

# Профилактика рака репродуктивных органов

Н.Н. Волошина<sup>1</sup>, С.Н. Пащенко<sup>1</sup>, Н.А. Волошин<sup>2</sup>, Н.Ф. Щуров<sup>2</sup>, О.Ю. Петрова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Запорожская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет

<sup>3</sup>Запорожский клинический онкологический диспансер

**В статье освещена роль особенностей питания и применения растительного комплекса Эпигалин® в профилактике гормонзависимых предопухолевых заболеваний и рака репродуктивных органов у женщин.**

**Ключевые слова:** предопухолевые заболевания, злокачественные процессы репродуктивных органов, эстрогены, метаболиты эстрогенов, диета, Эпигалин®.

При всем многообразии причин развития опухолей проблема рака репродуктивных органов имеет свои особенности вследствие схожести ряда факторов, определяющих фон, на котором формируются предопухолевые и злокачественные процессы. Это обуславливает необходимость формирования групп повышенного риска по возникновению рака репродуктивных органов и разрабатывать меры профилактики.

Начало XXI века отмечено увеличением числа онкологических заболеваний всех локализаций. Проведены десятки эпидемиологических исследований для выявления значимых канцерогенных факторов, которые могут привести к развитию рака [2, 6, 21, 30, 43]. Онкологическая заболеваемость определяется генетическими и инфекционными факторами (13%), влиянием окружающей среды (6%) и особенностями образа жизни (81%), что включает: вредные привычки (30%), способ приготовления и использование различных продуктов питания (43%), стрессовые ситуации (до 8%) и прочее [9, 23, 45]. Отчетливо прослеживается взаимосвязь роста уровня опухолей в популяции с нарастанием эндокринно-обменных нарушений. В большей степени повышается риск развития онкологических заболеваний у женщин с метаболическим синдромом, особенно в период менопаузы и постменопаузы. Экспертами Всемирной организации охраны здоровья (ВООЗ) сделан вывод, что возникновение и развитие злокачественных новообразований женской репродуктивной сферы в большинстве случаев обусловлены изменениями окружающей среды и особенностями питания. Об этом свидетельствует статистика большого колебания показателей заболеваемости в разных странах и на разных континентах [7, 20, 23, 32]. Загрязнение окружающей среды хлорсодержащими соединениями, которые имеют эстрогеноподобные свойства, употребление в пищу мяса животных, вскормленных гормонами-содержащими биопрепаратами, приводит к их накоплению в тканях организма, связывание с рецепторами в репродуктивных органах, что активизирует пролиферативные процессы.

В структуре онкологической заболеваемости органов репродуктивной системы преобладают гормонзависимые опухоли. Рак грудной железы (РГЖ) занимает ведущее место среди онкологических заболеваний женщин в экономически развитых странах. Интегральными показателями качества медицинской помощи онкологическим больным являются летальность до года с момента установления диагноза и начала лечения, а также пятилетняя выживаемость [6, 22]. В Украине ежегодно до 37–40% больных умирают на протяжении 1 года с момента установления диагноза, а показатель 5-летней выживаемости составляет не более 50%. В структуре заболеваемости и смертности женщин в Украине РГЖ занимает первое место. Отмечается активная тенденция к росту заболеваемости РГЖ.

Ежегодно в Украине регистрируется до 17 тыс. новых случаев РГЖ, среди которых 25% женщины репродуктивного возраста. Ежегодно умирают 8 тыс. больных РГЖ. Анализ заболеваемости репродуктивных органов по Запорожскому региону за период 2000–2013 годов показал, что число случаев РГЖ увеличилось максимально в сравнении с другими локализациями. Заболеваемость РГЖ в 2000 году составляла 59,6 на 100 тыс. женского населения. В 2013 году заболеваемость РГЖ достигла уровня 89,5 на 100 тыс. населения (по Украине – 72,5 на 100 тыс.). Заболеваемости РГЖ продолжает расти во всех экономически развитых странах. Поэтому весьма актуальными являются вопросы скрининга, ранней диагностики, лечения и, конечно, профилактики РГЖ [5, 29, 38, 44].

Грудная железа (ГЖ) – зеркало гормонального состояния женщины. ГЖ – гормонпродуцирующий, гормонрегулируемый и гормонзависимый орган. Одной из главных причин роста предопухолевых и опухолевых процессов ГЖ является изменение социального и репродуктивного поведения современной женщины.

