. 7–9). Результати гормональних досліджень під час фолікулярної фази МЦ продемонстрували нормалізацію рівнів Е, ПГ, ФСГ, ЛГ, ПРЛ. Тобто дія цього препарату поширюється не тільки на статеві стероїди, а й безпосередньо на гонадотропні гормони, а також на гормони стресу, зокрема К. Причому нормалізується і співвідношення гормонів, що є одним із провідних чинників ліквідації патологічного процесу, зокрема патогенезу різноманітних форм мастопатії.

Так, рівень ПРЛ зменшився у пацієток всіх груп в 1,6–2,0 рази. Особливо показовими були рівні гормонів у жінок III групи – зниження ПРЛ відбулося більш, ніж в 2,0 рази. Подібні позитивні зміни стосувались і рівня К: в I групі він знизився в 1,67 рази, в II групі – в 1,65 рази, в III групі – в 1,49 рази, в IV групі – в 1,63 рази. Найменші значення К демонстрували жінки I групи, а найбільші – пацієтки III групи. Інтерпретувати цю різницю в показниках складно, можливо, це просто випадкове їх підвищення

**Таблиця 7.** Рівень гормонів у жінок через 3 місяці терапії, фолікулярна фаза МЦ

Показники	I група n = 35	II група n = 35	III група n = 35	IV група n = 35	Референтна норма
ПРЛ, мМО/л	345 ± 15,0 <sup>2</sup>	305 ± 10,0 <sup>2</sup>	298 ± 15,0 <sup>2</sup>	376 ± 12,0 <sup>2</sup>	60–600
К, нмоль/л	345 ± 22,0 <sup>1,2</sup>	350 ± 25,0 <sup>2</sup>	410 ± 15,0 <sup>1,2</sup>	367 ± 22,0 <sup>2</sup>	150–660
Е, нмоль/л	0,60 ± 0,05	0,65 ± 0,02	0,50 ± 0,05 <sup>2</sup>	0,40 ± 0,05 <sup>2</sup>	0,05–0,70
ПГ, нмоль/л	4,70 ± 0,20 <sup>2</sup>	4,85 ± 0,2 <sup>2</sup>	4,65 ± 0,15 <sup>2</sup>	4,90 ± 0,05 <sup>2</sup>	0,50–6,0
ФСГ, мМО/мл	6,5 ± 0,7 <sup>2</sup>	5,7 ± 0,8 <sup>2</sup>	6,3 ± 0,5 <sup>2</sup>	7,0 ± 0,5 <sup>2</sup>	3,0–12,0
ЛГ, мМО/мл	3,0 ± 0,5	2,7 ± 0,8	3,7 ± 0,2	3,7 ± 0,5	2,0–9,5

<sup>1</sup> статистично вірогідні відмінності між показниками в I та III групах дослідження,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> статистично вірогідні відмінності між пацієнтками обстежених підгруп у динаміці лікування – до та через 3 місяці терапії (порівняння з табл. 4),  $p < 0,05$ .

**Таблиця 8.** Рівень гормонів у жінок через 3 місяці терапії, овуляторна фаза МЦ

Показники	I група n = 35	II група n = 35	III група n = 35	IV група n = 35	Референтна норма
ПРЛ, мМО/л	250 ± 15,0 <sup>1,2</sup>	340 ± 18,0 <sup>1,2</sup>	430 ± 21,0 <sup>1,2</sup>	390 ± 20,0 <sup>1,2</sup>	120–900
К, нмоль/л	310 ± 10,0 <sup>2</sup>	220 ± 25,0 <sup>2</sup>	345 ± 25,0 <sup>2</sup>	350 ± 20,5 <sup>2</sup>	150–660
Е, нмоль/л	1,1 ± 0,01	1,6 ± 0,03 <sup>2</sup>	0,90 ± 0,5 <sup>2</sup>	1,20 ± 0,02	0,34–1,80
ПГ, нмоль/л	10,0 ± 0,5 <sup>2</sup>	12,70 ± 0,1 <sup>2</sup>	11,65 ± 0,01 <sup>2</sup>	12,50 ± 0,02 <sup>2</sup>	10,0–94,0
ФСГ, мМО/мл	13,7 ± 0,5 <sup>2</sup>	14,5 ± 0,7 <sup>2</sup>	10,50 ± 0,1 <sup>2</sup>	0,52 ± 25,0 <sup>2</sup>	6,0–25,0
ЛГ, мМО/мл	20,5 ± 0,5 <sup>2</sup>	32,0 ± 0,9 <sup>2</sup>	28,5 ± 0,6 <sup>2</sup>	21,0 ± 0,7 <sup>2</sup>	10,0–45,0

<sup>1</sup> статистично вірогідні відмінності між показниками в групах дослідження,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> статистично вірогідні відмінності між пацієнтками обстежених підгруп у динаміці лікування – 1 та 3 місяці терапії Тазалок (порівняння з табл. 5),  $p < 0,05$ .

