

Динамика ангиогенеза при узловой форме доброкачественной дисплазии молочной железы на фоне терапии алкалоидами, флавоноидами и гликозидами

Л.В. Покуль^{✉1,2}, Н.А. Чугунова¹, М.Г. Лебедева², И.М. Сорокинский¹, А.П. Урюпина¹,
Е.А. Соловьева¹, А.М. Уткина¹

¹ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр» ФМБА России, Новороссийск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Образование новых кровеносных сосудов называется ангиогенезом. По мере роста опухоли потребности патологических клеток в кислороде и питательных веществах непрерывно возрастают, происходит образование новых кровеносных сосудов. Данные процессы нарушаются под действием лекарств – ингибиторов ангиогенеза. В этой связи представляет выраженный практический интерес исследование путей расширения возможностей ингибиторов ангиогенеза – алкалоидов, флавоноидов и гликозидов.

Цель. Обосновать расширение возможностей клинического применения алкалоидов, флавоноидов и гликозидов (болиголова пятнистого, гидрастиса канадского, туи западной), входящих в состав комплексного лекарственного средства Мастопол®, с учетом полученных данных ангиогенного баланса при узловой форме доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие на основе добровольного информированного согласия 69 человек, разделенные на 2 группы: в 1-ю группу включены 27 пациентов, прооперированных с узловой формой ДДМЖ, которым на дооперационном этапе проводилась антипролиферативная терапия препаратом Мастопол® в течение 12 нед. Во 2-ю, группу сравнения (n=42), вошли также прооперированные пациенты с узловой формой ДДМЖ, но без лекарственного дооперационного сопровождения растительным препаратом Мастопол®. Изучались показатели ангиогенеза (VEGF-A – Vascular endothelial growth factor и pVEGF-1), иммуногистохимический маркер CD34 (кластер дифференцировки – Cluster of differentiation, Cluster designation – CD).

Результаты. Обнаружено достоверно более частая ($p<0,001$) визуализация CD34 на сосудах среднего и мелкого калибра в группе сравнения, т.е. у больных, которым не проводилась предоперационная терапия алкалоидами, флавоноидами и гликозидами (Мастопол®), тогда как кровоснабжение узловых образований средними и мелкими сосудами в группе пациентов 1-й группы было снижено в 1,4 и 1,8 раза соответственно. Анализ экспрессии VEGF показывает повышение ангиогенных промотеров VEGF-A и pVEGF-1 в сыворотке крови до начала лечения биологически активными растительными компонентами фитопрепарата Мастопол® в обеих группах. Статистически значимые различия в показателях сосудистых маркеров отсутствуют. Однако после терапии Мастополем в 1-й группе отмечено статистически достоверное снижение VEGF-A и pVEGF-1 ($p<0,001$). Важной особенностью явилось наличие прямой корреляционной зависимости умеренной силы ($r_s=0,49$) экспрессии CD34 от экспрессии VEGF-A в 1-й группе и $r_s=0,41$ во 2-й группе, что свидетельствовало о непосредственной взаимосвязи ангиогенеза и проангиогенных факторов.

Заключение. Наряду с доказанными антипролиферативным, противовоспалительным, цитокиностабилзирующим, противоболевым, противоотечным свойствами Мастопола® в проведенном исследовании определено и антиангиогенное влияние растительных компонентов препарата. Принимая во внимание факт снижения активности роста сосудов в фиброаденомах на фоне приема Мастопола, возможно расширить показания к применению данного препарата в процессе предоперационной подготовки пациентов с узловыми формами ДДМЖ. Специфический иммунологический тест с оценкой VEGF может быть предложен как скрининговый неинвазивный метод оценки эффективности консервативного лечения в широкой клинической практике.

