

МАСТОПАТИЯНИНГ ЭНДОКРИНОЛОГИК АСПЕКТЛАРИ

¹Юлдашев О.С., ²Исмаилов С.И., ³Тожибаева Д.М., ³Файзуллаев Б.Р.

¹Тошкент тиббиёт академияси

²Тошкент педиатрия тиббиёт тиббиёт институти

³Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали.

✓ Резюме

Мастопатия – аёлларнинг энг кенг тарқалган касаллиги бўлиб, маммологиядаги касалликлар оқимининг 90% ини ташиқил этади. Мастопатиялар сут беги саратонидан фарқли равишда репродуктив ёшда 30 - 40 ёшлар орасида энг кўп кузатилади, сут беги саратони эса асосан постменопаузал учрайди. ФКМ этиологияси охиригача ўрганилмаган бўлиб, ҳавф омилларига эндокрин бузилишлар, асосан қалқонсимон без гормонларидаги ўзгаришлар киради.

Калит сўзлар: мастопатия, тиреоид гормонлар, сут безлари дисплазиялари.

ENDOCRINOLOGICAL ASPECTS OF MASTOPATHY

¹Yuldashev O.S., ²Ismailov S.I., ³Tojibaeva D.M., ³Fayzullaev B.R.

¹Tashkent Medical Academy.

²Tashkent Pediatric Medical Institute

³Urgench branch of the Tashkent Medical Academy.

✓ Resume

Mastopathy is the most common disease in female and consists 90% of patients in mammalogy. Mastopathy more occurs in reproductive age women about 30 – 40 years old. On the other hand, breast cancer identified more in postmenopausal age. The exact etiology of fibrous cystic mastopathy is not found. The risk factors include endocrine disorders, mostly changes in thyroid hormonal status.

Key words: thyroid hormones, mastopathy, mammary gland dysplasia.

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МАСТОПАТИИ

¹Юлдашев О.С., ²Исмаилов С.И., ³Тожибаева Д.М., ³Файзуллаев Б.Р.

¹Ташкентской медицинской академии,

²Ташкентского педиатрического медицинского института,

³Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии.

✓ Резюме

Мастопатия является наиболее частым заболеванием у женщин и встречается у 90% пациентов-маммологов. Мастопатия чаще встречается у женщин репродуктивного возраста примерно 30-40 лет. С другой стороны, рак груди чаще выявляли в постменопаузальном возрасте. Точная этиология фиброзно-кистозной мастопатии не установлена. Факторы риска включают эндокринные нарушения, в основном изменения гормонального статуса щитовидной железы.

Ключевые слова: гормоны щитовидной железы, мастопатия, дисплазия молочной железы.

Долзарблиги

Сут беи – кўпчилики гормонлар учун нишон аъзо саналади, шу сабабли кўпчилики жинсий гормонлар ва уларнинг рецепторлари экспрессиясига таъсир қилувчи хар қандай омил сут беида ўз аксини топади.

Кўплаб клиник тадқиқотларда сут беи хавфсиз ҳосилаларининг 70% да нейроэндокрин ва репродуктив тизимдаги бузилишлари билан келиши аниқланган [12].

Сут безининг ўсиши, ҳужайра бўлиниши ва ривожланиши эстроген, прогестерон, буйрак усти беи гормонлари, гипофиз гормонлари, инсулин ҳамда ҚБ гормоннинг трофик таъсирида бўлади [38].

Тадқиқот натижалари кўрсатдики, сут беи тўқимасидаги патологик ўзариши мавжуд беморларда гипофиз – тухумдон, гипофиз – ҚБ, гипофиз – буйрак усти беи ўқида гормонал функционал ўзаро таъсир бузилиши кузатилади [20].

Шуни қайд этиш керакки, СБ касалликларида прогестерон етишмовчилигидаги нисбий гиперэстерогения натижасидаги тўқима пролиферацияси ва рецептор аппаратдаги бузилишлар ҳал қилувчи ролни ўйнайди [8].

