

© Коллектив авторов, 2021

А.А. СМЕТНИК, В.В. РОДИОНОВ, В.В. КОМЕТОВА, О.В. БУРМЕНСКАЯ,  
М.В. ДАРДЫК, А.Н. СЕНЧА, Е.И. ЕРМАКОВА, Л.А. АШРАФЯН

## МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА И ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

*Молочная железа является частью репродуктивной системы женщины, органом-мишенью для половых гормонов и местом их локального биосинтеза и метаболизма. Риск развития рака молочной железы (РМЖ) на фоне фиброзно-кистозной болезни во многом зависит от выраженности пролиферативных процессов в ткани молочной железы. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) обладают некоторым влиянием на молочные железы, которое обычно нивелируется другими положительными эффектами от данного вида терапии. Возможное повышение риска РМЖ, связанное с менопаузальной гормонотерапией (МГТ), невелико и схоже или ниже, чем повышение риска, связанное со сниженной физической активностью, ожирением и употреблением алкоголя. Микронизированный прогестерон или дидрогестерон, а также тиболон, базедоксифен и эстрол, используемые в составе терапии климактерических расстройств, могут быть связаны с более низким риском РМЖ. Отягощенный семейный анамнез по РМЖ не является противопоказанием к МГТ. Носительницы мутаций генов BRCA1/2 могут получить пользу от МГТ после проведения риск-редуцирующей сальпингооффоректомии. РМЖ является противопоказанием к комбинированным гормональным контрацептивам, МГТ, тиболону и к локальной гормонотерапии.*

**Заключение:** Таким образом, при назначении КОК или МГТ ключевым является проведение тщательного обследования молочных желез перед и во время терапии, отбор пациенток из группы низкого риска РМЖ, а также выбор препаратов с доказанным отсутствием значимого влияния на риски РМЖ.

**Ключевые слова:** молочная железа, фиброзно-кистозная болезнь, мастопатия, рак молочной железы, половые гормоны, эстрогены, прогестагены, андрогены, комбинированные оральные контрацептивы, менопаузальная гормонотерапия, мутации генов BRCA1/2.

**Вклад авторов:** Сметник А.А., Родионов В.В., Кометова В.В. — разработка концепции и плана обзора публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Бурменская О.В., Дардык М.В., Сенча А.Н., Ермакова Е.И., Ашрафян Л.А. — обзор публикаций по теме статьи, анализ данных.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Работа частично финансирована в рамках государственного задания «Оценка индивидуального риска рака молочной железы у женщин с доброкачественными заболеваниями (фиброзно-кистозной болезнью) молочных желез» (номер государственного учета НИОКТР 121040600432-9).

*Для цитирования:* Сметник А.А., Родионов В.В., Кометова В.В., Бурменская О.В., Дардык М.В., Сенча А.Н., Ермакова Е.И., Ашрафян Л.А. Молочная железа и половые гормоны. Акушерство и гинекология. 2021; 12: 58-66 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.12.58-66>

©A group of authors, 2021

A.A. SMETNIK, V.V. RODIONOV, V.V. KOMETOVA, O.V. BURMENSKAYA,  
M.V. DARDYK, A.N. SENCHA, E.I. ERMAKOVA, L.A. ASHRAFYAN

## THE BREAST AND SEX HORMONES

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*The breast is part of a woman's reproductive system, a target organ for sex hormones, and a site of their local biosynthesis and metabolism. The risk of breast cancer (BC) in the presence of fibrocystic disease largely depends on the severity of breast tissue proliferative processes. Combined oral contraceptives (COCs) have some effect on the breast, which is usually levelled off by other positive effects of this type of therapy. The possible increase in BC risk, which is associated with menopausal hormone therapy (MHT), is small and similar to or lower than that related to decreased physical activity, obesity, and alcohol use. Micronized progesterone or dydrogesterone, as well as tibolone, bazedoxifene, and estrol, which are used in the therapy of menopausal disorders, may be associated with a lower BC risk. A family history of BC is not a contraindication to MHT. BRCA1/2 mutation carriers may benefit from MHT after risk-reducing salpingo-oophorectomy. BC is a contraindication to combined hormonal contraceptives, MHT, tibolone, and local hormone therapy.*

**Conclusion:** Thus, thorough breast examination before and during therapy, selection of patients from the low-risk BC group, and choice of drugs without proven significant effect on BC risks are the key when prescribing COCs or MHT.

**Keywords:** breast, fibrocystic disease, mastopathy, breast cancer, sex hormones, estrogens, progestogens, androgens, combined oral contraceptives, menopausal hormone therapy, BRCA1/2 gene mutations.

**Authors' contributions:** Smetnik A.A., Rodionov V.V., Kometova V.V. – development of the concept and design of a review of publications on the topic of the article, data analysis, writing the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Burmenskaya O.V., Dardyk M.V., Sencha A.N., Ermakova E.I., Ashrafyan L.A. – a review of publications on the topic of the article, data analysis.

**Conflicts of interest:** The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Funding:** The investigation has been partially sponsored within the framework of the state assignment “Assessment of the individual risk of breast cancer in women with benign breast diseases (fibrocystic disease)” (State Registration No. R&D 121040600432-9).

