

Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения

В.Г.Беспалов^{✉1}, Е.И.Ковалевская²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68;

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого». 195251, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29

[✉]bespalov_niio@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Обзорная статья посвящена современным представлениям об этиологии и патогенезе мастопатии – распространенной женской патологии, а также патогенетическому лечению мастопатии.

Цель. Обоснование новых возможностей патогенетического лечения мастопатии.

Материалы и методы. Проведен анализ отечественной и мировой литературы по направлениям: этиология, патогенез, лечение мастопатии, профилактика рака молочной железы (РМЖ).

Результаты. Мастопатию вызывают десятки этиологических факторов разной природы: генетические, репродуктивные, гормональные, гинекологические болезни, экстрагенитальная патология, факторы внешней среды и стиля жизни, медицинские вмешательства. Этиологические факторы мастопатии в большинстве своем совпадают с факторами риска РМЖ. Недостаток прогестерона, преобладание эстрадиола и хроническая гиперэстрогения, приводящие к гиперпролиферации протокового и долькового эпителия молочных желез, лежат в основе патогенеза мастопатии. Патогенез пролиферативных форм мастопатии и РМЖ имеет общие черты. При пролиферативных и предраковых формах мастопатии риск РМЖ значительно повышается. Хронический дефицит йода – один из распространенных патогенетических путей развития мастопатии. Лекарственный препарат Мамоклам, содержащий органически связанный йод из слоевищ ламинарии, – эффективное и безопасное средство для патогенетического лечения мастопатии.

Заключение. Патогенетическое лечение мастопатии не только улучшает качество жизни больных, но и снижает риск РМЖ.

Ключевые слова: мастопатия, этиология, патогенез, факторы риска, патогенетическое лечение, профилактика рака молочной железы.

Для цитирования: Беспалов В.Г., Ковалевская Е.И. Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения. Гинекология. 2019; 21 (1): 52–58. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190217

Review

Modern conceptions of etiology and pathogenesis of benign breast disease: the possibilities of pathogenetic treatment

Vladimir G. Bespalov^{✉1}, Elizaveta I. Kovalevskaya²

¹N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 68, Saint Petersburg, pos. Pesochnyi, Leningradskaia st., 197758, Russian Federation;

²Saint Petersburg Polytechnic University of Peter the Great. 29, Politekhnikeskaia st., Saint Petersburg, 195251, Russian Federation

[✉]bespalov_niio@mail.ru

Abstract

Relevance. The review article is devoted to modern conceptions of etiology and pathogenesis of benign breast disease (BBD), a common female pathology, as well as the pathogenetic treatment of BBD.

Aim. Substantiation of the new possibilities of the pathogenetic treatment of BBD.

Materials and methods. It was conducted the analysis of domestic and world literature in the following areas: etiology, pathogenesis, treatment of BBD, prevention of breast cancer (BC).

Results. Dozens of etiological factors of various natures cause BBD: genetic, reproductive, hormonal, gynecological diseases, extragenital pathology, environment and life-style, medical interventions. The etiological factors of BBD mostly coincide with the risk factors of BC. The lack of progesterone, the predominance of estradiol and chronic hyperestrogenemia, leading to hyperproliferation of the ductal and lobular epithelium of the mammary glands, underlie the pathogenesis of BBD. The pathogenesis of proliferative forms of BBD and BC have common features. In patients with proliferative and precancerous forms of BBD, the risk of BC increases significantly. Chronic iodine deficiency is one of the common pathogenetic pathways for the development of BBD. The drug mamoclam containing organically bound iodine from laminaria thallus is an effective and safe remedy for the pathogenetic treatment of BBD.

Conclusion. Pathogenetic treatment of BBD not only improves the quality of life of patients, but also reduces the risk of BC.

Key words: benign breast disease, etiology, pathogenesis, risk factors, pathogenetic treatment, prevention of breast cancer.

For citation: Bespalov V.G., Kovalevskaya E.I. Modern conceptions of etiology and pathogenesis of benign breast disease: the possibilities of pathogenetic treatment. Gynecology. 2019; 21 (1): 52–58. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190217

Мастопатия является наиболее частым женским заболеванием. Мастопатия встречается примерно у каждой 4-й женщины в возрасте до 30 лет, у 50–60% женщин в возрасте 30–50 лет, у 20% женщин менопаузального возраста; пик заболеваемости приходится на женщин репродуктивного возраста 35–45 лет [1, 2]. В России чаще всего используют термин «мастопатия» [1], за рубежом – «доброкачественная болезнь груди» [3]. Термином «мастопатия» обозначают доброкачественную патологию молочных желез, развивающуюся вне периода беременности и лактации.

В России принята следующая классификация мастопатии:

1) диффузная в виде 4 типов – с преобладанием железистого, фиброзного или кистозного компонента и смешанная;

2) диффузно-узловая;

3) узловая;

4) доброкачественные узловое образования – фибroadеномы, кисты, липомы, листовидные фибroadеномы, атеромы, липогранулемы, гамартромы, сосудистые опухоли, галактоцеле [4].

Нет единой точки зрения по вопросу лечения мастопатии. С одной стороны, существует проблема гипердиагностики мастопатии и полипрагмазии, когда врачи назначают пациентке разнообразные лекарственные препараты и немедикаментозные средства. С другой – существует и явная недооценка проблемы мастопатии, когда врачи считают, что раз мастопатия имеется более чем у 1/2 женской популяции, нет необходимости лечить данную патологию.

