

УДК 5:57:577:577.2:577.29

ОЦЕНКА АГРЕССИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА КАРЦИНОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК РАЗЛИЧНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

К. В. ЮРЧЕНКОВА¹⁾, Р. М. СМОЛЯКОВА¹⁾, Е. М. ШПАДАРУК¹⁾, И. Н. АНДРЕЕВА²⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова,
Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Академическая, 27, 220027, г. Минск, Беларусь

Установлено, что у пациенток, страдающих раком молочной железы, активного репродуктивного периода наблюдалось снижение содержания в крови эстрадиола (37,5 %) и прогестерона (25 %). У женщин постменопаузального периода выявлен гормональный дисбаланс, характеризующийся более выраженным (до 100 %) возрастанием уровня эстрадиола и прогестерона в крови на фоне понижения содержания лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов у 50 % и 75 % пациенток соответственно, а также повышения в 64 % случаев концентрации пролактина. В группе пациенток активного репродуктивного периода повышение содержания лютеинизирующего гормона наблюдалось у 37,5 %, фолликулостимулирующего гормона – у 12,5 %, пролактина – в 25 % случаев. Содержание в крови лютеинизирующего гормона находилось в прямой зависимости от концентрации фолликулостимулирующего гормона ($p < 0,05$). Определение содержания данных гормонов представляется важным дополнительным показателем для оценки степени агрессивности опухоли при выборе тактики лечения пациенток, страдающих раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы; гормоны; гормональная регуляция; радиоиммунный метод; менопауза.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № М19М-015), а также сотрудников РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова.

Образец цитирования:

Юрченкова КВ, Смолякова РМ, Шпадарук ЕМ, Андреева ИН. Оценка агрессивного потенциала карцином молочной железы у пациенток различного репродуктивного периода. Журнал Белорусского государственного университета. Экология. 2020;3:82–89.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-3-82-89>

For citation:

Yurchenkova KV, Smolyakova RM, Spadaruk KM, Andreeva IN. Assessment of aggressive potential of breast carcinoma in patients of different reproductive periods. Journal of the Belarusian State University. Ecology. 2020;3:82–89. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-3-82-89>

Авторы:

Карина Вячеславовна Юрченкова – студентка 4 курса факультета экологической медицины.

Раиса Михайловна Смолякова – доктор биологических наук, профессор; профессор кафедры общей биологии и генетики.

Екатерина Михайловна Шпадарук – кандидат биологических наук; доцент кафедры общей биологии и генетики.

Ирина Николаевна Андреева – младший научный сотрудник лаборатории экологической генетики и биотехнологии.

Authors:

Karina V. Yurchenkova, 4th year student, faculty of environmental medicine.

karinayurchenkova@gmail.com

Raisa M. Smolyakova, doctor of science (biology), professor; professor at the department of general biology and genetics.
smol60@mail.ru

Katsiaryna M. Shpadaruk, PhD (biology); associate professor at the department of general biology and genetics.
katshp@tut.by

Irina N. Andreeva, junior researcher of the laboratory of environmental genetics and biotechnology.
t.krasnovskaya@otr.by

ASSESSMENT OF AGGRESSIVE POTENTIAL OF BREAST CARCINOMA IN PATIENTS OF DIFFERENT REPRODUCTIVE PERIODS

K. V. YURCHENKOVA^a, R. M. SMOLYAKOVA^a, K. M. SPADARUK^a, I. N. ANDREEVA^b

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Daihabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

^bInstitute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus
27 Akademičnaja Street, Minsk 220072, Belarus

Corresponding author: R. M. Smolyakova (smol60@mail.ru)

The study found that patients with breast cancer during the active reproductive period had a decrease in the blood content of estradiol (37,5 %) and progesterone (25 %). In patients of the postmenopausal period identified hormonal imbalance, characterized by a more pronounced (100 %) increased levels of estradiol and progesterone in the blood on the background of lowering of the content of luteinizing and follicle-stimulating hormone 50 % and 75 % of the patients respectively, and improvement in 64 % of cases the concentrations of prolactin. In the group of patients of the active reproductive period, an increase in the content of luteinizing hormone was observed in 37,5 %, follicle – stimulating hormone – in 12,5 %, and prolactin – in 25 % of cases. The content of luteinizing hormone in the blood was directly dependent on the concentration of follicle-stimulating hormone ($p < 0,05$). Determining the content of these hormones is an important additional indicator for evaluating the degree of tumor aggressiveness when choosing treatment tactics for patients with breast cancer.

