



¹ Сибирский
государственный
медицинский
университет

² Научно-
исследовательский
институт
фармакологии
и регенеративной
медицины
им. Е.Д. Гольдберга

Вспомогательные репродуктивные технологии и их влияние на молочную железу

Л.С. Сотникова¹, Е.В. Голубятникова¹, Е.В. Удуд²

Адрес для переписки: Лариса Степановна Сотникова, sotnikova-larisa@mail.ru

Представлены результаты рандомизированного исследования с участием 140 пациенток с трубным бесплодием в сочетании с дисгормональной дисплазией молочной железы или без таковой, у которых попытка проведения индукции суперовуляции в рамках программы экстракорпорального оплодотворения оказалась неудачной. Установлено, что после указанной процедуры увеличивается количество больных с патологией молочной железы, а также достоверно повышается уровень пролактина, фолликулостимулирующего гормона, тиреотропного гормона и эстрадиола. Кроме того, показан протективный эффект препарата Мастодинон®.

Ключевые слова: гинекология, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, доброкачественная дисплазия молочной железы, Мастодинон

В настоящее время в России лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) активно поддерживается на государственном уровне. Одним из основных является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с применением протоколов индукции суперовуляции. Однако, несмотря на признание высокой эффективности ВРТ, вопрос безопасности такого способа лечения бесплодия в отношении молочной железы остается спорным.

Возрастная заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) может быть связано с увеличением частоты развития доброкачественной дисплазии молочной железы

(ДДМЖ). Последняя диагностируется у 60–70% женщин с гинекологической патологией. Так, при диффузных формах ДДМЖ (код N60 по Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра) рак молочной железы развивается в три – пять раз чаще, чем в отсутствие указанной патологии, а при узловых формах – в 30–40 раз [1–3]. Бесплодие также признано одним из факторов риска развития рака молочной железы.

Для некоторых пациенток единственным методом лечения трубного бесплодия (код N97.1 по МКБ-10) является выполнение программ ВРТ, а именно ЭКО.

На сегодняшний день информации о влиянии ВРТ на состояние

молочной железы крайне мало – три отечественные работы [4–6] и 170 зарубежных [7–12]. Приходится констатировать, что анализ доступной литературы не дает однозначного ответа на вопрос о роли ВРТ в увеличении риска развития патологий молочной железы, в частности РМЖ. В то же время следует отметить, что отбор участников и дизайн исследований были противоречивыми, группы сравнения неравноценными, проводилась оценка только отдаленных результатов, не дифференцировалась патология молочной железы. Поэтому актуальность изучения состояния молочной железы и гормонального фона у пациенток с бесплодием после ЭКО, а также возможностей своевременной терапии и реабилитации больных по-прежнему сохраняется.

Цель исследования – оценить состояние молочной железы и гормонального статуса женщин с трубным бесплодием до и после неудачной попытки ЭКО, а также эффективность препарата Мастодинон® при лечении ДДМЖ и подготовке к индукции овуляции.

Материал и методы

С 2010 по 2016 г. в отделении репродуктивных технологий Томского областного перинатального центра обследовано 1500 пациенток с бесплодием.

Структура женского бесплодия оценивалась с помощью стандар-



тизированного протокола обследования бесплодной пары, разработанного группой экспертов Всемирной организации здравоохранения [13].

Структура патологий молочной железы до и после проведения ВРТ ЭКО анализировалась исходя из эхоскопических характеристик молочных желез и гормонального статуса больных.

Для верификации диагноза ДДМЖ использовали BI-RADS (Breast Imaging – Reporting and Data System – Система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы) и клиничко-рентгенологическую классификацию Н.И. Рожковой (1993) [14].

Критериями включения в исследование стали:

- ✓ возраст от 24 до 35 лет;
- ✓ наличие только одного фактора бесплодия – патологии маточных труб;
- ✓ отсутствие нарушений менструального цикла и гинекологической патологии;
- ✓ отсутствие эндокринной и соматической патологии;
- ✓ отсутствие узловых форм ДДМЖ;
- ✓ применение единого протокола стимуляции овуляции – рекомбинантными гонадотропинами без предварительной десенсилизации гипофиза;
- ✓ неудачная попытка индукции суперовуляции по программе ЭКО.

Было отобрано 140 пациенток с трубным бесплодием, дисгормональной дисплазией молочной железы или без таковой и неудачной попыткой индукции суперовуляции по программе ВРТ ЭКО. Участники исследования случайным образом были рандомизированы на две группы. Основную группу составили 108 женщин с диффузной ДДМЖ второй категории по BI-RADS, контрольную группу – 32 пациентки без патологии молочной железы.