СБ дисплазияси патогенези гипоталамо – гипофизар - - тухумдон тизимидаги ўзгаришлар билан боғлиқ. Асосий эндокрин бузилиш – прогестерон етишмовчилиги ва пролактин миқдри ортиши ҳамда бунинг натижасидаги сут беида стромал ва без компонентларининг нисбати бузилиши ҳамда қатор ҳолларда эпителий структураси пролиферацияси саналади [15].

Тўқимага эстерогеннинг гипер таъсири фақат эстерогеннинг мутлоқ ортиши ҳисобига эмас, балки ҳайз циклининг иккинчи фазасида прогестерон етишмовчилиги ҳисобига юзага келган эстерогеннинг нисбий ортиши сабабли ҳам бўлади. Бундан ташқали нисбий гиперэстерогения гиперпролактинемия ҳисобига эстероген рецепторларининг сезгирлиги ортиши ҳисобига ҳам бўлиши мумкин.

Пролактин миқдри ортиши гипоталамуснинг турли хил таъсирланишлари (инфекцион зарарланиши, жароҳатлар), гипофиз аденомаси, жигар касалликлари ва суринкали буйрак етишмовчилиги ҳамда токсинлар ҳамда стресслар таъсирида кузатилиши мумкин.

Гиперпролактинемияга генетик моил шахсларда турмушдаги одатий стресслар натижасида ҳам гуморал дисбаланс, лютеин фаза етишмовчилиги ривожланади.

Прогестерон етишмовчилиги натижасида эпителий ва стромалда пролиферация давом қилиб, шиш ва киста ривожланиши кузатилади [9].

Мастопатияга сабаб бўлувчи омиллардан бири гиперпролактинемия ҳисобланади [29]. Пролактин кўп йўналишда таъсир қилувчи гормон саналиб, деярли барча аъзоларда пролактин рецепторлари мавжуд. Пролактин периферик нишон аъзолар эстероген рецепторларининг сезгирлигини ва экспрессиясини ошириш орқали пролифератив жараёнларга стимулловчи таъсир қилади, сут безлари йўллари эпителиал ҳужайралари фаол ўсишни таъминлаб, сут йўллари дилатациясига олиб келади [3].

Пролактиннинг туғриқдан кейинги, физиологик лактоген самарасидан фарқли ўлароқ сут йўллари кенгайиши кузатилса, патологик гиперпролактинемия натижасида эса сут беи тўқимасида бириктирувчи тўқиманинг ортиши, нисбатан яққоллоқ тикилиш ва оғриқ ҳисси аниқланади [26].

Нисбий гиперпролактинемия тухумдоннинг эстероген ишлаб чиқариш фаолиятини пасайтирмайди. Бундай ҳолда пролактин эстероген билан бирга тўқиманинг патологик пролиферациясини кучайтириб, эстерогенга боғлиқ ўсма ривожланиш эҳтимолини 60% га оширади. Гипофизда органик ўзгариш кузатилмаган ҳолда ривожланадиган гиперпролактинемия ўтиб кетувчи, транзитор характерга эга бўлиб, бу ҳолатларнинг 10% ни стресс таъсиридаги серотониннинг дискрет секрецияси натижасида юзга келувчи гиперпролактинемия ташкил қилади [14]. Нисбий гиперпролактинемия сариқ тана ва прогестерон етишмовчилигига сабаб бўлиши мумкин. Ушбу беморлар кўпинча циклик предменстурал мастодинияга шикоят қилишади. Давомли нисбий гиперпролактинемия сут беи пролифератив фаоллиги ошиши, организмда суюқлик тўпланишига, шиш ривожланишига кейинчалик бўғилиш ҳисси ва ноқулайликка сабаб бўлиши мумкин [5]. Предменстурал синдроми мавжуд аёллар сут беида мастопатия ривожланиш ҳавфи ортиши ҳақида мақолалар мавжуд [16]. Бу ҳолатда дофаминнинг синтетик агонистларини қабул қилиш пролактин миқдорининг камайишига ва предменстурал масалгия клиник симптомлари камайишига олиб келади [22].