Keywords: breast cancer; hormones; hormonal regulation; radioimmunological method; menopause.

Acknowledgements. This work was financially supported by the Belarusian Republican Foundation for Basic Research (grant № M19M-015) as well as employees of the State institution «N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus».

Введение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями находится в прямой зависимости от состояния окружающей среды, при этом ухудшение экологической ситуации непосредственно сказывается на возрастании случаев болезни как за рубежом, так и в Республике Беларусь.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин во всем мире. Из 184 стран, охваченных базой данных GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения, РМЖ является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин в 140 странах (76 %) и самой частой причиной смерти от рака в 101 стране (55 %). В структуре всех злокачественных новообразований среди женского населения Беларуси частота заболеваемости раком молочной железы в 2017 г. составила 22,2 %. Число вновь выявленных случаев заболевания составило 4 тыс. 616 пациентов. Вместе с тем Республика Беларусь входит в группу стран с относительно низким уровнем заболеваемости, мало чем отличаясь по аналогичным показателям от стран Балтии, Польши и России. Показатели смертности от РМЖ к заболеваемости в Беларуси составляют 26,3 % [1].

Заболеваемость раком молочной железы увеличивается с 40-летнего возраста и достигает пика в 60–65 лет. Гормональный фон организма женщины и его репродуктивная функция также влияют на риск возникновения РМЖ. Молочная железа является органом-мишенью и находится в прямой зависимости от функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы. Основная роль в развитии новообразований молочной железы принадлежит нарушению соотношения гормонов гипофиза: лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ), секреции эстрогенов, прогестерона и пролактина. У женщин менопаузального и климактерического периодов изменяется продукция половых гормонов, гормонов гипофиза, что в некоторых случаях приводит к развитию фоновых и злокачественных заболеваний [2; 3].

В настоящее время не вызывает сомнения факт о взаимосвязи между развитием гормонального дисбаланса и раком молочной железы. Выявление нарушений гормонального статуса и оценка содержания гормонов, характеризующих репродуктивную функцию организма женщин, является значимым дополнительным диагностическим критерием и маркером оценки агрессивного потенциала карцином молочной железы [4; 5].

Цель исследования – оценка агрессивного потенциала карцином молочной железы на основе определения содержания стероидных и гипофизарных гормонов в периферической крови пациенток различного репродуктивного периода.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили клинические данные и периферическая кровь 40 пациенток в возрасте от 42 до 73 лет, страдающих РМЖ и получавших лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова».

У всех включенных в эксперимент женщин получено письменное согласие на выполнение исследования. Пациенткам выполнено клиническое, лабораторное, рентгенологическое и ультразвуковое обследование с обязательным морфологическим подтверждением диагноза, а страдающим раком молочной железы проведено радикальное хирургическое лечение.