Доказано многочисленными исследованиями, что гиперэстрогения является основной причиной рака репродуктивных органов. Изменения в жизни современных женщин: раннее менархе, единичные и поздние первые роды (после 30 лет), отказ от грудного вскармливания, аборт, бесконтрольный прием гормональных препаратов – приводят к длительной эстрогенной стимуляции женского организма. Второе место по частоте опухолей репродуктивных органов занимает рак эндометрия (РЭ). Анализируя онкогинекологическую заболеваемость по Запорожской области, на протяжении 15 лет четко прослеживается тенденция роста РГЖ и РЭ. Число впервые заболевших РЭ в Запорожском регионе в 2000 году составляло 20,6 на 100 тыс. женского населения (по Украине этот показатель в 2000 году – 17,9). В 2013 году заболеваемость РЭ в г. Запорожье составила 34,7 случая на 100 тыс. женского населения, а по Украине этот показатель возрос до 32,1 случая.

В большинстве случаев РЭ предшествуют гиперпластические процессы. При наличии современной техники, аппаратов ультразвуковой диагностики, своевременном выявлении и адекватном лечении пролиферативных процессов РЭ можно предупредить. Вызывает беспокойство рост числа случаев РЭ у женщин репродуктивного возраста. Вопросы профилактики РЭ у молодых женщин должны рассматриваться с позиций своевременного и адекватного лечения гиперэстрогении, вызванной учащением синдрома мультифолликулярных яичников.

Рак яичников (РЯ) занимает третье место в структуре онкогинекологической заболеваемости. РЯ чаще выявляется на более поздних стадиях, чем рак тела матки и РГЖ. Именно РЯ является наиболее частой причиной смерти всех онкогинекологических больных. По данным Национального канцер-регистра, в Украине фиксируется до 4,5 тыс. больных РЯ, среди которых ежегодно умирают более 2,5 тыс. больных. Выявление РЯ на I–II стадиях составляет 30–35%. Причины возникновения РЯ разнообразны, наибольшее значение придают гормональным и генетическим нарушениям. У молодых жен-

щин (до 30 лет) РЯ чаще представлен герминомами. Позднее выявление РЯ связано со сложностью диагностики, длительным консервативным лечением предопухолевых процессов. Все виды лечения новообразований яичников обязательно следует проводить в режиме онконастороженности.

Рак шейки матки (РШМ) – одна из немногих злокачественных опухолей, возникновение и развитие которой можно предупредить. РШМ развивается на фоне длительно существующих предопухолевых процессов. Различают два основных гистологических типа РШМ: плоскоклеточный (85–90%) и аденокарцинома (10–15%). Доказана гормонзависимость эндоцервикального РШМ. Вопросы первичной профилактики РШМ решают вакцинацией сертифицированными вакцинами. Вторичная профилактика РШМ базируется на скрининге и своевременном лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий [2, 4, 10, 27].

Известно, что основное назначение эстрогенов заключается в регуляции развития и функционирования женской репродуктивной системы, регуляции сердечно-сосудистой системы, метаболизма костной ткани и нейроэндокринной систем (совместно с гонадотропинами и прогестероном). Однако эстрогены могут оказывать и стимулирующее влияние на рост опухолей в гормонзависимых тканях. Эстрогены могут стимулировать рост доброкачественных и злокачественных опухолей в эпителии ГЖ, эндометрия, яичниках, шейке матки, слизистых оболочках гортани, пищевода, прямой кишки [3, 8, 11, 12, 13, 19, 24].

Эстрогены могут быть как промоторами, так и инцидаторами опухолевого процесса. В связи с этим различают два основных типа гормонального эстроген-индуцированного канцерогенеза: промоторный (или физиологический) и генотоксический [2,12,28]. Промоторный вариант гормонального канцерогенеза в тканях женской репродуктивной системы можно наблюдать на примерах ежемесячных колебаний митотической активности. Под воздействием эстрогенов в первой фазе менструального цикла возникает пролиферация клеток эндометрия и протоков ГЖ, которые во второй фазе цикла подвергаются апоптозу. Клеточная пролиферация контролируется взаимодействием эстрогенов (Е) и эстрогеновых рецепторов (ER), которые создают гормон-рецепторный комплекс. Попав в ядро, Е-ER-комплекс активирует эстрогензависимые гены, которые прямо или опосредованно контролируют пролиферацию, а также повышают чувствительность клеток к факторам, активирующим гиперпластические процессы [9, 10, 17, 21, 25]. Регулярно повторяющиеся циклы клеточного деления неизбежно повышают частоту спонтанных мутаций (особенно при наличии факторов онкологического риска). При накоплении генетических ошибок, не устраненных иммунной системой, эстрогензависимая пролиферация может привести к развитию опухоли. Под воздействием эстрогенов могут пролиферировать и уже малигнизированные клетки, накопление которых приводит к формированию «опухолевого клона».