Молочные железы обследовали в первую фазу менструального цикла (на пятый – десятый день) перед применением протокола

стимуляции суперовуляции и через три месяца после неудачной попытки ЭКО. Для этого проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) линейным датчиком 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования (аппарат SONIX, США).

Результаты, полученные при использовании методов лучевой диагностики, обрабатывались автоматически с помощью разработанного нами диагностического алгоритма (патент РФ № 2452389 от 10.06.2012 «Способ дифференциальной диагностики форм фиброзно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией»).

Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, общего тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерона, секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. T_3), свободного тироксина (св. T_4), адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови определяли в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла. Для этого применяли иммуноферментный анализ с использованием стандартных наборов компании Hoffmann La Roche (Франция).

Значения прогестерона в сыворотке крови оценивали во вторую фазу менструального цикла (на 20–22-й день).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica Windows (2000, версия 6.0) фирмы Statsoft Inc. и пакета программ Microsoft Excel (2006) корпорации Microsoft [15].

В рамках исследования также оценивалась эффективность растительного препарата Мастодинон® (компания «Бионорика СЕ», Германия) при ДДМЖ.

Основным компонентом препарата Мастодинон® является экстракт плодов прутняка обыкновенного

ВN0 1095 (лат. *Vitex agnus-castus*). Плоды прутняка обыкновенного широко применяются при расстройстве менструального цикла, аменорее, недостаточности лютеиновой фазы, предменструальном синдроме (ПМС).

Помимо прутняка обыкновенного в состав препарата входят активные компоненты стеблелиста василистниковидного, фиалки альпийской, грудوشника горького, ириса разноцветного и тигровой лилии. Для лечения фиброзно-кистозной болезни препарат Мастодинон® используется с 1975 г. Основной механизм его действия заключается в стимулировании дофаминовых D2-рецепторов передней доли гипофиза. Вследствие этого снижается секреция пролактина, что приводит к регрессу патологических процессов в молочной железе при мастопатии и ПМС.

В клинических исследованиях продемонстрирован также антиоксидантный эффект препарата [6], а в условиях *in vitro* – способность его основного компонента взаимодействовать с опиоидными рецепторами [16–20].

Наши многолетние исследования показали наличие у препарата дополнительных положительных свойств, а именно: восстановление функционального состояния вегетативной нервной системы, устранение надпочечниковой дисфункции за счет нормализации уровней АКТГ и кортизола, регуляция метаболизма эстрогенов за счет повышения продукции 2-гидроксиэстрогена и улучшения соотношения «2-ОНЕ1/16-альфаОНЕ1», повышение синтеза интерлейкина 10, снижение продукции фактора некроза опухоли альфа.

Указанные эффекты препарата Мастодинон® обуславливают его назначение для защиты молочной железы от нежелательных эффектов комбинированных пероральных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии [21].

В эту часть исследования были включены 150 пациенток репродуктивного возраста (от 24 до



35 лет) с ДДМЖ и трубным бесплодием. 90 участниц были распределены на три равноценные группы: с железистой, кистозной, фиброзной формами ДДМЖ. Они принимали Мастодинон® по 30 капель два раза в день (в соответствии с инструкцией) в течение 12 недель. Далее следовал период наблюдения – до 24 недель (шесть месяцев). Помимо основной группы была сформирована группа сравнения. В нее вошли 30 пациенток с ДДМЖ, не получавших консервативного лечения. Контрольную группу составили 30 женщин без соматических, маммологических и гинекологических патологий. Женщины контрольной и основной групп были сопоставимы по возрасту. Для пациенток с ДДМЖ дизайн исследования предполагал четыре визита: первый – до начала исследования, второй – в начале лечения, третий – через три месяца от начала лечения, четвертый – через три месяца после неудачной попытки ЭКО. Индукция овуляции проводилась в следующем цикле по окончании трехмесячного курса терапии.

Результаты

Согласно результатам УЗИ, проведенного до ЭКО, у 32 (22%) пациенток отсутствовала патология молочной железы, у 50 (36%) диагностирована ДДМЖ с преобла-

данием железистого компонента, у 29 (21%) – ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента и у 29 (21%) женщин – ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (рисунок).

