



отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИИАГ».

Менопауза – закономерное физиологическое состояние, однако гормональные сдвиги, происходящие в этот период, в частности, снижение половых гормонов, вырабатываемых яичниками, вносят существенный вклад в патогенез многих «возрастных» заболеваний у женщин, отражаются на качестве их жизни.

Наиболее значимые последствия и клинические проявления эстрогенного дефицита, оказывающие значительное влияние на качество жизни женщин, объединены в понятие «менопаузальный синдром». В их числе вегето-невротические проявления, урогенитальные нарушения, сексуальная дисфункция, дистрофические изменения кожи, высокий риск развития атеросклероза и ИБС, остеопороз. Время появления и степень выраженности этих симптомов/состояний подвержены значительным индивидуальным колебаниям, но вместе с тем подчинены определенной хронологической закономерности в последовательности их проявления.

Рис. 17. Влияние МГТ (эстроген + прогестаген) на депрессию и качество жизни у женщин в постменопаузе.

POSITION STATEMENT OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY 2010 (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

- Хотя в менопаузе женщины испытывают не больше клинических депрессивных эпизодов, чем в репродуктивный период, однако это тот период, когда женщина наиболее уязвима эмоционально.
- Обсервационные исследования показали, что период ранней менопаузы является зоной риска по манифестации клинической депрессии для женщин, не имеющих депрессий в анамнезе.

Menopause 2010; 17 (2).

Адаптация к эстрогендефицитному состоянию в периоде менопаузального перехода, наряду с появлением типичных менопаузальных симптомов, сопровождается взаимосвязанными функциональными, структурными и обменными изменениями в органах, тканях, сосудах. Для многих женщин это означает проявление в более поздний период жизни значимых проблем.

Все больше внимания в последнее время уделяется не только определению четких показаний для начала МГТ, исходному состоянию здоровья женщин и оценке потенциальных факторов риска развития соматических заболеваний, но и индивидуальному подбору дозы, времени начала, режима, пути введения гормонов, что в значительной мере определяет эффективность и безопасность терапии (рис. 15).

Необоснованный страх врачей перед гормональной терапией лишает многих женщин старших возрастных групп возможности достойно прожить зрелые годы, существенно снижает качество их жизни (рис. 16, 17).

Тактика ведения больных с мастопатией

Е.В.Мусина, И.Ю.Коган

ФГБУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Профилактика, диагностика и лечение заболеваний молочных желез (МЖ) – актуальная современная медико-социальная проблема, что обусловлено неуклонным ростом частоты онкологической патологии, занимающей лидирующее место в структуре новообразований среди женского населения. Ежегодно в мире выявляется около 1,38 млн новых случаев рака МЖ (РМЖ) и 458 тыс. случаев смерти от данного заболевания (2008 г.).

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 50 тыс. новых случаев РМЖ и более 22 тыс. женщин погибают от данного заболевания.

Факторы риска

Выделяют факторы риска развития РМЖ: пол (соотношение заболевших женщин и мужчин составляет 135:1), возраст (77% женщин на момент установления диагноза были старше 50 лет); особенности акушерско-гинекологического анамнеза: раннее менархе (до 11 лет), поздняя менопауза (после 54 лет), отсутствие

родов, первые роды в возрасте старше 35 лет, искусственные аборт (до первых родов), отсутствие лактации; генетические факторы (наличие родственников, имеющих РМЖ; мутации генов BRCA1; BRCA2); экзогенные факторы (ионизирующее излучение, химические канцерогены, избыточное потребление животных жиров, высококалорийная диета); ожирение в постменопаузальном периоде. Показано, что пролиферативные формы фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) также являются фактором риска РМЖ [19, 20, 37]. Однако в настоящее время не существует общепринятых подходов к ведению и лечению больных с ФКБ МЖ.

Согласно приказу Минздрава России от 03.12.2012 №1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», регламентирующему организацию массовых регулярных онкомаммологических профилактических осмотров женщин, основные функции в этом процессе несут врачи-рентгенологи и акушеры-гинекологи поликлинического звена. В их обязанность входит ре-

гулярное обследование всех женщин, находящихся в возрастном интервале с 39 лет, с периодичностью раз в 2 года.