For citation: Smetnik A.A., Rodionov V.V., Kometova V.V., Burmenskaya O.V., Dardyk M.V., Sencha A.N., Ermakova E.I., Ashrafyan L.A. The breast and sex hormones. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 12: 58-66 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.12.58-66>

## Гормональная регуляция молочной железы

Молочная железа является частью репродуктивной системы женщины. На фоне заболеваний гинекологического профиля доброкачественные заболевания молочных желез встречаются у 76–97,8% женщин [1]. В том числе поэтому, согласно Приказу МЗ РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”», при исключении злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез находятся под диспансерным наблюдением врача-акушера-гинеколога, который оказывает медицинскую помощь по диагностике доброкачественной патологии молочных желез и лечению доброкачественных диффузных изменений с учетом сопутствующей гинекологической патологии [2].

На сегодняшний день общепринятая терминология доброкачественных заболеваний молочных желез отсутствует. В нашей стране наиболее часто пользуются термином «мастопатия», за рубежом – «фиброзно-кистозная болезнь» [1].

Для понимания патогенеза дисгормональных заболеваний молочных желез важно учитывать, что регуляция роста и развития молочной железы происходит под сложным гормональным контролем. Основная роль в данных процессах принадлежит половым гормонам. В первой фазе пубертатного периода на развитие молочных желез влияют эстрогены, во второй – эстрогены и прогестерон.

Эстрогены ответственны за рост и развитие протоков и соединительной ткани, прогестерон – за рост и развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол, рост долек. Основная роль пролактина – стимуляция секреции молока лактоцитами; под влиянием пролактина увеличивается число эстрогеновых рецепторов в молочной железе. В регуляции развития молочной железы участвует и гормон роста, сходный по физиологическому действию с пролактином [3].

Вне беременности молочная железа подвержена непосредственному влиянию эстрогенов, прогестерона, пролактина и гормона роста, тогда как во время беременности – хорионического гонадотропина, ингибина, плацентарных эстрогенов, прогестерона и пролактина.

Помимо этого на ткани молочной железы влияют тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, инсулин и витамин D [4].

Клинические и экспериментальные данные о роли гормонов в развитии фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) молочных желез зачастую противоречивы. Тем не менее, мастопатия является гормонозависимым заболеванием, обусловленным дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе [5].

На сегодняшний день полагают, что ФКБ не является предраком или стадией канцерогенеза в молочной железе. Но при этом риск развития рака молочной железы (РМЖ) на фоне ФКБ во многом зависит от выраженности пролиферативных процессов в ткани молочной железы. Ключевым в оценке риска РМЖ у больных с мастопатией явля-

Таблица 1. Степень риска РМЖ при различных гистологических формах мастопатии [5]

Риск РМЖ	Форма мастопатии
× 1	Непролиферативная мастопатия; фиброаденомы; апокриновая метаплазия; эктазия протоков; фиброз; аденоз
× 2	Гиперплазия: мастопатия с гиперпролиферацией эпителия; фиброаденомы с гиперпролиферацией; склерозирующий аденоз
× 4	Атипическая протоковая или дольковая гиперплазия
× 6	Атипическая протоковая или дольковая гиперплазия с отягощенной наследственностью
× 12	Протоковая или дольковая карцинома <i>in situ</i>

ется морфологическое исследование ткани молочной железы, полученной при биопсии [6].

В таблице 1 указана степень риска РМЖ при мастопатии, согласно Santen R.J. и Mansel R. [7].

Также независимым фактором риска развития РМЖ является высокая маммографическая плотность. Продемонстрировано, что ее повышение ассоциируется с увеличением риска развития РМЖ в 3–6 раз, что существенно выше, чем при многих других факторах риска. У женщин от 35 до 74 лет с пролиферативными формами ФКБ высокая маммографическая плотность дополнительно повышала риск РМЖ на 9,3–27,8% [6].

Как указано выше, молочная железа является органом-мишенью для большого количества гормонов и факторов роста, где одну из ведущих ролей играют половые гормоны и экспрессия соответствующих рецепторов [5].

Современные представления о функции половых гормонов при раке молочной железы невероятно обширны. Постоянно появляются новые исследования в этой области, в том числе исследования, посвященные потенциальному терапевтическому влиянию на рецепторы различных стероидных гормонов [4].

Семейство стероидных рецепторов, которое включает рецепторы также рецепторы половых гормонов – эстрогенов (ЭР), прогестерона (ПР), андрогенов (АР), играет важную роль в патогенезе заболеваний молочной железы. Они функционируют преимущественно как ядерные рецепторы, регулирующие экспрессию большого числа генов, однако их полный спектр действия выходит далеко за рамки этого основного механизма. Они участвуют во множестве взаимодействий с другими белками, включая обширные перекрестные взаимодействия друг с другом. Их влияние на биологию клеток молочной железы зависит от таких факторов, как посттрансляционные модификации, экспрессия корегуляторов и корепрессоров, а также какая изоформа стероидных рецепторов преимущественно синтезируется в данном клеточном контексте [4]. Рецепторы половых гормонов экспрессируются в здоровой молочной железе человека, а также при различных типах РМЖ.