Таблица 1. Этиологические факторы мастопатии
Table 1. Etiological factors of mastopathy

Группа	Факторы, способствующие развитию мастопатии
Генетические	У кровных родственников больных РМЖ, у носителей мутантных генов BRCA1 и BRCA2 чаще встречаются мастопатия, пролиферативные и предраковые формы мастопатии, выше маммографическая плотность; полиморфизм генов биосинтеза половых гормонов
Репродуктивные	Раннее менархе, низкая частота родов, низкая частота первой беременности, закончившейся родами, высокая частота искусственных абортов, отсутствие или короткий период грудного вскармливания; высокая маммографическая плотность в позднем репродуктивном и менопаузальном возрасте
Гормональные	Гиперэстрогения, локальная гиперэстрогения, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, гиперпролактинемия, субклинический и клинический гипотиреоз
Гинекологические болезни	Гиперпролиферация, атипия, <i>carcinoma in situ</i> протокового и долькового эпителия молочных желез; нарушения менструального цикла, кисты яичников, миомы матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, синдром поликистозных яичников
Экстрагенитальная патология	Ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, болезни печени, болезни щитовидной железы, врожденная дисфункция коры надпочечников
Внешней среды и стиля жизни	Питание так называемого западного типа: избыток жиров, калорий, животных белков, алкоголя, недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; хронические стрессы; фрустрирующие ситуации: неудовлетворенность положением в обществе, конфликты; гиподинамия; сексуальная неудовлетворенность
Медицинские вмешательства	Облучение грудной клетки, менопаузальная гормональная терапия

Однако с таким симптомом мастопатии, как масталгия, во многих случаях значительно ухудшающим качество жизни, в России сталкиваются около 25 млн женщин [5]. Метаанализ 32 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований показал, что при непролиферативных формах мастопатии относительный риск рака молочной железы (РМЖ) статистически недостоверно повышался до 1,17, при пролиферативных формах без атипии и с атипией – статистически достоверно повышался соответственно до 1,76 и 3,93 [6]. Поэтому актуальным является разработка четких показаний для лечения пациенток с различными формами мастопатии, направленных как на улучшение качества жизни, так и на борьбу с РМЖ. Среди всех форм мастопатии непролиферативные составляют примерно 70%, пролиферативные без атипии – около 30%, пролиферативные с атипией – 4–5% [7, 8]. По примерным оценкам в России около 30 млн женщин страдают мастопатией, следовательно, не менее 10 млн российских женщин с пролиферативными формами мастопатии и особенно с атипией нуждаются в лечении мастопатии с целью снижения риска РМЖ. Если добиться улучшения качества жизни у больных мастопатией можно и с помощью симптоматических средств, то снизить риск РМЖ может только длительная патогенетическая терапия.

Этиологические факторы мастопатии

Мастопатия – полиэтиологическое заболевание. Многолетние исследования отечественных и зарубежных авторов выявили десятки этиологических факторов различной природы, вызывающих мастопатию [9–18], которые суммированы в табл. 1.

Однако главной причиной высокой распространенности мастопатии является так называемый эколого-репродуктивный диссонанс или изменение акушерского портрета женщины, характерное для экономически развитых стран. До середины XX в. менархе у девочек наступало примерно в 17 лет, а менопауза у женщин – в 40 лет, а сейчас – соответственно в 12–14 и 50–52 года. Сегодня большая часть женщин рожают не более 1–2 детей, тогда как раньше роды были более частыми, а срок кормления грудью – более длительным. В связи с этим период репродуктивного возраста женщины увеличился в 2 раза, в среднем с 20 до 40 лет, а количество менструальных циклов на протяжении жизни выросло в 4 раза – в среднем со 100 до 400; современная женщина испытывает значительно более длительное воздействие эстрогенов [19, 20].

Патогенез мастопатии

В основе патогенеза мастопатии лежат сложные механизмы взаимодействия всех систем женского организма и прежде всего гормонального статуса. Мастопатия является гормонально зависимым заболеванием, характеризующимся дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой си-

стеме. Молочные железы наиболее восприимчивы к изменению гормонального гомеостаза среди всех органов репродуктивной системы. На функционирование молочных желез влияет как минимум 15 гормонов. В их число входят фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, эстриол, эстрон, прогестерон, пролактин, лютеинизирующий гормон, плацентарный лактоген, андрогены, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, адренкортикотропный гормон, кортизол, соматотропный гормон [1, 3, 18, 20, 21]. Нарушения работы этой сложной гормональной системы приводят к развитию мастопатии, которую можно рассматривать как биомаркер неблагоприятного гормонального фона.

Нарушение ритма секреции гонадотропных гормонов влечет за собой гормональный дисбаланс, прежде всего гиперэстрогению. Это расстройство является определяющим в патогенезе мастопатии. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового и альвеолярного эпителия, а также соединительнотканной стромы. Проллиферативное действие эстрогенов на молочные железы осуществляется тремя путями:

- прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет взаимодействия эстрадиола, связывающегося с эстрогенным рецептором, с ядерной ДНК;
- непрякая стимуляция за счет индукции синтеза факторов роста, влияющих на эпителий ауто- и паракринными путями;
- в результате отрицательной обратной связи, в которой эстрогены нивелируют эффекты ингибирующих факторов роста.

Важнейшим звеном патогенеза мастопатии является недостаток прогестерона. Прогестерон ограничивает влияние эстрогенов на молочные железы несколькими путями:

- стимулирует продукцию ферментов 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и затем превращают его в неактивный эстрогена сульфат;
- снижает экспрессию эстрогенных рецепторов;
- вызывает созревание и дифференцировку эпителия альвеол;
- вызывает апоптоз посредством модуляции гена p53;
- модулирует митогенные протоонкогены.