ФКМ билан учровчи гиперпролактинемия баъзан ҚБ дисфункцияси билан ҳам боғлиқ

бўлади. Тиреотроп рилизинг – гормон нафақат ТТГ, бальки пролактин учн ҳам стимулловчи омил саналади [36].

Тиреоид патологиянинг сут безига таъсири. ҚБ ва СБ орасидаги боғлиқликни кенг кўламда ўрганишнинг зарурати шу пайтгача СБ касалликлари орасида асосан СБС ва тиреоид гормонларлар орасидаги боғлиқлик ўрганилганида дейиш мумкин [4]. Сут беzi эпителиал хужайралари ривожланишида ва морфогенезида ҚБ гормонлари муҳим рол ўйнайди. Тиреоид гормонларнинг сут беzi тўқимасига таъсири сут беzi ва стромаси хужайралар ядроси орқали амалга ошиб, метаболлик жараёнларнинг асосий регулятори бўлиб хизмат қилади. Тиреоид гормонларнинг ушбу таъсири билвосита эпидермал ўсиш омилини фаоллаш орқали бўлиб, бевосита таъсири охиригача ўрганилмаган [34].

Бўқоқ ва гипотиреоз билан касалланган беморларда ФКМ ривожланиши ва уни йод препаратлари билан даволаш ҳақида дастлабки хабарлар 1970-йиллардан бошлаб берилган. Аммо ФКМ билан касалланганларда тиреоид патологиyani ўрганиш жуда кам ҳисобланади [33].

Кўпчилик муаллифлар тиреоид гормонларнинг сут беzi тўқимаси морфофункционал ҳолатига таъсирини гипоталамус - гипофиз – ҚБ тизими, ёки гипоталамус - гипофиз – гонода тизими орқали, нейростероидлар, нейротрансмиттерлар, нейропептидлар, либерин ва статинлар таъсирида бўлади деб қарашади [12].

Сут беzi тўқимасига прогестероннинг антиэстроген таъсири камайиши билан бирга гиперэстрогенемия ҳолатининг биргаликда таъсири пролифератив жараёнларга стимулловчи таъсир қилади. Хусусан тиреотоксикоз билан касалланганлар аёлларда мастопатия кўп учрайди, аммо яхши сифатли кечиb, клиник белгилар безовта қилмаслиги мумкин.

Гипотиреозда секс - гормон – боғловчи глобулин (СГБГ) етишмовчилиги кузатилиб, тестостероннинг метаболлик клиренси тезлашади, натижада андростендиолдан тестостерон ва кейинчалик эстрадиол синтези ортади. Гипотиреозда эстрадиол матаболизми ҳам ўзгаради: катехолэстрогенларнинг нормал 2-гидроксилланиши ўрнига 16 – гидроксилланиш кузатилиб эстриол миқдори ортишига олиб келади. Эстриол нисбатан фаол эстроген фракцияси бўлиб, троп гормонларнинг тескари алоқа механизмига

тўлиқ жавоб бермайди. Натижада суринакали ановуляция, дисфункционал қон кетишлар, гипоганадотроп аменореяга, сут беziда инволюцион ўзгаришларга олиб келади [10].

Гипотиреозни даволашнинг ўзи мастопатиялар клиник кечишига ижобий таъсир қилади [38].

Енди хулоса қилиш мумкинки, мастопатия бўлган аёлларда қалқонсимон без касалликларининг пайдо бўлиши кўп учрайди. Қалқонсимон безнинг турли касалликлари, масалан, аутоиммун тиреоидит, ДТБ, гипотиреоз ва гипертиреоз, ва албатта мастопатиянинг кечиши шуларга боғлиқ. ББД ва унинг натижаси билан боғлиқ [30].

Mardaleishvili K. G. ва б. [32] 90 та ФКМ беморда ушбу ҳолатни тасдиқлади.