Ключевые слова: ангиогенез, Мастопол, доброкачественная дисплазия молочной железы

Для цитирования: Покуль Л.В., Чугунова Н.А., Лебедева М.Г., Сорокинский И.М., Урюпина А.П., Соловьева Е.А., Уткина А.М. Динамика ангиогенеза при узловой форме доброкачественной дисплазии молочной железы на фоне терапии алкалоидами, флавоноидами и гликозидами. Гинекология. 2022;24(4):306–310. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201793

Введение

Образование новых кровеносных сосудов (ангиогенез) в здоровом организме возможно встретить только в процессе репарации раневой поверхности, коллатерализации при ишемии и в фолликулярную фазу менструального цикла [1, 2]. При этом

аномальный ангиогенез диагностируется при ряде хронических заболеваний (сахарный диабет, ревматоидный артрит, псориаз, другие заболевания соединительной ткани, опухоли) и характеризуется формированием слепо заканчивающихся сосудов с повышенной проницаемостью и дезорганизацией

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Покуль Лилиана Викторовна – д-р мед. наук, зам. дир. по науке ФГБУЗ НКЦ, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: Liliانا_v_p@mail.ru

Чугунова Нина Александровна – дир. ФГБУЗ НКЦ

Лебедева Марина Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН

Сорокинский Иван Михайлович – зам. дир. по лечебной части ФГБУЗ НКЦ

Урюпина Анна Петровна – врач-ординатор гинекологического отделения ФГБУЗ НКЦ

Соловьева Елена Анатольевна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отделением ФГБУЗ НКЦ

Уткина Анна Михайловна – врач-ординатор гинекологического отделения ФГБУЗ НКЦ

[✉]Liliana V. Pokul' – D. Sci. (Med.), Novorossiisk Clinical Center, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: Liliانا_v_p@mail.ru

Nina A. Chugunova – Director, Novorossiisk Clinical Center

Marina G. Lebedeva – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University)

Ivan M. Sorokivskii – Deputy Director, Novorossiisk Clinical Center

Anna P. Uriupina – Medical Resident, Novorossiisk Clinical Center

Elena A. Solov'eva – Cand. Sci. (Med.), Novorossiisk Clinical Center

Anna M. Utkina – Medical Resident, Novorossiisk Clinical Center

Change of angiogenesis in the nodular form of benign mammary dysplasia during treatment with alkaloids, flavonoids and glycosides

Liliana V. Pokul^{1,2}, Nina A. Chugunova¹, Marina G. Lebedeva², Ivan M. Sorokivskii¹, Anna P. Uriupina¹, Elena A. Solov'eva¹, Anna M. Utkina¹

¹Novorossiisk Clinical Center, Novorossiisk, Russia;

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The formation of new blood vessels is called angiogenesis. As the tumor grows, the oxygen and nutrient requirements of the abnormal cells continuously increase, and new blood vessels are formed. These processes are disrupted by angiogenesis inhibitors. Therefore, it is warranted to investigate ways to enhance the capabilities of angiogenesis inhibitors – alkaloids, flavonoids, and glycosides.

Aim. To justify the extension of clinical use of alkaloids, flavonoids and glycosides (*Conium maculatum* and *Hydrastis canadensis*, *Thuja occidentalis*), being a part of the complex medical product Mastopol®, taking into account the obtained data on the angiogenic balance in the nodular form of benign mammary dysplasia (BMD).

Materials and methods. The study included 69 volunteers divided into two groups: Group 1 included 27 patients with medical history of surgery for nodular BMD who received antiproliferative preoperative therapy with Mastopol® for 12 weeks. Group 2 (comparison group), n=42, also included patients with medical history of surgery for nodular BMD but without preoperative therapy with the herbal medicine Mastopol®. We studied angiogenesis markers (VEGF-A [vascular endothelial growth factor] and pVEGF-1) and immunohistochemical marker CD34 (cluster of differentiation – CD).

Results. We found a significantly higher ($p<0.001$) rate of CD34 detection on medium and small caliber vessels in the comparison group, i.e., in the patients who were not treated preoperatively with alkaloids, flavonoids, and glycosides (Mastopol®), while blood supply to the nodules by the medium and small vessels was 1.4 and 1.8 times lower in the Group 1, respectively. Analysis of VEGF expression shows an increase of angiogenic promoters VEGF-A and pVEGF-1 in serum before treatment with biologically active herbal components of Mastopol® in both groups. There were no statistically significant differences in vascular markers. However, a statistically significant decrease in VEGF-A and pVEGF-1 ($p<0.001$) was noted in Group 1 after Mastopol® therapy. Note the presence of a moderate direct correlation ($r_s=0.49$) of CD34 expression with VEGF-A expression in Group 1 and $r_s=0.41$ in Group 2, which indicated a direct relationship between angiogenesis and proangiogenic factors.