Нередко мастопатия встречается у женщин с овуляторными циклами и нормальной репродуктивной функцией. В таких случаях возникновение патологии больше зависит от состояния рецепторов половых гормонов в тканях молочных желез, местного гормонального дисбаланса, а не от количества гормонов в плазме крови. Жировая ткань молочных желез выступает в качестве депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Превращение андрогенов в эстрадиол и эстрон происходит под действием ароматазы. С возрастом этот процесс усиливается, что может быть одной из причин роста заболеваемости мастопатией с увеличением возраста женщин [1, 3, 11, 18, 21]. Таким образом, недостаток прогестерона, преобладание эстрадиола и хроническая ги-

перэстрогения лежат в основе патогенеза мастопатии. Соотношение пролиферативных и антипролиферативных гормональных сигналов эстрогенов и прогестерона носит значимый вклад в развитии мастопатии.

Развитие гиперпластических процессов в ткани молочных желез развивается более чем у 1/2 пациенток с гиперпролактинемией. Гиперпролактинемия является свидетельством нарушения гипоталамо-гипофизарной функции. Повышенная секреция пролактина может быть вызвана различными физиологическими и патологическими состояниями, опухолями гипофиза, приемом некоторых лекарств. Избыток пролактина оказывает стимулирующее действие на пролиферативные процессы в тканях молочных желез путем увеличения содержания рецепторов эстрадиола и повышения чувствительности клеток к действию эстрогенов. Гиперпролактинемия вызывает овulatoryные и ановуляторные расстройства менструального цикла. С повышенным уровнем пролактина ассоциированы предменструальный синдром, масталгия, дисменорея [1, 5, 21].

Все названные нарушения приводят к единому патогенетическому следствию: избыточной пролиферации протокового и долькового эпителия, а также соединительной ткани молочных желез. Гиперпролиферация эпителия протоков и долек приводит к диффузным уплотнениям, закупорке протоков, дуктэктазии, формированию кист, а разрастание соединительной ткани вызывает фиброз стромы. Морфологические изменения при мастопатии прогрессируют постепенно. Вначале появляются диффузные изменения в виде эктазии протоков, образования кист, фиброза стромы. Затем появляются очаговые узлы на фоне диффузной патологии. Затем в узлах появляется гиперпролиферация эпителия в протоках или дольке. Выделяют эпителиальный, миоэпителиальный и фиброэпителиальный типы пролиферации. На следующей стадии трансформации в пролифератах появляются атипичные клетки.

Предрак молочных желез – морфологическое понятие. К основным формам предраковых изменений относят протоковую атипичную гиперплазию эпителия и протоковую карциному *in situ*; дольковую атипичную гиперплазию эпителия и дольковую карциному *in situ*. При непролиферативных формах мастопатии в просветах железистых полостей отсутствуют разрастания эпителия. При обычной гиперплазии эпителия наблюдаются очаги разрастания нормального эпителия в протоках или дольках. При атипичной гиперплазии эпителия наблюдаются скопления атипичных клеток в протоках или дольках. При протоковой карциноме *in situ* и дольковой карциноме *in situ* скопления клеток в протоках или дольках приобретают признаки нефилтратирующего рака. К предраковым изменениям относят также склерозирующий аденоз, при котором наблюдаются различные пролиферативные изменения, включающие разрастания мелких желез, протоковую гиперплазию, фиброзные разрастания стромы, микрокальцинаты; и радиальный рубец, при этом преобладает фиброэластическая ткань, внутри которой видны радиально расходящиеся протоки с гиперплазией эпителия, кисты, микрокальцинаты [22–24].

Взаимосвязь мастопатии с РМЖ

Мастопатия как отдельная нозологическая единица была описана в середине XIX в., и долгое время это заболевание считалось предраковой патологией, предшествующей возникновению РМЖ. В настоящее время взгляды на мастопатию претерпели изменения, в целом данная патология не является предраком. Однако связь мастопатии с РМЖ, безусловно, есть. Неуклонный рост заболеваемости РМЖ, начавшийся в середине XX в., во многих странах сопровождался параллельным ростом распространенности мастопатии. По данным GLOBOCAN 2018, практически во всех странах заболеваемость РМЖ растет; в 2018 г. в женской популяции от 0 до 74 лет в среднем в мире кумулятивный риск заболеть РМЖ составил 5%, а в экономически развитых странах – от 9 до 10%. В 2018 г. стандартизованная заболеваемость РМЖ на 100 тыс. женщин в Северной Америке, Се-

верной Европе, Западной Европе и Австралии составляла от 85 до 94, тогда как в Южно-Центральной Азии, Средней Африке, Центральной Америке и Восточной Азии – от 26 до 39 [25]. В странах с высоким уровнем заболеваемости РМЖ высока распространенность и мастопатии; в странах с более низкой заболеваемостью РМЖ у женщин реже встречается и мастопатия. В России РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин. В 2017 г. в России зарегистрировано 70 569 новых случаев РМЖ, что составило 21,1% в структуре онкологической заболеваемости женщин; стандартизованный показатель заболеваемости составил 51,95 на 100 тыс. женщин, за 10 лет данный показатель вырос на 22,68% – рост на 2,02% в год [26].

