

Обґрунтування патогенетичних засад лікування пацієнток з фіброзно-кістозною хворобою (мастопатією)

С. О. Шурпяк, В. І. Пирогова

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Дисплазія грудної залози (ГЗ) (фіброзно-кістозна хвороба) є групою гетерогенних захворювань, що характеризуються широким спектром проліферативних і регресивних змін тканини ГЗ з порушенням співвідношенням епітеліального і сполучнотканинного компонентів.

На сьогодні сформульована концепція гіперпластичного синдрому в гінекології, згідно з якою гормональний дисбаланс в репродуктивній системі з однаковою ймовірністю провокує небажану проліферацію у всіх органах, здатних експресувати відповідні рецептори. Порушення метаболізму естрогенів – основна причина розвитку всіх гормонзалежних захворювань жіночої статеві сфери. Агресивний метаболіт 16-гідроксіестрон (16 α -ОНЕ1) може ковалентно і необоротно зв'язуватися з локусами ендоплазматичної мережі, поряд зі зв'язуванням з ядрними естрогеновими рецепторами, що забезпечує їхню тривалу стимуляцію, 4-гідроксіестрон (4 ОНЕ1), як і 16 α -ОНЕ1, виявляє естрогенну активність, при цьому його мітогенна дія пояснюється індукцією утворення вільних супероксидних радикалів з пошкодженням ДНК клітин. Естрогенна стимуляція експресії естрогензалежних генів, до яких відносять судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), циклізалежну кіназу (CDK), інсуліноподібний фактор росту (IGF) та інші, підвищує чутливість клітин ГЗ до проліферації.

Збільшення продукції цих метаболітів розглядається як прояв якісних змін стероїдогенезу і фактор розвитку злоякісних новоутворень. Пошук препаратів для лікування доброякісних дисплазій ГЗ призвів до розроблення засобів, які знижують проліферативну активність естрогензалежних клітин і володіють протипухлинною активністю. Препарат Епігалін Брест, активними компонентами якого є 3,3-діндолілметан (200 мг), екстракт зеленого чаю (82 мг, що містить 45 мг епігаллокатехін-3-галату) та екстракт прутняка звичайного (100 мг), блокує гормонзалежну проліферацію шляхом нормалізації метаболізму естрогенів через зменшення продукції «агресивного» проканцерогенного 16 α -гідроксіестрону. Компоненти препарату Епігалін Брест доповнюють один одного і виявляють антипроліферативний ефект через регуляцію клітинного циклу поділу, клітинної проліферації, апоптозу, онкогенезу, транскрипції, клітинної сигнальної трансдукції та відновлення гормонального балансу в органах та тканинах репродуктивної системи.

Ключові слова: Епігалін Брест, індол-3-карбінол, 3,3-діндолілметан, епігаллокатехін-3-галат, дисгормональні захворювання грудних залоз, фіброзно-кістозна хвороба.

Грудні залози (ГЗ) як частина репродуктивної системи жінки є складним в анатомічному і функціональному відношенні органом, якому притаманні виражені циклічні зміни [1]. У ГЗ у репродуктивний період чергуються проліферативні і регресивні зміни в епітеліальних і опор-

них тканинах, а порушення складних гормональних взаємин спотворює чергування циклічних процесів в організмі, що призводить до виникнення захворювань, морфологічним субстратом яких є проліферація епітелію вивідних проток і залозистих структур, у вигляді дифузних і дифузно-вузлових змін [7, 10].

Дисплазія ГЗ (фіброзно-кістозна хвороба – ФКХ) є групою гетерогенних захворювань, що характеризуються широким спектром проліферативних і регресивних змін тканини ГЗ з порушенням співвідношенням епітеліального і сполучнотканинного компонентів [1, 6, 9].

Дисгормональні захворювання ГЗ, в першу чергу, дифузна ФКХ, частота якої становить 36–50% у загальній популяції, а серед жінок репродуктивного віку, що страждають на різні гінекологічні захворювання, сягає 67–95%, є предметом наукових досліджень протягом тривалого часу. Ще більша увага дослідників до даної проблеми визначається вираженою тенденцією до омолодження дисгормональних захворювань ГЗ, які діагностують у кожній четвертій жінки в віці до 30 років і той факт, що проліферативні зміни при мастопатії розглядають як маркери ризику розвитку раку ГЗ, який у 3–5 разів частіше виникає при дифузних змінах паренхіми ГЗ, і насамперед за наявності в ній вузлових утворень [1, 7, 9].