Количественное определение в сыворотке крови стероидных гормонов (эстрадиола, прогестерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и пролактина) у пациенток, страдающих РМЖ, проводилось методом радиоиммунного анализа на анализаторе «470–0050 WIZARD», PerkinElmer (США), используя наборы реагентов РИА-ЭСТРАДИОЛ-СТ, РИА-ПРОГЕСТЕРОН-СТ, ИРМА-ФСГ-СТ, ИРМА-ЛГ-СТ и ИРМА-ПРОЛАКТИН-СТ производства Республики Беларусь.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с применением компьютерных пакетов статистических программ STATISTICA (версия 10.0, StatSoft, США). Графическое представление результатов проводилось с использованием пакета прикладных программ EXCEL 2019. Достоверность различий показателей между группами пациенток оценивали по критерию Манн–Уитни (U-test). Исследование взаимосвязей между молекулярно-биологическими переменными и клиническими данными пациенток, концентрацией гормонов в периферической крови проводилось с использованием корреляционного анализа по Спирмену. При всех видах статистического анализа различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Развитие гормонального дисбаланса у женщин в климактерическом и постменопаузальном периоде связано с риском возникновения как фоновых, доброкачественных заболеваний, так и злокачественных новообразований. Изучение и мониторинг гормонального статуса у женщин данных возрастных групп является одной из важных диагностических задач и имеет первостепенное клиническое значение при развитии карцином молочной железы. Проведение сравнительного исследования гормонального статуса у женщин в различном репродуктивном периоде способствует раннему выявлению нарушений в секреции стероидных гормонов при развитии злокачественной опухоли и позволяет оценить степень ее агрессивности [6–8].

Возраст обследуемых пациенток варьировал от 42 до 73 лет (средний возраст – $57,6 \pm 8,9$). Пациентки, страдающие раком молочной железы, в зависимости от возрастной категории, были разделены на группы.

В первую группу наблюдения включено 16 пациенток с клинически установленной сохраненной овариально-менструальной функцией (средний возраст составил $44,43 \pm 2,37$ года). По результатам гистологического исследования у всех пациенток выявлен инвазивный протоковый рак. При анализе распространенности опухолевого процесса установлено, что у пациенток данной группы диагностирована I стадия опухолевого процесса у 25 %, II – у 12,5 %, III – у 37,5 %, IV стадия – в 25 % случаев. В исследуемой группе пациенток преобладала низкая степень дифференцировки (G3) опухоли (62,5 %), умеренная степень (G2) – у 37,5 %.

Во вторую группу исследования включено 24 пациентки с РМЖ в возрасте от 50 до 73 лет (средний возраст составил $61,46 \pm 5,88$ года), находящихся в клинически установленном постменопаузальном периоде. У данных женщин преобладала инвазивная протоковая опухоль в 83 % случаев, инвазивная дольковая карцинома молочной железы выявлена у 13 %, смешанный тип диагностирован в 3 %. По степени распространенности опухолевого процесса установлено, что I стадия детектирована у 25 % пациенток, II – в 58 %, III стадия – у 17 %. Умеренная степень дифференцировки (G2) опухоли диагностирована у 75 %, высокая степень (G1) – у 8 %, низкая степень – в 17 % случаев.

В настоящее время доказано, что эстрадиол стимулирует дифференцировку и развитие эпителия протоков молочной железы, усиливает митотическую активность эпителия, индуцирует формирование ацинусов, усиливает васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани [9].

Содержание эстрадиола в сыворотке крови у 50 % пациенток, страдающих раком молочной железы, с сохраненной овариально-менструальной функцией находилось в пределах нормы ($0,2–0,8$ нмоль/л). Повышенное содержание эстрадиола обнаружено в 12,5 % случаев, снижение концентрации – в 37,5 % случаев. Распределение пациенток по содержанию эстрадиола в крови представлено на рис. 1.

Прогестерон стимулирует рост эпителиальных клеток молочной железы [2]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что и повышенное и пониженное содержание прогестерона в сыворотке крови пациенток с РМЖ сохраняется в равном соотношении – по 25 % случаев соответственно. У 50 % пациенток концентрация прогестерона в периферической крови находилась в пределах нормы ($6–45$ нмоль/л) (рис. 2).