За последние десятилетия значительно расширились знания в понимании молекулярно-геномных механизмов воздействия эстрогенов на гормончувствительные клетки различных органов. Установлены различные формы ER (ядерных  $\alpha$ -,  $\beta$ - и ядерных), имеющих различные функции и локализацию в различных органах и тканях, установлен полиморфизм генов, кодирующих ER [21, 26, 35].

Концепция генотоксического эстроген-индуцированного канцерогенеза сформировалась в 80-х годах XX столетия. Имеются работы, подтверждающие способность метаболитов эстрогенов повреждать ДНК клеток и приводить к изменениям клеточного генома [7, 32, 36]. Доказано, что агрессивные метаболиты эстрогенов (16- $\alpha$ -гидроксиэстрадиол), могут увеличивать доступность хроматина к влиянию ис-

тинных канцерогенов, усиливать образование свободных радикалов с последующей активацией протоонкогенов и ослаблять репарацию поврежденного генома. В последние годы выявлена четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогенов и развитием опухолей в эстрогензависимых тканях, т.е. в тех тканях, в которых имеются рецепторы к эстрогенам [10, 17, 21, 25, 37].

Конверсию метаболитов эстрогенов осуществляет монооксигеназная система печени, которая представлена ферментами цитохрома P450 (CYP450). Основная задача этих ферментов – катализировать образование гидроксипроизводных различных ксенобиотиков, что облегчает их растворимость и выведение с мочой. CYP450 семейства 1 (CYP1) катализирует присоединение гидроксила во 2-м и 16-м положениях углерода в молекуле эстрона (E1). Он катализирует образование 2-гидроксиэстрона (2-ОНЕ1). Другой фермент надсемейства цитохромов P450, CYP1B1 катализирует 16-гидроксилирование эстрона с образованием 16- $\alpha$ -гидроксиэстрона (16 $\alpha$ -ОНЕ1). Эта изоформа фермента индуцируется канцерогенами и пестицидами. Доказано, что метаболиты 2-ОНЕ1 и 16 $\alpha$ -ОНЕ1 обладают абсолютно противоположными биологическими эффектами. 2-ОНЕ1 не влияет на пролиферацию клеток, в то время как 16 $\alpha$ -ОНЕ1, наоборот, стимулирует рост клеток и является агонистом эстрогенов. Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16 $\alpha$ -ОНЕ1 и риском развития опухолей в эстрогензависимых тканях [2, 17, 37, 40]. Многочисленные эксперименты *in vivo* доказали необходимость в поддержании такого баланса между этими метаболитами, при котором концентрация 2-ОНЕ1 должна превышать 16 $\alpha$ -ОНЕ1 как минимум в 2 и более раз. Отношение 2-ОНЕ1 к 16 $\alpha$ -ОНЕ1 (2/16 $\alpha$ ) является биомаркером, надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстрогензависимых опухолей.

В 70-х годах XX столетия профессором В.М. Дильманом была выдвинута гипотеза, объясняющая триггерные («запускающие») условия и механизмы возникновения рака. Суть ее заключается в следующем: для возникновения и развития рака как болезни в организме, вне зависимости от канцерогенных факторов, нужны гормонально-метаболические сдвиги, а именно увеличение пула пролиферирующих, делящихся клеток, снижение активности клеточного иммунитета и макрофагов и угнетение активности систем, ответственных за репарацию повреждений генома [2, 7, 24].

Наибольшее число исследований, посвященных изучению роли эстрогенов и их метаболитов, проведено на модели РГЖ. Доказано, что уровень эстрадиола в сыворотке крови варьирует в различных этнических популяциях, достоверно коррелирует с повышенным риском РГЖ. При возрастном дисбалансе гормонов отмечается повышение локального уровня эстрогенов в ГЖ. У больных РГЖ отмечается активация процессов 16 $\alpha$ -гидроксилирования с повышением концентрации агрессивных метаболитов [10, 12, 15, 31, 38].

Доброкачественные гиперплазии ГЖ (ДГГЖ) относятся к болезням цивилизации, связаны с гормональными изменениями в организме женщины, так называемым синдромом доминирования эстрогенов. Актуальность изучения данной проблемы обусловлена не только высокой распространенностью и широким спектром клинических проявлений этой патологии, но и тем фактом, что на сегодняшний день не существует четких рекомендаций и схем лечения ДГГЖ [5, 15, 18, 19, 20].