Фиброзно-кистозная болезнь

ФКБ – наиболее частое заболевание МЖ, с которым сталкиваются специалисты.

ФКБ – заболевание, характеризующееся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ с патологическим соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов (Всемирная организация здравоохранения, 1984).

Обследование

Прежде чем приступить к исследованию МЖ у женщин в репродуктивном возрасте, необходимо уточнить фазу менструального цикла. Целесообразно проводить физикальное обследование в I фазе цикла – на 5–7-й день менструального цикла, так как во II фазе из-за нагрубания желез велика вероятность диагностических ошибок.

Физикальное обследование дополняют ультразвуковым и/или рентгенологическим исследованием МЖ. Исследование у женщин репродуктивного возраста (до 40 лет) осуществляется на 5–7-й дни менструального цикла. У женщин старше 41 года более информативным считается рентгенологическое исследование – маммография, в связи с инволютивными изменениями ткани МЖ, однако по показаниям оба метода могут дополнять друг друга.

При исключении злокачественного процесса пациентки с ФКБ находятся под динамическим наблюдением. Что касается лечения, то хирургические методики, ранее часто применяемые, не явились эффективным методом лечения заболевания [37]. Хирургическое вмешательство не затрагивает механизмы развития заболевания, не является патогенетически оправданным. Поэтому часто происходит прогрессирование патологического процесса, в том числе с формированием новых участков локализации [18].

Современные консервативные способы, в том числе с применением медикаментозных средств, разнообразны по своему механизму действия и приме-

няются в большинстве случаев для снижения клинических симптомов заболевания (масталгии). Большинство авторов считают, что лечение мастопатии должно быть комплексным и длительным, с учетом гормональных, метаболических особенностей больной, сопутствующих заболеваний. Однако чаще всего выбор лекарственного препарата является эмпирическим (см. рисунок).

Патогенетическая терапия

Проведенные в последние годы исследования, направленные на изучение механизмов развития заболевания, позволяют только подойти к разработке основных направлений патогенетически ориентированного лечения этого заболевания. В частности, до настоящего времени многие исследователи считают, что ведущая роль в развитии ФКБ принадлежит нарушению функции яичников, которая определяется у 72–90% больных [8, 19, 20]. По данным разных авторов, у женщин с ановуляцией частота ФКБ составляет от 27,6 до 53% [6], при недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) – около 19,2% [5]. У 2/3 больных репродуктивного возраста с пролиферативными формами фиброзно-кистозных изменений выявляется гормональная недостаточность яичников [10].

Считается, что нарушение соотношения между эстрогенами и прогестероном, имеющее место при овариальной недостаточности, является важным звеном в патогенезе развития дисгормональных заболеваний, в том числе мастопатии [7, 31]. Так, в некоторых работах было показано, что эстрадиол не только стимулирует пролиферацию эпителия МЖ [30, 31], но и ингибирует апоптоз опухолевых клеток [27]. Абсолютная или относительная гиперэстрадиолемия, недостаточность прогестеронового воздействия приводят к пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов МЖ. Вследствие данных процессов возможно развитие обструкции млечных протоков, увеличение альвеол и формирование кистозных полостей.

До настоящего времени до конца не уточнена патогенетическая роль гиперпролактинемической недостаточности яичников в развитии мастопатии. У 52%



больных с гиперпролактинемией отмечается развитие гиперпластических процессов в МЖ [7]. Известно, что пролактин синтезируется не только лактотрофами передней доли гипофиза, но возможен и локальный синтез этого гормона в эпителии МЖ, что делает возможным его ауто- или паракринное воздействие на ее ткань. Существуют данные о том, что пролактин влияет на процессы пролиферации, апоптоза, дифференцировки клеток в процессе маммогенеза [2, 44]. Так, под его влиянием происходит ускорение прохождения клеткой клеточного цикла. При этом в клетке увеличивается содержание циклинов D₁, E, A, B₁, снижается экспрессия ряда Кip-ингибиторов. Последние, как известно, тормозят различные комплексы циклинзависимых киназ 2 (ЦЗК2), ответственные за вход и продвижение клетки по S-фазе клеточного цикла, и активность комплексов циклин В/ЦЗК2, определяющих вступление клетки в митоз. Кроме этого, пролактин способен замедлять процесс программированной клеточной гибели [44]. Однако о механизме этого влияния к настоящему времени известно мало.