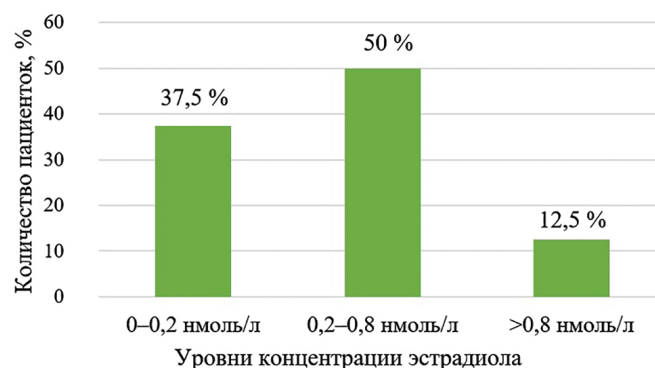


Рис. 1. Распределение пациенток, страдающих РМЖ, с сохраненной овариально-менструальной функцией по содержанию эстрадиола в крови

Fig. 1. Distribution of patients with breast cancer, with preserved ovarian-menstrual function by content estradiol in the blood

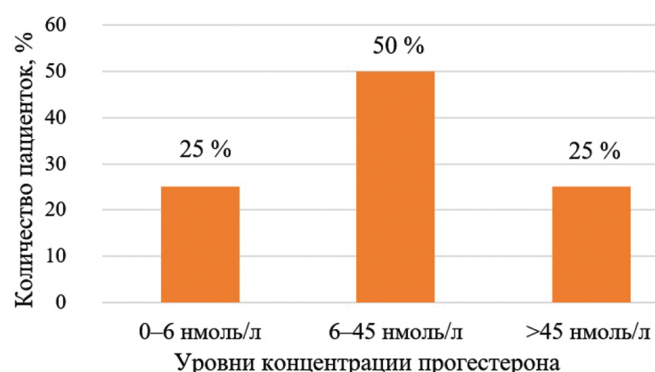


Рис. 2. Распределение пациенток, страдающих РМЖ, с сохраненной овариально-менструальной функцией по содержанию прогестерона в крови

Fig. 2. Distribution of patients with breast cancer, with preserved ovarian-menstrual function by content progesterone in the blood

Сравнительный анализ данных показал, что уменьшение содержания прогестерона отмечалось при одновременном снижении эстрадиола. Это может свидетельствовать о гормональном дисбалансе и дополнительном факторе риска развития РМЖ [7].

В современной мировой литературе [2; 9] отмечается, что при высокой концентрации в крови лютеинизирующего гормона у пациенток, страдающих РМЖ, снижается содержание рецепторов эстрогенов в опухолевой ткани молочной железы. В ходе проведенного исследования выявлено, что повышенная концентрация лютеинизирующего гормона обнаружена в 37,5 % случаев, понижение содержания – в 2,5 %. Нормальный уровень изученного гормона (1–10 МЕ/л) выявлен у 50 % пациенток (рис. 3).

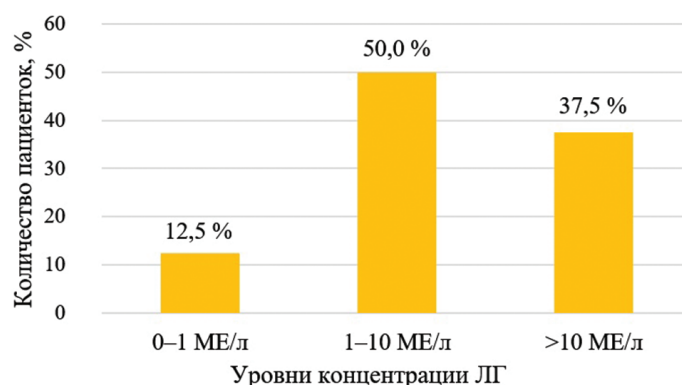


Рис. 3. Распределение пациенток, страдающих РМЖ, с сохраненной овариально-менструальной функцией по содержанию ЛГ в крови

Fig. 3. Distribution of patients with breast cancer, with preserved ovarian-menstrual function according to the content of luteinizing hormone in the blood

Результаты проведенного анализа содержания ФСГ в периферической крови показали его вариабельность в изучаемой группе пациенток, страдающих РМЖ. Пониженное содержание и его повышение у данной категории пациенток констатировано в 12,5 % случаев соответственно. Содержание ФСГ в пределах нормы (1,5–6 МЕ/л) выявлено у 75 % пациенток (рис. 5).