Останнім часом отримано достатньо доказів, що саме порушення гормональної рівноваги відіграє провідну роль у процесі пухлиноутворення в гормонзалежних тканинах органів репродуктивної системи, а розвиток і прогресія раку ГЗ зумовлені не стільки впливом на тканини-мішені істинних естрогенів, скільки гормональним дисбалансом між класами стероїдних гормонів та їхніх метаболітів [33].

Основним чинником, що посилює проліферативну активність клітин ГЗ, вважається збільшення рівня естрогенів як в крові, так і в самій тканині ГЗ. Естрадіол стимулює диференціювання, проліферацію та розвиток епітелію проток ГЗ, гальмує апоптоз. Крім того, наявність гормонального дисбалансу, який проявляється у вигляді відносної гіпопрогестеронемії, посилює проліферативний вплив естрогенів на тканину [1, 5, 9, 10]. Порушення гормонального балансу у вигляді відносної або абсолютної гіперестрогенемії на тлі дефіциту прогестерону призводить спочатку до розвитку функціональних порушень, а в подальшому і до морфологічних змін паренхіми ГЗ, які супроводжуються гіпертрофією внутрішньодолькової сполучної тканини, що сприяє розвитку гіперпластичних процесів у ГЗ [6].

Естрогени активно зв'язуються з рецепторами на мембранах аркуатного ядра, що спричинює зменшення рівня дофаміну і спричиняє гіперпролактинемію. Крім того, встановлена пряма стимуляція секреції пролактину естрогенами внаслідок активації експресії гена, відповідального за синтез пролактину. Навіть транзиторне підвищення рівня пролактину спричиняє збільшення числа естрогенових і прогестеронових рецепторів, що підвищує пролак-

тинзв'язувальну здатність альвеолярних клітин ГЗ і сприяє їхній проліферації [2, 4, 9].

На сьогодні сформульована концепція гіперпластичного синдрому в гінекології, згідно з якою гормональний дисбаланс в репродуктивній системі з однаковою ймовірністю провокує небажану проліферацію у всіх органах, здатних експресувати відповідні рецептори.

Надмірний естрогеновий вплив не завжди пов'язаний з абсолютною гіперестрогенією; значно частіше має місце відносна гіперестрогенія, зумовлена дефіцитом прогестерону у другу фазу менструального циклу. При цьому, враховуючи фізіологічний антагонізм пролактину і прогестерону, значну роль у формуванні відносно гіперестрогенії відіграє пролактин, який сенсibiliзує тканини до естрогенів, а також в разі підвищує кількість рецепторів – як власних, пролактинових, так і естрогенових [2]. Зростання рівня пролактину в сироватці крові може бути тільки маркером центральних (гіпоталамо-гіпофізарних) порушень в системі регуляції репродуктивної функції, однак навіть транзиторий надлишок пролактину справляє прямий стимулювальний вплив на проліферативні процеси в периферійних органах-мішенях статевої системи, що реалізується шляхом збільшення вмісту рецепторів до естрадіолу в тканинах ГЗ і підвищення чутливості клітин до дії останнього [2]. Підвищенням концентрації пролактину можуть супроводжуватися будь-які порушення функцій гіпоталамуса (інфекційні ураження, травми), аденома гіпофізу (пролактиноми), ектопічна секреція гормону та інші ендокринні порушення, в деяких випадках навіть ураження печінки та хронічна ниркова недостатність, вплив стресів, токсинів тощо. Латентна гіперпролактинемія часто асоційована з надмірною секрецією пролактину у фазі глибокого сну. У нормі секрецію пролактину контролюють гіпоталамічні дофамінергічні нейрони, однак в умовах стресу або під час глибокого сну «сторожова» секреція дофаміну відповідними ядрами гіпоталамуса знижується, проваючи транзиторну гіперпролактинемію [2, 9].

Ураховуючи фізіологічний антагонізм пролактину і прогестерону, вельми очікуваним слід визнати формування недостатності лютеїнової фази менструального циклу і відносно гіперестрогенії. У поєднанні з надлишковою експресією естрогенових рецепторів на поверхні клітин гормончутливих тканин, цей патогенетичний механізм бере участь у формуванні власне гіперпластичного синдрому репродуктивної системи [5, 6].

Не меншу роль у розвитку цих порушень можуть відігравати стероїдні ксенобіотики, які конкурентно зв'язуються з рецепторами до статевих гормонів. Саме глобальність впливів на рецепторний апарат всієї репродуктивної системи зумовлює незаперечний зв'язок і спільність багатьох гінекологічних захворювань (міоми матки, ендометріозу, гіперплазії ендометрія) і доброякісних захворювань ГЗ – гормонрецепторні тканини синхронно реагують на несприятливі подразники [3, 17].