Повторное обследование было проведено только через три месяца, так как учитывался период, необходимый для адаптации после гормональной нагрузки и реакции вегетативной нервной системы на наступление беременности. Патология молочной железы отсутствовала только у десяти (7%) больных, ДДМЖ с преобладанием железистого компонента выявлена у 65 (47%), с преобладанием кистозного компонента – у 35 (25%) и преобладанием фиброзного компонента – у 30 (21%) пациенток (см. рисунок).

Необходимо отметить, что правильная интерпретация эхокопических данных, а также определение формы ДДМЖ по-прежнему остаются актуальной проблемой для специалистов ультразвуковой диагностики. Показатели обследования в виде абсолютных значений признаков вводились в разработанный нами диагностический алгоритм с последующим пересчетом диагностических коэффициентов. Их математическая обработка показала, что основными объективными критериями для установления формы ДДМЖ по классификации Н.И. Рожковой является толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки, а также фиброгландулярного слоя [22].

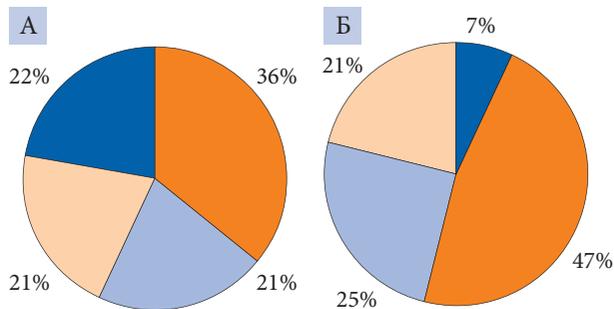
Исходно у больных ДДМЖ с преобладанием железистого компонента толщина фиброгландулярного слоя была повышена ($18,53 \pm 0,53$ мм), а толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки снижена – $3,87 \pm 0,56$ и $2,37 \pm 0,53$ мм соответственно. Эти показатели статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от аналогичных показателей у пациенток контрольной группы. При ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента толщина кисты в обоих молочных железах

обнаружены у 70% пациенток, в одной – у 30%, их средний диаметр составил 5 [4–7] мм. Кроме того, у этих больных была снижена толщина ретромаммарного слоя – $4,30 \pm 0,42$ мм (по сравнению с участницами без патологии молочной железы, $p < 0,05$). У пациенток с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента отмечались резкое повышение эхогенности железистой ткани, перидуктальный фиброз и фиброзирование связок Купера. Однако статистически значимых различий в отношении толщины премаммарной и ретромаммарной клетчатки, а также фиброгландулярного слоя между этими больными и пациентками контрольной группы не получено ($p > 0,05$).

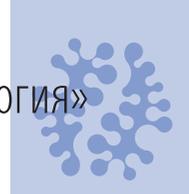
Согласно результатам УЗИ, через три месяца после неудачной попытки ЭКО у пациенток без патологии молочной железы статистически значимо ($p < 0,05$) повысилась толщина фиброгландулярного слоя ($16,62 \pm 0,12$ мм). Аналогичная тенденция наблюдалась у женщин с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента. Увеличение толщины фиброгландулярного слоя оказалось статистически значимым относительно исходных значений ($p < 0,05$) – $23,24 \pm 0,44$ мм. При ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента статистически значимых изменений относительно исходных показателей не выявлено, однако средний диаметр кист увеличился до 8 [6–9] мм. В 80% случаев кисты были обнаружены в обоих молочных железах. В случае ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки, а также фиброгландулярного слоя достоверно не изменилась ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таким образом, после неудачной попытки ЭКО возросло число пациенток с патологией молочной железы. Перераспределение произошло за счет увеличения количества женщин с ДДМЖ с преобладанием железистого

- ДДМЖ с железистым компонентом
- ДДМЖ с кистозным компонентом
- ДДМЖ с фиброзным компонентом
- Отсутствие патологии молочной железы



Структура патологий молочной железы у женщин с трубным бесплодием до проведения ЭКО (А) и через три месяца после неудачной попытки (Б)



и кистозного компонентов. Полученные данные свидетельствуют, что ВРТ ЭКО оказывает влияние на состояние молочной железы.

Изменения в тканях молочных желез при ДДМЖ напрямую зависят от гормональных изменений в организме, поэтому одновременно исследовали гормональный статус участниц.

