

Эффективность фармакотерапевтического действия индол-3-карбинола в составе препарата Квинол

О.Вл. Голяновский, Г.Ф. Рощина

Национальная медицинская академия последипломного обучения им. П.Л. Шупика, г. Киев

Эстроген-зависимая пролиферация в репродуктивной системе женщины приводит к развитию пролиферативных заболеваний – гиперплазии эндометрия, эндометриозу, миомы матки, фиброзно-кистозной болезни молочной железы (мастопатии). Некоторые метаболиты эстрадиола активно участвуют в инициации прогрессирования этих процессов. Фитонутриент индол-3-карбинол, входящий в состав препарата Квинол, нормализует гормональный баланс и приводит к регрессу клинических симптомов и структурных образований при пролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины.

Ключевые слова: эстроген-зависимая пролиферация, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, миома матки, фиброзно-кистозная болезнь молочной железы (мастопатия), фитонутриенты, индол-3-карбинол, Квинол.

Гормональнозависимая патология остается одной из наиболее значимых проблем современной гинекологии. Актуальность данной патологии обусловлена значительной распространенностью, длительным рецидивирующим течением и медико-социальной задачей сохранения репродуктивной функции у пациенток [14, 20]. Возраст возникновения дисгормональных заболеваний имеет неуклонную тенденцию к снижению и приходится на 30–35 лет, что приводит к преждевременной утрате репродуктивной функции, росту частоты оперативных вмешательств у молодых женщин.

Усложняет ситуацию лечения гиперпролиферативной гормональнозависимой патологии тот факт, что она характеризуется поражением одновременно нескольких органов-мишеней [14, 16]. Например, частота сочетания миомы с гиперплазией эндометрия, по данным некоторых авторов, достигает от 30 до 76% [14, 16], сочетание патологии молочных желез с миомой матки имеет место в 76–87% наблюдений [14, 16, 17], патология яичников на фоне гиперплазии эндометрия встречается в 30–37% случаев [14]. Системность поражения при дисгормональной патологии обусловлена общностью звеньев патогенеза. Ведущим фактором в патогенезе гормональнозависимой патологии является абсолютная или относительная гиперэстрогения.

Сегодня гормональная терапия как самостоятельный метод или в составе комплексной терапии не утратила своей значимости и находит применение [15, 16, 18, 19], однако она имеет множество противопоказаний, характеризуется широким перечнем осложнений и склонна к формированию рецидивов – до 40% [15, 18]. В связи с большим количеством рецидивов при лечении эстроген-зависимой патологии поиск новых этиопатогенетических путей коррекции данной патологии является одной из важных задач современной гинекологии, особенно в аспекте профилактики онкогинекологических заболеваний.

В настоящее время в медицинской практике широкое распространение получили фитохимические средства на основе индолных соединений, выделенных из растений се-

мейства крестоцветных (Cruciferous), представителями которого являются все виды кочанной капусты, брюссельская, цветная капуста и брокколи. Интерес к соединениям данной группы вызван, в частности, их антиканцерогенными и антиэстрогенными свойствами, в связи с чем они используются при лечении дисгормональных заболеваний репродуктивной системы женщин – эндометриоза, миомы матки, функциональных кист яичников и патологии молочной железы (фиброзно-кистозная болезнь/мастопатия). Природное соединение, блокирующее развитие гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях и содержащееся в овощах семейства крестоцветных, это фитонутриент индол-3-карбинол – I3C [2, 3, 6, 11, 13].

Патогенетическое обоснование проблемы

Реализация гормонального влияния на репродуктивную систему женщины

В течение длительного периода в организме женщины происходят ритмические колебания уровня половых гормонов, что выражается изменением митотической клеточной активности в тканях репродуктивной системы. В первой (пролиферативной) фазе менструального цикла эстрогены яичников индуцируют пролиферацию клеток эндометрия. Те же процессы происходят и в молочных железах – каждый менструальный цикл эстроген стимулирует пролиферацию внутреннего слоя эпителиальных клеток протоков молочных желез, которые впоследствии также подвергаются апоптозу. В течение приблизительно 40-летнего периода менструаций в организме женщины осуществляется до 500 подобных циклических влияний [2, 4, 5, 7, 11–13].

Регулярно повторяющиеся циклы эстроген-индуцированного клеточного деления могут двояко влиять на развитие опухолевого процесса в гормонозависимых тканях. Во-первых, пролиферировать под действием эстрогенов могут уже малигнизированные (подвергнувшиеся действию внешнего канцерогена или имеющие набор терминальных мутаций) клетки, пролиферация которых приводит к формированию «опухолевого клона». Однако чаще всего имеет место другая ситуация. Периодически повторяющиеся циклы клеточного деления неизбежно повышают частоту появления новых, спонтанных мутаций: четкая взаимосвязь в цепочке – возраст женщины и наличие других факторов риска. При условии накопления от 3 до 7 подобных генетических ошибок, не ликвидированных иммунной системой, эстроген-зависимая пролиферация трансформированных клеток также приведет к образованию опухоли. При этом инициатор опухолевого процесса в его традиционном понимании в данном случае отсутствует.