В случае половых гормонов стероидогенез происходит главным образом в яичниках и надпочечниках, но определенные этапы, особенно превращение тестостерона в дигидротестостерон или эстрадиол (ароматизация), могут иметь место во многих тканях, которые часто одновременно являются мишенями для стероидных гормонов, в том числе, в молочной железе. К ферментам, участвующим в локальном синтезе и метаболизме эстрогенов, относятся ароматаза (переход андрогенов в эстрогены), сульфатаза (переход неактивных сульфатных форм эстрогенов в активные), 17 $\beta$ -дигидрогеназа I и II (из эстрогена в эстрадиол и наоборот), сульфотрансфераза (образование сульфатных форм) [5].

В лиганд-зависимых механизмах передачи сигналов ЭР связывание эстрогена с ЭР вызывает конформационное изменение, которое позволяет различным корегуляторам стимулировать транскрипцию генов-

мишенной ЭР. Как и для других рецепторов стероидных гормонов, эстроген-зависимые механизмы далее подразделяются на прямой геномный, или классический; непрямой геномный, или неклассический; а также негеномный механизмы действия [8, 9].

Помимо своей способности напрямую регулировать экспрессию генов, эстрогены также влияют на передачу сигналов и клеточную функцию посредством быстрых мембранных механизмов [10].

Значимость гонадного стероидогенеза в нормальном развитии молочных желез и в канцерогенезе, в том числе отражается в том факте, что раннее менархе и поздняя менопауза связаны с более высоким риском рака молочной железы. Точно так же позднее менархе и преждевременная недостаточность яичников ассоциированы со снижением риска РМЖ [11]. При этом большинство случаев РМЖ возникает в постменопаузе, когда уровень циркулирующих эстрогенов низкий. Возможно, высокая распространенность гормонозависимого рака в постменопаузе обусловлена отчасти ролью данных ферментных систем. Активность эстронсульфатазы в опухолевой ткани молочной железы в 10-500 раз выше активности ароматазы. Также важную роль играют гидроксиметаболиты эстрогенов и ряд метаболитов прогестерона (которые оказывают пролиферативные либо антипролиферативные эффекты) [5].

Другой рецептор, который играет важнейшую роль как в норме, так и при РМЖ, – это рецептор прогестерона (ПР). ПР способен оказывать как активирующее, так и тормозящее действие на транскрипцию большого числа генов. Геномный результат действия ПР зависит также от локальной экспрессии корегуляторов, которая, как было доказано, различается, в зависимости от ткани. На эти процессы также влияет фаза менструального цикла или сам процесс канцерогенеза [12].

В здоровой молочной железе основным эффектом от стимуляции прогестероном является пролиферация и дифференцировка клеток, ведущие к развитию и росту молочных желез, – процессы, которые происходят в основном в период полового созревания и лактации [12].

Однако на большинство клеток прогестерон не влияет напрямую, поскольку исследования на мышах показывают, что ПР экспрессируют только около 20–40% люминальных эпителиальных клеток молочной железы [12, 13]. Следовательно, пролиферация, индуцированная прогестероном, происходит в две фазы. Во-первых, в течение первых 24 часов после воздействия прогестерона ПР-положительные клетки пролиферируют и синтезируют паракринные митогенные факторы, наиболее важным из которых является RANKL (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand, лиганд рецептора-активатора ядерного фактора  $\kappa$ B), которые затем запускают пролиферацию рядом расположенных клеток, которые не экспрессируют ПР [13].

Исследования на мышинных моделях показали решающую роль действия ПР в инициации канцерогенеза. Более того, наблюдается увеличение относительной численности ПР-положительных

клеток с вышеупомянутых 20–40% в здоровой молочной железе до примерно 50% при инвазивном раке, что предполагает переход от паракринного к аутокринному режиму передачи сигналов в качестве основного фактора прогрессирования опухоли. [13]. С другой стороны, на более поздних стадиях канцерогенеза потеря экспрессии ПР связана с менее дифференцированным и более агрессивным фенотипом, что приводит к худшему прогнозу [12].

В нормальной ткани изоформы ПР присутствуют почти в равных количествах, но в опухолевых клетках соотношение ПРА: ПРВ часто нарушено [13, 14].

В здоровой ткани молочной железы примерно 20% эпителиальных клеток экспрессируют андрогеновые рецепторы, где они отвечают за рост и дифференцировку клеток [15].

Есть данные, что рецепторы андрогенов присутствуют примерно в 80% клеток инвазивного рака молочной железы, с наибольшей частотой (95%) в случае ЭР-позитивного и наименьшей (10–35%) в случае трижды негативного РМЖ [16, 17]. Фактически, АР является наиболее часто экспрессируемым ядерным рецептором при раке молочной железы. В некоторых случаях (25%) АР является единственным рецептором половых гормонов, экспрессируемым отдаленными метастазами [16].

Сигнальные пути АР могут повышать резистентность к эндокринной терапии (тамоксифен, анастрозол, фулвестрант) при ЭР-позитивном раке за счет перекрестного взаимодействия с сигнальными путями ЭР.

Исследование влияния АР при трижды негативном РМЖ дало смешанные результаты, начиная от повышенной смертности и метастазов до отсутствия связи, а также лучшим прогнозом и меньшим вовлечением лимфатических узлов [17].

Потенциальные возможности терапии РМЖ препаратами, влияющими на рецепторы андрогенов, включает две основные стратегии: применение агонистов АР при раке ЭР-позитивном РМЖ и при-

менение антагонистов в случае трижды негативной опухоли, экспрессирующей АР [17].