Приведенные в табл. 1 этиологические факторы мастопатии в большинстве своем совпадают с факторами риска РМЖ [27, 28]. Как и мастопатия, РМЖ – полиэтиологическое заболевание. К настоящему времени идентифицировано более 120 факторов риска, которые приводят к развитию РМЖ; по значимости на первом месте находятся генетические факторы (семейный РМЖ – генетические мутации в умеренно и низкопенетрантных генах, и наследственный РМЖ – мутации в генах BRCA и других генах с высокой пенетрантностью); на втором месте – наличие гиперпролиферации и предраковых изменений протокового и долькового эпителия молочных желез [4, 27–35]. Как сказано выше, генетические факторы и гиперпролиферация с атипией являются значимыми этиологическими факторами и мастопатии. На третьем месте по значимости среди факторов риска РМЖ находится высокая маммографическая плотность у женщин позднего репродуктивного и менопаузального возраста.

Маммографическая плотность является независимым и сильным фактором, увеличивающим риск развития РМЖ в 3–6 раз. Высокая маммографическая плотность уступает по степени повышения риска лишь носительству мутантных генов BRCA и наличию предраковых изменений в ткани молочных желез. Метаанализ 42 исследований, в которых участвовали 226 тыс. женщин, не болеющих РМЖ, и 14 тыс. больных РМЖ, выявил прямую зависимость между степенью повышения маммографической плотности и риском РМЖ: при маммографической плотности 5–25% относительный риск РМЖ составил 1,79, 25–49% – 2,11, 50–74% – 2,92, 75% и выше – 4,64. Метаанализ 6 исследований, в которых участвовали 3 тыс. больных РМЖ, выявил, что при каждом увеличении маммографической плотности на 25% риск РМЖ повышается в 1,73 раза. Увеличение маммографической плотности также повышает риск пролиферативных форм мастопатии и предраковых изменений молочной железы. При сочетании пролиферативной формы мастопатии с высокой маммографической плотностью в возрастных группах 35–74 лет риск РМЖ повышается на 9–28%; при маммографической плотности более 25% риск развития пролиферативной формы мастопатии повышается в 2 раза; при маммографической плотности более 75% по сравнению с 0% относительный риск пролиферативной формы мастопатии составляет 14, а пролиферативной мастопатии с атипией и/или карциномы *in situ* – 9 [35–38].

Проллиферативные формы мастопатии и РМЖ имеют общие патогенетические пути:

- формирование в ткани молочных желез очагов с избыточным содержанием в эпителии эстрогенных рецепторов;
- увеличение содержания α -эстрогенных рецепторов, изменение относительного содержания α - и β -эстрогенных рецепторов, A- и B-прогестероновых рецепторов;
- повышение чувствительности эпителия к эстрадиолу;
- активация комплекса циклинзависимых киназ, α -трансформирующего и эпидермального факторов роста;
- усиление пролиферативной активности эпителия;
- нарушение процессов апоптоза;
- усиление васкуляризации паренхимы [1, 27, 32].

Имеются четыре группы доказательств связи мастопатии с РМЖ:

- 1) у мастопатии и РМЖ общие факторы риска;
- 2) патогенез мастопатии и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль играет гиперэстрогения и гиперпролиферация протокового и долькового эпителия молочных желез;
- 3) при мастэктомии по поводу РМЖ в окружающей ткани часто обнаруживаются морфологические проявления мастопатии и предраковые изменения;
- 4) в эпидемиологических исследованиях у больных РМЖ доказана связь с предшествующей мастопатией [39].

Патогенетическое лечение мастопатии

На сегодняшний день нет общепринятых стандартов лечения мастопатии. В лечении мастопатии применяются диетотерапия, психологическая коррекция, гормональные препараты, негормональные средства, такие как витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные, ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные препараты, фитопрепараты [1, 3, 7, 11, 13, 15, 18]. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня средств можно отнести невысокую эффективность, побочные и токсические действия, необходимость применения в виде комплекса с другими средствами, направленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на патогенетические пути, приводящие к развитию мастопатии и повышающие риск РМЖ. Между тем только патогенетическое лечение мастопатии направлено на профилактику РМЖ [1, 3, 5, 40].

Патогенетическое лечебное действие у пациенток с мастопатией могут оказывать эстроген-гестагенные комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Изучены дополнительные неконтрацептивные лечебные и профилактические эффекты КОК. К примеру, известно о снижении риска рака яичников и рака эндометрия при длительном использовании КОК. Купирование предменструальной масталгии также является так называемым дополнительным неконтрацептивным положительным эффектом КОК [41]. В России зарегистрировано большое количество разнообразных КОК с гестагенными компонентами II и III поколений, производными 19-нортестостерона и 17-гидроксипрогестерона. Особый интерес вызывает комбинация нового поколения – этинилэстрадиола с дроспиреноном. Учитывая, что дроспиренон близок по фармакологическому профилю к прогестерону, назначение КОК с этим прогестагеном нормализует гормональный профиль. Имеется опыт клинического наблюдения больных мастопатией, принимавших дроспиренонсодержащие КОК (препарат Мидиана); через 6 мес приема препарата число больных с масталгией сократилось с 95 до 28% [42]. Выявлена обратная зависимость между приемом КОК и риском развития мастопатии, особенно пролиферативных форм, наибольшее прогрессивное снижение при длительном использовании КОК наблюдалось для пролиферативной мастопатии без гистологической атипии, относительный риск составил 0,64 [43].