Особенности строения ГЖ затрудняют возможность четко дифференцировать физиологические и патологические изменения в органе. ГЖ никогда не бывает в состоянии морфофункциональной стабильности из-за высокой чувствительности к гормональным факторам (как физиологическим, так и патологическим), влиянием на ее структуру как

генитальной, так и экстрагенитальной патологии, а также стрессов и психоэмоционального состояния женщины. Все эти факторы определяют предрасположенность ГЖ к развитию различных гиперпластических процессов. Клиническими проявлениями пролиферативных состояний ГЖ являются болевой синдром, уплотнение тканей и появление новообразований. Это негативно отражается на состоянии здоровья и качестве жизни современной женщины, требует своевременной медикаментозной коррекции [20, 21, 26].

У пациенток с нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями патологическая перестройка ГЖ выявляется до 90% случаев [1, 3, 5].

Нарушение баланса эстрогенов и прогестерона, в результате чего развивается абсолютная или относительная гиперэстрогения, а также дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза являются одной из основных причин гиперпластических процессов эндометрия [4, 8, 9, 11, 13]. Назначение гестагенов – патогенетически обоснованный метод лечения гиперпластических процессов эндометрия. Однако патологические изменения в ГЖ часто являются одной из причин отказа пациенток от применения системной гестагенотерапии, ввиду усугубления ДГГЖ. Высокая частота метаболических нарушений, развитие психопатологического и физикального симптомокомплексов, которые формируют синдром переносимости гестагенов, заставляют искать альтернативу гестагенам [4, 13, 14, 16, 21].

Одним из методов лечения гиперэстрогении является назначение антиэстрогенов. Широко распространены во всем мире схемы лечения с использованием антиэстрогена тамоксифена. При РГЖ пациентки принимают тамоксифен ежедневно в течение до пяти лет. Однако при применении антиэстрогенов следует обязательно контролировать состояние эндометрия. Антиэстрогены в эндометрии действуют как эстрогенпотенцирующие рецепторы. Описаны случаи тамоксифен-индуцированной гиперплазии эндометрия и тамоксифен-индуцированного РЭ. Эти заболевания встречаются как у женщин репродуктивного возраста, так и у пациенток в пре- и постменопаузе. Кроме наблюдения у онколога, пациентки с РГЖ обязательно должны проходить обследование у гинеколога. В течение первого года приема тамоксифена необходимо один раз в три месяца проводить ультразвуковое обследование состояния эндометрия. При выявлении гиперплазии эндометрия показано фракционное диагностическое выскабливание полости матки и канала шейки матки с обязательным гистологическим исследованием.

Во всех странах в связи с ростом онкологической заболеваемости усиливается акцент на раннюю диагностику и профилактику опухолей. Как один из вариантов противоопухолевой защиты рассматриваются особенности питания и различные диеты. Эпидемиологические исследования показали, что в странах, где традиционно потребляют местные сезонные овощи и фрукты, а также рыбу чаще, чем мясо (Китай, Япония и др.), число случаев рака значительно ниже, чем в развитых странах с расширенной сетью фастфудов. Длительные сроки хранения продуктов, добавление консервантов, искусственных пищевых красителей, усилителей вкуса, употребление алкоголя отрицательно влияют на здоровье.

Важным моментом в жизни человека является потребление чистой воды. Чай является одним из наиболее популярных напитков во всех странах. Имеются многочисленные эпидемиологические исследования о противоопухолевых эффектах отдельных компонентов чая. По данным исследователей Китая, частое употребление зеленого чая снижает заболеваемость раком ротовой полости, пищевода, гортани и грудной железы. Защитный эффект зеленого чая подтвержден в Японии, Турции, Швеции и других странах [41, 42, 46, 47, 48]. Японские исследователи рекомендуют употреблять женщинам до 10 чашек зеленого чая для профилактики РГЖ. Доказано, что водный настой зеленого чая содержит катехины, обладающие широким спектром

защитных эффектов на органы и ткани. Эпигаллокатехины обладают сильным антиоксидантным действием и мощным антипролиферативным эффектом. Чайные катехины обладают избирательной активностью по отношению к пролиферирующим, быстро делящимся клеткам. Избирательная активность в отношении гиперпластических процессов, вне зависимости от стимулов, у чайных катехинов чрезвычайно высока. Один из представителей чайных катехинов является эпигаллокатехин-3-галат (EGCG). Препарат нетоксичен, его противоопухолевой активности посвящено много исследований [30, 33, 34, 42, 46]. Доказано, что EGCG способен блокировать цитокины IL-8, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, являющиеся основными факторами воспаления и пролиферации. Эти факторы всегда присутствуют при мастопатиях, доброкачественных и злокачественных новообразованиях. В исследованиях на животных показано, что, кроме антиоксидантных свойств, полифенолы чая могут ингибировать пролиферацию и ангиогенез опухоли, а также стимулировать ферменты детоксикации, которые обладают противоопухолевым эффектом [46, 47, 49].