**Таблиця 9.** Рівень гормонів у жінок через 3 місяці терапії, лютеїнова фаза МЦ

Показники	I група n = 35	II група n = 35	III група n = 35	IV група n = 35	Референтна норма
ППЛ, мМО/л	245 ± 17,0 <sup>1,2</sup>	345 ± 15,0 <sup>2</sup>	530 ± 15,0 <sup>1,2</sup>	392 ± 24,0 <sup>1,2</sup>	60–600
К, нмоль/л	308 ± 12,0	225 ± 32,0	335 ± 35,0	360 ± 10,5	150–660
Е, нмоль/л	1,10 ± 0,01	0,9 ± 0,03	0,8 ± 0,05	1,05 ± 0,02	0,10–1,10
ПГ, нмоль/л	20,0 ± 0,10 <sup>1,2</sup>	25,0 ± 0,10 <sup>1,2</sup>	19,5 ± 0,5 <sup>1,2</sup>	10 ± 0,02 <sup>1,2</sup>	10,0–94,0
ФСГ, мМО/мл	10,5 ± 0,5 <sup>2</sup>	9,2 ± 0,5 <sup>2</sup>	8,0 ± 0,1 <sup>2</sup>	10,0 ± 0,7 <sup>2</sup>	2,0–12,0
ЛГ, мМО/мл	15,5 ± 0,7 <sup>2</sup>	12,0 ± 0,9 <sup>2</sup>	10,5 ± 0,6 <sup>2</sup>	11,0 ± 0,5 <sup>2</sup>	0,5–17,0

<sup>1</sup> статистично вірогідні відмінності між показниками в I, III та IV групах дослідження,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> статистично вірогідні відмінності між пацієнтками обстежених підгруп у динаміці лікування – до початку лікування та через 3 місяці терапії Тазалок (порівняння з табл. 6),  $p < 0,05$ .

в даній групі дослідження, а можливо, існує зв'язок між морфологічною формою мастопатії, та рівнем К. Дослідження з цього приводу (відповідність форм ДЗМЗ та рівня К) можуть бути продовжені.

Співвідношення Е/ПГ у пацієток було менше одиниці (I група – 0,12; II група – 0,13; III група – 0,10; IV група – 0,08), що свідчить про ліквідацію патогенетичної ланки мастопатії. Спостерігалось зростання рівнів ФСГ та ЛГ до референтних норм, усі показники мали вірогідну різницю з даними до початку терапії ( $p < 0,05$ ).

Загальні рівні Е в групах значно знизились, що свідчить про значну антиестрогенну дію препарату Тазалок. Крім того, навіть у фолікулярну фазу МЦ ми констатували підвищення рівнів ПГ та ЛГ.

Гормональні показники в овуляторну фазу МЦ у жінок завдяки дії препарату Тазалок також відповідали стандартам лабораторної діагностики. Спостерігалось підвищення концентрації ФСГ, ЛГ, значне зниження рівнів К, ПРЛ. Гормональний фон відповідав овуляторному МЦ з повноцінною овуляцією. Статистично вірогідною і дуже показовою є динаміка зміни рівня стероїдних гормонів та гонадотропних гормонів порівняно з даними до початку лікування. Цей факт науково підтверджує ефективність дії препарату Тазалок на всі ланки патогенезу дисгормональних станів, зокрема різних морфологічних форм ДЗМЗ.

Показники ПРЛ в овуляторну фазу МЦ відрізнялись у групах дослідження, але в усіх групах простежувалась чітка динаміка зниження його рівня. Найменший рівень був у жінок



I групи, найбільший – у жінок IV групи, в II та III групах значення ПРЛ були приблизно однаковими.

У лютеїнову фазу МЦ відбувалося підвищення рівнів ЛГ, ПГ, значне зниження Е, ПРЛ, К. Тазалок показав ефективну антиестрогенну й антипролактинемічну дію. На тлі його прийому відбулось підвищення рівнів ПГ, ЛГ, ФСГ. Отже, виражена гормон-нормалізувальна дія Тазалок та його антиестрогенні ефекти дозволяють використовувати цей препарат як монотерапію дисгормональних станів. Надзвичайно ефективна така терапія у випадках ДЗМЗ.

Про нормалізацію гормонального статусу свідчить також регуляція МЦ у жінок, які упродовж трьох місяців приймали Тазалок по 45 крапель двічі на день як монотерапію. У підсумку в пацієнок усіх чотирьох груп нормалізувався характер МЦ – зменшилась кількість жінок з альгодисменореєю після 3-місячного курсу лікування: одна (2,8%) жінка в I групі (7 (20,1%) на початку дослідження); дві (5,7%) – у II групі (6 (17,2%) на початку дослідження); одна (2,8%) – у III групі (5 (14,3%) на початку дослідження); дві (5,7%) – у IV групі (4 (11,4%) на початку дослідження). Після завершення терапії також зменшився обсяг менструальної крововтрати: 2 (5,7%) жінки I групи (6 (17,2%) до лікування), 3 (8,6%) жінки II групи (6 (17,2%) до лікування), 2 (5,7%) в III групі (4 (11,4%) до лікування), 2 (5,7%) у IV групі (4 (11,4%) до лікування). Менструації нормалізувались за тривалістю та інтенсивністю крововтрати та набули більш регулярного характеру.