Патогенетическое лечебное действие у пациенток с мастопатией оказывает местный лекарственный препарат, содержащий микронизированный прогестерон (гель Прожестожель). При нанесении терапевтических доз микронизированного прогестерона на кожу молочных желез до 10% прогестерона проникает через кожу, при этом концентрация прогестерона в ткани молочных желез становится в 10 раз выше, чем в общем кровотоке; препарат устраняет локальную гиперэстрогению и в результате оказывает антипролиферативное действие в тканях молочных желез [44, 45]. Проведено общероссийское многоцентровое исследование, в которое были набраны 798 пациенток с установленным диагнозом мастопатии; оценивали динамику симптомов с помощью визуальной аналоговой шкалы боли и ультразвукового исследования молочных желез; монотерапия гелем микронизированного прогестерона значительно уменьшала выраженность боли, а также частоту диффузных, узловых уплотнений и кистозных образований [46]. Отсутствие общего воздействия на организм является ценной особенностью трансдермального микронизированного прогестерона, исключающей развитие побочных эффектов, характерных для системной гормонотерапии [47].

Роль дефицита йода в патогенезе доброкачественной патологии молочных желез и применение лекарственного препарата Мамоклам для патогенетического лечения мастопатии

Йод – эссенциальный микронутриент, его ежедневное поступление с пищей имеет большое значение для поддержания здоровья, так как организм человека не в состоянии продуцировать самостоятельно, а также накапливать йод, и при хроническом дефиците йода развивается ряд патологических расстройств, в том числе мастопатия [48]. Ежедневная потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния. Суточная потребность в йоде согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [49] приведена в табл. 2.

По оценке Всемирной организации здравоохранения более 2 млрд жителей Земли имеют недостаток йода в питании, приводящий к развитию йододефицитных заболеваний, которые являются самой распространенной неинфекционной патологией в мире [50]. В России проблема йодного дефицита стоит наиболее остро, так как не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску йододефицитных заболеваний. Исследования содержания микроэлементов в почве, проведенные еще в 1960-х годах, показали, что подавляющая часть территории России обеднена йодом; по данным эпидемиологических исследований, начатых в конце 1990-х годов и продолжающихся по настоящее время, на всей территории России определяется умеренный и легкий йодный дефицит, не менее 60% населения страдают от проживания в условиях с природным дефицитом йода [51].

Йод нормализует биосинтез эстрогенов и прогестерона, стимулирует выделение гипофизом лютеинизирующего гормона, способствуя овуляции при ановуляторных циклах или более активной функции желтого тела в случае его недостаточности. Йод также ингибирует эстрогенпродуцирующую функцию яичников. Поступающий с пищей йод накапливается не только щитовидной железой, но и молочными железами, так как эти два органа во время эмбрионального развития происходят из одного эктодермального ростка. В тканях молочных желез обнаружены рецепторы к трийодтиронину. При попадании в молочные железы йод связывается с липидами, регулирующими процессы пролиферации клеток; оказывает антиоксидантное действие. Йод нормализует менструальный цикл [52, 53]. Поэтому хронический дефицит йода в питании способствует развитию мастопатии. По данным эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований йод снижает риск РМЖ [54–57].

Йод накапливается в ткани молочных желез, но только при приеме в супрафизиологических дозах. Неорганические соединения йода – ксенобиотики для организма человека; при небольшом превышении дозы неорганического йода быстро возникает передозировка, а при длительном его потреблении даже в физиологических дозах имеется высокий риск развития йодизма (кожная сыпь, выделения из носа, изжога, синдром раздраженного кишечника и др.), а также токсического повреждения печени, почек и развития йодиндуцированной патологии щитовидной железы. Более физиологичным и безопасным, хотя и более дорогим, является использование органического йода морских водорослей. Органический йод водорослей находится в связанном состоянии, в химические реакции с органическими веществами организма не вступает; всасывается из кишечника в виде йодаминокислот, поступает через воротную вену в гепатоциты, где под действием ферментов дейодиназ отщепляется от аминокислоты, затем поступает в кровь и щитовидную железу. Механизм регулирования метаболизма органического йода контролируется через систему гомеостаза, и расщепление органического йода идет строго индивидуально: организм получает йода ровно столько, сколько ему нужно; излишняя часть йодированных аминокислот при участии трансфераз печени превращается в глюкурониды, через желчные пути поступает обратно в ки-

Таблица 2. Суточная потребность в йоде в зависимости от возраста и физиологического состояния
Table 2. Daily need for iodine according to age and physiological state

Группа	Потребность в йоде, мкг/сут
Дети дошкольного возраста: с рождения до 6 лет	90
Дети школьного возраста: от 7 до 12 лет	120
Взрослые и подростки старше 12 лет	150
Пожилые люди	100
Беременные и кормящие женщины	250

шечник и выводится из организма, излишний органический йод без метаболических изменений выводится из организма с мочой, поэтому при потреблении органического йода не развиваются какие-либо негативные последствия [51, 58].

Хронический дефицит йода в питании приводит к развитию эндемического зоба, субклинического и клинического гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита, повышает в крови уровни тиреотропного гормона и тиреоглобулина [51]. В эпидемиологических исследованиях выявлено, что у больных мастопатией чаще, чем в общей популяции, встречаются болезни щитовидной железы – от 9 до 50% и более [1, 59]. Гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения мастопатии по сравнению со здоровыми женщинами в 4 раза. Патология щитовидной железы может быть причиной преждевременного полового созревания, аменореи, галактореи, бесплодия. Тиреотропин-рилизинг-гормон гипоталамуса стимулирует выработку не только тиреотропного гормона, но и пролактина гипофиза. Недостаток тиреоидных гормонов снижает чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза, нарушает процесс превращения эстрадиола в эстрон, вызывает недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла [1].