Матриксные металлопротеазы (ММП) активно экспрессируются в опухолевых клетках и в клетках эндотелия [12, 21, 29, 33]. Они вовлечены в деградацию клеточного матрикса, что влияет на миграцию клеток. Основная функция ММП в опухолевых клетках состоит в разрушении базальной мембраны и в более быстром распространении клеточной инвазии. ММП активируются провоспалительными цитокинами IL-8, TNF- $\alpha$ . Экспериментально установлено, что ММП и инвазивный потенциал опухолевых клеток блокируется различными противоопухолевыми средствами. В последнее десятилетие было доказано ингибирующее действие на ряд металлопротеаз (ММП-2 и ММП-9) эпигаллокатехина, содержащегося в зеленом чае [2, 21, 28, 33].

Многочисленные исследования последних лет посвящены фитонутриентам – веществам растительного происхождения. В ряде исследований было установлено наличие обратной зависимости между высоким уровнем использования в пищу овощей семейства крестоцветных (различные виды капусты, редис, репа, брюква) и частотой возникновения опухолей тонкой и толстой кишок, а также опухолей ГЖ и матки у женщин. Именно с регулярным употреблением в пищу некоторых из этих продуктов ученые связывают низкую заболеваемость раком ГЖ на Востоке (Китай, Япония) [23, 32, 38]. С 1995 года овощи семейства крестоцветных, по рекомендации Всемирного фонда исследования рака, считаются источником биологически активных веществ, обладающих наибольшей антиканцерогенной, антипролиферативной и антимутагенной активностью, и включены в перечень растительных групп, абсолютно необходимых для правильного жизнеобеспечения организма [21, 23, 29].

Основными представителями семейства крестоцветных являются капуста брокколи, брюссельская капуста, цветная капуста, белокочанная капуста, капуста огородная, кольраби, брюква, репа и кресс водяной. Крестоцветные растения имеют характерный хромосомный набор глюкозинолатов, элементов, являющихся предшественниками фитонутриентов, которые могут значительно снижать риск развития онкологических заболеваний. Терапевтические концентрации фитонутриентов оказывают выраженный положительный эффект на гиперпластические процессы. Они способствуют избирательному ингибированию роста опухолевых клеток и индукции апоптоза [26, 29, 36]. Одним из таких веществ является индол-3-карбинол (I3C), который получают из овощей семейства крестоцветных (это все виды капусты – брокколи, цветная, белокочанная, брюссельская). За более чем 10-летнюю историю исследований по I3C установлено, что это вещество обладает высокой избирательной противоопухолевой активностью на многие типы клеток [21, 27, 29, 36, 38].

Уникальность действия I3C заключается в том, что он обладает антипролиферативным эффектом посредством ингибирования фосфорилирования тирозиновых остатков цитоплазматических протеиназ, передающих сигналы с поверхности к ядру клетки (факторы роста EGF и IGF). Также происходит ингибирование I3C активности циклооксигеназы-2 (COX-2), активирующейся в ответ на действие провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$  и IL-1 [2, 11, 36, 40]. Вмешиваясь в оба эти пути, нарушая внутриклеточные каскады, I3C снижает активность клеточной пролиферации. В настоящее время имеется доказательная база, определяющая ключевые факторы, вовлеченные в апоптоз клеток мишеней. Под влиянием I3C в измененных (опухолевых) клетках ГЖ происходит модуляция экспрессии генов, вовлеченных в апоптоз. Важными в этом процессе являются белки семейства Bax, Bcl-2, Bcl-xl и другие. Bax индуцирует апоптоз, а Bcl-2, Bcl-xl наоборот ингибируют и тормозят его развитие [12, 27, 31, 44].