Conclusion. In addition to the proven antiproliferative, anti-inflammatory, cytokine stabilizing, analgesic, and anti-edema properties of Mastopol®, the study also showed the antiangiogenic effect of the herbal drug components. Considering the decreased vascular growth in fibroadenomas during Mastopol® treatment, the indications for its use in patients with fibroadenomas before the surgery can be extended. Specific immunological test to measure VEGF can be proposed as a noninvasive screening method to evaluate the effectiveness of conservative treatment in general clinical practice.

Keywords: angiogenesis, Mastopol®, benign mammary dysplasia

For citation: Pokul LV, Chugunova NA, Lebedeva MG, Sorokivskii IM, Uriupina AP, Solov'eva EA, Utkina AM. Change of angiogenesis in the nodular form of benign mammary dysplasia during treatment with alkaloids, flavonoids and glycosides. *Gynecology*. 2022;24(4):306–310. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201793

архитектуры [1, 3]. Понятно, что для роста любой первичной опухоли ангиогенез просто необходим. Отмечается, что опухоль не может вырасти до размера 106 клеток (или 1–2 мм³) без адекватного ангиогенеза [1]. По мере размножения опухоли и роста ее размеров потребности патологических клеток в кислороде и питательных веществах непрерывно возрастают. Они посылают своеобразные «сигналы», запускающие процессы ангиогенеза, результатом которых является образование новых кровеносных сосудов, дающих толчок для дальнейшего роста опухоли. Если эти процессы нарушаются под действием лекарств, новые сосуды не образуются, голодание опухолевых клеток усугубляется, и они погибают. Этот принцип и лежит в основе применения ингибиторов ангиогенеза.

В связи с вышеизложенным **цель исследования** – обоснование расширения возможностей клинического применения алкалоидов, флавоноидов и гликозидов (болиголова пятнистого и гидрастиса канадского, туи западной), входящих в состав комплексного лекарственного средства Мастопол®, с учетом полученных данных ангиогенного баланса при узловой форме доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ).

Материалы и методы

В лонгитюдное проспективное исследование включены 69 больных узловой формой ДДМЖ, которым проведено хирургическое удаление фибroadеномы в период с 2020 по 2022 г. Выборка разделена на 2 группы: 1-я группа сформирована из 27 прооперированных женщин с узловой формой ДДМЖ, которым на дооперационном этапе проводилась антипролиферативная терапия препаратом Мастопол® в те-

чение 12 нед. Группу сравнения, 2-ю (n=42), составили также прооперированные пациенты с узловой формой ДДМЖ, но без лекарственного дооперационного сопровождения растительным препаратом Мастопол®. Средний возраст больных – 37,3±1,5 года. Отмечены особенности репродуктивного анамнеза: у 67% (n=46) респондентов одни роды в анамнезе, из них только 17% (n=8) кормили грудью 8–12 мес, при этом 9% (n=6) женщин не имели беременностей. Два и более раза рожали и кормили грудью ребенка 24% (n=17) пациенток. Отличительной чертой всей выборки было большое число больных (84,1%) с наличием сочетанных с ДДМЖ пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы (миома матки, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия).

Длительность заболевания в среднем составила 3,7±0,9 года. В целом по характеру соматического, гинекологического статуса группы больных были сопоставимы.

Все пациентки подписали текст информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие ДДМЖ узловой формы.

Критерии исключения: рак молочной железы (МЖ), прием гормональных препаратов, аутоиммунные заболевания, прием дезагрегантов.