Лекарственный препарат Мамоклам производят по специальной технологии из слоевищ бурой морской водоросли ламинарии. Мамоклам содержит йод в органически связанной форме, что делает его эффективным и безопасным средством для патогенетического лечения мастопатии. Показания для применения Мамоклама – лечение мастопатии как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии. Мамоклам оказывает лечебный эффект при фиброзно-кистозной болезни молочных желез (мастопатии). Уменьшает проявления масталгии, предменструального синдрома, приводит к регрессии кист, нормализует процессы пролиферации эпителия молочных желез. Йод в составе Мамоклама находится в составе моно- и дейодаминоксилот, в основном в виде моно- и дейодитирозина. В 1 таблетке Мамоклама содержится не менее 100 мкг йода. Суточная доза Мамоклама составляет 3–6 таблеток, при этом в организм поступает 200–400% от адекватного суточного потребления йода, чем обеспечивается главное требование лечения мастопатии йодосодержащими препаратами: назначение йода в супрафизиологических дозах. Продолжительность курса лечения – от 1 до 3 мес [60].

Высокая эффективность Мамоклама в лечении мастопатии, а также безопасность доказаны в многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова»; ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России; диагностическом центре «Клиника женского здоровья» (Москва). Клиническое изучение, а также практический опыт применения Мамоклама позволяют заключить, что это специальное лекарственное средство для патогенетического лечения распространенной женской патологии – мастопатии; клиническая эффективность в лечении мастопатии – до 90%; это негормональное лекарственное средство растительного происхождения, имеет благоприятный профиль безопасности; может использоваться как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими средствами; не только улучшает качество жизни больных мастопатией, но и снижает риск РМЖ; может применяться в течение длительного времени, что важно для профилактики РМЖ [60].

Заключение

Мастопатия – биомаркер гормонального (на уровне организма) и тканевого (на уровне молочных желез) неблагополучия. Множественные этиологические факторы нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани молочных желез, что лежит в основе патогенеза мастопатии. Этиологические факторы мастопатии и факторы риска РМЖ в большинстве своем совпадают. В патогенезе пролиферативных форм мастопатии и РМЖ много общего. Патогенетическое лечение мастопатии направлено не только на улучшение качества жизни, но и на профилактику РМЖ. Патогенетическое лечение мастопатии лекарственным препаратом Мамоклам оказывает лечебное действие у пациенток с мастопатией и при длительном применении снижает риск РМЖ.