Сигнальными молекулами, индуцирующими запуск пролиферативных механизмов в эпителиальных клетках, являются эндотелиальный фактор роста (EGF), его рецепторы (EGFR) и эстрогены. Эти факторы, взаимодействуя со своими рецепторами, индуцируют сигнальный каскад с вовлечением специфических белков (PI3K, Akt). Активация этих белков ведет к стимуляции пролиферации клеток. Взаимодействие эстрогенов со своими рецепторами приводит к фосфорилированию ассоциированного с рецептором белка теплового шока HSP27, выполняющего функции блокатора апоптоза в клетке [2, 11, 21, 27, 37]. Белки теплового шока экспрессируются в опухолях млекопитающих и их экспрессия усиливается после стимуляции эстрогенами. I3C, с одной стороны, обладает антиэстрогенным эффектом, стимулируя образование антипролиферативного 2-гидроксистерона, а с другой – препятствует фосфорилированию цитоплазматических белков – участников каскадной передачи, индуцируемой EGF. Блокирование антиапоптотического пути в эпителиальной клетке – суть антиопухолевый эффект I3C на тех опухолях, на которых повышена экспрессия рецепторов к факторам роста [12, 27, 28].

I3C и EGCG являются биологически активными веществами, уже завоевавшими заслуженную популярность у практикующих врачей и их пациентов в Европе и США [2, 21, 44, 49]. Экспериментально и клинически обоснованная уникальность этих соединений обусловлена их способностью модулировать молекулярные механизмы, снижающие патологическую пролиферацию и инвазивную активность трансформированных клеток. К

настоящему моменту идентифицировано большое число биологически активных молекулярных мишеней, ингибируемых I3C и EGCG и опосредующих все перечисленные выше патогенетические звенья злокачественного роста [21, 40, 42, 44, 48].

Одновременное применение I3C и EGCG в терапевтических дозировках (400 мг и 45 мг в сутки соответственно) обеспечивает мультитаргетное антипролиферативное и проапоптотическое действие в отношении гормонзависимых опухолей, препятствует малигнизации.

Таким образом, одним из звеньев профилактики онкологических заболеваний репродуктивных органов, является рациональное питание с включением продуктов, содержащих глюкозинолаты и катехины, а также применение препаратов, содержащих I3C и EGCG.

В Украине зарегистрирован новый комплекс на основе I3C и EGCG – **Эпигалин®** (ВНІ-Biohealth int. GmbH, Германия). Высокое содержание I3C (200 мг) и EGCG (45 мг) в каждой капсуле Эпигалина® позволяет применять его по 1–2 капсулы в день в зависимости от лечебно-профилактических целей.

Учитывая все перечисленные возможности и клинический опыт применения I3C и EGCG, Эпигалин® следует рассматривать как препарат, обладающий свойством регулировать метаболизм эстрогенов, блокируя синтез «агрессивных» его форм; угнетать патологическую пролиферацию в гормонзависимых органах и тканях репродуктивной системы. Эпигалин® поддерживает общую стабильность генома, восстанавливает процессы ДНК-репарации, воздействуя не только на генетические, но и на эпигенетические aberrации трансформированных клеток мишеней, обуславливающих процессы малигнизации на ранних этапах канцерогенеза. Поэтому его можно рассматривать как профилактическое средство наследственных и спорадических форм РГЖ, РЯ, особенно в семьях, в родословных которых отмечена повышенная частота встречаемости онкопатологии, обусловленная генетической конституцией семьи. Эпигалин® применяют для профилактики гормонзависимых и гормоннезависимых опухолей репродуктивных органов. Комплекс может быть рекомендован при таких пролиферативных заболеваниях, как эндометриоз; мастопатия; гиперплазия эндометрия; миома матки, а также быстрорастущие опухоли репродуктивных органов. Использование Эпигалина® возможно при рецидивирующих опухолях репродуктивных органов на фоне лечения аГНрГ, КОК; сочетанных опухолях репродуктивных органов, особенно в сочетании с общепринятыми факторами риска канцерогенеза в репродуктивных органах [21].

### Профілактика раку репродуктивних органів

**Н.М. Волошина, С.М. Пашченко, М.А. Волошин, М.Ф. Щуров, О.Ю. Петрова**

У статті висвітлена роль особливостей харчування та застосування рослинного комплексу Епігалін® у профілактиці гормонзалежних передпухлинних захворювань та раку репродуктивних органів.

**Ключові слова:** передпухлинні захворювання, злоякісні процеси репродуктивних органів, естрогени, метаболіти естрогенів, дієта, Епігалін®.

### Prevention of Reproductive System Cancer

**N.N. Voloshina, S.N. Pashchenko, N.A. Voloshin, N.F. Shchurov, O.U. Petrova**

The article deals with the study of the role of peculiarities of nutrition and the usage of Epigalin® vegetal complex for prevention the hormone-dependent pretumoral diseases and female reproductive system cancer.