Содержание (в пг/мл) VEGF-A (VEGF-A – Vascular endothelial growth factor), 1-го растворимого рецептора к VEGF в сыворотке крови, взятой натощак из кубитальной вены, определяли методом иммуноферментного анализа при помощи готовых наборов фирмы Cusabio (КНР) в соответствии с инструкциями производителей.

Исследование образований МЖ оценивалось морфологическими и иммуногистохимическими методами.

Для иммунного окрашивания использовали двухэтапный с демаскировкой антигена стрептавидин-биотин-пероксидазный метод с применением стандартных наборов моноклональных антител фирмы DAKO, DBS, LabVision (Дания, США). Определение экспрессии CD34 проведено на парафиновых срезах по стандартной методике с предварительной демаскировкой антигенов в цитратном буфере. Проявление реакции осуществлялось системой визуализации Dako Cytomation EnVision+System-HRP (DAB). Результаты реакции идентифицировались по ядерному или мембранному окрашиванию клеток для соответствующих маркеров с оценкой процента окрашенных клеток (proportion score PS) и интенсивностью окраски клеток (intensity score IS). Окончательный вывод получался суммированием показателей $TS=PS+IS$. В качестве положительного контроля принималась ткань МЖ. Количество и размер визуализируемых при помощи CD34 (кластер дифференцировки – cluster of differentiation, cluster designation – CD) сосудов подсчитывались в единицах в поле зрения микроскопа при увеличении микроскопа, объектив $\times 40$, окуляр $\times 7$, по методу Автандилова с применением морфометрической сетки, шаг которой составлял 10 мкм. В случае визуализации диаметра сосуда 6,6 мкм он оценивался как сосуд мелкого калибра, от 6 до 15 мкм – среднего и более 15 мкм – крупного калибра.

Математическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы BioStat Professional 5.25.

Для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, определяли медиану – Me и ошибку средней – m (в скобках указаны значения процентилей $Q_{1-25\%}$ – $Q_{2-75\%}$). Оценка нормальности распределения полученных результатов по каждой величине проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерия Шапиро–Уилка (W), вычисления эксцесса и асимметрии. При распределении признаков, не соответствующих нормальному, использованы непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни (Z-критерий стандартизованный). Критическое значение уровня значимости принимается равным 5%. Анализ взаимосвязей переменных проведен методом ранговой корреляции Спирмена (rs).

Для всех результатов сравнений различия считались достоверными при уровне значимости не менее 95,0% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Изучение особенностей кровоснабжения в удаленных фиброаденомах у больных в группах продемонстрировало в целом преобладание микроциркуляции сосудами мелкого калибра с немногочисленной представленностью сосудов крупного и среднего диаметра (табл. 1).

Однако отмечается достоверно более частая визуализация CD34 на сосудах среднего и мелкого калибра ($p < 0,001$) в группе сравнения 2, т.е. у больных, которым не проводилась предоперационная терапия алкалоидами, флавоноидами и гликозидами (Мастопол®), тогда как кровоснабжение узловых образований средними и мелкими сосудами в 1-й группе пациентов было снижено в 1,4 и 1,8 раза соответственно. Данный феномен косвенно давал основание предположить менее активную пролиферацию в опухолях больных 1-й группы после лечения Мастополом в сравнении с больными группы 2.

CD34 – молекула адгезии, экспрессирующаяся во многих тканях, в том числе в клетках-предшественниках эндотелиальных клеток и в самих эндотелиальных клетках [4]. Данный маркер традиционно используется для выявления кро-

Таблица 1. Показатели уровня экспрессии CD34 у больных в исследуемых группах, Me (Q25–Q75), ед. в поле зрения

Table 1. CD34 expression levels in study patients, Me (Q₂₅–Q₇₅), U/FOV

Группы	Частота встречаемости маркера		
	сосуды крупного диаметра	сосуды среднего диаметра	сосуды мелкого диаметра
1-я (n=27)	0,46 (0,24–0,82)	2,63 (2,02–3,13)*	4,89 (4,04–5,59)*
2-я (n=42)	0,55 (0,36–0,66)	3,73 (2,49–3,63)*	8,88 (7,58–9,54)*

*Здесь и в табл. 2: достоверность различий (U-критерий Манна–Уитни–Уилкоксона), $p < 0,001$.