Порушення метаболізму естрогенів – основна причина розвитку всіх гормонзалежних захворювань жіночої статевої сфери. Естрогенна стимуляція експресії естрогензалежних генів, до яких відносять судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), цикліназалежну кіназу (CDK), інсуліноподібний фактор росту (IGF) та інші, підвищує чутливість клітин ГЗ до проліферації [8].

Окиснення до гідроксипохідних є головним напрямком метаболізму ендогенних стероїдів. Основними продуктами гідроксилювання є 2-гідроксіестрон (2-ОНЕ1), 2-гідроксіестрадіол (2-ОНЕ2) і 16 α -гідроксіестрон (16 α -ОНЕ1). Метаболізм естрогенів в печінці відбувається за участю цитохрому P450, в якому задіяні переважно три ізоформи цито-

хрому P450 – CYP 1A2, CYP 1B1, CYP3A4. Перша (CYP 1A2) каталізує приєднання гідроксиду в положення 2 вуглеця в молекулі естрадіолу (E1) і утворює 2-гідроксипохідне – 2-гідроксіестрон (2-ОНЕ1), друга ізоформа (CYP 1B1) каталізує приєднання гідроксиду в положення 4 і утворює 4-гідроксипохідне – 4-гідроксіестрон (4-ОНЕ1), третя ізоформа (CYP3A4) каталізує приєднання гідроксиду в положення 16 з утворенням 16-альфа-гідроксіестрону (16 α -ОНЕ1), при цьому естрон і естрадіол складають тільки 10–15% від усієї кількості естрогенових похідних в клітині, а 85–90% припадає переважно на гідроксипохідні метаболіти естрогенів, яким притаманна більша проліферативна активність порівняно з естрадіолом.

2-Гідроксиметаболіти є сильними антиоксидантами, не тільки захищають клітини від продуктів перекисного окиснення ліпідів, пошкодження ДНК, але й індукують апоптоз в ракових клітинах [35]. Зв'язуючись з естрогеновими рецепторами, 2-ОНЕ1 може здійснювати блокувальну дію, що не дає більш потужним похідним естрогенів впливати на клітини. 2-Гідроксіестрон виявляє слабкий естрогенний вплив (48% активності естрадіолу) і саме у зв'язку з цим не справляє проліферативного впливу, тоді як мітогенність 16 α -гідроксіестрону (16 α -ОНЕ1) у 8 разів вище мітогенності естрадіолу. 16 α -Гідроксіестрон (16 α -ОНЕ1) може ковалентно і необоротно зв'язуватися з локусами ендоплазматичної мережі, поряд зі зв'язуванням з ядерними естрогеновими рецепторами, що забезпечує їхню стимуляцію протягом днів, а не годин, при цьому ефект зберігається до моменту деградації зв'язувальних білків [39]. 4-Гідроксіестрон (4-ОНЕ1), як і 16 α -ОНЕ1, виявляє естрогенну активність (79% активності естрадіолу), при цьому його мітогенну дію пояснюють впливом токсичних хіолових метаболітів, індукцією утворення вільних супероксидних радикалів з пошкодженням ДНК клітин.

Таким чином, збільшення продукції цих метаболітів розглядається як прояв якісних змін стероїдогенезу і фактор розвитку злоякісних новоутворень [4]. Пошук препаратів для лікування доброякісних дисплазій ГЗ призвів до розроблення засобів, які знижують проліферативну активність естрогензалежних клітин і володіють протипухлинною активністю.

Дослідження рівня метаболітів естрогенів у пацієнток, хворих на рак ГЗ, показали, що у жінок репродуктивного віку виявляється не тільки інтенсифікація і дисбаланс процесів метаболізму стероїдів з превалюванням «агресивного» 16 α -ОНЕ1 над «фізіологічним» 2-ОНЕ1. У молодих пацієнток рівень 16 α -ОНЕ1 був на 62% вище, ніж у жінок перименопаузального і менопаузального віку, що зумовило дисбаланс метаболітів – коефіцієнт ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 знизився у 2,5 разу у жінок перименопаузального і менопаузального віку і максимально – у 3,8 разу у пацієнток репродуктивного віку [8].

Окрім того, автори виявили у жінок репродуктивного віку залучення перифокальної зони пухлини в патологічний процес, що було не настільки виражено у жінок старших вікових груп. Цей факт може бути одним з пояснень більш агресивного перебігу захворювання у молодих жінок за рахунок системного ураження ГЗ [8].

На даний час все частіше висловлюється думка про те, що одним з основних факторів розвитку злоякісних хвороб є порушення системних механізмів регуляції [3], тому все активніше розробляються не тільки нові підходи до лікування раку, але й досліджуються можливості його профілактики, що стосується і гіперпластичного гінекологічного синдрому і дисгормональних захворювань ГЗ [37].