По данным Н.Bohnet (1977 г.), пролактин способен стимулировать синтез рецепторов к эстрадиолу в ткани МЖ. Есть данные и о том, что пролактин может модулировать васкуляризацию в МЖ, стимулируя в ней рост капилляров [2]. В эксперименте показана связь между повышенной секрецией пролактина и ростом опухоли в МЖ [44]. Вместе с этим, согласно результатам некоторых исследований, у большинства больных с ФКБ содержание пролактина в крови находилось в пределах нормативных значений [10, 44].

Таким образом, наличие гормональной недостаточности яичников у больных с ФКБ послужило основой для применения гормональных препаратов, в частности гестагенов, во II фазе менструального цикла.

Фитопрепараты

Среди фитопрепаратов в последние годы при фиброзно-кистозной мастопатии с успехом применяют растительные негормональные препараты, например препарат Мастодинон®.

Свое действие препарат оказывает благодаря активным компонентам, выделенным из плодов *Vitex agnus castus* (авраамово дерево, витекс священный, прутняк обыкновенный), *Caulophyllum thalictroides* (стеблелист василистниковидный), *Syclamen* (фиалка альпийская), *Ignatia* (грудошник горький), *Iris* (касатик разноцветный), *Lilium tigrinum* (лилия тигровая).

Мастодинон® обладает допаминергической активностью за счет стимуляции в лактотрофных клетках гипофиза D₂-допаминовых рецепторов, что приводит к снижению выработки пролактина в передней доле гипофиза и устранению гиперпролактинемии. Повышенная концентрация пролактина нарушает секрецию гонадотропинов, в результате чего могут возникать нарушения созревания фолликулов, овуляции и образования желтого тела, что в дальнейшем приведет к дисбалансу между эстрадиолом и прогестероном и нарушению менструального цикла, мастодинии.

Пролактин оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в молочных железах, усиливая образование соединительной ткани и вызывая расширение молочных протоков. Снижение его уровня способствует обратному развитию патологических процессов в молочных железах и купирует болевой синдром. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации второй фазы менструального цикла и, как следствие, нормализации соотношения между эстрадиолом и прогестероном. Кроме этого, растительные компоненты, содержащиеся в Мастодиноне, положительно воздействуют на психическую деятель-

ность пациенток, снимая симптомы раздражительности, волнения [9].

Результаты двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвердили высокую эффективность Мастодинона в уменьшении выраженности клинических проявлений ФКБ. У 70% больных, принимающих Мастодинон®, согласно визуальной аналоговой шкале, снижалась интенсивность масталгии [46]. Л.В.Сутурина и соавт. в 2012 г. описали антиоксидантные свойства Мастодинона. В основной группе исследования (с Мастодиноном) через 3 мес применения препарата наблюдалось уменьшение выраженности масталгии в 4 раза (от 54,36 до 13,36 мм по визуальной аналоговой шкале). В основной группе исследования через 3 мес уменьшалась концентрация продуктов перекисного окисления липидов на фоне снижения соотношения окисленного и восстановленного глутатиона – с 1,12±0,06 до 0,99±0,41. Также в основной группе через 3 мес увеличилась общая антиокислительная активность сыворотки крови, изменились параметры антиоксидантов: токоферола, ретинола, аскорбата. Показанные в исследовании антиоксидантные свойства растительного препарата Мастодинон® наряду с другими вышеописанными механизмами могут обуславливать его клиническую эффективность при диффузной мастопатии [22].

Недавно полученные экспериментальные данные доказали, что *Vitex agnus castus* взаимодействует не только с допаминовыми, но и с опиоидными рецепторами, что также может объяснять эффективность препарата на основе *Vitex agnus castus* в лечении масталгии [23].