Також спостерігалася позитивна динаміка гормонального статусу ЩЗ. Так, ТТГ мав тенденцію до набуття середніх значень референтної норми,  $T_{3\text{ вільн}}$  мав тенденцію до зростання, помірно збільшились рівні  $T_{4\text{ вільн}}$  (табл. 10).

У пацієнок із підвищеним рівнем АТ-ТПО також спостерігалась тенденція до зниження антитіл, але без вірогідної різниці значень до початку лікування та через 3 місяці терапії.

Нормалізація показників ЩЗ пов'язана зі взаємним впливом гормонів гіпофіза, реакції гіпоталамуса та, безумовно, кори головного мозку. Стресорний вплив на дані системи регулює виділення ПРЛ і ТТГ, тиреоїберін стимулює викид не тільки ТТГ, а й ПРЛ, тому при зниженій функції тиреоїдної системи відбувається підвищення рівня не тільки ТТГ, а й ПРЛ. Крім того, відомо про структурну подібність ЛГ, ФСГ, хоріонічного гонадотропіну і тиреотропних гормонів. Також тиреоїдні гормони стимулюють вироблення глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, і під час гіпотиреозу або гіпертиреозу змінюється активність статевих гормонів, що проявляється відповідною клінічною картиною – порушенням МЦ, або ДЗМЗ [35, 36].

Дуже показовою є динаміка зниження болю в МЗ на фоні застосування препарату Тазалок. Контроль динаміки болю проводився через 1 і 3 місяці лікування. Через місяць терапії в жодної пацієнтки серед усіх груп не спостерігалось нестерпного болю. Сильний біль мав динаміку до зменшення: 7 балів зазначали 2 (5,7%) пацієнтки I групи, 1 (2,8%) жінка II групи, у III та IV групах жодного випадку не було. Також не було інтенсивності сильного болю на рівні 8 та 9 балів.

Помірний біль напередодні менструації зазначали: на рівні 4 балів 1 (2,8%) пацієнтка I групи, 3 (8,6%) пацієнтки II групи (в III та IV групах рівень болю 4 бали не спостерігався), на рівні 3 балів – 2 (5,7%) пацієнтки III групи, 1 (2,9%) пацієнтка IV групи.

За кольоровою шкалою не обирався червоний як найбільш яскравий колір, а забарвлення аналогів болю змінилось у бік жовтого та зеленого (слабкий тип болю та його відсутність), із невеликою часткою помаранчового (середня інтенсивність болю).

Через місяць терапії слабкий біль у МЗ зазначали 2 (5,7%) пацієнтки I групи, 2 (5,7%) жінки II групи, 3 (8,6%) особи III групи, та 1 (2,8%) пацієнтка IV групи.

Необхідно наголосити, що больовий синдром зменшувався вже на першому тижні застосування препарату Тазалок. Даний ефект реалізується завдяки унікальному складу препарату, який має протинабрякову, резорбтивну, анксиолітичну дію, а також нормалізує рівні гормонів, що сприяють мастодинії – ПРЛ і Е.

Відсутність болю після місяця прийому Тазалок зазначали 25 (71,4%) жінок I групи, 20 (57,1%) осіб II групи, 30 (85,7%) пацієнок III групи, 33 (94,2%) жінки IV групи.

Протягом другого місяця терапії кількість пацієнок без больового синдрому в I групі збільшилась до 30 (85,7%) жінок, у II групі – до 29 (82,9%). Тенденція швидкого зникнення мастодинії в групах III та IV свідчить про переважно функціональний характер порушень у жінок цих груп.

На третьому місяці терапії вираженість болю продовжувала зменшуватися (табл. 11).

На тлі більш тривалого прийому препарату Тазалок відбувалась нормалізація гормонального рівня не тільки стероїдних гормонів, але й гормонів ЩЗ. Дуже важливо, що Тазалок сприяє зниженню рівня К, тим самим перериваючи декілька ланок патогенезу органічних і функціональних патологічних станів МЗ. Унікальним є той факт, що Тазалок має потрійний механізм дії зниження концентрації ПРЛ:

- блокуючи естрогенові рецептори в яєчниках, підвищує рівень ФСГ в крові, що водночас зменшує синтез ПРЛ;

Таблиця 10. Динаміка змін гормонального статусу ЩЗ в результаті лікування\*

Показники	I група		II група		III група		IV група	
	До лікування	Після терапії	До лікування	Після терапії	До лікування	Після терапії	До лікування	Після терапії
ТТГ, мОд/л	2,7 ± 1,8	2,9 ± 1,9	5,0 ± 2,3	4,0 ± 0,9	4,9 ± 2,7	4,1 ± 1,9	6,0 ± 1,4	5,0 ± 1,2
$T_{3\text{ вільн}}$ пмоль/л	2,8 ± 1,7	2,9 ± 0,9	2,1 ± 1,1	2,4 ± 1,5	2,0 ± 2,7	2,9 ± 1,1	1,9 ± 0,7	2,1 ± 0,2
$T_{4\text{ вільн}}$ пмоль/л	9,0 ± 2,4	10,5 ± 1,5	10,0 ± 1,7	11,0 ± 0,5	8,1 ± 2,7	10,1 ± 1,6	8,5 ± 1,9	10,5 ± 0,9

\*  $p < 0,05$ .

Таблиця 11. Динаміка болю за ВАШ у жінок до та через 3 місяці терапії, абс. ч. (%)

Інтенсивність болю	I група		II група		III група		IV група	
	До лікування	Після 3 міс терапії	До лікування	Після 3 міс терапії	До лікування	Після 3 міс терапії	До лікування	Після 3 міс терапії
Нестерпний								
10 балів	1 (2,8%)	–	–	–	–	–	2 (5,7%)	–
Сильний								
9 балів	2 (5,7%)	–	1 (2,8%)	–	1 (2,8%)	–	2 (5,7%)	–
8 балів	3 (8,6%)	–	2 (5,7%)	–	2 (5,7%)	–	2 (5,7%)	–
7 балів	4 (11,4%)	–	3 (8,6%)	–	3 (8,6%)	–	4 (11,4%)	–
Помірний								
5 балів	3 (8,6%)	–	4 (11,4%)	–	4 (11,4%)	–	5 (14,3%)	–
4 бали	4 (11,4%)	–	6 (17,2%)	–	4 (11,4%)	–	6 (17,2%)	–
3 бали	7 (20,1%)	–	5 (14,3%)	–	6 (17,2%)	–	4 (11,4%)	–
Слабкий								
2 бали	6 (17,2%)	1 (2,8%)	9 (25,7%)	1 (2,8%)	10 (28,6%)	–	6 (17,2%)	–
1 бал	4 (11,4%)	1 (2,8%)	5 (14,3%)	2 (5,7%)	5 (14,3%)	–	4 (11,4%)	1 (2,8%)
Відсутній								
0 балів	1 (2,8%)	33 (94,4%)	–	32 (91,5%)	–	35 (100%)	–	34 (97,2%)

- проявляючи заспокійливу та анксиолітичну дію, знижує рівень К, що за принципом зворотнього зв'язку підвищує рівень дофаміну, і також знижує рівень ПРЛ;
- активізуючи роботу ЩЗ, обумовлює нормалізацію рівнів ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, що водночас знижує синтез ПРЛ.

УЗД також підтвердило позитивну динаміку змін після лікування. Ехографічна структура МЗ помітно покращувалась: відбувалась редукція патологічної васкуляризації (рис. 3), зниження ехоцильності елементів, нормалізація структури МЗ, зменшення діаметра протоків (рис. 4). У динаміці прийому препарату Тазалок зменшувались у діаметрі кістозні елементи – до 2–4 мм (рис. 5). У ЩЗ також спостерігалися позитивні зміни: зменшення патологічної васкуляризації та діаметра кістозних елементів, нормалізація ехографічної картини. Вірогідно, механізм впливу препарату Тазалок на стан ЩЗ реалізується шляхом дії на гормони гіпофіза та стероїдні гормони – відбувається як прямиий, так і опосередкований рівнем статевих стероїдних гормонів зв'язок. Тазалок має виразну антиестрогенну дію і сприяє підвищенню концентрації ПГ та ЛГ. Усі фази МЦ відповідали стандартам за рівнем гормонів, тривалістю та характером менструацій. Завдяки цим властивостям Тазалок продемонстрував високу ефективність в терапії ДЗМЗ.

## ВИСНОВКИ

1. Провідним чинником патогенезу ДЗМЗ є загальні дисгормональні порушення за участі ЩЗ як невіддільної ланки патогенезу. Препаратом вибору для лікування ДЗМЗ є Тазалок завдяки його комплексній дії та впливу на функцію ЩЗ. У результаті приймання цього препарату відбувається нормалізація тривалості МЦ, характеру менструальних виділень, спостерігається позитивна динаміка стану ЩЗ (за резуль-

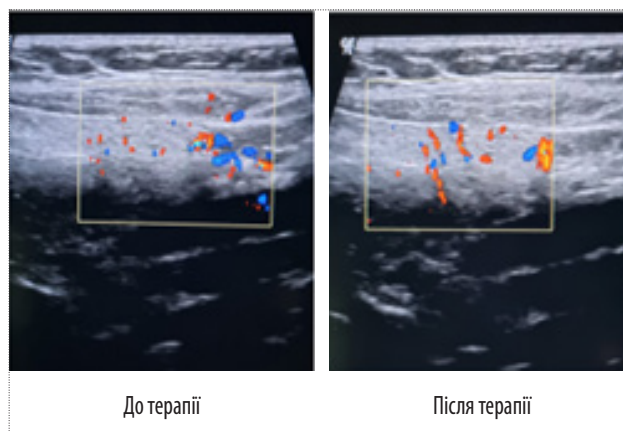


Рисунок 3. УЗД в режимі кольорового доплерівського картування до та після 3 місяців терапії в пацієнтки II групи: редукція патологічної васкуляризації тканини МЗ

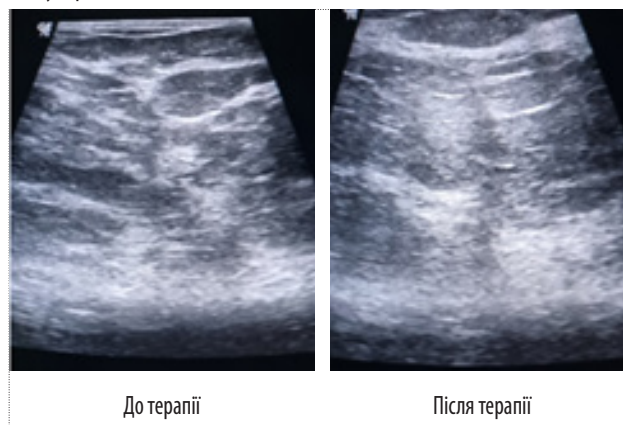
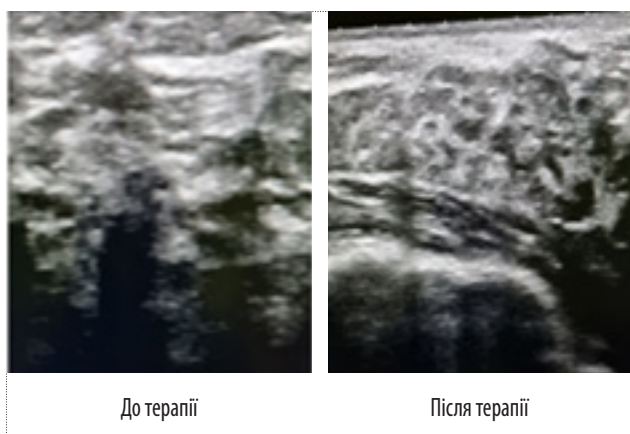


Рисунок 4. Ехографічна картина МЗ до та після 3 місяців терапії в пацієнтки III групи: нормалізація структури МЗ, зменшення діаметра протоків



**Рисунок 5.** Позитивна ехографічна динаміка в пацієнтки І групи: до терапії – фіброзно-кістозна мастопатія, після 3 місяців терапії – зменшення діаметра кістозних компонентів

татами гормонального дослідження, УЗД та аналізу скаргі), суттєве зниження ступеня больового синдрому МЗ за різних форм ДЗМЗ.

2. Фітоселективний комплексний препарат Тазалок впливає на всі ланки патогенезу ДЗМЗ, оскільки має антиестрогенну, резорбтивну, протинабрякову, протипухлинну та анкіолітичну дію компонентів. Зменшення співвідношення E/

ПГ в групах дослідження через 3 місяці лікування (з 1,6–4,5 до 0,12–0,08) свідчить про ліквідацію гіперестрогенії як од- ного з основних факторів розвитку ДЗМЗ.

3. Рівень ПРЛ в групах дослідження зменшився від 1,6 до 2,0 раз порівняно з показниками до початку терапії препаратом Тазалок. Діагностовано статистично вірогідний ріст ФСГ, ЛГ, ПГ, ліквідацію недостатності лютеїнової фази МЦ та відновлення рівня гормонів, достатнього для адекватного фолікулогенезу та овуляції.

4. Монотерапія препаратом Тазалок є патогенетично обґрунтованим та високоефективним методом лікування ДЗМЗ, яка обумовлює не тільки функціональні, але й органічні зміни органів-мішеней, позитивну динаміку больового синдрому та ехографічної картини захворювання.

5. Ефективним можна вважати курс препарату Тазалок тривалістю 3 місяці, без перерви, щоденно, по 45 крапель 2 рази на день. З огляду на гормоностабілізуючу дію препарату, можна рекомендувати його пролонгований прийом – до 6 місяців і більше. Ефекти препарату при довготривалому прийомі можуть бути предметом подальших досліджень.