**Key words:** pretumoral diseases, reproductive system cancer, estrogen, metabolites, diet, Epigalin®.

### Сведения об авторах

**Волошина Надежда Николаевна** – кафедра онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера 20. E-mail: dr\_nadezhda@mail.ru

**Пашченко Сергей Николаевич** – кафедра онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера 20

**Волошин Николай Анатольевич** – кафедра анатомии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26

**Щуров Николай Федорович** – кафедра онкологии Запорожского государственного медицинского университета; маммологическое отделение Запорожского областного клинического онкодиспансера, 69040 г. Запорожье, ул. Культурная, 177а; тел.: 050-620-59-76

**Петрова Ольга Юрьевна** – гинекологическое отделение Запорожского областного клинического онкодиспансера, 69040 г. Запорожье, ул. Культурная, 177а

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов В.М. Негормональная патогенетически обоснованная терапия миомы матки // Здоровье женщины. – 2011. – № 3 (59). – С. 112–117.
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М., 2007. – 208 с.
3. Волошина Н.Н., Пашенко С.М., Кебало Д.И. и др. Негормональная терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (27). – С. 127–131.
4. Волошина Н.М., Макарова Ж.М., Самойленко А.И., Шатовский Ю.О. Лечение предраковых состояний эндометрия у пациенток репродуктивного возраста // Здоровье женщины. – 2009. – № 9 (45). – С. 144–146.
5. Волошина Н.М., Пашенко С.М., Щуров М.Ф. и др. Негормональная терапия пролиферативных процессов грудной железы и эндометрия // Здоровье женщины. – 2013. – № 1 (77). – С. 94–98.
6. Гриневич Ю.А., Югринова Л.Г. Маркеры опухолевого роста. – К.: Здоров'я, 2013. – 200 с.
7. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. – Л.: Медицина. – 1983. – С. 24–37.
8. Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дубинина В.Г., Косей Н.В. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия // Репродуктивная эндокринология, № 1 (3) / февраль/2012. – С. 5–12.
9. Ищенко И.А., Станкевич И.В. Молекулярно-биологические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия // Вопр. гин., акуш. и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 47–50.
10. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Димитрейд График Групп. – 2005. – 342 с.
11. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индиол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. – М., 2005. – 56 с.
12. Кисилев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л. Гиперпластические процессы органов репродуктивной системы: теория и практика – М.: Медпрактика, 2011. – 468 с.
13. Кузьмина И.Ю. Современные подходы к терапии гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 178–182.
14. Кузьмина И.Ю. Этиопатогенетические подходы к лечению гиперплазии эндометрия // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 50–55.
15. Кулагина Н.В. Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки // Опухоли женской репродуктивной системы, 2010. – № 1. – С. 40–43.
16. Кузьмина И.Ю. Современные подходы к терапии гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Том 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 179–182.
17. Луценко Н.С., Гераскина Л.Р., Евтерева И.А., Островский К.В., Потебня В.Ю. Некоторые механизмы активации пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы // Медико-социальные проблемы семьи. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 134–139.
18. Пашенко С.М., Шах Ф., Волошина Н.М. Клініко-морфологічна характеристика мастопатії // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 162–169.
19. Смолянка І.І., Скляр С.Ю. Системна протипухлинна терапія у хворих на рак грудної залози. Сучасні аспекти лікування // Клиническая онкология. – 2012. – № 7 (3). – С. 32–36.
20. Смоланка І.І., Скляр С.Ю., Головки Т.С., Ганьч О.В. Скринінг, профілактика та рання діагностика раку грудної залози // Клиническая онкология. – 2013. – № 4 (12). – С. 46–50.
21. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В. К вопросу о профилактике и терапии гормонзависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин // Здоровье женщины. – 2013. – № 7 (83). – С. 51–57.
22. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. (2013) Рак в Україні 2011–2012. Бюл. Нац. Канцер-реєстру України. – Київ. Національний інститут раку.
23. Филоненко Е.С., Крячок И.А. Питание и злокачественные новообразования – шаг к здоровью или болезни? // Клиническая онкология. – 2014. – № 2 (14). – С. 28–36.