Гормональные препараты

Применение гормональных препаратов при лечении ФКБ основано на их антиэстрогенном действии (антиэстрогены), способности угнетать гормональную и овуляторную функцию яичников (антигонадотропины, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона), снижении выработки пролактина (агонисты допаминовых рецепторов). Их эффективность в терапии ФКБ можно расценивать как неоднозначную, что связано с наличием спектра серьезных побочных эффектов этих препаратов.

В настоящее время некоторыми исследователями подтверждается факт улучшения состояния МЖ у женщин с доброкачественными заболеваниями при использовании комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [3]. Подсчитано, что в США использование гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию по поводу мастопатии 20 тыс. женщин [18].

У подавляющего большинства пациенток, принимающих КОК, не наблюдается роста фолликулов и возрастания в связи с этим концентрации эстрадиола в перiovуляторный период. Отсутствие овуляции и формирования желтого тела обеспечивает также низкую концентрацию эстрадиола в крови и во вторую половину менструального цикла. Его среднее содержание в течение всего цикла находится в пределах, характерных для ранней фолликулярной фазы.

Результаты некоторых экспериментальных исследований свидетельствуют о возможном позитивном эффекте современных гестагенов, входящих в состав КОК, на МЖ. Так, было показано, что некоторые гонаны, входящие в состав большинства современных КОК (дезогестрел), не влияют на активность ферментов синтеза эстрогенов в МЖ [41]. Более того, по данным R.Druckmann (2003 г.), дезогестрел и гестоден угнетают эстрогениндуцированную пролиферативную активность клеток РМЖ (линия MCF-7), а левоноргестрел не влияет на нее [27]. Представители гонанов могут угнетать функциональную активность

эстрогеновых рецепторов (ЭР), локализованных в опухолевых клетках МЖ. Так, дезогестрел снижает активность их α ЭР [38], а левоноргестрел усиливает экспрессию β ЭР [38].

Некоторые гестагены взаимодействуют с глюкокортикоидными рецепторами (гестоден), рецепторами к альдостерону (гестоден, дроспиренон), препятствуя задержке жидкости в организме. Это определяет, например, положительный клинический эффект при использовании КОК, содержащих данные гестагены при нагрубании и боли в МЖ у пациенток с ФКБ или отеочной формой предменструального синдрома [13].

В когортном исследовании в Канаде выявлено, что применение гормональной контрацепции снижает риск развития пролиферативной формы ФКБ без атипии, однако не влияет на риск развития атипичных форм гиперплазии [42]. Считается, что позитивный эффект гормональных контрацептивов в отношении риска заболеваний МЖ наблюдается через 2 года от начала использования КОК и увеличивается при длительном приеме препаратов [4].

Результаты исследования Cancer and Steroid Hormone (CASH) в 1986 г. не выявили взаимосвязи между использованием оральных контрацептивов и риском развития РМЖ (относительный риск 1,0; 95% доверительный интервал 0,9–1,1) [39]. В 1996 г. метаанализ данных 54 эпидемиологических исследований (обследованы 53 297 женщин с РМЖ и 100 239 без данного заболевания) установил, что риск развития РМЖ при использовании ГК незначительно возрастает относительно общепопуляционного: во время использования относительный риск составил 1,24 (1,15–1,33); спустя 1–4 года после прекращения применения – 1,16 (1,08–1,23), спустя 5–9 лет – 1,07 (1,02–1,13) – и сравним с общепопуляционным через 10 лет после прекращения использования средств ГК – 1,01 (0,96–1,05). В исследовании не было установлено влияния длительности приема препаратов, их состава, дозы эстрогенного и/или гестагенного компонентов. Было отмечено, что женщины, начинающие использование ГК до 20-летнего возраста, в течение 5 лет после ее прекращения имеют более высокий риск развития злокачественной опухоли [24, 32].

В 2002 г. было проведено популяционное исследование типа «случай–контроль» Womens Contraceptive and Reproductive Experiences (Womens CARE) 4575 женщин, имеющих РМЖ, и 4682 женщины, его не имеющие (возрастной интервал 35–64 года). В результате установлено, что относительный риск РМЖ у женщин во время использования гормональных контрацептивов не отличается от общепопуляционного 1,0 (0,8–1,3); при использовании гормональных контрацептивов в анамнезе – 0,9 (0,8–1,0). На величину риска не влияли возраст начала приема контрацептивов менее 20 лет, длительность приема, в том числе до первой беременности, закончившейся родами, доза эстрогенного компонента (этинилэстрадиол, местранол), тип гестагенного компонента (эстраны, гонаны и др.), данные семейного анамнеза, индекс массы тела [12].