Literature/References

1. *Мастопатии*. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
[Mastopatii. Pod red. A.D.Kaprina, N.I.Rozhkovoj. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
2. Хамошина М.Б., Паренкова И.А. Не игнорировать мастопатию – не допускать рака. Новый вектор тактики при мастопатии: активная профилактика: информационное письмо. Под ред. В.Е.Радзинского, Н.И.Рожковой. М.: StatusPraesens, 2016.
[Hamoshina M.B., Parenkova I.A. Ne ignorirovat' mastopatiyu – ne dopuskat' raka. Novyj vektor taktiki pri mastopatii: aktivnaya profilaktika: informacionnoe pis'mo. Pod red. V.E.Radzinskogo, N.I.Rozhkovoj. Moscow: StatusPraesens, 2016 (in Russian).]
3. Orr B, Kelley JL. Benign breast diseases: evaluation and management. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59 (4): 710–26.
4. *Маммология: национальное руководство*. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
[Mammologiya: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. A.D.Kaprina, N.I.Rozhkovoj. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
5. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Соколова Д.А. Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. Обзор исследований, клинические рекомендации: информационный бюллетень. М.: StatusPraesens, 2016.
[Andreeva E.N., Rozhkova N.I., Sokolova D.A. Dobrokachestvennye displazii molochnyh zhelez: patogeneticheskij vektor lecheniya. Obzor issledovanij, klinicheskie rekomendacii: informacionnyj byulleten'. Moscow: StatusPraesens, 2016 (in Russian).]
6. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149 (3): 569–75.
7. *Доброкачественные заболевания молочной железы*. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
[Dobrokachestvennye zabolevaniya molochnoj zhelezy. Pod red. A.D.Kaprina, N.I.Rozhkovoj. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
8. Socolov D, Anghelache I, Plea C et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015; 119 (1): 135–40.
9. Горюшина О.Г. *Мастопатия*. Под ред. В.Ф.Семиглазова. СПб.: Карэ, 2000.
[Goryushina O.G. Mastopatiya. Pod red. V.F.Semiglazova. Saint Petersburg: Kareh, 2000 (in Russian).]
10. Мустафин Ч.К., Кузнецова С.В. Дисгормональные болезни молочной железы. Под ред. Е.Г.Пинхосевича. М., 2009.
[Mustafin Ch.K., Kuznetsova S.V. Disgormonal'nye bolezni molochnoj zhelezy. Pod red. E.G.Pinhosevicha. Moscow, 2009 (in Russian).]
11. Козан И.Ю., Мясникова М.О. *Диагностика и лечение мастопатии*. СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, 2010.
[Kogan I.YU., Myasnikova M.O. Diagnostika i lechenie mastopatii. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. akad. I.P.Pavlova, 2010 (in Russian).]
12. Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Гребенникова О.П. и др. *Опухоли женской репродуктивной системы*. Под ред. С.С.Чистякова. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; с. 53–83.
[Chistyakov S.S., Sel'chuk V.Yu., Grebennikova O.P. et al. Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy. Pod red. S.S.Chistyakova. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011; p. 53–83 (in Russian).]
13. Пашов А.И., Корнев С.В. *Доброкачественная дисплазия молочной железы в практике акушера-гинеколога*. Калининград: БФУ им. И.Канта, 2015.
[Pashov A.I., Korenev S.V. Dobrokachestvennaya displaziya molochnoj zhelezy v praktike akushera-ginekologa. Kaliningrad: BFU im. I.Kanta, 2015 (in Russian).]
14. Friedenreich C, Bryant H, Alexander F et al. Risk factors for benign proliferative breast disease. *Int J Epidemiol* 2000; 29 (4): 637–44.
15. Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (3): 747–58.
16. Jorgensen TJ, Helzlsouer KJ, Clipp SC et al. DNA repair gene variants associated with benign breast disease in high cancer risk women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18 (1): 346–50.
17. Frazier AL, Rosenberg SM. Preadolescent and adolescent risk factors for benign breast disease. *J Adolesc Health* 2013; 52 (Suppl. 5): S36–40.
18. Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40 (3): 459–73.
19. Беспалов В.Г. *Новое в лечении мастопатии*. Лечащий врач. 2007; 3: 92–3.
[Bespalov V.G. Novoe v lechenii mastopatii. Lechashchij vrach. 2007; 3: 92–3 (in Russian).]
20. Радзинский В.Е. *Медицина молочной железы и гинекологические заболевания*. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: StatusPraesens, 2017.
[Radzinskij V.E. Meditsina molochnoj zhelezy i ginekologicheskie zabolevaniya. Pod red. V.E.Radzinskogo. Moscow: StatusPraesens, 2017 (in Russian).]
21. Родионов В.В., Сметник А.А. *Доброкачественные заболевания молочных желез. Акушерство и гинекология*. 2018; 1: 90–100.
[Rodionov V.V., Smetnik A.A. Dobrokachestvennye zabolevaniya molochnyh zhelez. Akusherstvo i ginekologiya. 2018; 1: 90–100 (in Russian).]
22. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006; 11 (5): 435–49.
23. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. *Патология молочной железы*. СПб.: Фолиант, 2003; 137–66.
[Neishtadt E.L., Vorob'eva O.A. Patologiya molochnoj zhelezy. Saint Petersburg: Foliant, 2003; 137–66 (in Russian).]
24. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12 (4): 227–38.
25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424.
26. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А.Герцена Минздрава России, 2018.
[Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoj. M.: MNI OI im. P.A.Gertsena Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian).]
27. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015; 11 (4): 58–70.
[Bespalov V.G., Travina M.L. Fibrozno-kistochnaya bolez' i risk raka molochnoj zhelezy (obzor literatury). Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy. 2015; 11 (4): 58–70 (in Russian).]
28. Arthur R, Wang Y, Ye K. Association between lifestyle, menstrual/reproductive history, and histological factors and risk of breast cancer in women biopsied for benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165 (3): 623–31.
29. Нелюбина Л.А., Лактионов К.П. Причины заболевания раком молочной железы и возможности его профилактики. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2013; 24 (2): 3–10.
[Nelyubina L.A., Laktionov K.P. Prichiny zabolevaniya rakom molochnoj zhelezy i vozmozhnosti ego profilaktiki. Vestn. RONC im. N.N.Blokhina RAMN. 2013; 24 (2): 3–10 (in Russian).]
30. Федоров В.Э., Чебуркаева М.Ю. Распространенность и факторы риска рака молочной железы. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1–2: 414–9.
[Fedorov V.E., Cheburkaeva M.Yu. Rasprostranennost' i faktory riska raka molochnoj zhelezy. Fundamental'nye issledovaniya. 2015; 1–2: 414–9 (in Russian).]
31. Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.В. и др. *Эпидемиология и скрининг рака молочной железы*. *Вопр. онкологии*. 2017; 63 (3): 375–84.