Основные проявления гиперпролиферативных процессов в женском организме укладываются в несколько наиболее частых диагнозов – гиперплазия эндометрия, эндометриоз, миома матки, фиброзно-кистозная болезнь молочной железы (мастопатия) и функциональные кисты яичников.

Общие механизмы развития пролиферативных процессов репродуктивной системы [5, 7–9, 13]:

- гормональный дисбаланс;
- экспрессия факторов роста;
- активизация процесса неангиогенеза;
- снижение процессов апоптоза.

Пути стимуляции клеточной пролиферации

Эндогенные:

гормоназависимый:

- соотношение эстроген/прогестерон;
- соотношение 16 α -ОН-эстрон/2-ОН-эстрон.

гормоннезависимый:

- цитокиновый – провоспалительные факторы – ФНО- α , ИЛ-1;
- факторы роста – эпителиальный ФР, эндотелиальный ФР и ФР фибробластов.

Экзогенные:

- ксенобиотики – проканцерогены.

Попадая в клетку, эстроген активирует эстрогеновый рецептор, находящийся в цитоплазме в неактивном состоянии, последний и способствует проникновению гормона в ядро. Попав в ядро, гормон-рецепторный комплекс стимулирует экспрессию эстроген-зависимых генов, которые прямо или опосредованно контролируют клеточную пролиферацию, а также повышают чувствительность клеток к факторам роста, активирующим гиперпластические процессы. Это гены, активизирующие эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), эндотелиальный фактор роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и множество других белков – регуляторов клеточного цикла – белки-циклины и циклин-зависимые киназы (CDK).

В процессах, которые запускают пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы, важную роль играют не только сами эстрогены, но и их метаболиты. Было показано, что эстрон и эстрадиол представляют собой только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% – это метаболиты эстрогенов (преимущественно гидроксипроизводные).

Необходимо указать на различную активность этих метаболитов по отношению к эстрадиолу: 2-ОНЕ (2-гидроксиэстрон) – 48% и 16 α -ОНЕ (16 α -гидроксиэстрон) – 800% [5, 12].

Таким образом, эстрадиол способен преобразовываться в две метаболические формы – 2-ОНЕ, который не проявляет стимулирующей активности на пролиферацию клеток, и 16 α -ОНЕ, который в 8 раз превосходит эстрадиол по своему стимулирующему влиянию на клеточный рост и является агонистом эстрогенов.

Нормальный метаболизм эстрадиола происходит в соответствии с физиологическим соотношением его метаболитов – 2-ОНЕ/16 α -ОНЕ с не менее чем двукратным количественным преобладанием 2-ОНЕ (рис. 1).

В случае, если в организме женщины метаболизм эстрадиола происходит с повышенным образованием 16 α -ОНЕ, патологические пролиферативные процессы в гормон-зависимых тканях многократно усиливаются [8]. Именно локальное повышенное содержание 16 α -ОНЕ в тканях молочной железы рассматривается в настоящее время как ведущий фактор риска развития рака молочной железы (РМЖ). Метаболическая активность и последующий оксидантный стресс играют важную роль в эстроген-индуцированном канцерогенезе. Метаболит эстрадиола – 16 α -ОНЭстрон – имеет высокий окислительный потенциал и обладает высокой канцерогенной способностью по сравнению с метаболитом 2-ОНЕ [12].

Нарушение соотношения эстроген/прогестерон, которое может встречаться у женщин любой возрастной группы (от

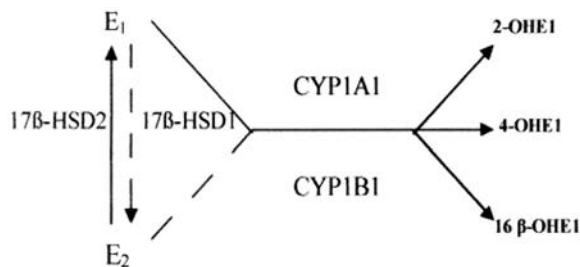


Рис. 1. Метаболизм эстрадиола



Рис. 2. Гормон-независимая стимуляция клеточной пролиферации

пубертата до менопаузы), усугубляет описанный выше механизм развития пролиферативного процесса, а также блокирует процессы апоптоза, напрямую зависящие от уровня эндогенной продукции прогестерона.

Однако патологическая клеточная пролиферация может протекать и по эстроген-независимому механизму. В этом случае включаются сигнальные каскады, стимулируемые факторами роста и цитокинами [13].