В 2003 г. опубликованы данные большого когортного исследования, проведенного в Норвегии (в исследовании включены 98 362 женщины, у 851 из них был диагностирован инвазивный РМЖ). Было установлено, что риск РМЖ возрастал при использовании гормональных контрацептивов, содержащих более 50 мкг этинилэстрадиола, при увеличении длительности приема КОК: более 10 лет – 1,4 (1,09–1,79), при увеличении кумулятивной дозы эстрогенов, входящих в состав контрацептива, а также при увеличении кумулятивной дозы гонана III поколения (левоноргестрела), входившего в состав КОК (1,28–1,31). При этом было показано, что риск развития злокачественной опухоли не менялся с увеличением кумулятивной дозы других

гестагенов (дезогестрела, а также норэтистерона, мегестрола и хлормегестрола) [25].

Таким образом, имеется незначительное количество данных о применении гормональных препаратов у пациенток с мастопатией. Кроме этого, использование большинства из вышеперечисленных средств сопровождается появлением нежелательных для данной группы больных побочных эффектов. Это ограничивает клиническое использование тамоксифена, даназола, бромкриптолина, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении больных, страдающих ФКБ МЖ.

Кроме КОК позитивное действие на состояние МЖ оказывают гестагены, препараты, применение которых наиболее патогенетически обосновано.

Применение гестагенов при ФКБ основано на данных о наличии относительного или абсолютного дефицита прогестерона у больных с данной патологией. В последнее время создано большое количество препаратов, обладающих прогестагенным действием, но различающихся химической структурой и биологическими эффектами [12, 26, 29].

Препараты для перорального применения (например, микронизированный прогестерон, дидрогестерон), учитывая их первичный эффект прохождения через печень, могут обладать метаболическими свойствами, которые проявляются влиянием на систему гемостаза, сердечно-сосудистую систему, обмен липидов, углеводов [33, 45]. Сведений об эффективности применения этих препаратов в лечении ФКБ недостаточно.

Несмотря на то, что терапия гестагенами является наиболее патогенетически обоснованной, нет объективных критериев оценки эффективности лечения. Оценка эффективности терапии препаратами прогестерона в большинстве исследований основывалась на субъективных данных (чаще – уменьшении болевого синдрома, изменении консистенции МЖ при пальпации).

Таким образом, больные с диффузными формами ФКБ подлежат не только динамическому наблюдению, но и назначению им терапии, направленной на улучшение состояния ткани МЖ и при необходимости устранение симптомов ФКБ (гестагены, комбинированные оральные контрацептивы, Мастодинон®).

Литература

1. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2002; 6: 7–9.
2. Антонова Е.Г. Особенности гормональной функции яичников при фиброзно-кистозной мастопатии у женщин репродуктивного возраста. *Материалы V Российского форума «Мать и дитя»: тезисы докладов*. М., 2003; с. 287.
3. Беспалов В.Г. Лечение мастопатии и первичная профилактика рака молочной железы. *Лечащий врач*. 2007; 5: 88–9.
4. Будрина Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез. *Терапевтический архив*. 1998; 70 (10): 37–41.
5. Будрина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов. *Маммология*. 1991; 1: 12–9.
6. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. М.: Медицина, 1980.
7. Журавлева Т.Б. Дисгормональные гиперплазии и опухоли, их видовая специфичность. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1966.
8. Ильин А.Б., Бескровный С.В. Молочная железа как орган репродуктивной системы женщины. *Акушерство и женские болезни*. 2000; 2: 51–2.
9. Коган И.Ю., Мясникова М.О. *Диагностика и лечение мастопатии*. СПб., 2010.
10. Коган И.Ю. Гиперпластические процессы в молочных железах у женщин (патогенез, прогнозирование течения). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2008.
11. Коган И.Ю., Мусина Е.В. Местное применение микронизированного прогестерона у больных репродуктивного возраста с мастопатией. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 102–6.
12. Коломойцева Т.Н., Орлова О.А. Доброкачественные заболевания молочной железы. *Возможности гормональной контрацепции: методические рекомендации*. Пермь, 2010.