На сьогодні широко вивчаються речовини, які виявляють антипроліферативну, антиангіогенну та проапоп-

тичну дію. Численні дослідження останніх років присвячені речовинам рослинного походження, які мають здатність блокувати проліферативну активність на рівні мембран, цитоплазми і ядра клітин-мішеней, тим самим модулюючи сигнальні каскади як на білковому, так і на транскрипційному рівні [36]. Серед них на особливу увагу заслуговує індол-3-карбінол, що міститься у рослинах родини хрестоцвітних (cruciferae). За даними рандомізованих досліджень [13], індол-3-карбінол і його основний метаболіт дііндоліметан (ДИМ) модулюють декілька факторів ядерної транскрипції та спричиняють різноманітні біологічні і біохімічні ефекти: антиоксидантні, хіміопреентивні, антипроліферативні, антиагрегантні. Індол-3-карбінол є потужним антиоксидантом, що захищає ДНК та інші клітинні структури, а також володіє вираженою хіміопреентивною активністю, стимулює продукцію ферментів детоксикації, які захищають від канцерогенного ефекту пестицидів та інших токсинів. ІЗС активує ізоформу P450 CYP1A1, що відповідає за утворення 2-гідроксипохідних естрадіолу і таким чином відновлює нормальний баланс гідроксипохідних естрогенів: слабкого естрогенового агоністу 2-гідроксіестрону (2ОНЕ1) і патологічного метаболіту 16 α -гідроксіестрону (16 α -ОНЕ1), який стимулює клітинну проліферацію. Механізми антипроліферативної дії ІЗС реалізуються за допомогою ІЗС-залежного інгібування фосфорилування тирозинових залишків цитоплазматичних протеїнкіназ, що передають сигнал з поверхні до ядра клітини (фактори росту EGF і IGF, ядерний фактор транскрипції NF-kF) та інгібування активності циклооксигенази-2 (COX-2), що активується у відповідь на дію прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини TNF- α та інтерлейкіну-1 (IL-1) [24, 29, 30, 36].

ДИМ є олігомерною (димерною) формою індол-3-карбінолу, яка утворюється в організмі відразу після перорального вживання ІЗС під впливом кислого середовища шлунка та характеризується більш високою біодоступністю і стабільністю [12, 24]. Експериментально встановлено, що практично всі множинні протипухлинні механізми, індуковані ІЗС в умовах *in vitro* і *in vivo* в епітеліальних тканинах різного походження, характерні і для ДИМ [12, 24, 25, 28]. У зв'язку з цим багато авторів справедливо вважають, що більшість ефектів, які спостерігаються при вживанні ІЗС, насправді, зумовлені його фізіологічним метаболітом – ДИМ. Для ІЗС і його основного *in vivo* метаболіту – ДИМ остаточно доведена здатність вибірково активувати ізоформу цитохрому P450 (CYP1A1), відповідальну за утворення 2-гідроксіестрону (2-ОНЕ1) [45].

Доведено, що ІЗС, ДИМ і EGCG володіють вибірковою мультитаргетною протипухлинною активністю відносно великого числа проліферативних (пухлинних і передпухлинних) захворювань різних органів і тканин і в першу чергу – органів і тканин репродуктивної системи [16, 22, 24, 28, 31]. При цьому найважливішою антипроліферативною (протипухлинною) властивістю зазначених речовин слід вважати їхню антиестрогенну дію, тобто здатність блокувати внутрішньоклітинні сигнальні механізми, індуковані естрогенами.

Таким чином, універсальність протипухлинної дії ІЗС і ДИМ зумовлена здатністю блокувати всі основні шляхи трансдукції внутрішньоклітинних сигналів, які стимулюють клітинний ріст, а також індукувати апоптоз пухлинних клітин, тобто патогенетично впливати на основні ланки розвитку гіперпластичних процесів репродуктивних органів [13, 24, 36].

Ще одним, не менш значущим фітонутрієнтом з протипухлинною активністю є епігаллокатехін-3-галат (EGCG)

– найбільш активний з катехінів сухого залишку зеленого чаю [18, 26].

У численних експериментальних дослідженнях виявлено, що EGCG володіє сильною антиоксидантною активністю, а також має протизапальну, антиангіогенну, проапоптичну і протипухлинну дію [15, 19, 23]. Крім того, EGCG розглядають як можливий інгібітор 5 α -редуктази [34], що значно підвищує його значущість як супресора гіперплазії і неоплазії в тканинах репродуктивної системи. Як антиоксидант EGCG в 100 разів більш ефективний, ніж вітамін С, і у 25 разів більш ефективний, ніж вітамін Е (α -токоферол) [14, 19], що зумовлено значною кількістю в його складі гідроксильних груп, які перетворюють EGCG на «молекулярні пастки» для вільних радикалів.