Некоторые синтетические гестагены с андрогенным эффектом, входящие в состав МГТ, а также глюкокортикоиды и минералокортикоиды могут стимулировать рост опухоли, возможно, также за счет общности в структуре их рецепторов.

### Влияние комбинированных оральных контрацептивов и менопаузальной гормонотерапии на риск рака молочной железы

Таким образом, общепринятым является положение о том, что изменения синтеза и метаболизма эстрогенов и прогестерона имеет фундаментальное значение для риска РМЖ [18].

В связи с этим, при назначении комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или менопаузальной гормонотерапии (МГТ) врачи-гинекологи зачастую сталкиваются с обеспокоенностью пациентов относительно их влияния данных препаратов на риск РМЖ.

Согласно данным обзора современной литературы от 2018 г., относительный риск РМЖ на фоне текущего приема КОК составляет 1,2 (95% ДИ 1,14–1,26) – то есть, 1 дополнительный случай на 7690 женщин, использующих КОК. Указанный риск, по-видимому, нивелируется при прекращении приема в течение 5 лет [19].

Рассматривая влияние МГТ на риск РМЖ необходимо учитывать тот факт, что в постменопаузе в опухолевой ткани молочной железы концентрация локального эстрадиола в 20–50 раз выше, чем в плазме (результат локальной конверсии из андрогенов, эстрогена и эстрогена сульфата). При этом не наблюдаются значимые различия в концентрациях эстрадиола: в крови при РМЖ и в норме; в самой молочной железе при раке в репродуктивном возрасте и в постменопаузе; локально при раке в постменопаузе на фоне приема МГТ и без МГТ. Таким

Таблица 2. Факторы риска рака молочной железы

Фактор	Относительный риск
Избыточное употребление алкоголя	1,2
Менопаузальная гормонотерапия*	1,26
Курение	1,32
Менархе до 12 лет	1,3
Менопауза старше 55 лет	1,5
Метаболический Синдром в постменопаузе	1,6
Нерожавшие или 1-е роды старше 30 лет	1,7
Семейный анамнез рака молочной железы: - до менопаузы - после менопаузы	1,8 3,3
Возраст старше 65 лет	5,8

\*По результатам исследования WHI (Women's Health Initiative – «Инициатива во имя здоровья женщин»), при использовании комбинации конъюгированных экинэстрогенов и медроксипрогестерона ацетата (синтетического гестагена) [21].

образом, опухолевая концентрация эстрадиола не зависит от уровня в плазме [5].

При этом, согласно данным Singletary et al., факторами риска РМЖ, являются факторы, приведенные в таблице 2 [20].

Согласно позиции Североамериканского общества по менопаузе от 2017 г. [22], отягощенный семейный анамнез по РМЖ не является противопоказанием к МГТ.

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по менопаузе от 2016 г., возможное повышение риска рака молочной железы, связанное с МГТ, невелико и оценивается в менее чем 0,1% в год, или менее 1,0 случая на 1000 женщин на год использования гормонотерапии [23]. Этот уровень схож или ниже, чем повышение риска, связанное с такими частыми факторами образа жизни, как сниженная физическая активность, ожирение и употребление алкоголя. Данные, полученные в исследовании WHI, не показали повышения риска у женщин, впервые применяющих МГТ в течение 5–7 лет после начала терапии [21]. Исследование WHI также показало, что монотерапия конъюгированными экинэстрогенами в течение 7,1 лет снижала риск диагностирования рака молочной железы и смертности у женщин с удаленной маткой [24].

В трех исследованиях было высказано предположение, что микронизированный прогестерон или дидрогестерон могут быть связаны с более низким риском, чем синтетический прогестаген [25–27].

Тиболон снижает маммографическую плотность, тогда как высокая маммографическая плотность является одним из значимых факторов риска РМЖ [28].

Доступные в настоящее время данные не позволяют предположить различия в риске между пероральным и трансдермальным путями применения эстрадиола [29]. Тем не менее, в настоящее время недостаточно данных клинических исследований адекватной мощности для полной оценки возможной разницы в частоте развития РМЖ при использовании разных типов, доз и путей введения эстрогенов, типа прогестагена и применения андрогенов.

В августе 2019 г. в журнале «The Lancet» был опубликован нашумевший метаанализ эпидемиологических данных «Тип и длительность менопаузальной гормонотерапии и риск рака молочной железы» от группы авторов из Оксфорда [30]. В анализ вошли исследования с 1992 по 2018 гг. Указывается, что в развитых странах при приеме МГТ в течение 5 лет, начиная с 50 лет, частота РМЖ в возрасте 50–69 лет возрастет на 1 случай на каждые 50 женщин (с 6,3 до 8,3%), использующих монофазную эстроген-гестагенную терапию; на 1 случай на 70 женщин (с 6,3 до 7,7%), использующих циклическую эстроген-гестагенную терапию; на 1 случай на каждые 200 женщин (с 6,3 до 6,8%), использующих монотерапию эстрогенами, при этом вагинальные эстрогены не повышают риски. Соответствующие риски при использовании МГТ в течение 10 лет, по мнению авторов, увеличатся еще вдвое [30].