13. Лекарева Т.М. Роль половых стероидных гормонов и пролактина в патогенезе предменструального синдрома. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007.
14. Маммология. Национальное руководство. Под ред. Харченко В.П., Рожкова Н.И. М., 2009.
15. Мусина Е.В. Механизмы влияния и эффективность препаратов прогестерона при фиброзно-кистозной болезни молочных желез в репродуктивном возрасте. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011.
16. Мусина Е.В., Коган И.Ю., Попов Э.Н. Эффективность трансдермального использования прогестерона при лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2011; 60 (5): 72–6.
17. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Мастодиния: возможности терапии с применением микронизированного прогестерона. *Клин. практика*. 2010; 3: 84–90.
18. Савельева И.С. Молочные железы и гормональная контрацепция. *Гинекология*. 1999; 1 (2): 14–6.
19. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение). СПб.: Питократ, 1992.
20. Семиглазов В.Ф. Мастопатия – угроза малигнизации? *Terra Medica Nova* 2005; 2: 52–6.
21. Сидоренко Л.Н. Мастопатия: психосоматические аспекты. 2-е изд. Л.: Медицина, 1991.
22. 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).
23. 17th International Congress Phytopharm 2013, Vienna, Austria, July 8-10, 2013: Receptor Targeting Activities for Vitex Agnus Castus Dry Extract (BNO 1095) as Active Component of AGNUCASTON.
24. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347 (9017): 1713–27.
25. Dumeaux V et al. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: A large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105: 844–50.
26. Schindler AE et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46 (Suppl. 1): S7–S16.
27. Cunha GR, Cooke PS, Kurita T. Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses. *Arch Histol Cytol* 2004; 67: 417–34.
28. Hilakivi-Clarke L et al. Do estrogens always increase breast cancer risk? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80: 163–74.
29. Druckmann R. Progestins and their effects on the breast. *Maturitas* 2003; 46 (Suppl. 1): S59–S69.
30. Foidart JM et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril* 1998; 69: 963–9.
31. Pike MC et al. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15 (1): 17–35.
32. Further results Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives. *Contraception* 1996; 54 (3): 1S–106S.
33. Grabam JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocrine Reviews* 1997; 18 (4): 502–19.
34. Tzingounis V et al. Incidence of benign and malignant breast disorders in women taking hormones (contraceptive pill or hormonal replacement therapy). *Anticancer Res* 1996; 16 (6C): 3997–4000.
35. Lafaye C, Aubert B. Action de la progesterone locale dans les mastodynies benignes. *J Gynecol Obstet Boil Reprod* 1978; 7: 1123–39.
36. McGonigle KF, Huggins GR. Oral contraceptives and breast disease. *Fertil Steril* 1991; 56 (5): 799–819.
37. Management of Breast Diseases. Eds. M Kaufmann, Jatoi Ismail. NY: Springer, 2009.
38. Rabe T, Diedrich K. *Manual on Assisted Reproduction*. Berlin: Springer-Verlag, 2000.
39. Jickl SS et al. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 59: 618–21.
40. Charreau I et al. Oral contraceptive use and risk of benign breast disease in a French case-control study of young women. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2 (2): 147–54.
41. Pasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003; 46 (Suppl. 1): S45–S54.
42. Percutaneous absorption of steroids. Eds. P Mauvais-Jarvis, J Wepierre. London: Academic Press, 1980.
43. Roban 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. Peters F et al. Serum prolactin levels in patients with fibrocystic breast disease. *Obstet Gynecol* 1984; 64 (3): 381–5.
45. Shyamala G et al. The Progesterone Receptor and Its Isoforms in Mammary Development. *Molecular Genetics and Metabolism* 1999; 68: 182–90.
46. Wuttke W et al. Treatment of cyclical mastalgia with medicinal product containing Agnus castus. Results of randomized, placebo-controlled, double blind study, 1997.