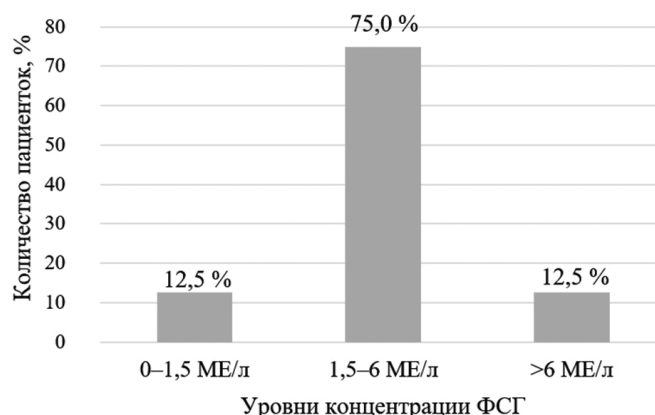


Рис. 4. Распределение пациенток, страдающих РМЖ, с сохраненной овариально-менструальной функцией по содержанию ФСГ в крови

Fig. 4. Distribution of patients with breast cancer, with preserved ovarian-menstrual function according to the content of follicle-stimulating hormone in the blood

Отмечено, что при высокой концентрации пролактина в крови пациенток с РМЖ снижается уровень рецепторов прогестерона в опухоли молочной железы [2; 9]. Анализ проведенного исследования свидетельствует, что в рассматриваемой группе у 25 % пациенток диагностировано повышенное содержание гормона (рис. 5). У 75 % пациенток концентрация пролактина в крови соответствовала норме (3,9–27,7 нг/мл).

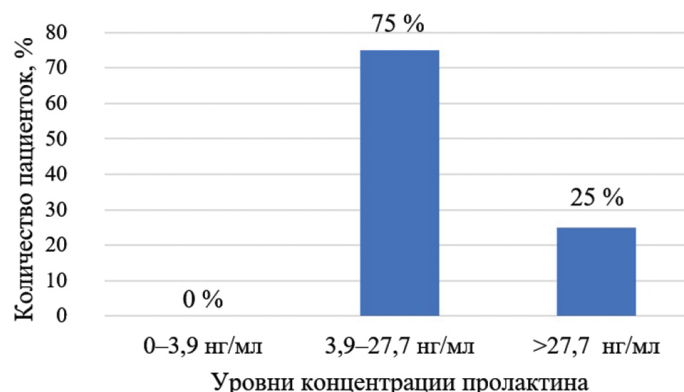


Рис. 5. Распределение пациенток, страдающих РМЖ, с сохраненной овариально-менструальной функцией по содержанию пролактина в крови

Fig. 5. Distribution of patients with breast cancer, with preserved ovarian-menstrual function by content prolactin in the blood

Отдельный анализ концентрации эстрадиола в крови пациенток, находящихся в периоде постменопаузы, показал его повышение в 100 % случаев. Анализ данных литературы свидетельствует, что у данной возрастной категории женщин уровень эстрадиола стабильно низкий, однако у пациенток с РМЖ данный показатель повышен, что определяет патогенное воздействие данного гормона на молочную железу в постменопаузальном периоде [10]. Повышенное содержание прогестерона выявлено у всех изучаемых пациенток.

Сравнительными исследованиями установлено снижение содержания в крови ЛГ у 50 % пациенток. Нормальный уровень ЛГ выявлен у 50 % пациенток (>12 МЕ/л).

Согласно данным литературы [9], уровень ФСГ у пациенток с установленным постменопаузальным периодом повышен значительно, чем ЛГ. В данном временном периоде повышенный уровень ФСГ способен поддерживать относительно регулярный фолликулогенез и овуляцию, но фертильность снижается. В анализируемой группе пациенток отмечено снижение содержания ФСГ у преобладающего количества

(75 % случаев) пациенток с РМЖ, нормальные значения установлены (>30 МЕ/л) у 25 % пациенток в период постменопаузы (рис. 6).