После данной публикации последовала совместная позиция ведущих международных сообществ, главное заключение которой состояло в том, что нельзя накладывать произвольные ограничения на дозу или длительность МГТ, необходимо руководствоваться также результатами предшествующих масштабных плацебо-контролируемых и обсервационных исследований. Также был сделан вывод о том, что решение о назначении МГТ должно основываться на индивидуальном соотношении пользы и риска, с учетом позитивного влияния МГТ на климактерический синдром, качество жизни, сердечно-сосудистую и костную системы [31].

В октябре 2020 г. было опубликовано исследование Британской национальной базы, которое дает более обобщенные оценки различных рисков РМЖ, связанных с конкретными прогестагенными компонентами МГТ, при этом подтверждая отсутствие повышенных рисков от краткосрочного использования монотерапии эстрогенами, комбинации эстрадиола с дидрогестероном и тиболона. Увеличение продолжительности приема (более 5 лет) было связано с некоторым повышением рисков, при этом тиболон и эстрадиол с дидрогестероном демонстрировали наименьшие риски [32].

Таким образом, можно сделать вывод, что с точки зрения любого увеличения риска РМЖ более значим именно прогестагенный компонент МГТ и КОК, а не эстроген. Согласно рекомендациям Международной ассоциации по менопаузе от 2016 г., риск РМЖ, связанный с применением МГТ, невелик, зависит от ее длительности и неуклонно снижается после ее прекращения. До назначения МГТ следует оценить соответствующий риск, включая обязательное проведение маммографии. Возможное увеличение риска РМЖ, связанное с МГТ, может быть частично снижено путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском, включая низкую плотность молочных желез, а также путем образования по вопросам превентивных мер, направленных на коррекцию образа жизни (снижение массы тела, приема алкоголя и увеличение физической активности). У женщин, принимающих МГТ, следует проводить ежегодную маммографию [23].

### Применение комбинированных оральных контрацептивов и менопаузальной гормонотерапии у групп высокого риска рака молочной железы (носительниц мутаций BRCA1/2)

У женщин-носительниц мутаций одного из аллелей гена *BRCA1* риск развития в течение жизни РМЖ составляет около 75% в возрасте до 50 лет, а к 70 годам достигает 85–97%. При мутациях гена *BRCA2* риск развития РМЖ ниже, чем при мутациях *BRCA1*, и колеблется от 65 до 95% [33–36].

Применение КОК ассоциировано со снижением риска рака яичников (РЯ) до 45–50% у носительниц мутаций *BRCA 1* и до 60% у носительниц мутаций *BRCA 2*. Показано, что более длительное применение

ние КОК коррелирует с более значимым снижением риска РЯ [36]. Возможное, однако до сих пор не подтвержденное, небольшое повышение риска РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1/2* при приеме КОК значимо компенсируется доказанным профилактическим эффектом в отношении риска РЯ [35, 37].

С учетом негативно влияющих мутаций *BRCA1/2* на овариальный резерв, а также высокого риска рака яичников и других видов онкологических заболеваний, пациенткам следует рекомендовать превентивное сохранение генетического материала (ооциты, эмбрионы). С учетом высокого риска (50%) наследования мутации генов *BRCA 1/2*, женщине может быть предложена преимплантационная генетическая диагностика для селекции *BRCA1/2*-негативных эмбрионов. Согласно данным ряда исследований, применение вспомогательных репродуктивных технологий у носительниц мутаций *BRCA1/2* не связано с повышением риска РМЖ и/или РЯ [35, 38, 39].

Риск-редуцирующая сальпингоофорэктомия, произведенная до наступления менопаузы, может приводить к развитию большего спектра климактерических расстройств, более выраженных, чем у женщин с естественной менопаузой [40].

Согласно данным систематического обзора современной литературы и позиции Североамериканского общества по менопаузе [22], носительницы мутаций после проведения риск-редуцирующей тубовариоэктомии могут получить пользу от использования МГТ (улучшение качества жизни, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и когнитивных нарушений) без значимого повышения риска РМЖ [41, 42].

Препаратами выбора для МГТ в данной ситуации являются эстрогены в случае проведения гистерэктомии или комбинация эстрогенов с метаболически нейтральными гестагенами в случае сохраненной матки.

### Применение препаратов половых гормонов у больных раком молочной железы

РМЖ (независимо от типа, стадии и прошедшего времени после радикального или адъювантного лечения) является противопоказанием к комбинированным гормональным контрацептивам, МГТ и тиболону [43]. Наблюдательные исследования и РКИ указывают как на нейтральный эффект, так и на повышение рисков рецидива [22].

Согласно позиции Североамериканского общества по менопаузе, рекомендовано принимать решение о назначении системной (а также локальной) при генитоуринарном менопаузальном синдроме) МГТ женщинам, перенесшим РМЖ, в исключительных случаях – при тяжелой степени симптомов, после неудачных попыток терапии негормональными методами, после подробного консультирования, с принятием решения совместно с онкологом [22]. Однако, в инструкциях к препаратам КОК, МГТ и вагинальных эстрогенов в нашей стране РМЖ является противопоказани-

ем к их применению, что указано в клинических рекомендациях.

Таким образом, в случае наличия показаний к применению КОК или МГТ у пациенток (в том числе с ФКБ) нужно учитывать тот факт, что при отсутствии узловых образований молочных желез, а также отсутствии высокой маммографической плотности (ACR: D), при наличии категории 1 или 2 по шкале BI-RADS, а также отсутствии РМЖ в анамнезе, как и других значимых факторов риска РМЖ (выявленные ранее мутации в генах *BRCA1/2*, за исключением перенесенной риск-редуцирующей двусторонней сальпингоофорэктомии и др.), возможно полагать, что у пациентки нет противопоказаний к КОК или МГТ со стороны молочных желез. Тогда как РМЖ (независимо от типа, стадии и прошедшего времени после радикального или адъювантного лечения) является противопоказанием к данным видам терапии.

На сегодняшний день в мире активно изучается альтернатива классической МГТ – тканеселективный эстрогеновый комплекс – комбинация конъюгированных эскинэстрогенов с базедоксифеном (селективным модулятором эстрогеновых рецепторов) [44]. Базедоксифен способен блокировать эстрогеновые рецепторы в молочной железе и эндометрии, благодаря чему эстрогены обладают указанными выше положительными эффектами без выраженного влияния на молочную железу и эндометрий [45]. Данный препарат способствует уменьшению плотности молочных желез [46], но требуются дополнительные данные для подтверждения ее влияния на заболеваемость РМЖ [47]. Отсутствие при применении данной комбинации выраженных «гормональных» (эстрогенных, гестагенных и других) эффектов на молочную железу может быть прогностически более благоприятным для носительниц мутаций *BRCA 1/2* [35].

Также одним из перспективных направлений является изучение эффектов эстетрола в составе КОК и МГТ, а также при РМЖ. Эстетрол – эстроген E4 – вырабатывается только в печени плода человека с 9-й недели гестации. Он является агонистом эстрогеновых рецепторов во влагалище, эндометрии, костной ткани, головном мозге, однако антагонистом эстрогеновых рецепторов в молочной железе. В связи с этим, предполагается, что эстетрол обладает противоопухолевым эффектом в молочной железе [47–50].

### Заключение

Таким образом, с учетом того, что молочная железа является органом-мишенью для половых гормонов, при назначении КОК или МГТ ключевым является проведение тщательного обследования молочных желез перед и во время терапии (согласно действующим нормативным документам), отбора пациенток из группы низкого риска РМЖ, а также выбора препаратов с доказанным отсутствием значимого влияния на риски РМЖ.

## Литература/References

1. Родионов В.В., Гайлиш Ю.П., Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез. В кн.: Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е., ред. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 989-1008. [Rodionov V.V., Gailish Yu.P., Smetnik A.A. Benign breast disease. In: Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. Radzinski V.E. ed. Outpatient Clinical Care Guide in Obstetrics and Gynecology. 3th ed. revised and supplemented. M.: GEOTAR-Media. 2018: 989-1008. (in Russian)].
2. Приказ МЗ РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология". [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 20, 2020 No. 1130n "On approval of the procedure for the provision of medical care in the profile of" obstetrics and gynecology". (in Russian)].
3. Сметник В.П., Бурдина Л.М., Меских Е.В., Бурдина И.И. Методы лечения диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы. В кн.: Харченко В.П., Рожковой Н.И., ред. Маммология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 319-24. [Smetnik V.P., Burdina L.M., Meskih E.V., Burdina I.I. Methods of treatment of benign breast diseases. Mammology: National guidance. In: Harchenko V.P., Rozhkova N.I., ed. M.: GEOTAR-Media; 2009: 319-24. (in Russian)].
4. Kowalczyk W., Waliszczak G., Jach R., Dulinska-Litewka J. Steroid receptors in breast cancer: understanding of molecular function as a basis for effective therapy development. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(19): 4779. <https://dx.doi.org/10.3390/cancers13194779>.
5. Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. *РМЖ. Мать и дитя*. 2016; 15: 1018-25. [Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bepalov V.G. Mastopathy and prevention of breast cancer as an interdisciplinary problem. *Breast cancer. Mother and child*. 2016; 15: 1018-25. (in Russian)].
6. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 4: 58-70. [Bepalov V.G., Travina M.L. fibrocystic disease and the risk of breast cancer (literature review). *Tumors of female reproductive system*. 2015; 4: 58-70. (in Russian)].
7. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(3): 275-85. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2013.05.004>.
8. Belachew E.B., Sewasew D.T. Molecular mechanisms of endocrine resistance in estrogen-receptor-positive breast cancer. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 599586. <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.599586>. eCollection 2021.
9. Castoria G., Migliaccio A., Giovannelli P., Auricchio F. Cell proliferation regulated by estradiol receptor: therapeutic implications. *Steroids*. 2010; 75(8-9): 524-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2009.10.007>.
10. Maselli A., Pierdominici M., Vitale C., Ortona E. Membrane lipid rafts and estrogenic signalling: a functional role in the modulation of cell homeostasis. *Apoptosis*. 2015; 20(5): 671-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s10495-015-1093-5>.
11. Titus-Ernstoff L., Longnecker M.P., Newcomb P.A., Dain B., Greenberg E.R., Mittendorf R. et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* 1998; 7(9): 783-9.
12. Grimm S.L., Hartig S.M., Edwards D.P. Progesterone receptor signaling mechanisms. *J. Mol. Biol.* 2016; 428(19): 3831-49. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2016.06.020>.
13. Cenciarini M.E., Proietti C.J. Molecular mechanisms underlying progesterone receptor action in breast cancer: Insights into cell proliferation and stem cell regulation. *Steroids*. 2019; 152: 108503. <https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108503>.
14. Mote P.A., Bartow S., Tran N., Clarke C.L. Loss of co-ordinate expression of progesterone receptors A and B is an early event in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002; 72(2): 163-72. <https://dx.doi.org/10.1023/a:1014820500738>.
15. Kensler K.H., Beca F., Baker G.M., Heng Y.J., Beck A.H., Schnitt S.J. et al. Androgen receptor expression in normal breast tissue and subsequent breast cancer risk. *NPJ Breast Cancer*. 2018; 4: 33. <https://dx.doi.org/10.1038/s41523-018-0085-3>.
16. Garay J.P., Park B.H. Androgen receptor as a targeted therapy for breast cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2012; 2(4): 434-45.
17. Fioretti F.M., Sita-Lumsden A., Bevan C.L., Brooke G.N. Revising the role of the androgen receptor in breast cancer. *J. Mol. Endocrinol.* 2014; 52(3): R257-65. <https://dx.doi.org/10.1530/JME-14-0030>.
18. Diel M. Hormone replacement therapy (HRT), breast cancer and tumor pathology. *Maturitas*. 2010; 65(3): 183-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.11.005>.
19. Schneyer R., Lerma K. Health outcomes associated with use of hormonal contraception: breast cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2018; 30(6): 414-8. <https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000493>.
20. Singletary S.E. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann. Surg.* 2003; 237(4): 474-82. <https://dx.doi.org/10.1097/01.SLA.0000059969.64262.87>.
21. Anderson G.L., Chlebowski R.T., Rossouw J.E., Rodabough R.J., McTiernan A., Margolis K.L. et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas*. 2006; 55(2): 103-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.05.004>.
22. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7): 728-53. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.
23. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109-50. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
24. Anderson G.L., Chlebowski R.T., Aragaki A.K., Kuller L.H., Manson J.E., Gass M. et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5): 476-86. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70075-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70075-X).
25. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 107(1): 103-11. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x>.
26. Cordina-Duverger E., Truong T., Anger A., Sanchez M., Arveux P., Kerbrat P., Guénel P. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One*. 2013; 8(11): e78016. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078016>.
27. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113(1): 65-73. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6>.
28. Valdivia I., Campodónico I., Tapia A., Capetillo M., Espinoza A., Lavín P. Effect of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 2004; 81(3): 617-23. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.07.041>.
29. Bakken K., Fournier A., Lund E., Waaseth M., Dumeaux V., Clavel-Chapelon F. et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer*. 2011; 128(1): 144-56. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.25314>.
30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019; 394(10204): 1159-68. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).
31. Hamoda H., Davis S.R., Cano A., Morris E., Davison S., Panay N. et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment

- Committee recommendations in May 2020. *Post Reprod. Health.* 2021; 27(1): 49-55. <https://dx.doi.org/10.1177/2053369120983154>.
32. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2020; 371: m3873. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3873>.
  33. Сметник А.А., Сметник В.П., Киселев В.И. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении заболеваний молочной железы и профилактики рака молочной железы. *Акушерство и гинекология.* 2017; 2: 106-12. [Smetnik A.A., Smetnik V.P., Kiselev V.I. Experience in management of breast diseases and breast cancer prevention with indol-3-carbinol. *Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology.* 2017; 2: 106-12. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.106-12>
  34. Сметник А.А., Родионов В.В., Киселев В.И. Химиопрофилактика рака молочной железы у носительниц мутаций генов BRCA1/2. *Medica mente. Лечим с умом.* 2017; 3(2): 27-31. [Smetnik A.A., Rodionov V.V., Kiselev V.I. Chemoprophylaxis of breast cancer in carriers of BRCA1 / 2 gene mutations. *Medica mente.* 2017; 3(2): 27-31 (in Russian)].
  35. Клинические рекомендации «Профилактика рака молочной железы и рака яичников у носителей мутаций генов BRCA1/BRCA2» (не утвержденные). [Clinical Recommendations "Prevention of breast and ovarian cancer in carriers of BRCA1/BRCA2 gene mutations" (not yet approved)]. (in Russian). Available at: [https://promisan.ru/storage/uploads/file/s/i/g/7fzrhgbv/Protokol\\_BRCA.pdf](https://promisan.ru/storage/uploads/file/s/i/g/7fzrhgbv/Protokol_BRCA.pdf)
  36. Fomorca-Tran J., Roux G. The consequences of a BRCA mutation in women. *J. Adv. Pract. Oncol.* 2015; 6(3): 194-210. <https://dx.doi.org/10.6004/jadpro.2015.6.3.2>.
  37. Cibula D., Gompel A., Mueck A.O., La Vecchia C., Hannaford P.C., Skouby S.O. et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16(6): 631-50. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq022>.
  38. Kotsopoulos J., Librach C.L., Lubinski J., Gronwald J., Kim-Sing C., Ghadirian P. et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2008; 19(10): 1111-9. <https://dx.doi.org/10.1007/s10552-008-9175-0>.
  39. Gronwald J., Glass K., Rosen B., Karlan B., Tung N., Neuhausen S.L. et al. Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil. Steril.* 2016; 105(3): 781-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.034>.
  40. Finch A., Narod S.A. Quality of life and health status after prophylactic salpingo-oophorectomy in women who carry a BRCA mutation: A review. *Maturitas.* 2011; 70(3): 261-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.08.001>.
  41. Birrer N., Chinchilla C., Del Carmen M., Dizon D.S. Is hormone replacement therapy safe in women with a BRCA mutation? A systematic review of the contemporary literature. *Am. J. Clin. Oncol.* 2018; 41(3): 313-5. <https://dx.doi.org/10.1097/COC.000000000000269>.
  42. Nappi R.E., Cassani C., Rossi M., Zanellini F., Spinillo A. Dealing with premature menopause in women at high-risk for hereditary genital and breast cancer. *Minerva Ginecol.* 2016; 68(5): 602-12.
  43. Сметник А.А., Родионов В.В., Кометова В.В. Коррекция климактерических расстройств у больных раком молочной железы: актуальные методы и перспективы. *Акушерство и гинекология.* 2020; 1(Прил.): 26-33. [Smetnik A.A., Rodionov V.V., Kometova V.V. Treatment of climacteric symptoms in patients with breast cancer: current methods and perspectives. *Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology.* 2020; 1(Suppl.): 26-33. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.26-33>
  44. Umland E.M., Karel L., Santoro N. Bazedoxifene and conjugated equine estrogens: a combination product for the management of vasomotor symptoms and osteoporosis prevention associated with menopause. *Pharmacotherapy.* 2016; 36(5): 548-61. <https://dx.doi.org/10.1002/phar.1749>.
  45. Santen R.J., Song Y., Wang J.P., Yue W. Preclinical breast effects of a tissue selective estrogen complex (TSEC) including conjugated estrogen with bazedoxifene. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017; 170: 61-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2016.05.008>.
  46. Smith C.L., Santen R.J., Komm B., Mirkin S. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast Cancer Res.* 2014; 16(3): 212. <https://dx.doi.org/10.1186/bcr3677>.
  47. Shim S., Park K.M., Chung Y.L., Kim M.R. Updates on therapeutic alternatives for genitourinary syndrome of menopause: hormonal and non-hormonal managements. *J. Menopausal Med.* 2021; 27(1): 1-7. <https://dx.doi.org/10.6118/jmm.20034>.
  48. Apter D., Zimmerman Y., Beekman L., Mawet M., Maillard C., Foidart J.M., Coelingh Bennink H.J.T. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2017; 22(4): 260-7. <https://dx.doi.org/10.1080/13625187.2017.1336532>.
  49. Coelingh Bennink H.J.T., Verhoeven C., Zimmerman Y., Visser M., Foidart J.-M., Gemzell-Danielsson K. Pharmacokinetics of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women. *Climacteric.* 2017; 20(3): 285-9. <https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1291608>.
  50. Singer C.F., Bennink H.J., Natter C., Steurer S., Rudas M., Moifar F. et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis.* 2014; 35(11): 2447-51. <https://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgu144>.

Поступила 08.12.2021

Принята в печать 15.12.2021

Received 08.12.2021

Accepted 15.12.2021

#### Сведения об авторах:

Сметник Антонина Александровна, к.м.н., заведующая отделением гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)531-44-44, a\_smetnik@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Родионов Валерий Витальевич, д.м.н., заведующий отделением патологии молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)531-44-44, v\_rodionov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кометова Влада Владимировна, к.м.н., заведующая отделением онкопатологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)531-44-44, v\_kometova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Бурменская Ольга Владимировна, д.б.н., заведующая лабораторией онкологической генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-22-92, o\_burmenskaya@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0003-2842-3980>

Дардык Мария Венаминовна, научный сотрудник отделения онкопатологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)531-44-44, m\_dardyk@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4489-7660>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сенча Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом визуальной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)531-44-44, a\_sencha@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.



Ермакова Елена Ивановна, к.м.н., с.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)531-44-44, e\_ermakova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ашрафян Лев Андреевич, д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель института онкогинекологии и маммологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)531-44-44, l\_ashrafyan@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

#### Authors' contributions:

Antonina A. Smetnik, MD, Ph.D., Head of the Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(495)531-44-44, a\_smetnik@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Valery V. Rodionov, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Breast Pathology, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(495)531-44-44, v\_rodionov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Vlada V. Kometova, MD, Ph.D., Head of the Department of Oncopathology, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(495)531-44-44, v\_kometova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Olga V. Burmenskaya, Dr. Bio. Sci., Head of the Laboratory of Oncological Genetics, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(495)438-22-92, o\_bourmenskaya@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2842-3980>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Maria V. Dardyk, MD, Researcher at the Department of Oncopathology, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(495)531-44-44, m\_dardyk@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4489-7660>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Alexander N. Sencha, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Visual Diagnostics, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(495)531-44-44, a\_sencha@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Elena I. Ermakova, MD, Ph.D., Senior Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(495)531-44-44, e\_ermakova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Levon A. Ashrafyan, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the RAS, Head of the Institution of Oncogynecology and Mammology, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(495)531-44-44, l\_ashrafyan@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.