Основным фактором, стимулирующим рост клеток, является эпидермальный фактор роста (EGF). EGF через последовательность сигнальных белков активирует транскрипцию ядерного фактора-каппаВ (NF-каппаВ) – стимулятора экспрессии большого числа генов, ответственных за клеточную выживаемость и пролиферацию. Среди них гены, кодирующие рецептор EGF, фактор роста кератиноцитов (KGF), регуляторы клеточного цикла – циклин-зависимые киназы – циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и многие другие.

Цитокиновый путь регуляции клеточного роста связан с фактором некроза опухоли TNF- α . В больших концентрациях этот цитокин выполняет положительную роль, активируя процесс апоптоза, т.е. останавливает процессы клеточного деления и вызывает физиологическую гибель клеток. Однако в малых дозах он действует как фактор выживания и пролиферации клеток. При этом повышается активность ЦОГ-2 – основного фермента, участвующего в биосинтезе простагландинов и стимулирующего экспрессию фактора NF-каппаВ, который, как мы уже говорили, включает экспрессию генов, стимулирующих клеточное деление за счет стимуляции транскрипции эндотелиального фактора роста (VEGF) – рис. 2.

Описанные выше патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов в настоящее время достаточно хорошо изучены. Блокада основных путей, стимулирующих избыточную пролиферацию клеток в эстроген-зависимых тканях в женском организме, – это основа как профилактики, так и лечения гиперпластических состояний.

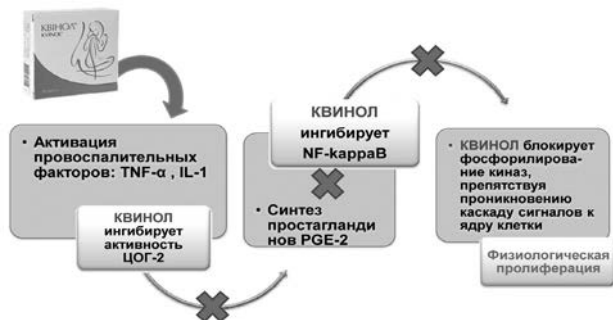


Рис. 3. Участие индол-3-карбинола (КВИНОЛ) в контроле гормон-независимой стимуляции клеточной пролиферации

Возможности фармакологической коррекции пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы с фитонутриентом индол-3-карбинолом

Фармакологическая коррекция пролиферативной патологии женской репродуктивной системы должна осуществляться на всех этапах и по отношению ко всем сигнальным каскадам, опосредующим ключевые патофизиологические функции.

Многолетние поиски природных соединений, блокирующих развитие гиперпластических процессов в гормонально-зависимых тканях, обратили внимание ученых на растения семейства крестоцветных – это различные виды капусты, из которых получено уникальное соединение – фитонутриент индол-3-карбинол (I3C – ИЗК) (рис. 3).

Установлено, что индол-3-карбинол способствует усилению экспрессии изоформы цитохрома P450 – CYP1A1, который, в свою очередь, гидроксيليрует эстрадиол во 2-м положении с образованием 2-гидроксиэстрона (2-ОНЕ). Установлено, что данный метаболит обладает антипролиферативной (антиэстрогенной) активностью [11].

Ряд веществ, поступающих в организм из окружающей среды или с продуктами питания, способны влиять на метаболизм эстрогенов. Например, пестициды значительно увеличивают образование 16α-гидроксиэстрона и, таким образом, снижают соотношение 2ОНЕ/16αОНЕ, что является стимулом для формирования гиперпролиферативной патологии и повышает риск формирования злокачественных новообразований. Консервированная пища способствует экспрессии другой изоформы цитохрома P450 – CYP1B1, который гидроксيليрует эстрадиол в 16α-положении, что ведет к образованию метаболита 16α-гидроксиэстрона [13]. Данный метаболит эстрадиола способен формировать прочные связи с эстрогеновыми рецепторами, ядерными белками и ДНК. Как результат, происходит пролонгированная эстрогенная стимуляция пролиферации, а также инициация генотоксических повреждений ДНК.

Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16α-ОНЕ и риском развития опухолей в эстроген-зависимых тканях. В то же время при повышении уровня 2-ОНЕ отмечается тенденция к избирательной гибели опухолевых клеток и профилактике дальнейшего формирования зоны гиперпролиферации. Соотношение 2-ОНЕ/16α-ОНЕ является также информативным с точки зрения общей оценки риска формирования у пациенток эстроген-зависимой патологии [5].

Необходимо также указать еще на одну важную роль индол-3-карбинола в контроле патологической пролиферации – это избирательная инициация апоптоза через генетические механизмы (рис. 4). Реализация данного эффекта происходит за счет угнетения активности основного стимулятора клеточного цикла – циклин-зависимых киназ (CDK) и угнетения экспрессии антиапоптотического белка в трансформи-

рованных/ опухолевых клетках. Стимуляция экспрессии проапоптотического белка Bcl в трансформированных/опухолевых клетках приводит к восстановлению активности естественных белков-супрессоров – p27, p53 и p21.