Тиреоид гормонларнинг бошқа гормонларга таъсири ҚБ гормонларнинг жигардаги оксил секс - гормон – боғловчи глобулин (СГБГ) синтезига таъсири билан боғлиқ [19]. Бу оксил эстрадиол, тестостерон ва 5-дегидротестостеронни боғловчи оксил ҳисобланади.

Тиреотоксикозда тиреоид гормонлар концентрациси ортиши СГБГ миқдори бир неча марта ортишига, у эса тестостероннинг метаболлик клиренси нормадан 50% га сусайиб, организмдан элиминацияси камайишига, оқибатда тестостерондан андростендиол, ундан эстрон ва эстрадиол ҳосил бўлиши кучайишига олиб келади. Гиперэстрогенемия тескари алоқа механизми бўйича ФСГ концентрациси пасайишига, бу эса тухумдонларнинг ЛГ га сезгирлиги пасайиши, прогестерон миқдори камайиши, ЛГ миқдори ортиши, эркин тестостерон миқдори камайиши ва эстроген/прогестерон нисбати яна ҳам ортишига, оқибатда гипертиреоз фонидаги нишон аъзоларда пролифератив жараёнлар кучайишига, олиго- ва опсоменорея, бачадондан дисфункционал қон кетишларга сабаб бўлади [35].

Пролактиннинг СБ тўқимасига максимал таъсирини эстроген ва прогестерон миқдорининг камайганида кузатилади. Демак, гипотиреозда сут беziдаги ўзгаришлар ҳам гиперпролактинемия, ҳам жинсий стероидлар миқдори камайиши ҳисобига содир бўлади.

Гипотиреозда жинсий гормонлар синтезининг ўзгаришлари худди перименапауза давридагидек бўлади. Айнан сут беzi саратони аниқланишининг 60% ушбу даврга тўғри келади. Шунинг учун ҳам перименапауза ёшдаги гипотиреоз ҳолатини, гипертиреозга қараганда сут беziда малигназация хавфи юқори омил деса бўлади

гипертиреоз.

Гипотиреоздаги мастопатия ривожланишига олиб келиши мумкин гормонал ўзгаришларга инсулинорезистентлик ва гиперинсулинемия ҳисобига тана вазни ортиши саналади [10]. Танада ёғ тўқимасининг ортишининг метаболик ўзгаришларидан бири инсулинга сезгирликнинг пасайиши ҳисобига юзага келувчи инсулинорезистентлик ҳисобланади [31]. Бу резистентлик қон зардоби таркибидаги инсулин миқдори ортиши, гиперинсулинемияга олиб келади. Инсулин кўплаб тўқималар, хусусан сут бези тўқимаси учун ўсиш омили саналиб, митоген фаолликни оширади, ҳамда инсулин таъсирида эстроген синтези стимуллаш орқали сут бези саратони хавфи ортади. Кўплаб тадқиқотларда сут бези саратони ва инсулин миқдори орасидаги боғлиқлик тасдиқланган. Лекин бундай ассоциация мастопатиялар орасида кам ўрганилган [39].

Инсулинорезистентлик билан ассоцирланган ФКМ да СБ тўқимасига патогенетик таъсир омилларидан бири бигуанидлар, хусусан метформинни қўллашдир. J. Evans ва б. биринчилардан бўлиб ҚД беморларда метформинни қўллаш ёмон сифатли ўсмалар ривожланиш эҳтимолини камайишини аниқланган. Метформиннинг ўсмага қарши таъсирининг хужайра ичи ишони аденозин - монофосфат киназа (АМФК) ҳисобланади. Унинг фаолланиши mTOR- (mammalian target of rapamycin) сигнал йўлини ингибирлайди. Натижада қатор оксиллар синтези ингибирланиши ҳамда циклина D1 миқдори пасайиб хужайра цикли иницирланади [27].

Ҳозирги кунда метформинни СБС ни даволашда қўллашга қаратилган клиник текширувлар ўтказилмоқда [24], ҳатто углевод алмашинувида бузилиш бўлмаган беморларда ҳам ноадювант терапия йўриқномаларига киритилмоқда. (METTEN study, 2010).