Ключовим механізмом епігенетичної регуляції генів, що пригнічують проліферацію пухлинних клітин, є гіперметилування ДНК (ковалентне приєднання метильної групи у С5-положенні цитозину у складі динуклеотиду CpG), що переводить їх у статус «мовчазних», тобто відбувається інактивація генів-супресорів пухлини [40, 41]. Процес гіперметилування генів каталізується ферментом ДНК-метилтрансферазою (DNMT). Доведено, що при виникненні та прогресії злоякісних пухлин людини специфічно підвищується активність ДНК-метилтрансферази. Інгібування DNMT (особливо ізоформи DNMT1) блокує гіперметилування нових синтезованих ДНК-ланцюгів, наслідком чого є зниження загального рівня метилування геному і реекспресія «мовчазних» генів. На даний момент значна кількість досліджень зосереджена на отриманні та вивченні властивостей нетоксичних і ефективних природних інгібіторів ДНК-метилтрансферази, одним з яких виступає EGCG. Таким чином, EGCG є конкурентним інгібітором ферменту ДНК-метилтрансферази, який реактивує «мовчазні» гіперметильовані пухлин-супресорні гени, які відповідають за процеси репарації ДНК і апоптозу в тканинах, у тому числі і в тканинах ГЗ [38, 42, 43]. Отже, з позицій молекулярно-генетичної теорії канцерогенезу, EGCG володіє унікальною здатністю відновлювати загальну стабільність геному шляхом контролю функціональної активності генів, які пригнічують пухлинну прогресію.

Серед рослин, які використовують для лікування захворювань ГЗ виділяється Вітекс священний (прутняка звичайний, *Vitex agnus-castus* [лат.], який рекомендується Експертною комісією з лікарських рослин (Німеччина) для лікування порушень менструального циклу, передменструального синдрому (ПМС) і мастодинії [11, 21]. У низці експериментальних досліджень встановлено, що екстракти Вітекса священного пригнічують секрецію пролактину як в культивованих клітинах гіпофізу [27, 20, 32], так і в живих ссавців [20]. У контрольованих дослідженнях доведено, що екстракти прутняка звичайного впливають на допамінові D2-рецептори гіпоталамусу, знижуючи секрецію пролактину до фізіологічної норми, усувають дисбаланс між естрогенами і прогестероном шляхом нормалізації функції жовтого тіла, купують синдром передменструального напруження в ГЗ. Дитерпени (активні речовини) прутняка взаємодіють з D2 (дофаміновими) рецепторами, виявляючи дофамінергічний ефект, що забезпечує пригнічення секреції пролактину, стимулюють продукцію лютеїнізувального гормону, що сприяє усуненню гіпопрогестеронемії та дисбалансу статевих стероїдів, а також звуженню молочних проток [5, 6, 44].

Ураховуюче зазначене вище, на увагу заслуговує препарат Епігалін Брест, активними компонентами якого є 3,3-дііндоліметан (200 мг), екстракт зеленого чаю (82 мг, що містить 45 мг епігаллокатехін-3-галату) та екстракт прутняка звичайного (100 мг).

Супрессивна дія даного комплексу на молекулярні механізми, що блокують пухлинну трансформацію, продовжує вивчатись, однак вже на даному етапі накопичено достатньо підстав до застосування комплексу ІЗС, EGCG та екстракту прутняка звичайного для лікування фіброзно-кистозної хвороби і профілактики раку ГЗ.

Епігалін Брест блокує гормонзалежну проліферацію шляхом нормалізації метаболізму естрогенів через змен-

шення продукції «агресивного» проканцерогенного 16 α -гідроксіестрону (16 α -ОНЕ1). Компоненти препарату Епігалін Брест доповнюють один одного і виявляють антипроліферативний ефект через регуляцію клітинного циклу поділу, клітинної проліферації, апоптозу, онкогенезу, транскрипції, клітинної сигнальної трансдукції та відновлення гормонального балансу в органах та тканинах репродуктивної системи.