Исходно в основной группе зафиксировано повышение уровня ФСГ, ТТГ, эстрадиола и пролактина. Различия между основной и контрольной группами по данным показателям оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). Через три месяца после неудачной попытки ЭКО в обеих группах уровни данных гормонов статистически значимо ($p < 0,05$) увеличились (табл. 2). В то же время в отношении уровня ЛГ, общего тестостерона, ДГЭА-С, 17-оксипрогестерона, СССГ, св. T_3 , св. T_4 , АКТГ, кортизола, прогестерона и АТ-ТПО статистически значи-

мых различий между группами и исходными значениями не зафиксировано ($p > 0,05$).

Выявление и лечение ДДМЖ согласно приказам Минздрава России № 572н от 01.11.2012 и № 915 от 15.11.2012 входит в обязанности акушера-гинеколога. Разработанный нами способ дифференциальной диагностики форм фиброзно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией позволяет не только диагностировать форму ДДМЖ в любом возрасте, но и оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Для оценки эффективности растительного препарата Мастодинон® при ДДМЖ также была использована разработанная нами математическая модель.

Сумма всех диагностических коэффициентов составила -3,005674202, что меньше порогового значения -1,264262505. Анализ полученных результатов показал, что

ошибка риска составляет 0,3–0,7 при 95%-ном доверительном интервале. Следовательно, состояние молочных желез у пациенток с ДДМЖ после применения препарата Мастодинон® было таким же, как у здоровых женщин (контрольная группа) (табл. 3).

Обсуждение результатов

Принципиальным отличием нашего исследования стали его дизайн и критерии формирования групп. Пациентки имели только один фактор бесплодия – трубный, хороший овариальный резерв и не имели эндокринной и соматической патологий. Состояние молочных желез оценивалось до и после неудачной попытки ЭКО с использованием единого протокола стимуляции супероолюции.

Через три месяца после неудачной попытки ЭКО количество пациенток с патологией молочной железы увеличилось.

Таблица 1. Динамика эхографических показателей у пациенток с трубным бесплодием, мм ($X \pm t$)

Показатель	Пациентки без патологии молочной железы (n = 32)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (n = 50)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (n = 29)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (n = 29)	
	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО
Толщина кожных покровов	1,67 ± 0,05	1,72 ± 0,16	1,68 ± 0,06	1,67 ± 0,06	1,64 ± 0,07	1,64 ± 0,06	1,70 ± 0,03	1,70 ± 0,03
Толщина премаммарной клетчатки	6,69 ± 0,97	6,55 ± 0,53	3,87 ± 0,56*	3,46 ± 0,54	5,65 ± 0,57	5,74 ± 0,56	8,32 ± 0,53	8,26 ± 0,54
Толщина фиброгландулярного слоя	10,62 ± 0,55	16,62 ± 0,12**	18,53 ± 0,53*	23,24 ± 0,44**	11,79 ± 0,52	11,70 ± 0,51	10,60 ± 0,56	10,69 ± 0,58
Толщина ретромаммарной клетчатки	6,09 ± 0,43	6,15 ± 0,40	2,37 ± 0,53*	2,24 ± 0,33	4,30 ± 0,42*	4,37 ± 0,41	5,90 ± 0,36	6,03 ± 0,35

* Различие показателей между контрольной и основной группами до ЭКО статистически значимо ($p < 0,05$).

** Различие показателей до и после ЭКО статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика уровней гормонов в сыворотке крови у пациенток с трубным бесплодием ($X \pm t$)

Показатель	Пациентки без патологии молочной железы (n = 32)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (n = 50)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (n = 29)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (n = 29)	
	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО
ФСГ, мЕд/л	3,83 ± 0,24	8,55 ± 0,41*	5,21 ± 0,41**	9,32 ± 0,13*	6,23 ± 0,34**	9,92 ± 0,15*	5,93 ± 0,56**	9,67 ± 0,15*
ТТГ, мЕд/л	1,70 ± 0,12	2,07 ± 0,04*	2,32 ± 0,06**	3,36 ± 0,03*	2,79 ± 0,17**	3,30 ± 0,12*	2,54 ± 0,07**	3,18 ± 0,08*
Пролактин, мЕд/л	277,96 ± 15,80	517,54 ± 22,43*	587,00 ± 18,96**	677,45 ± 13,38*	599,55 ± 24,49**	691,90 ± 15,74*	684,13 ± 21,95**	773,00 ± 12,06*
Эстрадиол, нмоль/л	0,33 ± 0,03	0,56 ± 0,05*	0,47 ± 0,04**	0,89 ± 0,08*	2,43 ± 0,05**	0,95 ± 0,05*	0,66 ± 0,17**	0,76 ± 0,06*

* Различие показателей до и после ЭКО статистически значимо ($p < 0,05$).