Описанный механизм индуцирует апоптоз трансформированных клеток, вызывая избирательную гибель клеток с опухолевыми свойствами [7, 9].

Имеются клинические исследования [6], которые показывают, что для поддержания нормального гормонального баланса как у женщин в перименопаузальный период, так и в постменопаузальный период необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ превышала концентрацию 16α-ОНЕ как минимум в два раза [9]. При снижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ [13]. Существует простой, достоверный и относительно недорогой иммуноферментный метод определения метаболитов эстрадиола (2-ОНЕ и 16α-ОНЕ) в моче [13].

Поскольку индол-3-карбинол непосредственно влияет на уровень 2-ОНЕ и 16α-ОНЕ, измерение соотношения данных метаболитов может служить надежным маркером эффективности его действия. Стабильное превышение 2-ОНЕ более чем в 2 раза на протяжении 1–3 мес на фоне приема I3C – показатель адекватной коррекции гормонального фона и терапевтической эффективности данного соединения.

Препараты на основе индол-3-карбинола уже на протяжении более десятилетия широко используются в США и странах Европы для коррекции дисгормональных нарушений. Результаты проведенных исследований [6] позволили авторам сделать два важных вывода:

1. Ни в одном клиническом случае не отмечалось никаких побочных эффектов. Все пациентки хорошо переносили Квинол и прошли полный курс терапии.

2. Минимальная суточная доза индол-3-карбинола, при которой наблюдалось изменение соотношения метаболитов эстрадиола, составила 300 мг, на основании чего авторы рекомендуют как лечебно-профилактическую дозу индол-3-карбинола 300–400 мг/сут.

Таким образом, индол-3-карбинол является универсальным корректором патологических пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной системы. Универсальность противоопухолевого действия индол-3-карбинола обусловлена способностью данного соединения блокировать все основные (гормон-зависимые и гормон-независимые) пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, а также индуцировать избирательный апоптоз (программированную клеточную гибель) трансформированных клеток [4, 9].

Сочетание антиэстрогенной и антипролиферативной активности индол-3-карбинола дает возможность применять его при различных вариантах дисгормональных нарушений,



Рис. 4. Индол-3-карбинол (КВИНОЛ) индуцирует апоптоз через генетические механизмы регуляции

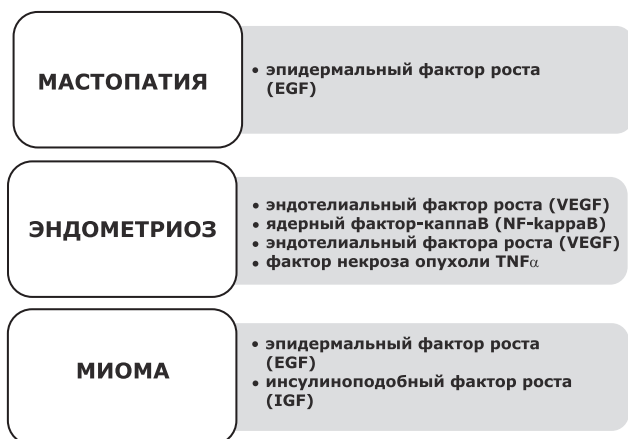


Рис. 5. Активизация локусов аномальной пролиферации при эстроген-зависимой патологии

при лечении и для профилактики гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы женщины – молочной железе, миометрии, эндометрии и яичниках на начальных этапах.

Необходимо подчеркнуть, что индол-3-карбинол, полученный из растительного сырья, обладает избирательным действием на локусы аномального роста. При лечении миомы матки, эндометриоза, дисгормональных заболеваний молочной железы имеются свои локусы с аномально высоким пролиферативным потенциалом (рис. 5), но во всех случаях антиэстрогенное воздействие индол-3-карбинола осуществляется путем модуляции цитохрома P450, синхронной стимуляцией CYP1A1 и подавлением CYP1B1, результатом чего является нормализация соотношения метаболитов 2ОНЕ/16α-ОНЕ.

Переходя от описания фармакологических свойств субстанции индол-3-карбинола к фармакологическим препаратам, хотим представить отечественный препарат Квинол (производство «Нутримед»).

Квинол – единственный индол-содержащий монокомпонентный препарат в Украине, имеющий европейское качество, производится на основе французского сырья (высокая степень очистки компании «NATUREX»). Квинол содержит индол-3-карбинол, полученный из растительного экстракта семейства крестоцветных, рода Брассика, представитель – капуста брокколи. Природное происхождение молекулы индол-3-карбинола обеспечивает высокое сродство к организму человека, что повышает его биодоступность и обеспечивает хорошую переносимость по сравнению с его синтетическими аналогами.