### Конфлікт інтересів

Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Вдовиченко ЮП, Гладенко СЄ. Порушення менструальної функції у жінок із дифузною дисплазією грудних залоз. *Здоров'я жінки*. 2019. 3(139):51–86.
- Vdovichenko YP, Gladenko SE. Disorders of menstrual function in women with diffuse dysplasia of the mammary glands. *Women's health*. 2019. 3(139):51–86.
- Mammen JSR, Cappola AR. Autoimmune Thyroid Disease in Women. *JAMA*. 2021 Jun 15;325(23):2392–3. DOI: 10.1001/jama.2020.22196.
- Salamat F, Niakan B, Keshkar A, et al. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta Analyses. *Iran J Med Sci*. 2018 Jul;43 (4):355–64.
- Han M, Wang Y, Jin Y, et al. Benign thyroid disease and the risk of breast cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 12;13:984593. DOI: 10.3389/fendo.2022.984593.
- Accurso A, Della Corte G.A., Rocco N., et al. Unusual breast lesion mimicking cancer: diabetic mastopathy. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 1:S79–82. DOI: 10.1016/j.ijso.2014.05.048.
- Guzik P, Geça T, Topolewski P, et al. Diabetic Mastopathy. Review of Diagnostic Methods and Therapeutic Options. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 31;19(1):448. DOI: 10.3390/ijerph19010448
- Miura K, Teruya C, Hatsuko N, Ogura H. Autoantibody with Cross-Reactivity between Insulin and Ductal Cells May Cause Diabetic Mastopathy: A Case Study. *Case Rep Med*. 2012;2012: 569040. DOI: 10.1155/2012/569040.
- Chen XX, Shao SJ, Wan H. Diabetic mastopathy in an elderly woman misdiagnosed as breast cancer: A case report and review of the literature. *World J. Clin. Cases*. 2021 May 16;9(14):3458–65. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i14.3458
- Naeem M, Zulfiqar M, Ballard DH, et al. «The unusual suspects»–Mammographic, sonographic, and histopathologic appearance of atypical breast masses. *Clin Imaging*. 2020 Oct; 66:111–20. DOI: 10.1016/j.clinimaging.2020.04.039.
- Boif EL, Sprague BL, Carr FE. A Linkage Between Thyroid and Breast Cancer: A Common Etiology? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(4):643–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0877.
- Lu M, Liu H, Zheng B, et al. Links between Breast and Thyroid Cancer: Hormones, Genetic Susceptibility and Medical Intervention. *Cancers* 2022, 14(20), 5117. DOI: 10.3390/cancers14205117
- Søgaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Sorensen HT. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: A nationwide cohort study. *Europ J of Endocr*. 2016; 174(4):409–14. DOI: 10.1530/EJE-15-0989
- Bach L, Kostev K, Schiffmann L, Kalder M. Association between thyroid gland diseases and breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(1):207–13. DOI: 10.1007/s10549-020-05675-6.
- Dong L, Lu J, Zhao B, et al. Review of the possible association between thyroid and breast carcinoma. *World J Surg Oncol* (2018) 16(1):1–7. DOI: 10.1186/s12957-018-1436-0
- Landucci E, Laurino A, Cinci L, et al. Thyroid Hormone, Thyroid Hormone Metabolites and Mast Cells: A Less Explored Issue. *Front Cell Neurosci*. 2019 Mar 29;13:79. DOI: 10.3389/fncel.2019.00079.
- Дубенко ОД. Стан щитоподібної та молочних залоз у жінок із вторинною неплідністю та ранніми репродуктивними втратами в анамнезі. *Ендокринна гінекологія*. 2015. 1(65):109–15
- Dubenko OD. The state of the thyroid and mammary glands in women with secondary infertility and early reproductive losses in the anamnesis *Endocrine Gynecology* 2015.1(65):109–15
- Marinov B, Andreeva A, Pandurska A. Mastodynia. Premenstrual syndrome. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2014;53(6):36–40.
- Grullon S, Bechmann S. Mastodynia. [Internet] National center of Biotechnology information. Start Pearls. 2023. June 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559249/>
- Паньків ВІ. Вплив дисфункції щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки. Сучасні можливості фітотерапії Репродуктивна ендокринологія. 2016.1(27):52–7. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.52-57>
- Pankiv VI. The influence of thyroid disorders upon the female reproductive function. Modern possibilities of phytotherapy. *Reproductive endocrinology* 2016.1(27):52–7. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.52-57>
- Тазалок – інструкція, застосування, аналоги препарату. [Інтернет]. Доступно: <https://medicines.unian.ua/pharm/t/12137-tazalok-instrukciya-primenenie-analogi-preparata-tazalok-instructions-application-analogues-of-the-drug>. [Internet]. Available from: <https://medicines.unian.ua/pharm/t/12137-tazalok-instrukciya-primenenie-analogi-preparata>
- Katanić J, Pferschy-Wenzig EM, et al. Phytochemical analysis and anti-inflammatory effects of *Filipendula vulgaris* Moench extracts. *Food Chem Toxicol*. 2018 Dec;122:151–62. DOI: 10.1016/j.fct.2018.10.001. Epub 2018 Oct 3.
- Farzaei MH, Abbasabadi Z, Ardekani MR, et al. Parsley: a review of ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities. *J Tradit Chin Med*. 2013. Dec;33(6):815–26. DOI: 10.1016/s0254-6272(14)60018-2.