Бизнинг тадқиқотимизнинг бир қисми инсулинорезистентлик ва мастопатия ривожланиши орасидаги боғлиқликни ўрганишдан иборат.

ФКМ организмдаги гормонал дисбаланснинг бутун ёки маҳаллий намоён бўлишининг биомаркери саналади.

Сут безидаги гиперпластик жараёнлар ва неопластик трансформация асосидаги хавф омилларига углевод алмашинуви бузилишлари, гиперинсулинемия, инсулин

рецепторлари, инсулинсимон ўсиш омили (иЎО-1) ва унинг рецепторларининг гиперэкспрессияси [3], сут безидаги ароматаза фаоллиги ортиши киради. Шунинг эътиборга олган ҳолда СБС нинг иккиламчи профилактикаси ва ФКМ ни даволашда бигуанидларни қўллашга қизиқишлар кўпаймоқда [11].

С. Ю. Чуриева (2009) маълумотлари бўйича асосида инсулинорезистентлик ётувчи метаболик синдроми мавжуд ўсмир ва репродуктив ёшдаги беморлар сут бези УТТ да менапаузал характердаги фиброз тўқимага хос ўзгаришлар аниқланган [31].

Эстроген гидроксиметаболитларидан: 16 α -гидроксиэстрон (16 α - ОНЕ1) узок канцероген таъсир килувчи «агрессив» гормонлар тоифасига киради. Бу хусусият хужайра пролиферациясига сабаб бўлувчи хужайра ядросидаги эстроген рецепторлари билан мустаҳкам ковалент боғ ҳосил қилиб, наслий аппаратга генотоксик таъсир қилиши билан боғлиқ [1].

Қатор муаллифлар фикрига кўра [37], ҚБ гормонлари ва сут бези касалликларининг ўзаро таъсири йод ва тиреоид гормонларнинг периферик алмашинуви билан боғлиқ. СБС билан касалланганларда тироксиннинг фаол трийодтиронинга айланишини катализловчи 1 типдаги 5-дейодиназы (D-1) экспрессияси камайгани аниқланган [25]. Шунингдек СБС хужайраларида ҚБ хужайрасининг ичига йод киришини таминловчи медиатор Na(+)/I(-) симпортёр рецепторлари экспрессияси аниқланган. Нормада ушбу транспорт оксили лактация ҳолатдаги СБ хужайраларида ҳам аниқланган [7].

Бундан ташқари тиреоид гормонларнинг периферик конверсияси бўладиган аъзолардан бири ҳам сут бези хужайралари ҳисобланади [28]. Шунинг ҳисобга олганда СБС ва ҚБ касалликлари орасидаги боғлиқлик мавжуд деган хулоса келиб чиқади.

Йод СБ тўқимасида липидлар билан бирикиб, СБ хужайралари пролиферациясини бошқаришда қатнашиб антиоксидант таъсир қилади [13].

СБ ҳам репродуктив тизим таркибига кириб, бошқа жинсий аъзолар каби жинсий гормонлар учун нишонлардан бири саналади. СБ ўсиши ва ривожланиши (маммогенез) гормонлар таъсири остида бўлади. Хусусан ўсмирлик даврида сут бези ўлчамлари катталаниши ва ареола пигментацияси эстроген миқдори оша бориши билан кузатилса, кейинчалик тўлиқ ривожланиб, шаклланиши пролактин (ПРЛ), инсулин,

кортизол, тироксин ҳамда ўсиш гормонларининг синергизми таъсирида бўлади [2]. Ҳайз цикли давомида ҳам СБ морфологик тузилишида ўзига хос ўзгаришлар кузатилади. Лютен фазада прогестерон таъсирида сут йўллари кенгайиши, эпителий хужайралари гиперсекрецияси кузатилади.

СБ га ПРЛ таъсири in vitro усулда ўрганилганда эпителий хужайраларига фаол ўсувчи таъсир кўрсатгани аниқланган. ПРЛ сут таркибидаги оксил, липид ва углеводлар синтезини рағбатлантириши туғридан кейинги эстроген ва прогестероннинг физиологик камайган пайтга тўғри келади. ПРЛ патолгик охиши сут безида тикилиш хисси, оғрик, ҳатто галакторея ва ановуляция билан кечиши [6].