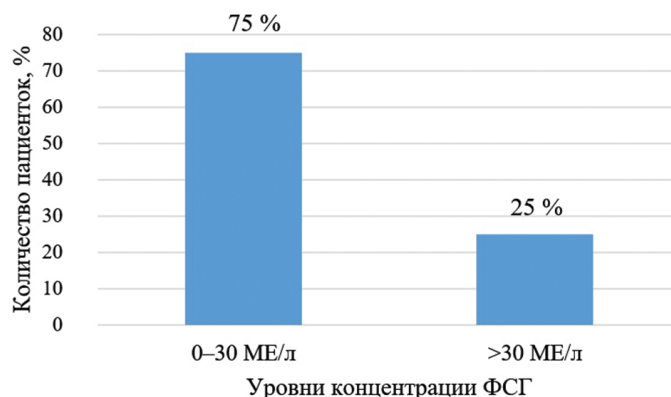


Рис. 6. Распределение пациенток, страдающих РМЖ, в постменопаузальном периоде по содержанию ФСГ в крови

Fig. 6. Distribution of patients with breast cancer in the postmenopausal period on the content by follicle-stimulating hormone in the blood

В сыворотке крови рассматриваемой группы пациенток (рис. 7) диагностировано повышенное содержание пролактина у 64 %, а в 36 % случаев данный показатель соответствовал норме (2,8–12,3 нг/мл).

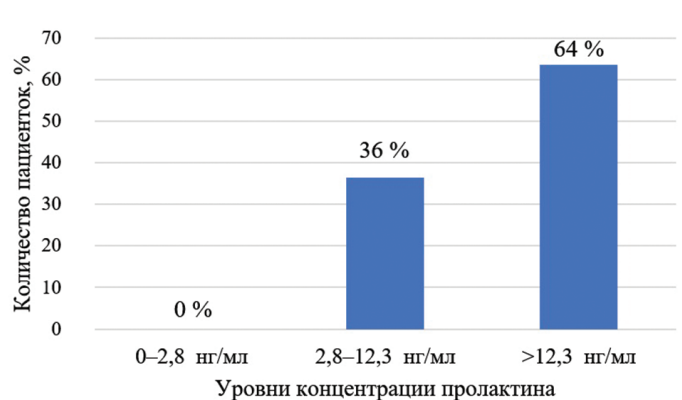


Рис. 7. Распределение пациенток, страдающих РМЖ, в постменопаузальном периоде по содержанию пролактина в крови

Fig. 7. Distribution of patients with breast cancer, in the postmenopausal period by the content of prolactin in the blood

Таким образом, в группе пациенток с сохраненной овариально-менструальной функцией отмечено снижение содержания эстрадиола и прогестерона в крови по сравнению с аналогичными показателями у пациенток в постменопаузальном периоде.

Анализ статистических данных по двум исследуемым группам пациенток свидетельствует, что содержание эстрадиола $0,28 \pm 0,47$ нмоль/л ($p_{\text{(Манн-Уитни)}} = 0,043$) и прогестерона $23,8 \pm 65,68$ нмоль/л ($p_{\text{(Манн-Уитни)}} = 0,037$) статистически значимо ниже у пациенток постменопаузального возраста, чем у пациенток с сохраненной овариально-менструальной функцией ($0,323 \pm 0,24$ нмоль/л и $31,94 \pm 25,5$ нмоль/л соответственно). Следует отметить, что в результате выполненных сравнительных исследований не выявлено статистически значимых различий по уровню пролактина в крови как в группе пациенток с сохраненной овариально-менструальной функцией $14,28 \pm 10,59$ нг/мл, так и в группе пациенток постменопаузального периода $20,86 \pm 18,74$ нг/мл ($p_{\text{(Манн-Уитни)}} > 0,05$), у которых данный показатель в 64 % случаев превышал норму.