- [Semiglazov V.F., Merabishvili V.M., Semiglazov V.V. i dr. Epidemiologiya i skrining raka molochnoj zhelezy. *Vopr. onkologii*. 2017; 63 (3): 375–84 (in Russian).]
32. Рак молочной железы. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. Moscow: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
[Rak molochnoj zhelezy. Pod red. A.D.Kaprina, N.I.Rozhkovej. M.: GEHOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
 33. Kaminska M, Ciszewski T, Lopacka-Szatan K et al. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny* 2015; 14 (3): 196–202.
 34. Golubnitschaja O, Debal M, Yeghiazaryan K et al. Breast cancer epidemic in the early twenty-first century: evaluation of risk factors, cumulative questionnaires and recommendations for preventive measures. *Tumour Biol* 2016; 37 (10): 12941–57.
 35. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Breast Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002–2018.
 36. Беспалов В.Г., Негусторов Ю.Ф. Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017; 13 (2): 33–41.
[Bespalov V.G., Negustorov Yu.F. Mammograficheskaya plotnost' kak kriterij ehffektivnosti lecheniya mastopatii i snizheniya riska raka molochnoj zhelezy. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2017; 13 (2): 33–41 (in Russian).]
 37. McCormack V.A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (6): 1159–69.
 38. Bae JM, Kim EH. Breast density and risk of breast cancer in Asian women: a meta-analysis of observational studies. *J Prev Med Public Health* 2016; 49 (6): 367–75.
 39. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб., 2006; с. 6–60.
[Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Klecel' A.E. Neinvazivnye i invazivnye opuholi molochnoj zhelezy. Saint Petersburg, 2006; p. 6–60 (in Russian).]
 40. Беспалов В.Г. Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы. *Рус. мед. журн. Мать и дитя*. 2018; 3: 141–7.
[Bespalov V.G. Patogeneticheskoe lechenie mastopatii i profilaktika raka molochnoj zhelezy. *Rus. med. zhurn. Mat' i ditya*. 2018; 3: 141–7 (in Russian).]
 41. Касян В.Н. Комбинированные гормональные контрацептивы и молочная железа. *Акушерство и гинекология*. 2016; 9: 37–44.
[Kasyan V.N. Kombinirovannyye gormonal'nye kontratsiptivy i molochnaya zheleza. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 9: 37–44 (in Russian).]
 42. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.В. Эффективность и приемлемость применения дроспиронсодержащего комбинированного орального контрацептива для терапии предменструального дисфорического расстройства. *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология*. 2013; 1: 48–52.
[Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Sasunova R.A., Ivanova E.V. Ehffektivnost' i priemlemost' primeneniya drospirenonsoedzhashchego kombinirovannogo oral'nogo kontratsiptiva dlya terapii predmenstrual'nogo disforicheskogo rassstrojstva. *Doktor.Ru. Ginekologiya. Endokrinologiya*. 2013; 1: 48–52 (in Russian).]
 43. Rohan TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer* 1999; 82 (2): 191–6.
 44. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Ким Е.А., Левкина Н.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014; 10 (2): 45–52.
[Vysockaya I.V., Letyagin V.P., Kim E.A., Levkina N.V. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennoj korrektsii diffuznoy disgormonal'noj displazii molochnykh zhelez. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2014; 10 (2): 45–52 (in Russian).]
 45. Zava DT, Groves MN, Stanczyk FZ. Percutaneous absorption of progesterone. *Maturitas* 2014; 77 (2): 91–2.
 46. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И. Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии. *Результаты российского исследования. Акушерство и гинекология*. 2016; 12: 1–6.
[Andreeva E.N., Rozhkova N.I. Ehffektivnost' transdermal'nogo gelya, soedzhashchego mikronizirovannyj progesteron, v lechenii fibrozno-kistoznoj mastopatii. *Rezultaty rossijskogo issledovaniya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 12: 1–6 (in Russian).]
 47. Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прогестожеля при диффузных формах мастопатии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012; 8 (1): 57–60.
[Meskih E.V., Rozhkova N.I. Primenenie prozhestozhelya pri diffuznykh formah mastopatii. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2012; 8 (1): 57–60 (in Russian).]
 48. Bouga M, Lean MEJ, Combet E. Contemporary challenges to iodine status and nutrition: the role of foods, dietary recommendations, fortification and supplementation. *Proc Nutr Soc* 2018; 77 (3): 302–13.
 49. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2007.
 50. Karwowska P, Breda J. The Role of the World Health Organization in eliminating iodine deficiency worldwide. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2017; 10 (2): 138–42.
 51. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б., Скальный А.В. Йод-Элам – продукт из ламинарии: применение в борьбе с йоддефицитными заболеваниями: пособие для врачей. СПб.: Нордмедиздат, 2010.
[Bespalov V. G., Nekrasova V. B., Skal'nyj A. V. Jod-Elam – produkt iz laminarii: primeneniye v bor'be s joddefitsitnymi zabolevaniyami: posobie dlya vrachej. Saint Petersburg: Nordmedizdat, 2010 (in Russian).]
 52. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10 (2): 189–96.
 53. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid* 2013; 23 (8): 938–46.
 54. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001; 11 (5): 483–6.
 55. Shrivastava A, Tiwari M, Sinha RA et al. Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway. *J Biol Chem* 2006; 281 (28): 19762–71.
 56. Anguiano B, Garcia-Solis P, Delgado G et al. Uptake and gene expression with antitumoral doses of iodine in thyroid and mammary gland: evidence that chronic administration has no harmful effects. *Thyroid* 2007; 17 (9): 851–9.
 57. Iodine Monograph. *Alternat Med Rev* 2010; 15 (3): 273–8.
 58. Беспалов В.Г. Лечебно-профилактические препараты из морских водорослей. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2005.
[Bespalov V.G. Lechebno-profilakticheskie preparaty iz morskikh vodoroslej. Saint Petersburg: Izd-vo Politekhn. un-ta, 2005 (in Russian).]
 59. Bazyka DA, Lytvynenko O, Bugaistov S. Structural and functional thyroid abnormalities in patients with dys hormonal breast disorders and tumors. *Probl Radiac Med Radiobiol* 2013; 18: 156–68.
 60. Беспалов В.Г. Мастопатия и лекарственный препарат Мамоклам. Метод. пос. для врачей. СПб.: Игра света, 2008.
[Bespalov V.G. Mastopatii i lekarstvennyi preparat Mamoklam. Metod. pos. dlya vrachej. Saint Petersburg: Igra sveta, 2008 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Беспалов Владимир Григорьевич – д-р мед. наук, проф., зав. науч. лаб. химио-профилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова». E-mail: bespalov_nio@mail.ru

Ковалевская Елизавета Ивановна – студентка ФГАОУ ВО СПбПУ

Vladimir G. Bespalov – PhD, Professor, Head of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology Laboratory, N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: bespalov_nio@mail.ru

Elizaveta I. Kovalevskaya – student, Saint Petersburg Polytechnic University of Peter the Great

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019