Обоснование патогенетических принципов лечения пациенток с фиброно-кистозной болезнью (мастопатией)

С.А. Шурпяк, В.И. Пирогова

Дисплазия грудной железы (ГЖ) (фиброзно-кистозная болезнь) представляет собой группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани ГЖ с нарушенным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. На сегодня сформулирована концепция гиперпластического синдрома в гинекологии, согласно которой гормональный дисбаланс в репродуктивной системе с одинаковой вероятностью провоцирует нежелательную пролиферацию во всех органах, способных экспрессировать соответствующие рецепторы. Нарушение метаболизма эстрогенов – основная причина развития всех гормонзависимых заболеваний женской половой сферы. Агрессивный метаболит 16-гидроксистерон (16 α -ОНЕ1) может ковалентно и необратимо связываться с локусами эндоплазматической сети, наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, обеспечивает их длительную стимуляцию, 4-гидроксистерон (4-ОНЕ1), как и 16 α -ОНЕ1, проявляет эстрогенную активность, при этом его митогенное действие объясняется индукцией образования свободных супероксидных радикалов с повреждением ДНК клеток. Эстрогенная стимуляция экспрессии эстрогензависимых генов, к которым относят сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), циклинзависимую киназу (CDK), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и другие, повышает чувствительность клеток ГЖ к пролиферации. Увеличение продукции этих метаболитов рассматривается как проявление качественных изменений стероидогенеза и фактор развития злокачественных новообразований. Поиск препаратов для лечения доброкачественных дисплазий ГЖ привел к разработке средств, которые снижают пролиферативную активность эстрогензависимых клеток и обладают противоопухолевой активностью.

Препарат Эпигалин Брест, активными компонентами которого являются 3,3-дииндолилметан (200 мг), экстракт зеленого чая (82 мг, содержащий 45 мг эпигаллокатехин-3-галлат) и экстракт прутняка обычного (100 мг), блокирует гормонзависимую пролиферацию путем нормализации метаболизма эстрогенов из-за уменьшения продукции «агрессивного» проканцерогенного 16 α -гидроксистерона. Компоненты препарата Эпигалин Брест дополняют друг друга и проявляют антипролиферативный эффект путем регуляции клеточного цикла деления, клеточной пролиферации, апоптоза, онкогенеза, транскрипции, клеточной сигнальной трансдукции и восстановления гормонального баланса в органах и тканях репродуктивной системы.

Ключевые слова: Эпигалин Брест, индол-3-карбинол, 3,3-дииндолилметан, эпигаллокатехин-3-галлат, дисгормональные заболевания грудных желез, фиброно-кистозная болезнь.

Justification principles of pathogenetic treatment of patients with fibrocystic disease (mastopathy)

S.O. Shurpyak, V.I. Pyrohova

Breast dysplasia (fibrocystic disease) is a heterogeneous group of diseases characterized by a wide spectrum of proliferative and regressive changes of the breast tissue with impaired ratio of the epithelial and connective tissue components.

Today formulated the concept of hyperplastic syndrome in gynecology, according to which the hormonal imbalance in the reproductive system of equally likely to provoke an unwanted proliferation in all organs capable of expressing the relevant receptors. Metabolism of estrogens – the main cause of all hyperproliferative diseases of reproductive system. Aggressive metabolite 16 α -ONE1 can covalently and irreversibly bind to the endoplasmic reticulum loci, along with the binding to nuclear estrogens receptor, providing stimulation for their long days, 4 ONE1 as 16 α -ONE1, shows estrogenic activity, while its mutagenic effect is explained by induction of the formation of free superoxide radicals to damage the DNA of cells. Estrogens stimulation of gene expression of estrogens, which include vascular endothelial growth factor (VEGF), cyclin-dependent kinase (CDK), insulin-like growth factor (IGF) and others, increases the sensitivity of cells to proliferate breast.

Increased production of these metabolites is seen as a manifestation of quality changes and steroidogenesis factor in the development of malignant tumors. Search drugs for the treatment of benign breast dysplasia led to the development of tools that reduce the proliferative activity of estrogens-dependent cells and have anti-tumor activity.

The drug Epigalin Brest, active components are 3,3-diindolilmetan (200 mg), green tea extract (82 mg, containing 45 mg of epigallocatechin-3-gallate) and extract Vitex agnus (100 mg) blocking hormone-dependent proliferation by normalizing metabolism by reducing estrogens production «aggressive» 16 α -ONE1. The components of the drug Epigalin Brest complement each other and exhibit antiproliferative effect through regulation of the cell cycle division, cell proliferation, apoptosis, oncogenesis, transcription, cell signal transduction and restore hormonal balance in organs and tissues of the reproductive system.