24. American Cancer Society. CancerFacts & Figures 2010 \index\.
25. Bradlow HL, Kabat GC. Re: «A pilot study of urinary estrogen metabolites (16alpha-OHE1 and 2-OHE1) in postmenopausal women with and without breast cancer». Environ Health Perspect. – 1998. – Vol. 106, № 3. – P. 126–127.
26. Bradlow HL, Michnovicz J., Halper M. et al. Long-term responses of women to indole-3-carbinol or a high fiber diet // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – № 3. – 1994. – P. 591–595.
27. Chen D.Z., Qi M., Auburn K.J., Carter T.H. Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium. J. Nutr., (2001), 131, 3294–3302.
28. Chen I., McDougal A, Wang F, Safe S. Aryl hydrocarbon receptor-mediated antiestrogenic and antitumor activity of diindolylmethane. Carcinogenesis, 1998, 19, 1631–1639.
29. Chinni S.R., Sarkar F.H. Aktinactivation is a key event in indole-3-carbinol induced apoptosis in PC-3 cells. Clin. Cancer Res. 2002, 8, 1228–1236.
30. Gupta S., Huh S.W., Bae S.M., Kim Y.W. et al. Anticancer effects of epigallocatechin-3-gallate on ovarian carcinoma cell line. Gynecol. Oncol., 2004. – 94 (3), 760–768.
31. Hong C., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. Bcl-2 family mediated apoptotic effects of 3,3-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells. Biochem. Pharmacol, 2002, 63, P. 1085–1097.
32. Lord R.S., Bongiovanni B. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection // Altern Med Rev., 2012, 7, 12–29.
33. Maeda-Yamamoto M., Kavaehara H., Tahara N., Tsuju K., Hara Y. Effects of tea polyphenols on the invasion and matrix metalloproteinases activity of human fibrosarcoma HT 1080 cells. // J Agric Food Chem, 1999, 47, 2350–2354.
34. Masuda M., Suzuki M., Lim J.T.E., Weinstein I.E. Epigallocatechin-3-gallate inhibits activation of HER-2/neu and downstream signaling pathways in human head and neck and breast carcinoma cells. Clin. Cancer Res., 2003, 9, 3486–3491.
35. Medjakovic S., Jungbauer A. Red clover isoflavones biochanin A and gormononetin are potent ligands of the human aryl hydrocarbon receptor. J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 2008, 108, 171–177.
36. Meng O., Yuan F., Goldberg I.D. Indol-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-alfa signaling in human tumor cells. // J. Nutr., 2005, 132, 2322–2327.
37. Michnovicz J.J. Increased estrogen 2-hydroxylation in obese women using oral indole-3-carbinol // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1998. – № 22. – P. 227–229.
38. Rahman K.M., Aranha O., Sarkar F. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cell / K.M. Rahman, O. Aranha, F. Sarkar // Nutr. Cancer. – 2003. – № 4. – P. 101–112.
39. Roger P., Sahla M., Makela S. Decreased Expression of estrogen receptor protein in proliferative preinvasive mammary tumors cancer research // 2007, 2537–2541.
40. Sarkar F., Rahman K. Bax translocation to mitochondria is an important event in including apoptotic cell death by indole-3-carbinol (I3C) treatment of breast cancer cells / F. Sarkar, K. Rahman // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133, № 7. – P. 243–243.
41. Shrubsole M., Wei L., Zhi C. et al. Drinking green tea modestly reduces breast cancer risk // J. Nutr. – 2009. – Vol. 139. – P. 310–316.
42. Thangapazham R.L., Singh A.K., Sharma A. et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo // Cancer Lett. – 2007. – Vol. 8. – P. 832–841.
43. White R., Parker M.G. Molecular mechanism of steroid hormone action // Endocrine-Related Cancer, 2003, 5, 1–14.
44. Wong G.Y., Bradlow L, Sepkovic D. et al. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention // J. Cell. Biochem. Suppl. – 1997. – № 29. – P. 111–116.
45. Clemons M., Goss P. Estrogen and risk of breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 344 (4). – P. 276–285.
46. Yang C.S., Maliacai P. Meng H. Inhibition of carcinogenesis by tea. An Review of Pharmacology and Toxicology, 2002, 42–25–54.
47. Yokoama M., Noduchi M., Nacao Y. The tea polyphenol, epigallocatechin gallate effects on growth, apoptosis and telomerase activity in cervical cell lines // Gynecol Oncol, 2004, 122 (1), 209–215.
48. Zaveri N.T. Green tea and its polyphenolic catechins. Medicinal uses in cancer. Life Sciences, 2006. – 78 (18) – 2073–2080.
49. Zheng Y., Song H., Kim C.H., Kim H.C., Kim E.G., Sashinidis A. Inhibitory effect of epigallocatechin 3-gallate in vascular smooth muscle cell // J. Cardiovascular Pharmacol, 2005. – 43 (2), 200–208.

Статья поступила в редакцию 07.11.2014