** Различие показателей между контрольной и основной группами до ЭКО статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 3. Оценка эффективности препарата Мастодион® у пациенток с трубным бесплодием и патологией молочной железы, мм ($X \pm t$)

Показатель	Пациентки с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (n = 30)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (n = 30)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (n = 30)		Пациентки контрольной группы (n = 30)
	до лечения перед ЭКО	после терапии ДДМЖ	до лечения перед ЭКО	после терапии ДДМЖ	до лечения перед ЭКО	после терапии ДДМЖ	
Толщина преаммарной клетчатки	4,87 ± 0,56	3,20 ± 0,48*	5,65 ± 0,57	4,05 ± 0,35*	8,32 ± 0,53	5,02 ± 0,35*	3,18 ± 0,97
Толщина фиброгландулярного слоя	18,53 ± 0,53	11,73 ± 0,43*	11,79 ± 0,52	10,29 ± 0,51*	10,60 ± 0,56	10,08 ± 0,52	10,25 ± 0,45
Толщина ретроаммарной клетчатки	2,37 ± 0,38	2,26 ± 0,32	4,37 ± 0,42	3,05 ± 0,48*	5,90 ± 0,36	3,75 ± 0,32*	2,09 ± 0,43

* Различие показателей между подгруппами основной группы до лечения перед ЭКО и после терапии ДДМЖ статистически значимо ($p < 0,05$).

Анализ структуры ДДМЖ у этой категории пациенток показал, что увеличение заболеваемости произошло за счет ДДМЖ с преобладанием железистого и кистозного компонентов.

Полученные данные подтверждают предположение о том, что гормональные препараты, применяемые при стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО, оказывают негативное влияние на состояние молочной железы. В частности, они повышают риск развития не только диффузной доброкачественной дисплазии, но и потенциально РМЖ.

При оценке особенностей гормонального статуса перед и после цикла стимуляции у всех пациенток с трубным бесплодием выявлены однонаправленные изменения уровней гормонов, патогенетически связанных с формированием доброкачественной патологии молочной железы и применяемым препаратом рекомбинантного ФСГ. Это также подтверждает, что стимуляция суперовуляции в цикле ЭКО, оказывая влияние на репродуктивную систему, значимо повышает уровни ФСГ, ТТГ, эстрадио-

ла и особенно пролактина. Эта тенденция сохраняется в течение трех месяцев после неудачной попытки ЭКО. Полученные результаты позволяют сделать вывод о возникновении гормонального дисбаланса, что и приводит к изменениям в тканях молочной железы и развитию доброкачественной дисплазии. Известно, что пролактин в отличие от других гипофизарных гормонов обладает большим количеством биологических эффектов. Повышение его уровня в крови ассоциируется с риском развития РМЖ [23].

В то же время увеличение в структуре патологий молочной железы после ВРТ доли ДДМЖ с преобладанием железистого компонента свидетельствует о хорошем прогнозе при проведении терапии.

Препарат Мастодион® продемонстрировал высокую эффективность при диффузной доброкачественной дисплазии молочной железы. Значимыми объективными критериями оценки эффективности стали клинические симптомы и эхографические показатели (толщина преаммарной и ретроаммарной

клетчатки, а также фиброгландулярного слоя).

Разработанная нами математическая модель позволила не только максимально объективно провести диагностику ДДМЖ, но и оценить эффективность проводимой терапии. Полагаем, что использование данной модели поможет существенно ускорить и облегчить работу специалистов практического здравоохранения.

Результаты исследования также продемонстрировали, что отсутствие терапии перед циклами суперовуляции в рамках программы ЭКО у пациенток с ДДМЖ и трубным бесплодием приводит к прогрессированию эхографических характеристик заболевания.

Заключение

При подготовке пациенток к программе ЭКО, а также после неудачной попытки его проведения требуется не только обследование молочных желез, но и лечение выявленной доброкачественной патологии. Для терапии ДДМЖ, а также для защиты молочных желез перед циклом индукции овуляции можно использовать препарат Мастодион®.

Литература

1. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Прولاктин и молочные железы: норма и патология // Гинекология. 2012. Т. 14. № 1. С. 12–16.
2. Молочные железы и гинекологические болезни / под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2013.
3. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б. Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010. № 1. С. 3–6.



Bionorica®

Мастопатия? ПМС?