Сравнительные исследования показали, что в анализируемых группах пациенток с РМЖ содержание в крови ЛГ (1-я группа – $9,53 \pm 11,40$ МЕ/л, 2-я группа – $16,71 \pm 14,93$ МЕ/л) и ФСГ (1-я группа – $11,79 \pm 23,97$ МЕ/л, 2-я группа – $24,13 \pm 28,51$ МЕ/л) не имело статистически значимых различий ($p_{\text{(Манн-Уитни)}} > 0,05$).

В результате статистического анализа данных проведена оценка корреляционной взаимосвязи между различными показателями:

- содержанием в крови эстрадиола, прогестерона, ЛГ, ФСГ и пролактина при РМЖ;
- гистологической формой рака молочной железы и содержанием стероидных гормонов в сыворотке крови пациенток;

– степенью распространенности опухолевого процесса и содержанием стероидных гормонов в сыворотке крови пациенток;
– степенью дифференцировки опухоли и содержанием гормонов в сыворотке крови;
– гистологической формой рака молочной железы, степенью распространенности опухолевого процесса и степенью дифференцировки опухоли.

Исследование взаимосвязи между указанными данными проводилось с использованием корреляционного анализа по Спирмену. При выполнении математической обработки данных приняты следующие пороговые значения коэффициентов корреляции: $R_s < 0,3$ – слабая связь, от 0,3 до 0,49 – корреляционная связь умеренной силы, от 0,5 до 0,69 – корреляционная связь средней силы, $R_s > 0,7$ – сильная корреляционная зависимость.

Результаты корреляционного анализа по Спирмену отражены в табл. Корреляционный анализ проводился при доверительном интервале $p < 0,05$.

Таблица

Характер корреляционных взаимоотношений содержания стероидных гормонов в сыворотке крови при РМЖ

Table

The nature of correlation relationships of the content of steroid hormones in blood serum in breast cancer

	Количество пациенток	Эстрадиол	Прогестерон	ЛГ	ФСГ	Пролактин	Стадия	Степень дифференцировки	Морфотип
Эстра-диол	32	–	0,290	-0,331	-0,298	-0,039	-0,020	0,003	-0,134
Прогестерон	32	0,290	–	0,039	-0,030	-0,001	-0,185	0,314	-0,142
ЛГ	32	-0,331	0,039	–	0,685	-0,203	0,277	-0,115	-0,089
ФСГ	32	-0,298	-0,030	0,685	–	-0,244	0,211	-0,249	-0,101
Пролактин	32	-0,039	-0,001	-0,203	-0,244	–	-0,057	-0,139	0,171
Стадия	32	-0,020	-0,185	0,277	0,211	-0,057	–	0,089	-0,295
Степень дифференцировки	32	0,003	0,314	-0,115	-0,249	-0,139	0,089	–	-0,416
Морфотип	32	-0,134	-0,142	-0,089	-0,101	0,171	-0,295	-0,416	–

Анализ выполненных исследований свидетельствует, что отмечена прямая связь средней силы между концентрацией в крови лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов ($R_s = 0,69$; $p_{\text{Спирмен}} < 0,05$). Анализируя взаимосвязь между содержанием стероидных гормонов в сыворотке крови пациенток с гистологической формой рака молочной железы, степенью распространенности опухолевого процесса и степенью дифференцировки опухоли, нами статистически значимых связей не выявлено ($p_{\text{Спирмен}} > 0,05$).

При изучении взаимосвязи с гистологическим типом опухоли, степенью распространенности опухолевого процесса и степенью дифференцировки опухоли наблюдалась статически значимая обратная связь между морфологическим типом и степенью дифференцировки опухоли ($R_s = -0,42$, $p_{\text{Спирмен}} < 0,05$).

Заключение

1. Рак молочной железы в изучаемых группах пациенток характеризовался нарушением гормонального баланса за счет увеличения содержания в крови пролактина, снижения эстрадиола и прогестерона, уменьшения концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов ($p > 0,05$).