23. Punoševac M, Radović Selgrad J, Leković A, Kundaković T. A review of botanical characteristics, chemical composition, pharmacological activity and use of parsley. 2021. *Arhiv za farmaciju*. 71(3):177–196. DOI: 10.5937/arhfarm71-30800
24. Kooti W, Daraei N. A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens* L.). *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017 Oct;22(4): 1029–1034. DOI: 10.1177/2156587217171415
25. Li P, Jia J, Zhang D, et al. In vitro and in vivo antioxidant activities of a flavonoid isolated from celery (*Apium graveolens* L. var. dulce). [Internet]. *Food Funct*. 2014;5:50–60. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/318430337>
26. Гарна СВ, Владимірова ІМ, Бурд НБ, та ін. Сучасна фітотерапія: навчальний посібник. – Харків: Друкарня Мадрид; 2016. 580 с.
- Garna SV, Vladimirova IM, Burd NB, et al, editors. *Modern phytotherapy: teaching. manual*. Kharkiv: Madrid Printing House; 2016. 580 p.
27. Підмаренник: лікувальні властивості і протипоказання. [Інтернет]. 2017. Доступно: <https://floralmaster.v.ua/pidmarennik-likuvalni-vlastivosti-i.html>
- Podmarennik: medicinal properties and contraindications. [Internet]. 2017. Available from: <https://floralmaster.v.ua/pidmarennik-likuvalni-vlastivosti-i.html>
28. Kuang W, Zhang X, Lan Z. Flavonoids extracted from *Linaria vulgaris* protect against hyperlipidemia and hepatic steatosis induced by western-type diet in mice. *Arch Pharm Res*. 2018 Dec;41(12):1190–8. DOI: 10.1007/s12272-017-0941-y.
29. Cheriet T, Mancini I, Seghiri R, et al. Chemical constituents and biological activities of the genus *Linaria* (Scrophulariaceae). *Nat Prod Res*. 2015; 29(17):1589–613. DOI: 10.1080/14786419.2014.999243.
30. *Drugs and Lactation Database (LactMed®)* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; Calenda. 2021. Oct 18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501857/>
31. Carruters HR, Morris J, Tarrier N, Whorwell PJ. The Manchester Color Wheel: Development of a novel way of identifying color choice and its validation in healthy, anxious and depressed individuals. *BMC Medical Reseach Metodology*. 2010.10(1):12 DOI: 10.1186/1471-2288-10-12
32. Malherbe K, Khan M, Fatima S. Fibrocystic Breast Disease. 2023 Aug 8. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551609/>
33. Marquart RM, Kim TH, Shin JH, Jeong J-W. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int.J.Mol.Sci*. 2019 Aug; 20(15): 3822. DOI: 10.3390/ijms20153822
34. Munoz J, Wheeler J, Kurzrock R. Expression of estrogen and progesterone receptors across human malignancies: new therapeutic opportunities. *Cancer Metastasis Rev*. 2015. Dec;34(4):547–61. DOI: 10.1007/s10555-014-9543-z.
35. Seoan LM, Tovar S, Diegues C. Physiology of the Hypothalamus Pituitary Unit. *Hypothalamic-Pituitary Diseases. Endocrinology (ENDOCR)*. 2017. P. 1–33.
36. Shahid M A, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. [Internet]. *StatPearls*. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/> □

#### ВПЛИВ НА ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ МАСТОПАТІЇ: ПОГЛЯД НА КОРЕКЦІЮ ПАТОЛОГІЧНОГО КАСКАДУ

**В.В. Бобрицька**, к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, м. Харків  
**В.С. Страховецький**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, м. Харків

**О.В. Головіна**, к. мед. н., асистент кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, м. Харків  
**Т.О. Козуб**, к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, м. Харків

**Обґрунтування.** Дисгормональні захворювання молочних залоз (ДЗМЗ) є дзеркалом гінекологічних проблем та патологічних станів щитоподібної залози (ЩЗ). Препаратом для лікування ДЗМЗ різних клініко-морфологічних форм було обрано рослинний негормональний препарат Тазалок, що виявляє гормонорегулювальну, антиестрогенну, антипроліферативну, протизапальну, седативну та загальнозміцнювальну дію.

**Мета дослідження:** вивчити можливості оптимізації лікування ДЗМЗ та оцінити ефективність впливу фітоселективної терапії препаратом Тазалок на різні ланки патогенезу мастопатії, з урахуванням ролі ЩЗ в патогенезі ДЗМЗ.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 140 пацієнок репродуктивного віку з ДЗМЗ, яких було розділено на 4 групи залежно від морфологічних форм ДЗМЗ, по 35 жінок у кожній: I група – фіброзно-кістозна мастопатія; II група – переважання кістозного компонента, солітарні кісти молочних залоз (МЗ); III група – переважання фіброзного компонента, з розширенням молочних протоків; IV група – мастодія без органічних змін МЗ. Пацієнтки отримували Тазалок по 45 крапель двічі на день протягом 3 місяців. До та після лікування визначався рівень статевих стероїдів та гормонів ЩЗ, виконувалися УЗД МЗ і ЩЗ, оцінювалася динаміка больового синдрому за кольоровою аналоговою шкалою.

**Результати.** Констатовано зниження рівня естрадіолу до референтних норм, ріст фолікулостимулювального і лютеїнізувального гормонів, прогестерону, ліквідацію недостатності лютеїнової фази циклу та відновлення овуляції. Співвідношення естрадіол/прогестерон у групах дослідження до початку терапії становило 1,6–4,5, після лікування – 0,12–0,08, що свідчить про зникнення гіперестрогенії як одного з основних чинників розвитку ДЗМЗ. Рівень пролактину зменшився в групах дослідження від 1,6 до 2,0 раз порівняно з показниками до початку терапії. Покращились показники функції ЩЗ, зменшилися морфологічні ознаки патологічних змін ДЗМЗ та ЩЗ, нормалізувався рівень гормонів.

**Висновки.** Монотерапія препаратом Тазалок є високоефективним методом лікування ДЗМЗ, що має наслідком не тільки функціональні, а й органічні зміни МЗ, ЩЗ, зменшення больового синдрому та ехографічних ознак захворювання.

**Ключові слова:** дисгормональні захворювання молочних залоз, щитоподібна залоза, молочна залоза, лікування, Тазалок.

#### IMPACT ON THE LINKS OF THE MASTOPATHY PATHOGENESIS: A VIEW ON THE PATHOLOGICAL CASCADE CORRECTION

**V.V. Bobritska**, MD, associate professor, Obstetrics, Gynecology, Oncogynecology and Endoscopy Department, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv

**V.S. Strakhovetsky**, MD, professor, head of the Obstetrics, Gynecology, Oncogynecology and Endoscopy Department, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv

**O.V. Golovina**, MD, assistant, Obstetrics, Gynecology, Oncogynecology and Endoscopy Department, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv

**T.O. Kozub**, MD, associate professor, Obstetrics, Gynecology, Oncogynecology and Endoscopy Department, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv

**Background.** Dysgормонаl diseases of the breast (DDB) are a mirror of gynecological problems and pathological conditions of the thyroid gland (TG). The herbal non-hormonal drug Tazalok, which has hormone-regulating, anti-estrogenic, anti-proliferative, anti-inflammatory, sedative and tonic effects, was chosen as a drug for the treatment of various clinical and morphological forms of DDB.

**Objectives of the study:** to investigate the possibilities of optimizing the DDB treatment and to evaluate the effectiveness of phytoselective therapy with Tazalok on various pathogenic links of mastopathy, taking into account the role of the TG in the pathogenesis of DDB.

**Materials and methods.** The study included 140 women of reproductive age with DDB, who were divided into 4 groups depending on the morphological forms of DDB, 35 women in each: I group – fibrocystic mastopathy; group II – the predominance of the cystic component, solitary cysts of the breast; III group – predominance of the fibrous component, with expansion of the milk ducts; group IV – mastodynia without organic changes in the breast. Patients received Tazalok 45 drops twice a day for 3 months. The level of sex steroids and thyroid hormones was determined before and after treatment, an ultrasound of the breast and TG was performed, and the dynamics of the pain syndrome were evaluated using a color analog scale.

**Results.** A decrease in the level of estradiol to reference norms, an increase in follicle-stimulating and luteinizing hormones, progesterone, elimination of insufficiency of the luteal phase and restoration of ovulation were noted. The ratio of estradiol/progesterone in the study groups before the start of therapy was 1.6–4.5, after treatment it was 0.12–0.08, which indicates the disappearance of hyperestrogeny, as one of the main factors of DDB. The level of prolactin decreased from 1.6 to 2.0 times compare to the indicators before therapy. Thyroid function indicators improved, morphological signs of pathological changes in the TG and breast decreased, and the level of hormones normalized.

**Conclusions.** Monotherapy with Tazalok is a highly effective method of treating DDB, which results in functional and organic changes in the breast, TG, reduction of pain syndrome and echographic signs of the disease.

**Keywords:** dysgормонаl diseases of breast, thyroid gland, mammary gland, treatment, Tazalok.