Растительный негормональный препарат

Мастодинон®



Рег. уд. П № 014026/01; П № 014026/02



- ✓ Способствует нормализации гормонального фона
- ✓ Устраняет боли в молочных железах
- ✓ Улучшает самочувствие в период «критических дней»

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru

РЕКЛАМА



Витекс священный



Ирис разноцветный



Цикламен европейский



Стеблелист василистник
василистник



Лилия тигровая



Чилибуха игнация



4. Зинеева С.С. Влияние стимуляции суперовуляции на состояние молочных желез при использовании экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007.
5. Алибахишова Ф.К. Влияние индукторов овуляции на состояние молочных желез у женщин с различными факторами бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
6. Солопова А.Е., Матхев С., Абдураимов А.Б. и др. Рак молочной железы у женщины после повторного экстракорпорального оплодотворения // REJR. 2012. Т. 2. № 3. С. 89–94.
7. Fei C., Deroo L.A., Sandler D.P., Weinberg C.R. Fertility drugs and young-onset breast cancer: results from the Two Sister Study // J. Natl. Cancer Inst. 2012. Vol. 104. № 13. P. 1021–1027.
8. Jensen A., Sharif H., Svare E.I. et al. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2007. Vol. 16. № 7. P. 1400–1407.
9. Stewart L.M., Holman C.D., Hart R. et al. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? // Fertil. Steril. 2012. Vol. 98. № 2. P. 334–340.
10. Lerner-Geva L., Keinan-Boker L., Blumstein T. et al. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer – a historical prospective cohort of Israeli women // Breast Cancer Res. Treat. 2006. Vol. 100. № 2. P. 201–212.
11. Pappo I., Lerner-Geva L., Halevy A. et al. The possible association between IVF and breast cancer incidence // Ann. Surg. Oncol. 2008. Vol. 15. № 4. P. 1048–1055.
12. Salhab M., Al Sarakbi W., Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review // Int. J. Fertil. Womens Med. 2005. Vol. 50. № 6. P. 259–266.
13. Infections, pregnancies, and infertility: perspectives on prevention. World Health Organization // Fertil. Steril. 1987. Vol. 47. № 6. P. 964–968.
14. Рожкова Н.И., Смирнова Н.А., Назаров А.А. Факторы, влияющие на эффективность радиотермометрических измерений молочной железы с помощью диагностического комплекса РТМ-01-РЭС // Маммология. 2007. № 3. С. 21–25.
15. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2003.
16. Kilicdag E.B., Tarim E., Bagis T. et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2004. Vol. 85. № 3. P. 292–293.
17. Halaška M., Beleš P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study // Breast. 1999. Vol. 8. № 4. P. 175–181.
18. Webster D.E., He Y., Chen S.N. et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L // Biochem. Pharmacol. 2011. Vol. 81. № 1. P. 170–177.
19. Wuttke W., Splitt G., Gorkow C. et al. Treatment of cyclical mastalgia: results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study // Geburtsh Frauenheilk. 1997. Vol. 57. P. 569–574.
20. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании препарата Мастодинон // Акушерство и гинекология. 2012. № 8/1. С. 1–3.
21. ЭльАкад Е.В., Сотникова Л.С., Удут Е.В. и др. Состояние гормонального статуса при доброкачественной дисплазии молочных желез // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2010. Т. 25. № 4-2. С. 105–107.
22. Тонких О.С., Сотникова Л.С., Гергет О.М., Удут Е.В. Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез // Доктор.Ру. 2015. № 1 (102). С. 17–20.
23. Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В., Мохова Ю.А. Пролактин и молочные железы. Новые данные рандомизированных исследований // Акушерство и гинекология. 2015. № 12. С. 46–50.

Assisted Reproductive Technologies and Their Influence on the Mammary Gland

L.S. Sotnikova¹, Ye.V. Golubyatnikova¹, Ye.V. Udut²

¹ Siberian State Medical University

² Ye.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine

Contact person: Larisa Stepanovna Sotnikova, sotnikova-larisa@mail.ru

The results of randomized study involving 140 patients with tubal infertility in combination with benign breast disease or without this pathology are presented. All of these patients had unsuccessful attempt of induction of superovulation within the in vitro fertilization programme. It was found that the number of patients with breast pathology after this procedure increases, as well as significantly increases the level of prolactin, follicle stimulating hormone, thyroid stimulating hormone and estradiol. In addition, the protective effect of Mastodynon® was shown.

Key words: gynecology, infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, benign breast dysplasia, Mastodynon