В период изучения свойств индол-3-карбинола было установлено, что он является крайне нестабильным соединением и при попадании в кислую среду желудка очень быстро превращается в несколько олигомерных производных (рис.6).

Учитывая эти данные, производители Квинола создали монокомпонентную форму индол-3-карбинола, а также поместили его в кислотоустойчивую желатиновую капсулу бельгийского производства, что позволяет свести к минимуму превращение индол-3-карбинола в другие биологически активные производные, исключая перекрестные реакции и защищая его от воздействия кислой среды желудка. Таким образом, пероральный прием Квинола обеспечивает действие в организме исключительно индол-3-карбинола без дополнительного вклада активностей диндолилметана (DIM) и других производных индол-3-карбинола, а следовательно, его эффективность по отношению к молекулярным мишеням становится полностью предсказуемой.

Противопоказаниями к применению препарата являются: беременность, лактация и индивидуальная непереносимость индол-3-карбинола.

Клиническое внедрение Квинола было осуществлено на базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного обучения им. П.Л. Шупика.

Цель исследования – изучение эффективности Квинола при лечении диффузной формы миомы, эндометриоза, гиперплазии эндометрия, фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве пролога к изложению этого раздела хотим отметить тот факт, что у нас имелся опыт применения индол-3-карбинола, что позволило представить наши данные в ряде публикаций и выступлений: Съезд акушеров-гинекологов Украины, Одесса 2011; Всемирный конгресс акушеров-гинекологов (FIGO), Рим 2012; Видеоконференция с помощью ресурса Укртелекома, Киев, 2012.

В данном исследовании группа изучения состояла из 30 пациенток репродуктивного и позднего репродуктивного возраста с диффузной формой миомы, эндометриозом, гиперплазией эндометрия, фиброзно-кистозной формой болезни молочной железы. Под нашим наблюдением пациентки находились в течение года. Выбывших пациенток из группы не было, так как была большая мотивация в результатах лечения в связи с имеющимися репродуктивными планами. Средний возраст пациенток составил 29,7 года. Нозологическая структура исследуемой группы:

- I группа – пациентки с миомой матки («малые» формы) в сочетании с гиперплазией эндометрия и фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) – 12 человек (39,6%);
- II группа – сочетание эндометриоза с гиперплазией эндометрия и ФКМ – 18 человек (59,4%).

Все пациентки были обследованы по следующей схеме: УЗ-диагностика органов малого таза и молочных желез в

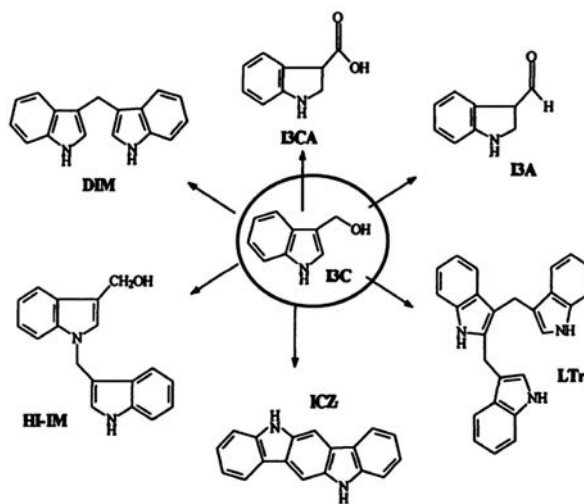


Рис. 6. Производные индол-3-карбинола

I3C – индол-3-карбинол;
DIM – 3,3'-диндолилметан;
I3CA – индол-3-карбоксильная кислота;
I3A – индол-3-карбоксальдегид;
LTI – линейный триммер [2-(индол-3-ил-метил)-индол-3-ил]-индол-3-илметан;
HI-IM – [1-(3-гидроксиметил)-индолил-3-индолилметан];
IS – 4-метокси-индол.

Анкета-опросник

Признак	Характеристики			
	Регулярные/ациклические	Индекс боли (0-5)	Длительность	Обильность
Характер менструаций				
Наличие предменструального синдрома	Да/нет	Индекс боли	Длительность	
Наличие циклической масталгии	Да/нет	Индекс боли	Длительность	
Переносимость Квинола	-/0/+			

раннюю пролиферативную фазу менструального цикла (перед назначением препарата, через 3 и 6 мес лечения). При УЗ-исследовании определяли структуру матки, ее размеры и объем, а также толщину М-эха – толщину эндометрия. За основу расчета объема матки взята формула вытянутого эллипсоида:

$$V_0 = 0,5236 \times (A \times B \times C),$$

где А – длина тела матки, В – передне-задний размер, С – ширина матки (Е.М. Вихляева, 2004). Всем пациенткам была произведена гистерорезектоскопия с последующим патогистологическим исследованием эндометрия (в группу не включались пациентки с атипической гиперплазией эндометрия).