2. Отмечена прямая связь средней силы между содержанием в крови лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, достоверная обратная связь между морфологическим типом и степенью дифференцировки опухоли ($p < 0,05$).

3. Согласно предварительным данным, гормональный статус пациенток, страдающих раком молочной железы, является важным фактором в оценке агрессивного потенциала опухоли.

Библиографические ссылки

1. Океанов АЕ. *Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь*. Минск. РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. 2018. 373 с.
2. Мальныхина ТВ. Отдельные физиологические аспекты влияния гормонов на процессы в молочных железах. *Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия*. 2006; 6/2(46):177–188.
3. Герасимович ГИ. Особенности репродуктивной системы в различные возрастные периоды жизни женщины. *Здравоохранение*. 2015;3:18–29.
4. Кононенко ИБ. Важность оценки функции яичников у женщин при назначении эндокринотерапии рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2018;10:118–126.
5. Беспалов ВГ. Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы. *Мать и дитя*. 2018;1(2):141–147.
6. Белоненко ГА. Современные аспекты диагностики и лечения дисгормональных воспалительных заболеваний молочных желез. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;20(3):34–38.
7. Громовенко ЕЮ. Дисгормональные состояния молочных желез у женщин с сопутствующими нарушениями менструально-репродуктивной функции. Комплексный подход к обследованию и лечению молочных желез с применением аппликации прогестерона как профилактика рака молочной железы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;19(2):53–58.
8. Мустафин ЧН. Гормональная регуляция молочных желез и предменструальный синдром. *Лечащий врач*. 2018;3:44–49.
9. Злобнова ОА. Гормональный дисбаланс как один из ведущих патогенетических факторов развития рака молочной железы в климактерическом и постменопаузальном периодах. *Тюменский медицинский журнал*. 2012;2:43–44.
10. Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids*. 2011;76(7):627–635.

References

1. Okeanov AE. *Statistika onkologicheskikh zabolevaniy v Respublike Belarus* [Statistics of oncological diseases in the Republic of Belarus]. Minsk: RSPC OMR named after N. N. Alexandrov; 2018. 373 p. Russian.
2. Malykhina TV. Individual physiological aspects of the influence of hormones on processes in the mammary glands. *Vestnik SamGU. Estestvenno-nauchnaya seria* [Bulletin of SamGU. Natural science series]. 2006;6/2(46):177–188. Russian.
3. Gerasimovich GI. Features of the reproductive system in various age periods of a woman's life. *Zdravookhranenie* [Health]. 2015;3:18–29. Russian.
4. Kononenko IB. The importance of evaluating ovarian function in women when prescribing endocrinotherapy for breast cancer. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2018;10:118–126. Russian.
5. Bespalov VG. Pathogenetic treatment of mastopathy and prevention of breast cancer. *Mother and child*. 2018;1(2):141–147. Russian.
6. Belonenko GA. Modern aspects of diagnosis and treatment of dyshormonal inflammatory diseases of the mammary glands. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* [Tavrichesky medico-biological Bulletin]. 2017;20(3):34–38. Russian.
7. Gromovenko EY. Dishormonal conditions of mammary glands in women with concomitant disorders of menstrual and reproductive function. A comprehensive approach to the diagnosis and treatment of mammary glands with the application of progesterone as a prevention of breast cancer. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* [Tavrichesky medico-biological Bulletin]. 2016;19(2):53–58. Russian.
8. Mustafin ChN. Hormonal regulation of the breast and premenstrual syndrome. *Lechashchiy vrach* [Attending physician]. 2018;3:44–49. Russian.
9. Slabnov OA. Hormonal imbalance as one of the leading pathogenetic factors in the development of breast cancer in the climacteric and postmenopausal periods. *Tumenskiy meditsinskiy zhurnal* [Tyumen medical journal]. 2012;2:43–44. Russian.
10. Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids*. 2011;76(7):627–635.

Статья поступила в редакцию 13.08.2020.
Received by editorial board 13.08.2020.