Key words: Epigalin Brest, indole-3-carbinol, 3,3-diindolilmetan, epigallocatechin-3 gallate, dishormonal breast disease, fibrocystic disease.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: ruoh@mail.lviv.ua

Шурпяк Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail:shurpyak_serhiy@yahoo.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Е.Н. Основные аспекты этиологии, патогенеза фиброно-кистозной болезни молочной железы / Е.Н. Андреева, Е.В. Леднева // *Акушерство и гинекология*. – 2002. – № 6. – С. 7–9.
2. Андреева Е.Н. Пролактин и молочные железы: норма и патология / Е.Н. Андреева, М.Б. Хамошина, О.Д. Руднева // *Гинекология*. – 2012. – № 1. – С. 12–16.
3. Бредберг А. Рак: полигенное заболевание или множество мутаций? Количественная точка зрения / А. Бредберг // *Креативная хирургия и онкология*. – 2011. – № 4. – С. 4–10.
4. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унян, Е.Л. Муйжнек – М.: Медпрактика-М, 2010. – 468 с.

5. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. / В.Е. Радзинский и др. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2012. – 16 с.
6. Прилепская В.Н. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желёз: возможности негормональной терапии / В.Н. Прилепская, Т.Т. Тагиева // Медлайн-Экспресс. – 2008. – № 5. – С. 10–17.
7. Смоланка И.И. Дисгормональные гиперплазии молочной железы: этиология, клинические формы, принципы терапии / И.И. Смоланка, И.В. Досенко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 3 (6). – С. 42–43.
8. Содержание метаболитов эстрогена в периферических жидкостях и тканях у женщин, больных раком молочной железы, разного возраста и репродуктивного статуса / О.И. Кит, Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – С. 319–323.
9. Стариков В.И. Фиброзно-кистозная мастопатия / В.И. Стариков // Международный. мед. журн. – 2002. – № 1. – С. 144–148.
10. Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная мастопатия / Т.Т. Тагиева // Гинекология. – 2003. – Т. 7, № 3. – С. 141–148.
11. Терапевтические возможности экстрактов из аврамова дерева (*Vitex Agnus castus*) в гинекологической практике / В. Вуттке, Г. Ярри, Д. Зайдлова-Вуттке [и др.] // Пробл. репродукц. – 2009. – № 4. – С. 53–58.
12. 3,3'-Diindolylmethane (DIM) induces a G(1) cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1mediated activation of p21(WAF1/CIP1) expression / Hong C., Kim H.A., Firestone G.L. [et al.] // Carcinogenesis. 2002. – 23. – P. 1297–1305.
13. A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects / G.A. Reed, K.S. Peterson, H.J. Smith [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2005. – Aug;14(8).
14. Activity of Epigallocatechin-3-gallate against oxidative stress in rats with adenineinduced renal failure / Nakagawa T., Yokozawa T., Sano M. [et al.] // J Agric Food Chem. – 2004. – 52 (7). – P. 2103–2107.
15. Anti-cancer activities of tea epigallocatechin-3-gallate in breast cancer patients under radiotherapy / G. Zhang, Y. Wang, Y. Zhang [et al.] // Curr Mol Med. – 2012. – 12 (2). – P. 163–176.
16. Antiestrogenic activities of indole-3-carbinol in cervical cells: implication for prevention of cervical cancer / Yuan F., Chen D.Z., Liu K. [et al.] // Anticancer Res. 1999. – 19. – P. 1673–1680.
17. Bumber Y. Epigenetics in cancer: what's the future? / Y. Bumber, J.P. Issa // Oncology. – 2011. – 25. – P. 220–226, 228.
18. Butt M.S. Green tea: nature's defense against malignancies / Butt M.S., Sulton M.T. // Crit.Rev.Foods and Nutr. – 2009. – Vol. 49. – P. 463–473.
19. Catechin, a green tea component, rapidly induces apoptosis of myeloid leukemia cells via modulation of reactive oxygen species production in vitro and inhibits tumor growth in vivo / Nakazato T., Ito K., Miyakawa Y. [et al.] // Haematologica. – 2005. – Vol. 90. – P. 2290–2295.
20. Chaste tree (*Vitex agnuscastus*) – pharmacology and clinical indications / Wuttke W., Jarry H., Christoffel V. [et al.] // Phytomedicine. – 2003. – Vol. 10. – P. 348–357.
21. Daniele C. *Vitex agnus castus*: A systematic review of adverse events / C. Daniele, J.T. Coon // Drug Safety. – 2005. – № 28 (4). – P. 331.
22. Doseranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention / Wong G.Y., Bradlow L., Sepkovic D. [et al.] // J. Cell Biochem. – 1997. – 28–29 (suppl.). – P. 111–116.
23. Epigallocatechin-3-gallate, a green tea derived polyphenol, inhibits IL-1beta dependent proinflammatory signal transduction in cultured respiratory epithelial cells / Wheeler DS, Catravas JD, Odoms K [et al.] // J. Nutr., 2004. – 134 (5). – P. 1039–1044.