Также пациентки заполняли анкету-опросник (табл. 1) перед назначением препарата и через 3 и 6 мес лечения.

Целью нашего исследования не являлось изучение соотношения 2-ОНЕ и 16α-ОНЕ у исследуемых пациенток, мы изначально находились на позиции доказанной благоприятной регуляции этих метаболитов субстанцией индол-3-карбинол, входящей в состав препарата Квинол. Наш алгоритм – выяснение влияния Квинола на клинические параметры: регресс клинических симптомов и структурных образований на фоне вышеперечисленных заболеваний в практике акушера-гинеколога.

Первая оценка достигнутых результатов была произведена через 3 мес, что позволило оценивать в динамике эффективность лечения. Прием препарата происходил в непрерывном режиме на протяжении 6 мес. Применялась эффективная доза индол-3-карбинола – 400 мг в сутки – по 1 капсуле (200 мг) дважды в день. Дозировка могла пересматриваться только через 3 мес лечения при наличии положительной динамики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе (миома матки/эндометриоз в сочетании с гиперплазией эндометрия) и во II исследуемой группе пациентки отмечали нарушения менструального цикла до приема препарата Квинол в 86,6% случаев. Основными проявлениями были ациклические и межменструальные кровотечения, обильные и длительные менструации, альгодисменорея.

Изменения в молочных железах до применения Квинола, установленные при УЗ-исследовании, были констатированы у 96,6% пациенток (29 женщин) из I и II группы. Во

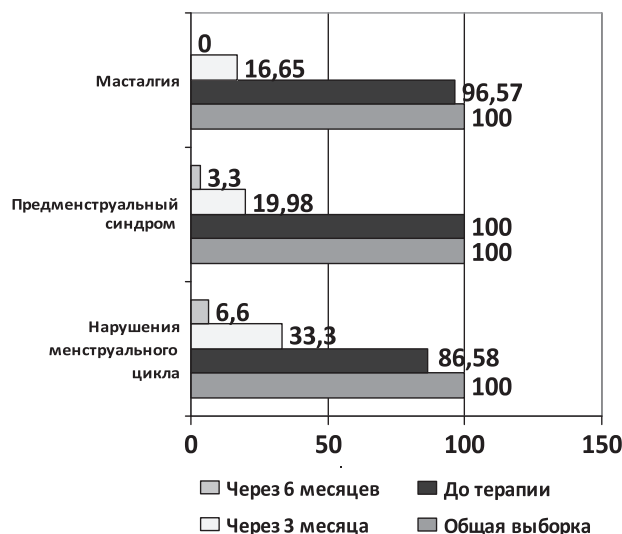


Рис. 7. Динамика регресса клинической симптоматики

всех случаях изменения молочной железы носили характер ФКМ.

Регресс геморрагического и болевого синдрома, являющихся ведущими проявлениями эндометриоза и миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия, был отмечен у 20 пациенток (66,6%) уже после 3 мес лечения. Через 6 мес приема Квинола в стандартной дозировке (400 мг/сут) регулярный и безболезненный менструальный цикл был отмечен у 93,4% женщин (28 пациенток).

Высокую клиническую эффективность по отношению к масталгии проявил Квинол как в I, так и во II группе исследуемых женщин. Уже через 3 мес терапии все пациентки с ранее выявленным симптомом масталгии отметили отсутствие болезненности молочных желез (рис. 7).

Так же нивелировался предменструальный симптомокомплекс – вегетососудистые нарушения (головная боль, головокружение, слабость, отеки) и психоэмоциональные проявления (депрессия/раздражительность, анорексия/булимия, сонливость/бессонница, непереносимость запахов/извращения вкуса).

Таблица 2

Динамика объема матки и толщины эндометрия

Исследуемые группы	Объем матки до лечения (см³), M±m	М-эхо до лечения (мм), M±m	Объем матки через 6 мес лечения* (см³), M±m	М-эхо через 6 мес лечения** (мм), M±m
Контроль – общая выборка (n=26)	50,5±1,0	5±0,02	50,4±0,9	4±0,07
Миомы с диффузным ростом (n=12)	243,7±21,32	8±0,04	100,5±0,061	5±0,3
Эндометриоз/ аденомиоз (n=18)	826,1±21,6	7±0,07	347,2±0,07	3,8±0,83

Примечание: * – различия достоверны p<0,05 в сравнении с нормой; ** – различия достоверны p<0,1 в сравнении с нормой.

Оценивая эхографическую картину биометрических параметров матки пациенток при первичной и заключительной эхографии, можно сделать заключение о значительном уменьшении объема матки на фоне лечения Квинолом – у пациенток с диффузной формой миомы на 41,23%, в группе пациенток эндометриоз/аденомиоз – на 42,2%. Отмечена также нормализация толщины М-эха (табл. 2).