Маълумки, гинекологик ва эндокринологик касалликлар билан касалланганларнинг кўпчилигида сут безининг у ёки бу касалликлари учраб туради. Нейроэндокрин ва генитал тизим касалликлари орасида СБ касалликлари куйидаги нисбатда учрайди [17].

1. Гиперпластик касалликлар - 65,4%;
2. Эрта инволютив ўзгаришлар - 32,5%;
3. Тугунли пролифератив ўзгаришлар - 6,5%.

Ўтказилган кўп сонли абортлар СБ тугунли ҳосилаларида пролифератив ўзгаришлар ҳавфини 10 марта оширади. Қатор тадқиқотларда сут безининг ҳолатига туғридан кейинги лактация таъсири кўпчилиги аниқланган. Болани кўкрак билан боқишни 3 ойдан эрта тўхтатиш ва 2 йилдан ортиқ давом қилиш мастопатия ҳавфини ошириши аниқланган [18].

Хулоса

Мастопатия ривожланишида эндокрин тизим патологияси, хусусан тиреоид патологиянинг роли катта бўлиб, мастопатияни комплекс ташхислаш ва даволаш режасига албатта қалқонсимон без касалликларини киритиш зарур.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Овчинникова О.А., Алешикова О.И., Моцкобили Т.А., Кузнецов И.Н. Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;3:22-29.
2. Берек Дж. Гинекология по Эмилю Новаку / Под ред. И. Адаши, П. Хиллард. – /М.: Практика, 2002. – С.814-827.
3. Васильев Д.А., Зайцев А.Н., Берштейн Л.М. Маммографическая плотность молочных желез и определяющие ее факторы в свете повышенного онкологического риска. // *Опухоли женской репродуктивной системы* 2011;7(3):15-22.
4. Васюхина И. А. Сочетанная доброкачественная патология щитовидной и молочной желез (обзор литературы) // *Проблемы здоровья и экологии* 03/2010.
5. Вуттке В., Зайдалова-Вуттке Д., Ярри П., Артымук Н. Роль Витекса священного (*Vitex agnus castus*) в гинекологической эндокринологии. // *Гинекология*. 2011;14(1):4-7
6. Горин В. С., Принципы лечения мастопатии: обзор литературы/ Емельянова О.В., Резниченко Е.В., Портнова А.В. // *Сибирский медицинский журнал*, 2008, № 8
7. Данилова, Л. И. Проблемные вопросы хронического йодного дефицита и его профилактики / Л. И. Данилова // *Весті НАН Беларусі: Сер. мед. навук.* — 2006. — № 3. — С. 12–16.].
8. Коган И. Ю. Мастопатия: новые подходы к диагностике и патогенетической терапии выпуск 1/2010.
9. Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А. Состояние молочных желез при гинекологических заболеваниях (тературный обзор) // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2014. № 2(57). 19-23.
10. Левченко, И. А. Субклинический гипотиреоз: обзор литературы / И. А. Левченко, В. В. Фадеев // *Проблемы эндокринологии*. 2002. - № 2. - С. 76 -82.
11. Мусина Е.В., Коган И.Ю. Возможности применения бигуанидов при фиброзно-кистозной болезни у женщин репродуктивного возраста // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 2019. - Т. 68. - № 3. - С. 35 - 40.
12. Нажмутдинова Д.К., Насырова А.К. Взаимосвязь дисфункции щитовидной железы с фиброзно-кистозными мастопатиями у женщин фертильного возраста // *Дерматовенерология и репродуктив. саломатлик янгиликлари*. // *Марказий Осиё илмий амалий журнали*. 8-11 2/2017.
13. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Ю.А., Юрасов И.В. Междисциплинарные аспекты патологии молочной железы: обзор литературы. // *Гинекология*. 2016; 18 (5): 53–59.
14. Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В., Мохова Ю.А. Пролактин: неизвестное об известном. // *Акушерство и гинекология*. 2015;12:46-50

15. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А., Карданова В.В. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. // *Акушерство и гинекология*. 2013;44-47.
16. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии молочных желез - реалии и перспективы. // *Современная медицинская наука*. 2011;1:5-19.
17. Радзинский В.Е., Ордиянц И.И. Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний // *Маммолог*. — 2005. — № 1. — С.12-17.
18. Тагиева Т.Т. Факторы риска развития заболеваний молочных желез. // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*, т. 18, №3, 2007
19. Татарчук, Т. Ф. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, А. О. Исламова // *Эндокрин. гинекология*. — Киев: Заповіт, 2003. — С. 200–216.
20. ЭльАкад Е.В. и соавт. Состояние гормонального статуса при доброкачественной дисплазии молочных желез. // *Сибирский медицинский журнал*, 2010, Том 25, № 4, Выпуск 2.
21. Чубриева, С. Ю. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.16. / С. Ю. Чубриева. — СПб, 2009. — 42 с
22. Цой Л.К. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС. *Эффективная фармакотерапия*. // *Онкология, гематология и радиология*. 2011;1:3-7.
23. Boyd DB. Insulin and Cancer. *Integr Cancer Ther*. 2016;2(4): 315.
24. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. // *J Mol Endocrinol*. 2012;48(3):R31- 43.
25. Dupont, W. P. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease / W. P. Dupont, D. L. Page // *N. Engl. J. Med*. — 1997. — № 312. — P. 146–451
26. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. // *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(3):569-75.
27. Heckman - Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe VV, Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. // *Diabetologia*. 2017;60(9):1639-1647.
28. Garcia-Solis, P. 5'Deiodinase in two breast cancer cell lines: effect of triiodothyronine, isoproterenol and retinoids / P. Garcia-Solis, C. Aceves // *Mol. Cell. Endocrinol*. — 2003. — Mar. 28. — Vol. 201 (1–2). — P. 25–31.
29. Gonzalez L., Zambrano A., Lazaro-Trueba I., Lopez E., Gonzalez JJ., Martin-Perez J., Aranda A. Activation of the unliganded estrogen receptor by prolactin in breast cancer cells. // *Oncogene*. 2009;28(10):1298-1308
30. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. // *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 645-9.
31. Gunter MJ, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. // *J Natl Cancer Inst* 2009;101:48–60. Abstract/FREE Full Text [Google Scholar](#)
32. Mardaleishvili KG, Nemsadze GG, Metreveli DS, Roinishvili TL. About correlation of dysfunction of the thyroid gland with fibrocystic diseases in women. // *Georgian Med News* 2006;30-2
33. Sun Y, Lee, Supavit Chesdachai, Moon J, Lee, Thyroid Function in Patients with Cystic Fibrosis: No Longer a Concern? *THYROID* Volume 26, Number 7, 2016 Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/thy.2015.0567
34. Parmeggiani D. [et al.] Hormonal therapy in oncologic treatment: pathogenic hypotheses and interactions between thyroid and breast pathologies // *Tumori*. — 2003. — Jul-Aug. 89 (Suppl. 4). — P. 215–219.
35. Pasqualini J.R. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. // *Maturitas*. 2003;46(1):45-54.
36. Pettersson A., Graff R.E., Ursin G. et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. // *J Natl Cancer Inst* 2014;106 (5)
37. Smyth, P. P. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease / P. P. Smyth // *Biofactors*. — 2003. — № 19 (3–4). — P. 121–130.
38. Tarique M. A Prospective Study on Prevalence of Hyperprolactinemia & Hypothyroidism in Benign Breast Diseases. // *Int Arch BioMed Clin Res*. 2019;5(1):18 – 19.
39. Chelsea Catsburg, Marc J. Gunter, et al. Insulin, Estrogen, Inflammatory Markers, and Risk of Benign Proliferative Breast Disease *Cancer Res*; 74(12) June 15, 2014 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3514.

Келиб тушган вақти 09.10.2021