24. Firestone G.L. Indole-3-carbinol and 3-3'-diindolylmethane antiproliferative signaling pathways control cell-cycle gene transcription in human breast cancer cells by regulating promoter-Sp 1 transcription factor interactions / G.L. Firestone, L.F. Bjeldanes // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133. – P. 2448S–2455S.
25. Hong C. Bcl2 familymediated apoptotic effects of 3,3'diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells / Hong C., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. // Biochem. Pharmacol. – 2002. – 63. – P. 1085–1097.
26. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment / M. Fantini, M. Benvenuto, L. Masuelli [et al.] // Int J Mol Sci. – 2015. – 16 (5). – P. 9236–9282.
27. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay / Jarry H., Leonhardt S., Gorkow C., Wuttke W. // Exp. Clin. Endocrinol. – 1994. – Vol. 102. – P. 448–454.
28. Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV16 transgenic preneoplastic cervical epithelium / Chen D.Z., Qi M., Auburn K.J. [et al.] // J. Nutr. – 2001. – 131. – P. 3294–3302.
29. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclindependent kinase-6 and induces a G1 cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling / Cover C.M., Hsieh S.J., Tran S.H. [et al.] // J. Biol. Chem. – 1998. – 273. – P. 3838–3847.
30. Indole-3-carbinol stimulates transcription of the interferon gamma receptor 1 gene and augments interferon responsiveness in human breast cancer cells / U. Chatterji, J.E. Riby, T. Taniguchi [et al.] // Carcinogenesis. – 2004. – Vol. 25. – P. 1119–1128.
31. Inhibitory effects of indole3carbinol on invasion and migration in human breast cancer cells / Meng Q., Goldberg I.D., Rosen E.M. [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2000. – 63. – P. 147–152.
32. Jarry H. In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in *vitex agnus castus* / Jarry H. // Maturitas. – 2006. – Vol. 55S. – P. 26–36.
33. Kulendran M. Oestrogensynthesising enzymes and breast cancer / M. Kulendran, M. Salhab, K. Mokbel // Anticancer res. – 2009. – P. 1095–1109.
34. Liao S. Selective inhibition of steroid 5alpha-reductase isozymes by tea epicatechin3gallate and epigallocatechin3gallate / Liao S., Hiipakka RA // Biochem Biophys Res Commun. – 1995. – 214. – P. 833–838.
35. Mooberry S.L. Mechanism of action of 2-methoxyestradiol: new developments / S.L. Mooberry // Drug Resist. Updat. – 2003. – Vol. 6. – P. 355–361.
36. Multiple molecular targets of indole-3-carbinol, a chemopreventive anti-estrogen in breast cancer / B.T. Ashok, Y.G. Chen, X. Liu [et al.] // Eur. J. Cancer. Prev. – 2002. – Vol. 11. – P. 86–93.
37. Murillo G. Cruciferous vegetables and cancer prevention / Murillo G., Mehta R.G. // Nutr. Cancer. – 2001. – 41. – P. 17–28.
38. Rahman K.M. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells/ Rahman K.M., Aranha O., Sarkar F. // Nutr. Cancer. – 2003. – 45. – P. 101–112.
39. Reed M.J. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women / M.J. Reed, A. Purohit // Steroids. – 2002. – Vol. 67, № 12. – P. 979–983.
40. Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with upregulation of BRCA1 and Ecadherin/catenin complexes / Meng Q., Qi M., Chen D.Z. [et al.] // J. Mol. Med. – 2000. – 78. – P. 155–165.
41. Tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylationsilenced genes in cancer cell lines / M.Z. Fang, Y. Wang, N. Ai [et al.] // Cancer Res. – 2003. – 15; 63(22). – P. 7563–7570.
42. Tea catechins inhibit angiogenesis in vitro, measured by human endothelial cell growth, migration and tube formation, through inhibition of VEGF receptor binding / Kondo T, Ohta T, Igura K, Hara Y, Kaji K. // Int J Cancer. – 2002. – 180 (2). – P. 139–144.
43. Thangapazham R.L. Green tea polyphenol and epigallocatechin gallate induce apoptosis and inhibit invasion in human breast cancer cells / R.L. Thangapazham, N. Passi, R.K. Maheshwari // Cancer Biol Ther. – 2007. – 6 (12). – P. 1938–1943.
44. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a doubleblind comparison with a placebo / Halaska M., Raus K., Beles P. [et al.] // Ceska Gynecol. – 1998. – Vol. 63. – P. 388–392.
45. Zhang X. Effects of treatment of rats with indole-3-carbinol on apoptosis in the mammary gland and mammary adenocarcinomas / Zhang X., M. Giganti // Anticancer Res. – 2003.

Статья поступила в редакцию 16.09.2015