УЗ-исследования молочных желез констатировали изменение структуры их тканей в 87% случаев – на 2–3 мм уменьшался размер кист при кистозной форме мастопатии, пальпаторно отмечено уменьшение плотности ткани молочных желез.

Комплаентность к препарату определяется ее хорошей переносимостью – пациентки во время приема Квинола не отмечали негативных проявлений, что позволило им полностью пройти курс лечения. Длительность лечения составила 6 мес.

В ходе лечения была выявлена некоторая особенность влияния Квинола на пациенток позднего репродуктивного периода – проявление симптомов эстрогенодефицита у 3 пациенток в возрасте 37–41 год: признаки сухости слизистой оболочки влагалища и появление легких вазомоторных симптомов. Данные изменения были обнаружены после 3-месячного курса приема и нивелировались после снижения лечебной дозы до 1 капсулы (200 мг) в сутки. Пациентки продолжили терапию и прошли полноценный курс – 6 мес. Это явление, очевидно, можно объяснить изменением метаболизма эстрогенов и выключением из цепи эстрогенного ответа 16 α -ОНЕ, что послужило сигналом ложного эстрогенодефицита. Понимая, что группа малочисленная и не репрезентативная, мы, тем не менее, не можем оставить эти факты без внимания.

Приведем еще один интересный случай – пациентке с первичным бесплодием после медикаментозного лечения гиперпролактинемии для нормализации гормонального метаболизма, в том числе и локального в молочных железах, был назначен Квинол по 400 мг/сут курсом на 6 мес. В течение всего времени лечения гиперпролактинемии и в течение 6-месячного курса Квинола менструальный цикл был анову-

ляторным. Но уже в первом менструальном цикле после завершения приема Квинола пациентка забеременела, хотя первоначально задержка менструации ею была воспринята, как очередное нарушение цикла, ранее сопровождавшее гиперпролактинемию.

В настоящее время препарат Квинол введен нами также в схему послеоперационной реабилитации пациенток репродуктивного возраста после выполненной консервативной миомэктомии для предупреждения рецидива роста опухоли.

ВЫВОДЫ

1. Применение Квинола является эффективным подходом в лечении гиперпролиферативных заболеваний женской репродуктивной сферы, таких, как диффузные формы миомы, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, фиброзно-кистозная форма заболеваний молочной железы.

2. На фоне приема Квинола отмечается выраженная коррекция клинических симптомов исследуемой патологии – масталгии, нарушений менструального цикла и предменструального синдрома.

3. Процент регресса биометрических параметров матки при ультразвуковой диагностике составил у пациенток с диффузной формой миомы 41,23%, в группе пациенток эндометриоз/аденомиоз – 42,2%, что подтверждает патогенетическую обоснованность терапии Квинолом.

4. Комплексный эффект терапии Квинолом на различные органы репродуктивной системы (матка и молочные железы) доказывает системность действия индол-3-карбинола в составе Квинола.

5. Рациональным также является применение Квинола в качестве элемента послеоперационной реабилитации пациенток репродуктивного возраста после выполненной консервативной миомэктомии для предупреждения рецидива роста опухоли.

6. Квинол имеет высокодозовую форму выпуска, что позволяет соблюдать терапевтическую дозировку и достигать лечебного эффекта. Вместе с тем, Квинол демонстрирует хорошую переносимость, позволяя добиться высокой комплаентности терапии.

Ефективність фармакотерапевтичного впливу індол-3-карбінолу у складі препарату Квінол О.В. Голяновський, Г.Ф. Рощина

Естроген-залежна проліферація в репродуктивній системі жінок призводить до розвитку проліферативних захворювань – гіперплазії ендометрія, ендометріозу, міоми матки, фіброзно-кістозної хвороби молочної залози (мастопатії). Деякі метаболіти естрадіолу беруть активну участь в ініціації та прогресуванні цих процесів. Фітонутрієнт індол-3-карбінол, який входить до складу препарату Квінол, нормалізує гормональний баланс та призводить до регресу клінічних проявів і структурних утворень при проліферативних захворюваннях репродуктивної системи жінок.

Ключові слова: естроген-залежна проліферація, гіперплазія ендометрія, ендометріоз, міома матки, фіброзно-кістозна хвороба молочної залози (мастопатія), фітонутрієнти, індол-3-карбінол, Квінол.

Effectiveness of pharmacotherapeutic action of indole-3 – carbinol in a preparation Kvinol O.V. Golyanovsky, G.F. Roshchina

Estrogen-dependent proliferation in the female reproductive system leads to the development of proliferative diseases - endometrial hyperplasia, endometriosis, uterine fibroids, fibrocystic disease of the breast (mastitis). Some of estradiol metabolites are actively involved in the progression of initiation of these processes. Phytonutrients indole-3-carbinol, which is part of the drug Kvinol normalizes hormonal balance and leads to the regression of clinical symptoms and structural formations with proliferative diseases of the reproductive system of women.