Таблица 2. Содержание ангиогенных маркеров в сыворотке крови у больных в группах, Me (Q25%–Q75%), пг/мл

Table 2. Angiogenesis markers in serum of study patients, Me (Q₂₅–Q₇₅), pg/mL

Группа	До лечения		После лечения	
	VEGF-A	pVEGF-1	VEGF-A	pVEGF-1
1-я (n=27)	114,2 (100,0–126,0)	60,0 (56,7–66,7)	70,6 (62,3–77,1)*	33,6 (31,0–38,6)*
2-я (n=42)	120,8 (112,4–129,7)	71,1 (68,8–76,4)	116,1 (109,4–120,5)*	98,6 (89,2–100,2)*

веносных сосудов и оценки плотности этих сосудов в ткани, что было реализовано и в нашем исследовании [1].

Согласно имеющимся в литературе представлениям ангиогенез – процесс образования новых кровеносных сосудов из уже существующих сосудов. Ангиогенез происходит как в интактных, так и измененных тканях под влиянием ауто- и паракринных регуляторов [5, 6]. Пройдя ряд последовательных этапов, клетки эндотелия начинают активно пролиферировать, формируя каналы, которые позже трансформируются в зрелые кровеносные сосуды. Целостность и выживание эндотелиальных клеток зависят от факторов роста эндотелия сосудов VEGF [5, 6]. Факторы, входящие в семейство VEGF, являются основными проангиогенными факторами. Впервые данные белки встречаются в 1989 г. как гепарин-связывающие ангиогенные факторы роста, оказывающие специфическое митогенное воздействие на эндотелиальные клетки [5, 7]. Семейство VEGF включает 5 факторов, основным из которых является VEGF-A, стимулирующий митоз эндотелиоцитов, усиливающий сосудистую проницаемость и формирование новых капилляров.

Анализ экспрессии VEGF, представленный в табл. 2, показывает повышение ангиогенных промотеров VEGF-A и pVEGF-1 в сыворотке крови в обеих группах, в том числе и до начала лечения биологически активными растительными компонентами фитопрепарата Мастопол®. Статистически значимо показатели сосудистых маркеров не различались, однако после терапии Мастополом в 1-й группе отмечено снижение VEGF-A в сравнении с показателем во 2-й группе ($p < 0,001$).

Такой же показательной была и динамика первого растворимого рецептора к VEGF (pVEGF-1). В частности, в обеих группах до лечения pVEGF-1 не различался, в то время как после 12-недельной терапии Мастополом в 1-й группе больных маркер был достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Важной особенностью явилось наличие прямой корреляционной зависимости умеренной силы ($r_s=0,49$) экспрессии CD34 и VEGF-A в группе 1 и $r_s=0,41$ в группе 2, что свидетельствует о непосредственной взаимосвязи ангиогенеза и проангиогенных факторов.

Заключение

Полученные результаты дают основание подтвердить пара- и аутокринный патогенетический механизм ангиогенеза при узловых форме ДДМЖ. Активность процесса (ангиогенеза)

находится под контролем ингибиторов факторов роста эндотелия. В отличие от противоопухолевых препаратов ингибиторы ангиогенеза не оказывают прямого губительного влияния на клетки опухоли. Они воздействуют на клетки, окружающие опухоль и помогающие ей расти. Этот принцип лежит в основе применения ингибиторов ангиогенеза [8, 9]. В проведенном исследовании данным ингибитором ангиогенеза явился биологически активный растительный лекарственный препарат на основе алкалоидов, флавоноидов и гликозидов – Мастопол®. Наряду с доказанными антипролиферативным, противовоспалительным, цитокиностабилзирующим, противоболевым, противоотечным свойствами Мастополя в проведенном исследовании определено и антиангиогенное влияние растительных компонентов препарата [10–13], что реализовалось в достоверном снижении кровоснабжения узловых доброкачественных образований МЖ. Таким образом, принимая во внимание факт снижения активности роста сосудов в фибroadеномах на фоне приема Мастополя, возможно расширить показания к применению препарата в качестве предоперационной подготовки у пациентов с узловыми формами ДДМЖ. Специфический иммунологический тест с оценкой VEGF может быть предложен как скрининговый неинвазивный метод оценки эффективности консервативного лечения ДДМЖ в широкой клинической практике.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Нефедова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В., и др. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. *Архив патологии.* 2016;78(2):55-62 [Nefedova NA, Kharlova OA, Danilova NV, et al. Markery angigeneza pri opukhlevom roste. *Arkhiv patologii.* 2016;78(2):55-62 (in Russian)].
2. Хаишева Л.А., Хоролец Е.В., Суроедов В.А., и др. Изучение факторов ангиогенеза у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Южно-Россий-*