Keywords: estrogen-dependent proliferation of endometrial hyperplasia, endometriosis, uterine fibroids, fibrocystic breast disease (mastopathy), phytonutrients, indole-3-carbinol, Kvinol.

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03407, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (067) 741-77-68. E-mail: Golyanovsky@bigmir.net

Рощина Галина Федоровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

ГАРМОНИЯ БЕЗ ГОРМОНОВ

КВИНОЛ™

KVINOL™

Indol-3-carbinol 200 mg



Восстанавливает баланс пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной системы



- регулирует гормон-зависимую и гормон-независимую пролиферацию
- избирательно индуцирует апоптоз
- нормализует метаболизм эстрогенов
- плавно восстанавливает гормональный баланс
- европейское качество

Всего 1 капсула 2 раза в сутки

www.kvinol.com.ua



ООО Базкид Фарма, 01021, г. Киев,
ул. Грушевского, д. 28/2,
Тел.: +380 44 360-22-82

С полной информацией о препарате Вы можете ознакомиться в инструкции по применению

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. – М., 2005. – 48 с.
2. Arneson D.W., Hurwitz A., McMahon L.M. et al. Presence of 3,3'-diindolylmethane in human plasma after oral administration of indole-3-carbinol [abstract 2833]. // Proc. Am. Assoc. Cancer Res. – 1999. – 40. – P. 429.
3. Alt. Med. Rev. 2002. (2). – P. 112–129.
4. Bradlow et al. Long-responses of women to indol-3-carbinol. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1994. 7. – P. 591–595.
5. Chen D.Z., Qi M., Auburn K., Carter T.H. (2001) Indole-3-Carbinol and Diindolylmethane Induce Apoptosis of Human Cervical Cancer Cells and in Murine HPV16-Transgenic Preneoplastic Cervical Epithelium. // J Nutrit. 131. – P. 3294–3302.
6. Clemons M., Goss P. Estrogen and risk of breast cancer, // N. Engl. J. Med. – 2001. 344.4. – P. 276–285.
7. Dalessandri K.M., Firestone G.L. et al. Pilot Study: Effect of 3,3'-diindolylmethane Supplements on Urinary hormone metabolites in Postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. Nutrition and cancer. – 2004. 50(2). – P. 161–167.
8. Grose K.R., et al. Oligomerization of indole-3-carbinol in aqueous acid. // Chem Res Toxicol. – 1992. – 5. – P. 188–193.
9. Hong C.B., Kim H.A., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. 3,3'-Diindolyl-methane (DIM) induces a G(1) cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21(WAF1/CIP1) expression, Carcinogenesis (Lond). – 2002. 23. – P. 1297–1305.
10. J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2004. – 18 (1). – P. 37–42.
11. Kabat G.C., Chang C.J., Sparano J.A. et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1997. 6. – P. 505–509.
12. Leong H., Firestone G.L., Bjeldanes L.F., Cytostatic effects of 3,3'-diindolylmethane in human endometrial cancer cells result from an estrogen receptor-mediated increase in transforming growth factor-alpha expression, Carcinogenesis (Lond) 2001. 22. – P. 1809–1817. Patent WO 9203973, Onset of antiestrogen resistance in breast cancer. 1992.
13. Smigel K. Breast Cancer Prevention Trial shows major benefit, some risk. // J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda). 1998. 90. – P. 647–648.
14. Каминский В.В., Борис Е.Н. Консервативное лечение миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия. Збірник наукових праць. – К., 2012.
15. Гиперпластические процессы эндометрия / Е.В. Коханевич, В.Е. Мицкевич, Е.П. Манжура [и др.] // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии. – М., 2006. – С. 286–303.
16. Особливості комбінованої терапії поєднання гіперпластичних процесів ендометрію і дисгормональних захворювань молочних залоз / Г.І. Резніченко, С.М. Пащенко, В.Ю. Потебня [та ін.] // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здравоохоронення. – 2008. – Т. 144, Ч. III. – С. 215–218.
17. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: МИА, 2005. – 632 с.
18. Степанковская Г.К. Гиперпластические процессы эндометрия: новые подходы в лечении / Г.К. Степанковская, А.Н. Борода //Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – С. 593–595.
19. Сучасні підходи до лікування гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок на тлі хронічного ендометриту / Т.Ф. Татарчук, Т.Д. Задорожна, Т.О. Лисяна [та ін.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 103–106.
20. Hale G. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal «window of risk», and isoflavones / G. Hale, C. Hughes, J. Cline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – N 87 (1). – P. 3–15.

Статья поступила в редакцию 16.05.2014