ский журнал терапевтической практики. 2020;1(2):38-45 [Khaisheva LA, Khorolets EV, Suroedov VA, et al. Study of Angiogenesis Factors in Patients with Acute Myocardial Infarction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2020;1(2):38-45 (in Russian)].

3. Gerwins P, Skoldenberg E, Claesson-Welsh L. Function of fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000;34:185-94.
4. Dua RS, Gui GP, Isacke CM. Endothelial adhesion molecules in breast cancer invasion into the vascular and lymphatic system. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:824-32.
5. Кораблев П.В. Патологические особенности неоангиогенеза и системы гемостаза при развитии новообразований различного гистологического типа (экспериментальное исследование). Дис. ... канд мед. наук. 2018 [Korablev PV. Patofiziologicheskie osobennosti neoangiooneza i sistemy gemostaza pri razviti novooobrazovani razlichnogo gistologicheskogo tipa (eksperimental'noe issledovanie). Dis. ... kand med. nauk. 2018 (in Russian)].
6. Фильченков А.А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза. *Онкология.* 2007;9(4):321-8 [Philchenkov AA. The therapeutic potential of angiogenesis inhibitors. *Oncology.* 2007;9(4):321-8 (in Russian)].
7. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611.
8. Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н. Факторы, регулирующие ангиогенез. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;5:246 [Kurtukova MO, Bugaeva IO, Ivanov AN. Factors regulating angiogenesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia.* 2015;5:246 (in Russian)].
9. Шамитова Е.Н., Сымулова И.С., Леванова М.М., Кашеварова Э.А. Механизмы и факторы ангиогенеза. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2019;9:30-4 [Shamitova EN, Symulova IS, Levanova MM, Kashevarova EA. Mekhanizmy i faktory angiogeneza. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovani.* 2019;9:30-4 (in Russian)].
10. Покуль Л.В. Природные и растительные биологические компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;13(2):16-22 [Pokul' LV. Prirodnye i rastitel'nye biologicheskie komponenty: vozmozhnosti i perspektivy v korrektsii disfunktsii molochnykh zhelez u patientsok reproduktivnogo vozrasta posle total'noi ovarioektomii. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2014;13(2):16-22 (in Russian)].
11. Покуль Л.В., Чугунова Н.А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции. *Доктор.Ру.* 2016;3(120):17-24 [Pokul' LV, Chugunova NA. Oksidativnyi stress v geneze dobrokachestvennykh displazii molochnykh zhelez i vozmozhnosti ego korrektsii. *Doktor.Ru.* 2016;3(120):17-24 (in Russian)].
12. Радзинский В.Е., Носенко Е.Н., Оразов М.Р., и др. Эффективность и безопасность негормонального лечения доброкачественной дисплазии молочной железы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(2):50-61 [Radzinskii VE, Nosenko EN, Orazov MR, et al. Effektivnost' i bezopasnost' negormonal'nogo lecheniia dobrokachestvennoi displazii molochnoi zhelezy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2020;19(2):50-61 (in Russian)].
13. Сотникова Л.С., Голубятникова Е.В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез. *Эффективная фармакотерапия.* 2016;4:12-21 [Sotnikova LS, Golubiatnikova EV. K voprosu effektivnosti terapii dobrokachestvennoi patologii molochnykh zhelez. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2016;4:12-21 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU