

Мультитаргетный подход к лечению фиброзно-кистозной мастопатии и профилактике рака молочной железы

В.А. Потапов

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В статье систематизированы данные о генетико-молекулярных и эпигенетических механизмах канцерогенеза, показана схожесть фенотипической эволюции доброкачественных гиперпластических процессов в молочных железах и рака молочной железы (РМЖ). С критических позиций представлена современная стратегия профилактики РМЖ и терапии фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ), проведен анализ фармакологической эффективности ряда лекарственных средств для этих целей, раскрыты преимущества таргетной терапии с использованием фитонутриентов. С позиций доказательной медицины освещается вопрос об онкопротекторных свойствах, опосредующих большинство основных патогенетических звеньев гиперпролиферации и опухолевого роста в молочных железах, фитохимического онкопротектора Эпигалин® Брест, активными компонентами которого являются природный агонист дофамина – экстракт прутняка обычного и два наиболее известных таргетных фитоонкопротектора: 3,3-дииндолилметан и эпигаллокатехин-3-галлат, а также возможность использования Эпигалин® Бреста в качестве мультитаргетной терапии ФКМ и профилактики канцерогенеза у женщин группы риска развития РМЖ.

Сделано заключение, что Эпигалин® Брест является уникальным фитосредством в качестве дополнительного компонента к рациону повседневного питания с целью поддержания нормального состояния функции клеток и природных детерминированных генетических механизмов онкозащиты как у пациенток с ФКМ, так и у здоровых женщин, желающих сделать осознанный выбор в отношении безопасной профилактики РМЖ, риск заболеть которым на протяжении жизни имеет каждая женщины.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная мастопатия, терапия, профилактика рака молочной железы, фитохимический онкопротектор Эпигалин® Брест.

Проблема раннего выявления рака молочной железы (РМЖ) и его профилактики в последнее время приобрела особую актуальность. Это связано, с одной стороны, с неутешительной статистикой роста случаев РМЖ и смертности от этой патологии в популяции, а с другой – увеличением средней продолжительности жизни современной женщины и соответственно прослойки все более пожилых людей, у которых чаще наблюдается манифестация кумулятивного эффекта генетических поломок и онкогенной трансформации клеток, обусловленных старением организма. Статистика свидетельствует, что риск развития РМЖ в возрасте после 65 лет в 5,8 раза выше, чем до 65 лет, и почти в 150 раз выше, чем в возрасте до 30 лет [17, 31, 33, 61].

За последние 20 лет показатель заболеваемости РМЖ вырос в среднем на 40%, и эта патология стала наиболее распространенным онкологическим заболеванием, поражающим в течение жизни каждую десятую женщину в возрасте от 13 до 90 лет [31, 33]. В соответствии с прогнозом специали-

тов Национального института рака диагноз РМЖ к концу 2020 года может стать реальностью почти для 17% наших женщин, что дает основание рассматривать РМЖ как социально значимую эпидемиологическую проблему [31]. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC) при ВОЗ, ежегодно РМЖ диагностируют более чем у 1,7 млн женщин. В Украине, по данным Национального канцер-реестра, в 2013 году РМЖ был впервые выявлен у 16 624 женщин (в 2012 г. – у 16 560), что составляет 72,2 случая (в 2012 г. – 67) на каждые 100 тыс. женского населения страны. Глобальный масштаб смертности от этого заболевания постоянно растет и ежегодно уносит жизни более 500 тыс. женщин в мире. В Украине в 2013 году с данным диагнозом умерли 7429 женщин (в 2012 г. – соответственно 7558).

Представления о РМЖ претерпели значительную эволюцию, что связано со значительным прогрессом в таких областях научных знаний, как генетика, молекулярная биология, цитология и иммунология [2, 4, 6, 14, 15, 19, 20, 22, 31, 46, 56, 57, 62]. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований было выяснено, что опухолевые заболевания молочной железы имеют те же закономерности развития, что и опухоли другой локализации, то есть подчиняются законам развития опухоли как базового патологического процесса, при котором раковые клетки от нормальных отличаются нелимитированный потенциал репликации (патологический клеточный рост), уход от запрограммированной клеточной гибели (апоптоза), патологический неоангиогенез и способность к инвазии и метастазированию [31, 51].

Сегодня можно считать уже установленным тот факт, что опухоли являются генетическими заболеваниями, патогенетическим субстратом которых является повреждение специфических участков ДНК, ответственных за механизмы контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток, что в итоге ведет к возникновению опухоли [35, 53, 56, 57].

По современным представлениям, РМЖ развивается из соматических стволовых клеток молочной железы (СКМЖ), существование которых в зрелом организме было обнаружено в конце 1950 г. В настоящее время установлено, что СКМЖ образуют все клетки этого органа, при этом одна СКМЖ может образовывать целую функциональную единицу молочной железы, содержащую люминальные и миоэпителиальные клетки. Часть СКМЖ располагается в базальной мембране (базальные стволовые клетки), тогда как другая не имеет с ней контактов и располагается вдоль внутренней поверхности базальной мембраны (люминальные стволовые клетки) терминальных концевых почек молочной железы. Обе популяции СКМЖ являются самообновляющимся резервным пулом клеток молочной железы и могут долгое время находиться в состоянии покоя, то есть не проявлять пролиферативной активности. В ответ на индуцированный внешними или внутренними факторами пролиферативный стимул, СКМЖ активируются, вступают в клеточный цикл с образованием в процессе митоза двух новых клеток, которые,

пройдя процесс созревания и дифференцировки, замещают погибшие в результате апоптоза клетки молочной железы [22]. Мутация СКМЖ приводит к появлению дочерних клеток, не способных к дифференцировке, но при этом сохраняющих способность, как и СКМЖ, к пролиферации. Поскольку процесс клеточных мутаций, являющихся потенциальным источником канцерогенеза, протекает в организме постоянно, то со временем накапливается пул мутантных клеток, способных инициировать появление манифестированного РМЖ, что подтверждается увеличением числа опухолевых заболеваний этой локализации по мере старения организма женщины и объясняет более частое выявление случаев РМЖ после 50 лет [31]. Парадоксальность этого биологического феномена в том, что «платой» за увеличение средней продолжительности жизни современной женщины является, к сожалению, неизбежное увеличение заболеваемости РМЖ, наблюдающееся в последние десятилетия.

Путь от зарождения опухолевой клетки до исхода болезни определяется последовательной реализацией закономерностей, присущих опухолевому росту (канцерогенезу). Общепринятой является характеристика развития онкологического заболевания в виде четырех последовательных стадий: инициации, промоции, уклонения от дифференцировки и прогрессии [31, 36, 58, 59, 60].

На стадии **инициации** обычно происходит первичное повреждение генетического аппарата клетки в результате:

- прямого воздействия канцерогенов различной природы: физических (радиация, тяжелые металлы), химических (промышленные и ксенобиотики, содержащиеся в продуктах питания), природных (онкобелки вирусов, грибов, растений) и эндогенных («агрессивные» формы эстрогенов, провоспалительные цитокины), которые индуцируют трансформацию ДНК (соматические точечные мутации, хромосомные aberrации, транслокации, инверсии, рекомбинации и т.п.) с превращением протоонкогенов в онкогены или резким повышением уровня их экспрессии, несанкционированным выключением генов-супрессоров или генов, вызывающих апоптоз, а также активацией генов, препятствующих апоптозу;
- генетических аномалий генов герминальных (половых) клеток – BRCA1 и BRCA2 (Brest Cancer Associated genes), p53, PTEN и др., которые детерминируют наследственную предрасположенность к развитию РМЖ. На сегодняшний день насчитывается более тысячи различных мутаций наиболее изученных генов BRCA1 (хромосома 17q12-21) и BRCA2 (хромосома 13q12), связанных с повышением риска развития РМЖ. При обнаружении генетического дефекта в BRCA1 и BRCA2 вероятность передачи мутаций следующему поколению составляет 50%, а риск возникновения РМЖ у их носителей достигает 80–90%. При этом опухоль у этих женщин формируется, как правило, в более молодом возрасте (возрастные пики выявления РМЖ у носителей мутаций BRCA1 – 35–39 лет, в группе носителей мутаций гена BRCA2 – 43–54 года).
- включения механизма патологического митогенного цикла (злокачественной трансформации клетки) в результате активации тирозин-киназного сигнального пути пролиферации и избыточной экспрессии различных внутриклеточных факторов роста при длительном воздействии на клетку свободных радикалов в процессе хронического стресса, воспаления или старения организма;
- нарушений эпигенетического механизма регуляции функции генов (аномальное их метилирование или стойкое деметилирование) при отсутствии повреждений самих протоонкогенов. Следствием данных изменений яв-

ляется возникновение на каком-либо уровне внутриклеточных сигнальных каскадов несанкционированного пролиферативного сигнала, вызывающего бесконтрольное деление клеток с последующим эпигенетическим наследованием дисрегуляторных нарушений генома.

Однако одной только мутации стволовых клеток молочной железы, подвергшихся канцерогенной инициации с включением механизма неуправляемого размножения, недостаточно для возникновения опухолевого роста, так как большая часть из них в здоровом организме погибает в результате апоптоза, воздействия генов-супрессоров и иммунных механизмов, направленных на устранение дефектных клеток.

Для развития опухоли необходима еще критическая амплификация мутированных клеток, которая способствует формированию клеточного клона с характерными признаками злокачественности: цитогенетическими (устойчивость к апоптозу), дисрегуляторными (нарушение процессов дифференцировки и созревания), биохимическими (гипоксический тип энергетики), морфологическими. Такой сценарий канцерогенеза возможен только при условии активации циклов деления трансформированных клеток в результате воздействия на пусковые механизмы сигнальных путей клеточной пролиферации специфических промоторов (**стадия промоции**). В роли промоторов обычно выступают эндогенные регуляторные молекулы, являющиеся облигатными участниками сигнальных каскадов клеточного цикла в физиологических условиях (гормоны, медиаторы, клеточные мессенджеры, факторы роста, провоспалительные цитокины и др.). Промоторы сами по себе не могут вызвать генетическую мутацию и онкотрансформацию клетки молочной железы, но оказывают потенцирующее влияние на развитие и рост опухоли [14, 23, 31, 36].

Наиболее изученными физиологическими промоторами пролиферации в молочной железе на сегодняшний день являются стероидный гормон яичника эстрадиол и его метаболиты [6, 11, 14, 15, 23, 35, 38, 41, 48, 56]. Поскольку молочная железа относится к гормонозависимым органам, ее ткани на протяжении большей части жизни женщины подвергаются воздействию эстрадиола и прогестерона, преимущественно яичникового происхождения. Как известно, эстрогены образуют с соответствующими ядерными рецепторами клеток молочной железы активированные комплексы, которые запускают механизмы, обеспечивающие транскрипцию и трансляцию ДНК, а также активность митотического цикла. При этом концентрация эстрадиола в соединительной ткани и эпителии молочной железы может быть в 2–10 раз выше, чем в сыворотке крови. Морфологически это проявляется пролиферацией протокового альвеолярного эпителия и стромы, гиперплазией долей и повышенной васкуляризацией соединительной ткани [3, 17, 31].

Прогестерон выступает в клеточном цикле как антагонист эстрогенов, что проявляется на уровне генома активацией семейства прогестеронзависимых генов-супрессоров, ответственных за остановку клеточного цикла, выбраковку и апоптоз поврежденных в процессе митоза клеток. Некоторые авторы полагают, что апоптоз, или спонтанная запрограммированная гибель клеток, играет главную роль в росте и регуляции как нормальной, так и опухолевой ткани. На этапе постмитотической жизни клеток молочной железы прогестерону приписывают роль главного промотора клеточной дифференцировки, пройдя законченный цикл которой клетки теряют способность к дальнейшему делению. Прогестерон обладает также способностью конкурентно блокировать рецепторы эстрогенов, тормозить локальный синтез и образование активных метаболитов эстрогенов. Многогранные эффекты прогестерона ограничивают избыточную пролиферацию клеток молочной железы

и способствуют сохранению постоянного клеточного состава молочной железы [31, 45].

Таким образом, тканевой гомеостаз молочной железы является результатом равновесия между пролиферацией, дифференциацией и апоптозом ее клеточного состава, который зависит от оптимального соотношения, как в сыворотке крови, так и в тканях молочной железы, концентрации основных половых гормонов (эстрогена и прогестерона), обеспечивающих указанные выше эффекты.

Промоторный эффект эстрогенов в процессах гиперпролиферации и канцерогенеза молочной железы проявляется обычно при дисбалансе гормонов в организме женщины, который чаще сопровождается относительной гиперэстрогемией при отсутствии в крови прогестерона (ановуляция) или недостаточной его концентрации из-за гипофункции желтого тела, реже – при замедленной печеночной утилизации эстрогенов при патологии гепатобилиарной системы [31]. Избыток эстрогенов может возникнуть также при поступлении их в организм извне: с пищей или при гормональной терапии различных нейроэндокринных синдромов в гинекологии, в том числе и при нерациональном использовании гормональных противозачаточных средств. Нельзя также исключать способность клеточных элементов нормальной и малигнизированной ткани молочной железы к локальной продукции эстрогенов, которая является частью более общей системы их внегонадного биосинтеза, включая жировую ткань [31].

В ряде исследований последних лет установлено [14, 31, 38, 41], что основным молекулярным механизмом, опосредующим канцерогенез, выступает не столько сам эстрадиол, сколько дисбаланс соотношения основных его гидроксиметаболитов 2-гидроксиэстрогена (2-ОНЕ1) и 16 α -гидроксиэстрогена (16 α -ОНЕ1). Как известно, циркулирующие в кровотоке эстрогены подвергаются метаболизму в печени при участии изоферментов монооксидазной системы цитохромов P450, в частности, в метаболизм эстрогенов вовлечены преимущественно три его изоформы – CYP1A2, CYP1B1, CYP3A4. Первая изоформа (CYP1A2) катализирует присоединение гидроксила в положение 2 углерода в молекуле эстрадиола (E1) и образует 2-ОНЕ1, вторая изоформа (CYP1B1) катализирует присоединение гидроксила в положение 4 и образует 4-гидроксиэстрон (4-ОНЕ1), третья изоформа (CYP3A4) соответственно катализирует присоединение гидроксила в положение 16 с образованием 16 α -ОНЕ1. Было показано, что эстрон и эстрадиол составляют только 10–15% от всего количества циркулирующих свободных эстрогенов, а 85–90% – это преимущественно гидроксипроизводные их метаболиты. Образование гидроксипроизводных эстрогенов облегчает их растворимость и выведение с мочой. В интактных тканях молочной железы преимущественно содержится 2-ОНЕ1, который обладает слабым эстрогенным действием (48% активности эстрадиола), поддерживает нормальное функционирование тканей и не инициирует в них пролиферативные процессы. Проллиферативной активностью, эквивалентной 79% активности эстрадиола, обладает другой метаболит эстрогенов – 4-ОНЕ, но наибольшая митогенность присуща 16 α -ОНЕ1, которая в 8 раз выше таковой эстрадиола, так как этот метаболит обладает более высоким, чем эстрадиол, сродством к ядерным эстрогеновым рецепторам (ER), что обеспечивает длительный (от нескольких часов до нескольких суток) промоторный эффект и стимуляцию эстрогензависимых генов, отвечающих за клеточную пролиферацию [38, 41]. Доказано, что для поддержания нормального гормонального баланса у женщин необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16 α -ОНЕ1, как минимум, в два раза. При понижении данного соотношения в сторону увеличения 16 α -гидроксилирования статистически значимо возрастает риск РМЖ [14, 31, 38, 41].

В двух клинических исследованиях на большой выборке больных (5104 женщины от 35 лет и старше; время наблюдения 9,5 года) с диагнозом РМЖ было показано, что женщины постменопаузального возраста с прогрессирующими опухолями имели статистически значимое снижение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 по сравнению с контрольной группой. Исходя из концепции роли дисбаланса 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 в пусковом механизме развития пролиферативных (опухолевых) процессов в молочной железе, легко объяснить парадоксальный, на первый взгляд, феномен преимущественного возникновения эстрогензависимых опухолей молочной железы у женщин постменопаузального возраста. Дело в том, что, во-первых, в этот период в женском организме на фоне снижения синтеза эстрогенов яичниками происходит усиление образования эстрогенов жировой тканью в ходе реакции ароматизации. Во-вторых, известно, что некоторые гормонзависимые органы, как молочная железа, способны самостоятельно синтезировать недостающие эстрогены. В частности, эстрогены обнаруживаются в опухолевой ткани при РМЖ, при этом их количество в 4–6 раз превышает концентрацию гормонов в сыворотке крови [14, 31]. Наконец, огромную важность имеет тот факт, что в постменопаузе при общем дефиците эстрогенов организм перестраивается на синтез метаболитов эстрадиола, обладающих более выраженной биологической активностью. Одним из таких метаболитов является 16 α -ОНЕ1, способный действовать в очень низких концентрациях. Есть предположение, что 16 α -ОНЕ1 и 4-ОНЕ выполняют не только роль кофакторов промоции, но и способны непосредственно повреждать геном: образовывать стабильные, лишенные пурина, аддукты ДНК, усиливать расщепление ее цепей, формировать разрывы и т.д., что может приводить к пробластомогенным изменениям на уровне клеточного генома и способствовать инициации опухолевого роста [36, 53, 56]. Канцерогенное мутагенное действие 4-гидроксиэстрогена может объясняться также влиянием его токсичных хиноловых метаболитов, индукцией образования свободных супероксидных радикалов, способных повреждать ДНК клеток [41].

Возникновение патологического процесса в молочных железах во многом определяет функциональное состояние рецепторов к половым стероидным гормонам, выполняющих роль ядерных факторов модуляции транскрипции ДНК [14, 56]. В исследованиях, где была использована иммуногистохимическая идентификация белков-рецепторов с использованием моноклональных антител, было показано, что в нормальной ткани молочной железы рецепторы эстрогенов проявляют свою активность обычно не более чем в 1% клеток, в то время как при протоковой гиперплазии – в 85%. Значительное увеличение количества рецепторов в клетках молочной железы при гиперпролиферативных процессах объясняет механизм их развития при нормальном или даже низком уровне свободных эстрогенов в крови [14, 56, 57].

Увеличение количества рецепторов в молочной железе и повышение их чувствительности к эстрадиолу может происходить под влиянием гормона передней доли гипофиза – пролактина, который участвует в процессе маммогенеза, контролирует функциональную активность молочной железы, стимулирует лактацию у родильниц и в синергизме с эстрогенами активизирует физиологическую пролиферацию тканей, способствует активному росту эпителиоцитов, модулирует васкуляризацию и стимулирует обменные процессы в молочной железе [7, 10, 29]. Гиперпролактинемия вне беременности сопровождается набуханием, нагрубанием, болезненностью и отеком в молочных железах, более выраженными во второй фазе менструального цикла. Многие авторы считают, что гиперпролактинемия, особенно в сочетании с гиперэстрогемией, является фактором высокого риска гиперпролиферативных заболеваний молочной железы. Любо-

пытно, что беременность и лактация, при которых наблюдается повышенный уровень пролактина (физиологическая гиперпролактинемия), снижают риск развития мастопатии и рака молочной железы, поэтому вопрос о роли гиперпролактинемии как самостоятельного промотора канцерогенеза в молочной железе является пока открытым. Возможно, что причиной гиперпролактинемии являются как эндогенные, так и экзогенные эстрогены (например в составе КОК), которые активно связываются с аналогичными рецепторами аркуатного ядра гипоталамуса, ингибируют активность тирозингидроксилазы, что приводит к уменьшению продукции эндогенного дофамина (антагонист пролактина), и активируют экспрессию гена, отвечающего в лактофорах гипофиза за секрецию лактоотропного гормона [7, 10, 29].

Вышеуказанные обстоятельства вполне обоснованно сформировали доминирующее представление в маммологии, что присутствие эстрогенов – обязательный фактор развития РМЖ, обеспечивающий этап промоции. Однако новые исследования в области этиопатогенеза РМЖ демонстрируют, что гормон-индуцируемые сигналы – далеко не единственный фактор, опосредующий аномально высокий пролиферативный потенциал клеток молочной железы. Эстрадиол или его метаболиты могут стимулировать экспрессию целого ряда ростовых факторов, как циклинзависимая киназа (CDK), инсулиноподобный фактор роста (IGF), эпидермальный фактор роста (EGF), альфа-трансформирующий фактор роста (TGF- α), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и другие белки, которые становятся ключевыми участниками не только гормонозависимых, но и, что важно учитывать, гормоннезависимых сигнальных каскадов пролиферации и опухолевого неангиогенеза [14, 20, 56, 57]. Примером является значительное увеличение на поверхности опухолевых клеток эпидермальных рецепторов фактора роста II типа (рецепторов HER2), обусловленного несанкционированной амплификацией (активацией) соответствующего кодирующего гена HER2, идентичная которого в биопсийном материале тканей молочной железы свидетельствует о гормоннезависимом характере онкопроцесса и ухудшает его прогноз [31].

Безусловно, промоция является необходимым условием образования опухоли, но окончательный процесс ее формирования становится возможным лишь после осуществления еще одной, третьей, стадии канцерогенеза – **уклонения трансформированных клеток от дальнейшей дифференцировки**, которое обычно вызывается несанкционированной активностью генов некоторых клеточных микроРНК (мРНК). Трансляция мРНК определенных генов приводит к биосинтезу «чувствительных» к соответствующему лиганду белков. Последние изменяют клеточные функции и дифференцировку, вследствие чего созревание и специализация трансформированных клеток приостанавливается [31, 36]. Судьба клетки на стадии промоции может быть различной, она может: подвергнуться обратному развитию и элиминации в результате устранения действия промотора; длительно сохраняться в месте зарождения в виде опухоли in situ или перейти в стадию прогрессии, когда сформировавшийся опухолевый клон (стволовая линия) синтезирует собственные ростовые цитокины, наращивает темп клеточного деления, блокирует апоптоз, уклоняется от иммунного надзора организма и организует собственную сосудистую сеть (опухолевый ангиогенез) [31, 36].

Биологический смысл четвертой, заключительной стадии канцерогенеза – **опухолевой прогрессии** – заключается в окончательном преодолении препятствий на пути опухолевой экспансии. На этой стадии проявляются все клинические признаки опухолевой болезни: увеличение размера опухоли, инвазивный рост, метастазирование, системные проявления заболевания [31, 36].

Осмысливание биологической эволюции канцерогенеза в молочной железе позволяет с практических клинико-морфологических позиций в его развитии выделить последовательные стадии, доступные для диагностики, профилактики и терапии: 1) гиперплазия ткани (мастопатия); 2) дисплазия; 3) рак in situ; 4) инвазивный рак [31, 36, 48, 61, 63]. Указанная стратификация канцерогенеза, отправной точкой которой является мастопатия – дисплазия, четко указывает на временной промежуток, наиболее благоприятный для осуществления медицинских мероприятий по предупреждению РМЖ и его фатальных последствий.

По определению ВОЗ (1984), мастопатия – это фибро-кистозная болезнь с широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов. Проллиферативные изменения подразумевают гиперплазию и пролиферацию долек, протоков и соединительной ткани, регрессивные изменения – атрофию, фиброз и образование кист. В литературе можно встретить разную терминологию, дающую определение этой патологии – дисгормональная доброкачественная гиперплазия молочных желез, доброкачественная дисплазия молочной железы, фибро-кистозная мастопатия (ФКМ), кистозный фиброаденоматоз и др. [17, 26, 31, 33]. С позиций современной маммологии мастопатия – это объединенное название большой группы дисгормональных доброкачественных заболеваний молочных желез (около 40 нозологий), характеризующихся гиперплазией ее ткани, но значительно отличающихся по анатомическим признакам, клиническому проявлению, рентгенологической картине и риску малигнизации [31, 49].

Унифицированная классификация патологии молочной железы, включая и ФКМ, представлена в разделах N60–N64 Международной статистической классификации болезней (МКБ-10), что позволяет провести сравнение распространенности этой патологии в разных регионах мира. В монографии В.И. Тарутинова «Молочная железа: рак и предраковые заболевания» [31] достаточно полно представлены и другие классификации ФКМ, основанные на клинико-рентгенологических, ультразвуковых, гистоморфологических признаках данной патологии. Поэтому, не останавливаясь на этом вопросе, все же необходимо подчеркнуть, что в клинической практике целесообразно разделять все дисгормональные гиперплазии молочной железы на узловые и диффузные формы, каждая из которых определяет свои особенности диагностической и терапевтической тактики на первичном, вторичном (специализированном) и третичном (высокоспециализированном) уровне оказания медицинской помощи [25, 28, 31].

О роли в генезе РМЖ доброкачественной гормонозависимой гиперплазии молочной железы (ФКМ), которую диагностируют у 29,4–50% женщин различных возрастных групп, споры в научном мире идут до сих пор. С патоморфологических позиций к предраку молочной железы сегодня относят протоковую и дольковую атипичную гиперплазию эпителия и карциному in situ (риск прогрессии составляет 31,4%), которые при узловой мастопатии встречаются в 10–15 раз чаще, чем при диффузной мастопатии (риск малигнизации 0,86–2,34%). Поэтому все очаговые формы мастопатии с явлениями пролиферации эпителия молочных желез обычно служат показанием к оперативному лечению (секторальной резекции патологически измененного участка молочной железы) как важному элементу вторичной профилактики РМЖ. В то же время стратегия профилактики РМЖ у женщин с диффузной формой мастопатии далеко не однозначна, так как окончательно не решено – относить ее к предраковым или фоновым заболеваниям молочной железы [25, 31].

Дает ли более низкий риск развития РМЖ на фоне диффузной мастопатии нам право предлагать данным пациент-

кам только диагностическую стратегию с целью выявления преимущественно истинных опухолей молочной железы? Не потому ли при отсутствии должной оценки симптоматики со стороны самой пациентки (боль, нагрубание и уплотнение в молочных железах, выделения из сосков) начальные проявления РМЖ, которые нередко принимают за симптомы мастопатии, часто остаются вне зоны внимания и своевременных действий со стороны медицинской службы, а по данным гистологических исследований операционного материала, РМЖ сочетается с различными формами мастопатии до 50% случаев [31].

Большое количество публикаций в последние годы, посвященных эпидемиологии, результатам ультрамикроскопического, молекулярно-генетического и иммуногистохимического изучения биопсийных материалов, полученных у женщин с мастопатией и РМЖ [3, 15, 17, 31], убедительно свидетельствуют о единстве не только факторов риска, но и этиопатогенетических механизмов развития обеих нозологических форм, которые различаются только количественным набором поломов генетического аппарата клеток молочной железы, определяющим разнообразие фенотипических характеристик одного и того же процесса канцерогенеза, и временными рамками проявления клинических его форм. Такой углубленный подход требует разработки новой философии профилактики РМЖ, опирающейся на современные знания об этиопатогенезе канцерогенеза и этапности развития опухолевого процесса.

Своевременным и существенным шагом в этом направлении стал унифицированный клинический протокол «Рак молочной железы» (Приказ МЗ Украины № 396 от 30.06.2015 г.), в котором мастопатия организационно отнесена к предраковой патологии, подлежащей выявлению в программах маммологического скрининга (физикального, ультразвукового и рентгенологического с гистологической верификацией характера процесса при подозрении на РМЖ), а женщины с любой формой мастопатии подлежат обязательному лечению и профилактическому оздоровлению [28]. Несомненно, что успех этих мероприятий будет определять и снижение заболеваемости РМЖ.

Принято считать, что в онкологии снижение показателя смертности сопряжено с реализацией трех основных направлений врачебной деятельности: 1) первичной онкопрофилактики; 2) скрининга и ранней диагностики опухоли (вторичная онкопрофилактика); 3) адекватной терапии выявленной онкопатологии (третичная онкопрофилактика). Термин «первичная профилактика РМЖ» обычно ассоциируется с комплексом мероприятий, направленных на предупреждение возникновения злокачественного процесса в молочной железе и устранение его непосредственной этиологической причины, то есть их вектор должен проходить через этапы инициации и промоции процесса канцерогенеза [1, 31]. Очевидно, что глобальное решение проблемы РМЖ должно быть связано успехам именно в этом направлении, но, к сожалению, общепринятая специфическая первичная профилактика РМЖ на сегодняшний день не определена.

В действующих нормативных отраслевых документах рекомендации по первичной профилактике РМЖ имеют в основном общеоздоровительный характер [25, 28]. Большинство из них относятся к социальной сфере и компетенции государства (чистая экология, уменьшение влияния всевозможных канцерогенов на женский организм, здоровое питание, активный образ жизни, приоритеты семейных отношений и гигиена сексуального поведения) или ориентированы на самосознание женщины (роды до 30 лет, рождение 2–3 детей и грудное вскармливание не менее 6 мес, воздержание от абортов, отказ от алкоголя и курения, ограничение

в использовании гормональных препаратов, стимулирующих физпроцедур, чрезмерной инсоляции и т.п.). Подобные рекомендации нередко трудно осуществить на практике и контролировать в традиционной системе здравоохранения.

Поэтому существующая доктрина профилактики РМЖ в основном опирается на выявление предраковых и начальных стадий РМЖ (вторичная онкопрофилактика). В большинстве развитых стран существуют современные маммологические скрининг-программы, основными составляющими которых являются: 1) общая методологическая платформа диагностики предраковых заболеваний молочной железы и РМЖ; 2) ее комплексный характер (физикальные, ультразвуковые, рентгенологические, цитологические, морфологические, генетические и другие виды диагностики); 3) междисциплинарный подход с участием различного профиля специалистов (онколога, маммолога, акушера-гинеколога, семейного врача, рентгенолога, сонолога, морфолога и др.) [1, 11, 21, 28, 31]. Как показала практика, подобный рациональный подход к вторичной профилактике РМЖ хотя и не влияет существенно на первичную заболеваемость РМЖ, но позволяет сократить уровень смертности от рака груди на 20%, увеличить пятилетнюю выживаемость пролеченных больных с I–II стадией РМЖ до 90% [31].

Научный поиск эффективных подходов к профилактике РМЖ и ее персонализации продолжается. Расшировка генетических и молекулярных механизмов канцерогенеза дала возможность, к примеру, уже сегодня реализовать на практике одно из новых направлений профилактики РМЖ – выявление носителей наследственной мутации генов BRCA1/BRCA2, которые более чем в 90% случаев заболевают семейной формой РМЖ, не достигнув 70-летнего возраста. Профилактическая добровольная двусторонняя мастэктомия у большинства BRCA-позитивных женщин позволяет избежать этой трагедии [14, 31].

В последние годы постепенно меняется подход к медикаментозной терапии предраковых заболеваний и РМЖ, что обусловлено появлением нового уникального и перспективного ее направления, получившего название «таргетная терапия» или «терапия цели» (от англ. target – цель, мишень). Таргетная терапия – передовая технология лечения раковых опухолей, основанная на принципах целевого воздействия на фундаментальные молекулярные механизмы, лежащие в основе того или иного заболевания [18, 23, 39, 40, 41, 47]. Целями для воздействия таргетных препаратов являются: рецепторы к гормональным и эпидермальным факторам роста, факторам роста сосудов (рецепторы ангиогенеза); белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул; апоптоз-контролирующие молекулы, то есть разнообразные регуляторные молекулы, участвующие в процессах канцерогенеза и определяющие способность опухоли к прогрессии. Таргетная терапия основана на разработке и селекции препаратов, непосредственно влияющих на специфическую молекулу, которая связана с ростом опухолевых клеток и прогрессированием злокачественного роста. В лечении РМЖ используют несколько основных классов таргетных препаратов, которые обеспечивают контроль клеточного цикла: 1) воздействующих на клеточные рецепторы эстрогена; 2) ингибирующие ароматазу; 3) блокирующие рецептор человеческого эпидермального фактора роста-2 (HER-2) и PARP-белки, и др. [36, 47].

Самым первым классом препаратов, разработанных в молекулярной таргетной терапии, были препараты, блокирующие рецепторы эстрогена, гиперэкспрессия которых наблюдается в опухолях молочной железы. Как известно, присоединение естественного гормона эстрогена к ER влечет активацию специфических генов, которые стимулируют рост и размножение опухолевой клетки на этапе прогрессии канцерогенеза.

Исследования показали, что воздействие на клетки, имеющие ER (позитивные опухоли), путем блокирования этих рецепторов является эффективным методом лечения РМЖ. К препаратам, которые способны блокировать ER, способствовать их разрушению и препятствовать присоединению к ним эстрогена (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов), относятся тамоксифен, ралоксифен и торемифен [42]. Первые клинические испытания антиэстрогенов (тамоксифен, ралоксифен) у женщин высокого риска свидетельствуют о достаточно высокой их эффективности (снижение заболеваемости РМЖ на 40–50%), однако использование этих средств для рутинной практики с целью профилактики РМЖ пока остается под вопросом ввиду присутствия этой группе препаратов побочных токсических и клинических эффектов (наличие приливов, обострение тромбозов, угроза тромбоэмболии, саркома матки) [31].

Таргетная терапия, арсенал лекарственных средств которой сегодня значительно расширился, находит все более широкое применение в комплексном радикальном лечении рака груди (адьювантный режим), в лечении метастатической болезни (лечебный режим) и для предупреждения развития рецидивов (профилактический режим) [36, 39, 40, 47].

Насколько таргетные препараты могут быть приемлемы, доступны и эффективны для терапии у женщин с такими предраковыми заболеваниями, как мастопатия? Какие из них будут наиболее адекватными и безопасными при длительном их использовании в режиме профилактики РМЖ у женщин группы риска? Ответы на эти вопросы могут быть получены уже в ближайшее время.

Как известно, лечебная тактика при узловой и диффузной мастопатии различна [5, 9, 16, 25, 31, 33, 34]. При узловой форме мастопатии лечение начинают с секторальной резекции молочной железы и гистологического исследования удаленного биоматериала, но нужно понимать, что операция не устраняет причину заболевания и прооперированные женщины с неподтвержденным РМЖ нуждаются в дальнейшем в такой же консервативной терапии и профилактике, как и при диффузной мастопатии.

Все диффузные формы мастопатии подлежат консервативному лечению, но нет однозначного его алгоритма. Обычно целесообразность применения того или иного препарата определяет лечащий врач исходя из своего клинического опыта. На практике можно столкнуться как со случаями, когда назначают какой-либо один препарат с недостаточной доказательной базой, так и с полипрагмазией, когда одновременно пациентке назначают большое количество препаратов [5, 31]. В клиническом протоколе «Профилактика и диагностика дисгормональных заболеваний молочной железы» (Приказ МЗ Украины № 676) есть перечень рекомендованных препаратов для профилактики опухолей молочной железы, и он достаточно большой: антистрессовые препараты; Кваттрекс, витамины В1, В2, С, Е, А, фолиевая кислота, поливитамины; антиоксиданты; иммунокорректоры и адаптогены (тимиалон, энзимы); препараты, которые улучшают функцию пищеварительного тракта (аллохол, хофитол), агонисты допаминовых рецепторов (бромкриптин, каберголин); аналоги ГнРГ (бусерелин, трипторелин, гозерелин); гестагены [25]. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня для лечения мастопатии средств можно отнести невысокую эффективность и нацеленность только на облегчение симптоматики, а не на онкопротекцию.

С позиций онкологической фармакологии только две группы из регламентированных клиническим протоколом препаратов – аналоги ГнРГ и гестагены обладают действительно противоопухолевой защитой, поскольку первые блокируют гонадотропную функцию гипофиза и синтез эстрадиола в яичниках, являющегося промотором канцерогенеза,

а вторые, взаимодействуя с рецепторами прогестерона, активируют ядерные прогестеронзависимые гены, которые отвечают за процесс дифференцировки клеток, и, таким образом, снижают их митотическую активность [31].

Прогестерон и его некоторые близкие аналоги можно отнести к средствам, которые отвечают принципам таргетной терапии. Доказано, что прогестерон может конкурентно связываться с рецепторами эстрогенов и снижать их экспрессию, а также уменьшает локальный уровень активных эстрогенов посредством стимуляции продукции ферментов 17β-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, окисляющих эстрадиол в менее активный эстрон. Таким образом, прогестерон способен блокировать эстрогензависимый сигнальный путь пролиферации, то есть непосредственно воздействовать на молекулярные механизмы канцерогенеза на этапе промотора и уклонения трансформированных клеток молочной железы от дифференцировки [31, 45].

Действительно, как показывает практика, агонисты ГнРГ и прогестины являются наиболее эффективными гормональными средствами в эпизодическом консервативном лечении мастопатии [25, 31], но рассматривать их как средство профилактики РМЖ у этого контингента пациенток можно лишь условно ввиду инструктивного ограничения безопасной продолжительности их использования и ряда существенных побочных эффектов (для агонистов ГнРГ – медикаментозный климакс и остеопороз, для препаратов прогестерона – аномальные маточные кровотечения, головная боль, тошнота, снижение сексуального влечения и др.). Агонисты ГнРГ и препараты прогестерона оказывают терапевтический эффект преимущественно при мастопатии, возникшей на почве гиперэстрогении и недостаточности лютеиновой фазы, которые чаще наблюдаются при сочетанной патологии репродуктивных органов – миоме матки, эндометриозе, гиперплазии эндометрия [26, 27]. Для снижения побочных системных эффектов прогестерона и достижения высокой концентрации прогестерона преимущественно в тканях молочной железы рекомендуют его местное использование в виде геля, наносимого на молочные железы [31]. Следует отметить, что целесообразность использования агонистов ГнРГ и препаратов прогестерона с целью профилактики канцерогенеза в молочных железах при мастопатии, обусловленной другими, не гормонозависимыми факторами, не находит пока своего подтверждения.

Остаются неясными вопросы, касающиеся продолжительности гормональной или иной терапии при мастопатии, которая может быть эффективной в плане профилактики РМЖ. Некоторые онкомамологи считают, что для того чтобы добиться реальных успехов по снижению заболеваемости РМЖ, необходимо пожизненное проведение у пациенток с мастопатией профилактических мероприятий с использованием лекарственных средств, содержащих антиканцерогенные вещества. Такой подход направлен как на патогенетическое лечение мастопатии, так и на первичную профилактику РМЖ [31].

В этой связи использование фитонутриентов в профилактике онкозаболеваний у пациенток группы риска находит все больше приверженцев в научной и клинической среде, а обсуждение этой проблемы в области маммологии является предметом дискуссий на страницах самых серьезных отечественных и зарубежных изданий [23, 24, 26, 30, 32, 40, 43, 47, 50]. К настоящему времени известна довольно большая группа фитосоединений, способных блокировать развитие гипер- и неопластических процессов в различных тканях, высокая эффективность которых доказана в экспериментальных и клинических исследованиях [23, 36]. Показано, что такие вещества, будучи нетоксичными, а следовательно, безопасными для здоровых органов и тканей, обладают множественной противоопухолевой активностью, то есть

воздействуют одновременно на несколько ключевых звеньев процесса канцерогенеза. Это очень важное качество, так как при злокачественных новообразованиях, как правило, не бывает единственного повреждения в сигнальной системе, что указывает на целесообразность использования «мультиадресного» подхода, обеспечивающего возможность одновременного блокирования всех или нескольких сигнальных каскадов, опосредующих клеточную пролиферацию [36]. Отдельные составы и фитокомпозиции имеют доказанную способность блокировать сигнальные каскады пролиферации на уровне мембран, цитоплазмы и ядра клеток-мишеней, избирательно ингибировать рост опухолевых клеток, как на белковом, так и на транскрипционном уровнях, потенцировать их апоптоз [14, 23].

Надо отметить, что противопоставление традиционных стандартов противоопухолевой фармакологии лечению растениями является достаточно искусственными, так как ряд эффективных фармакологических средств для онкологии (винбластин и винкристин, колхицин и колхамин, таксаны и др.) были получены из лекарственных растений [8, 30, 36]. В практической медицине убедительно зарекомендовали себя прописи ряда фитосредств, используемых при доброкачественных гиперплазиях молочной железы (Индол-3-Карбинол, Тазалок, Эпигалин® и др.). Особенно перспективным представляется сочетание использования некоторых фитонутриентов, так как в этом случае отдельные составляющие их антипролиферативной активности взаимодополняют и усиливают друг друга [14, 23]. Наиболее удачной в этом плане является фитокомпозиция Эпигалин® Брест (производитель: ВНИ-Biohealth int. GmbH, Германия), в состав которой входят природный агонист дофамина – экстракт прутняка обычного (100 мг) и два наиболее известных таргетных фитоонкопротектора: 3,3-дииндоллилметан (200 мг) и эпигалокатехин-3-галлат (45 мг). Эпигалин® Брест рекомендуется женщинам с фиброзно-кистозной мастопатией, циклической мастопатией, а также с целью предупреждения развития гиперпластических и неопластических процессов в молочных железах у пациенток группы риска.

Антипролиферативные свойства отдельных компонентов Эпигалин® Бреста хорошо изучены и имеют солидную доказательную базу. 3,3-дииндоллилметан (DIM) – это димерная форма (основной метаболит) индол-3-карбинола (I-3-C), которая обладает выраженными антипролиферативными свойствами. I-3-C относится к веществам растительного происхождения, в частности, содержится в большом количестве в овощах семейства крестоцветных: различных сортах капусты, брокколи и других. DIM имеет весь спектр физиологических особенностей I-3-C, но характеризуется большей биодоступностью и стабильностью [12, 13, 14, 37, 47]. Применение I-3-C как противоопухолевого средства в отношении РМЖ было начато в 1995 году. Антиканцерогенные эффекты I-3-C и DIM связывают с присущим им фармакологическим свойством блокировать как эстрогензависимые, так и эстрогеннезависимые механизмы, которые инициируют патологический клеточный рост в тканях молочных желез. Полученные в последнее время в этом отношении экспериментальные, морфологические и клинические доказательства [12, 14, 37, 39, 40, 47, 64, 66] свидетельствуют, что I-3-C и DIM:

- обладают свойствами сильного антиоксиданта и метаболитатора (кофакторы в реакциях микросомального окисления) канцерогенов внешней среды и эндоканцерогенов;
- селективно ингибируют опухолевые стволовые клетки, что выражается в замедлении и даже полном прекращении избыточной их пролиферации;
- являются антагонистом α -эстрогеновых рецепторов, препятствуют фиксации эстрогенов на своих рецепторах и, таким образом, путем сложных «перекрестных

AhR-EP-cross-talk-взаимодействий» блокируют передачу сигнала от эстрогеновых рецепторов к эстрогензависимым генам;

- блокируют экспрессию генов, ответственных за синтез ключевых рецепторных белков, опосредующих пролиферацию эстрогенчувствительных клеток;
- обеспечивают баланс 2-OHE1 и 16 α -OHE1 путем избирательной индукции синтеза изоформы цитохрома P450 (CYP450) – CYP1A1. Данная изоформа гидроксилирует эстриол в положении 2 с образованием метаболита 2-OHE1, который не обладает пролиферативной и митогенной активностью, является антагонистом рецептора эстрогена и блокирует его активацию, как эстрадиолом, так и его проканцерогенным метаболитом 16 α -OHE1.
- блокируют рецепторы факторов роста и таким образом нейтрализуют их действие на сигнальную трансдукцию в клетках молочной железы; препятствуют фосфорилированию цитоплазматических белков (тирозинных остатков киназ) – участников каскадной передачи пролиферативного сигнала, индуцируемой эпидермальным фактором роста (EGF), фибробластическим фактором роста (FGF), инсулиноподобным фактором роста (IGF-I);
- ингибируют факторы транскрипции, в частности NF- κ B (активатор транскрипции), который является основным фактором активации транскрипции множества генов, вовлеченных в пролиферацию и воспаление и, таким образом, прерывает патологический клеточный цикл;
- ингибируют экспрессию трансмембранного гликопротеина MUC1 (один из специфических маркеров РМЖ) как в эстрогензависимых, так и эстрогеннезависимых клетках на белковом и транскрипционном уровне;
- ингибируют циклинзависимую киназу – CDK25A, которая отвечает за быстрое деление клеток при раковых заболеваниях молочной железы;
- восстанавливают экспрессию генов-супрессоров p21, p53 и др., которые контролируют клеточный цикл и являются ингибиторами циклинзависимой киназы (CDK) – основного стимулятора опухолевого клеточного цикла;
- индуцируют процессы гибели дефектных клеток молочных желез путем модуляции экспрессии генов и белков Вах (инициаторы апоптоза), транслокации цитозольного Вах в митохондрию с выходом цитохрома, который активирует каспазы-3 и каспазы-9 (ключевые ферменты в последовательности апоптотических процессов), а также путем блокады экспрессии ингибиторов апоптоза Bcl-2, Bcl-XL;
- ингибируют активность циклооксигеназы-2 (COX-2), которая активируется в ответ на провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкина-1 (IL-1). Активность COX-2 связана с синтезом простагландинов PGE2, участвующих в транскрипции факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) – основного компонента опухолевого неоваскулогенеза.
- регулируют экспрессию генов BRCA1 и BRCA2, а также кодируемых ими белков, которые выполняют функцию опухолевых супрессоров в клетках молочной железы. К основным функциям генов BRCA1/BRCA2 относятся: участие в репарации повреждений ДНК и поддержке целостности и стабильности генома в целом; регуляция транскрипции генов и экспрессии ключевых клеточных регуляторных белков (BRCA2, p300, p53, p21, MDM-2, Вах, Bcl-2), ответственных за деление и апоптоз клеток (взаимодействие с различными факторами транскрипции и ремоделирующими белка-

ми хроматина); защита от оксидативного стресса посредством множественной активации экспрессии генов, ответственных за цитопротекторный антиоксидантный ответ, в числе которых – гены, кодирующие ферменты глутатион-S-трансферазу и оксидоредуктазу, а также другие антиоксидантные гены; участие в процессах созревания и дифференцировки стволовых клеток молочной железы; регуляция ER α -транскрипционной активности посредством прямого взаимодействия эстрогенового рецептора с белком BRCA1.

В настоящее время накоплено довольно большое количество данных, подтверждающих факт регуляции ER α -транскрипционной активности посредством прямого взаимодействия ER с белком BRCA1 [13, 14]. Считается, что в норме белок BRCA1, напрямую взаимодействуя с комплексом эстроген–эстрогеновый рецептор, сдерживает его транскрипционную активность, в результате чего имеет место умеренная экспрессия стимулирующих клеточную пролиферацию эстрогензависимых генов. Известно, что функциональную основу ER составляют два трансактивационных домена (активных центров) – AF-1 и AF-2, опосредующих активацию (ингибирование) транскрипции эстроген-индуцибельных генов. Активность домена AF-1, расположенного в N-концевой ДНК-связывающей области молекулы рецептора, является конститутивной и не зависит от взаимодействия с эстрогенами. В отличие от него, активация домена AF-2, расположенного в C-концевой области (области взаимодействия гормона с рецептором), имеет гормонзависимый характер. Экспериментально установлено, что белок BRCA1 ингибирует активность домена AF-2 в ER α в эстрогензависимых и эстрогеннезависимых опухолевых клетках молочной железы. В то же время мутантная форма белка BRCA1, экспрессирующаяся у носителей мутантного гена, проявляла резко сниженное родство к эстрогеновому рецептору, вследствие чего белок BRCA1 был уже не способен в должной мере осуществлять свои супрессивные функции. По существу, это означает, что белок BRCA1 контролирует лиганднезависимую репрессию ER α . Более того, получены данные, что ингибирование экспрессии гена BRCA1 в клетках молочной железы приводит к активации ER α и в отсутствие эстрадиола или же активация ER отмечалась при существенно более низких концентрациях гормона, что обычно встречается в постменопаузальный период [14, 31]. Это означает, что на фоне мутации гена BRCA1 может происходить гиперактивация ER, вследствие чего индуцируется транскрипция генов и генерируются длительные пролиферативные сигналы, вызывающие неконтролируемое клеточное деление в молочной железе. Было установлено, что под действием I-3-C происходит выраженное усиление экспрессии мутантной аллели гена BRCA1, способствующее повышению уровня белка BRCA1. Тем самым нивелируется онкогенный эффект мутантной BRCA1-аллели, и, как следствие, восстанавливаются процессы ДНК-репарации и дифференцировки стволовых клеток. Очевидно, что факт обнаружения стимуляции экспрессии гена/белка BRCA1 со стороны I-3-C имеет практическое значение с точки зрения перспективы использования Эпигалин® Бреста в профилактике наследственного рака молочной железы, учитывая тот факт, что традиционная медицина не располагает эффективными щадящими методами, предупреждающими появление семейного РМЖ. Было показано, что онкопротекторная активность I-3-C и DIM выше и безопаснее, чем у тамоксифена, так как I-3-C на 90% снижал рост рецептор-позитивных эстрогеновых раковых клеток молочной железы, в то время как Тамоксифен приводил к их редукции лишь на 60% [43]. Важным отличием между ними является тот факт, что в ER-негативных опухолях I-3-C прекращает синтез ДНК вновь образованных клеток, в то

время как тамоксифен аналогичным эффектом не обладает.

Эпигаллокатехин-3-галлат (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) является представителем чайных катехинов (полифенолы зеленого чая) с присущими им выраженными антиоксидантными и онкопротекторными свойствами. На сегодняшний день идентифицировано большое число молекулярных мишеней, ингибируемых EGCG и опосредующих практически все звенья патогенеза гиперпластических процессов и злокачественного роста в молочной железе [14, 50, 55]. Доказано, что EGCG обладает избирательной способностью:

- тормозить повреждение молекул ДНК свободными радикалами, избыточно образующимися в процессе воспаления, воздействия экзогенных канцерогенных факторов и при старении организма, путем захвата супероксидных радикалов кислорода в липидном биослое мембран клеток (антиоксидантные свойства). Как антиоксидант EGCG в 100 раз более эффективен, чем витамин С, и в 25 раз более эффективен, чем витамин Е (α -токоферол);
- снижать промоторный эффект эстрогенов на процессы пролиферации путем изменения экспрессии целевых генов эстрогена (воздействие на мРНК) и уменьшения (на 56%) выработки фермента ароматазы (CYP19), способствующей локальному превращению андрогенов в эстрогены;
- блокировать негормоназависимые сигнальные пути инициации пролиферации путем ингибирования рецепторов фактора роста эпителия (EGFR), рецепторов G-белков (GPCR), рецепторов тирозинкиназы (RTK) и рецепторов цитокинов (интерфероны, TNF- α – фактор некроза опухолей, EPC), находящихся в мембранных доменах, а также блокировать экспрессию трансмембранных белковых переносчиков сигналов – интегринов (β 1, β 2, α 5 β 3, α 2 β 1, CD11b) и активность других участников клеточной пролиферации и регуляции роста опухолей (циклооксигеназы-2 и простагландинов);
- тормозить гиперпролиферацию клеток молочной железы разными путями влияния на клеточный цикл: а) ингибирования циклинзависимых киназ (англ. cyclin-dependent kinases, CDK) с антиапоптотическими свойствами, в частности Cdk4 и Cdk6 (вовлечены в регуляцию ранней G1-фазы), а также Cdk2 (регулируют S-фазу клеточного цикла), повышенная экспрессия которых является важным условием активной репликации ДНК и синтеза необходимых генов в быстро делящихся опухолевых клетках и уклонения их от апоптоза; б) усиления экспрессии CDK-ингибиторов (таких, как p21, p27, p16, p15), контролирующих клеточный цикл и тормозящих гиперпролиферацию, и, таким образом, вызывать остановку G1-фазы в клетках РМЖ; в) ингибирования экспрессии MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы) – одного из белков сигнальной системы трансдукции в клетке, стимулирующего активацию транскрипционного фактора NF- κ B (ядерный фактор каппа-В). Считается, что ингибция активации NF- κ B приводит к остановке клеточного деления, к подавлению туморогенеза и прогрессии опухолей;
- ускорять процесс дифференцировки клеток и стимулировать апоптоз трансформированных клеток молочной железы путем: а) усиления действия фактора апоптоза – цитокина TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand), принадлежащего к суперсемейству белков TNF (фактор дифференциации) и продуцируемого иммунными клетками (Т- и НК-лимфоцитами), посредством связывания с трансмембранными рецепторами клеточной смерти DR4 (TRAIL-R1) или DR5 (TRAIL-R2), находящимися на плазматической мембране мутиро-

ванных клеток, в результате чего запускается каскад химических процессов, приводящий к апоптозу (отрицательное регуляторное воздействие на белки Bcl-2α и Dcl-XL); б) угнетения активности ДНК-метилтрансфераз (DNMT) и, таким образом, препятствования аномальному метилированию ДНК трансформированных клеток, что способствует реактивации «молчащих» гиперметилированных опухоль-супрессорных генов, которые отвечают за процессы репарации ДНК и апоптоз в тканях молочной железы;

- подавлять патологический рост новых сосудов (неоангиогенеза) в новообразованиях молочной железы путем супрессии выработки сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и блокады его взаимодействия с соответствующим рецептором (VEGFR), что приводит к апоптозу эндотелиальных клеток внутри опухолей, нарушению метаболизма трансформированных клеток и снижению темпа пролиферации;
- ингибировать активность урокиназы (гидролазы) и некоторых представителей металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9), которые активно экспрессируются в опухолевых клетках и вовлечены в деградацию клеточного матрикса, разрушение базальной мембраны и облегчение клеточной инвазии.

Таким образом, с позиции молекулярно-генетической теории канцерогенеза DIM (метаболит I-3-C) и EGCG обладают уникальной способностью восстанавливать общую стабильность генома благодаря воздействию на функциональную активность генов, подавляющих опухолевую прогрессию, на процессы дифференцировки делящихся клеток и активацию апоптоза путем изменения экспрессии белков, регулирующих клеточный цикл. Как было показано, уровень избирательной активности в отношении гиперпластических процессов, вне зависимости от стимулов, у DIM и EGCG чрезвычайно широк, они дополняют друг друга и проявляют синергичный антипролиферативный и онкопротекторный эффект [12, 13, 14, 37, 39, 40, 43, 47, 50, 55, 64, 66].

Антипролиферативный эффект препарата Эпигалин® Брест при мастопатии обусловлен также наличием в его составе экстракта плодов прутняка обыкновенного (*Vitex agnus castus*), который содержит бициклические дитерпены, способные воздействовать на допаминовые D2-рецепторы гипоталамуса и ингибировать высвобождение пролактина [8, 44, 52, 54, 65].

Пролактин вырабатывается ацидофильными клетками передней доли гипофиза (лактотрофами) и находится под тоническим ингибиторным контролем гормона гипоталамуса – пролактостатина (пролактин-ингибирующего фактора), который, по-видимому, идентичен дофамину. Снижение активности дофаминэргических систем гипоталамуса и их ингибирующего влияния на лактотрофы аденогипофиза может приводить к избыточной продукции пролактина и увеличению его уровня в крови (гиперпролактинемии). Доказано, что продукцию и секрецию пролактина могут также стимулировать эстрогены, тироллиберин, гонадолиберин, серотонин, окситоцин, эндогенные опиоиды [7, 10, 34, 45]. Акцент на роли пролактина в этиопатогенезе мастопатии обусловлен физиологической ролью этого гормона в процессах жизнедеятельности ткани молочной железы в течение всей жизни женщины (участие в процессе маммогенеза, контроль функциональной активности молочной железы на протяжении менструального цикла, физиологическая пролиферация и дифференцировка тканей при подготовке к лактации, стимуляция лактации и др.). Несмотря на то что у большинства пациенток с мастопатией содержание пролактина находится в пределах референтных значений или на верхней границе нормы (латентная гиперпро-

лактинемия), пролактин считают одним из промоторов гиперплазии молочной железы, так как он оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы, усиливает образование соединительной ткани и вызывает расширение молочных протоков [29, 31], что провоцирует неприятные ощущения при мастопатии – нагрубание и болезненность груди. Митогенный эффект пролактина может быть также обусловлен свойством пролактина стимулировать синтез рецепторов эстрогенов в молочной железе и ингибировать продукцию прогестерона и, таким образом, потенцировать пролиферативный эффект эстрогенов. Гиперпролактинемия встречается в 5–7% случаев среди женщин репродуктивного возраста, в постменопаузе – до 10%, у 7–58% больных РМЖ и каждая вторая пациентка с гиперпролактинемией (52%) сталкивается с проблемой фиброзно-кистозной мастопатии [31].

Дофаминэргическая активность экстракта прутняка обыкновенного, доказанная в ходе многочисленных экспериментов на животных и в клинических исследованиях, способствует снижению продукции пролактина гипофизом и устранению гиперпролактинемии (спонтанной и индуцированной). Результатом этого действия является восстановление баланса естественных процессов клеточной пролиферации и апоптоза в молочной железе, уменьшение образования соединительнотканного компонента, сужение молочных протоков, а также опосредовано через позитивное влияние на функцию желтого тела и устранение дисбаланса между основными яичниковыми гормонами – эстрадиолом и прогестероном. Фитоэкстракт прутняка в значительной степени уменьшает кровенаполнение и отек молочных желез, способствует снижению болевого синдрома, обратному развитию изменений тканей молочных желез [44, 52, 65]. Антипролиферативный эффект экстракта из прутняка обыкновенного может быть связан и с антиэстрогенной его активностью. В последнее время появились доказательства возможности препаратов на основе *Agnus castus* конкурентно связываться с рецепторами эстрогенов и таким образом блокировать эстрогензависимый сигнальный путь клеточной пролиферации [44, 52], а также стимулировать экспрессию прогестероновых рецепторов и активацию генов, отвечающих за дифференцировку клеток и их апоптоз [44, 52, 65].

Как уже отмечалось, однозначного алгоритма лечения мастопатии нет, поэтому каждый случай требует взвешенного индивидуального подхода. Нет никаких сомнений, что выбор консервативной стратегии терапии мастопатии должен осуществляться только после исключения риска наличия злокачественного образования и доброкачественных узловых форм мастопатии в процессе комплексного маммологического скрининга. В этом процессе коммутирования между регламентированными этапами диагностики исключительная роль отводится врачам первого контакта, в качестве которых часто выступают семейные врачи и врачи акушеры-гинекологи [28, 31]. Учитывая широкое распространение различных вариантов мастопатии в женской популяции (до 63%), на них, прежде всего, лежит ответственность клинической оценки: является ли процесс диффузным (диффузная мастопатия) или узловым (узловая мастопатия). Дифференцировать данные процессы, в частности от преинвазивного РМЖ, клинически иногда бывает крайне трудно, поэтому необходимость четкого выполнения алгоритма диагностики и маршрута пациентки в соответствии с унифицированным клиническим протоколом «Рак молочной железы» [28] очевидна. Морфологическое исследование перед назначением медикаментозного лечения диффузной формы мастопатии желательно по тем же причинам.

При выборе вида или комбинации лекарственных средств, как гормональных, так и негормональных, для терапии диффузной мастопатии и доминирующего клинического симптома заболевания у конкретной пациентки обычно руководствуются рекомендациями клинического протокола «Профилактика и диагностика дисгормональных заболеваний молочной железы» [25]. Однако надо четко понимать, что мастопатия с позиций современного учения об этиопатогенезе гиперпролиферативных процессов, которые возникают на этапе промоции канцерогенеза, относится к предраковым заболеваниям молочной железы. Указанное обстоятельство диктует целесообразность включения в первую линию терапии диффузной формы мастопатии лекарственных средств, обладающих онкопротекторной активностью.

Доказанная способность активных компонентов фитохимического онкопротектора Эпигалин® Брест к множественному блокированию молекулярных механизмов гормонзависимого и гормоннезависимого канцерогенеза в молочной железе позволяет позиционировать данное фитосредство на эту роль, как в схемах терапии, так и в профилактике канцерогенеза у женщин с мастопатией любой возрастной категории. В зависимости от клинико-морфологической выраженности мастопатии Эпигалин® Брест может использоваться как самостоятельная терапия (основная терапия), так и в сочетании с другими препаратами (фоновая терапия) для лечения данной патологии. Эпигалин® Брест также могут принимать пациентки после хирургического лечения узловой формы мастопатии (адьювантная терапия), так как иссечение узлов не устраняет основную причину заболевания.

Курс лечения препаратом Эпигалин® Брест у женщин с мастопатией обычно составляет 3–6 мес при средней суточной дозе 1–2 капсулы препарата (принимаются с едой). По имеющимся сообщениям, использование Эпигалин® Бреста в течение 3 мес у женщин с диффузными формами фиброно-кистозной мастопатии позволяет добиться субъективного и объективного улучшения состояния соответственно в 85% и 44% случаев, а после 6 мес терапии – соответственно у 90% и 63% пациенток.

Свойство природных фитоконпонентов Эпигалин® Бреста предотвращать развитие опухоли и отсутствие побочных эффектов при длительном его использовании позволяет говорить об идеальном средстве профилактики канцерогенеза не только у пациенток с мастопатией, но и при других патологических состояниях, повышающих риск мутагенности, таких, как метаболический синдром, гормональный стресс, инфекции и др.

Кому может быть показан Эпигалин® Брест как профилактическая стратегия с целью предупреждения дисплазии и РМЖ?

Женщинам с диффузной и узловой (в комплексном лечении) формами фиброно-кистозной мастопатии.

Женщинам с гормонозависимыми заболеваниями репродуктивной системы, которые характеризуются гормональным дисбалансом и дефицитом прогестерона с доминирующим влиянием эстрогенных гормонов и их дериватов на ткани молочной железы, ведущим к ее гиперплазии: а) аномальными маточными кровотечениями; б) аменореей; в) хронической ановуляцией и НЛФ; г) предменструальным синдромом и масталгией; д) эндометриозом; е) лейомиомой матки; ж) гиперплазией эндометрия; з) синдромом поликистозных яичников; и) опухолями яичников; к) после искусственного прерывания первой беременности (прерывание физиологического механизма формирования лактообразующих клеток молочной железы, которые оста-

ются на ранних стадиях дифференцировки, представляет повышенную опасность малигнизации); л) в перименопаузальный период.

Женщинам с индуцированной гиперэстрогенией в результате длительного использования гормонально-заместительной терапии или многократных попыток ВРТ (применение индуктора стимуляции овуляции вызывает рост множественных фолликулов и повышенный стероидогенез в яичниках).

Женщинам с патологией эндокринной системы и метаболическим синдромом (опосредованное влияние экстрагонадных гормонов на стероидогенез в яичниках, жировой ткани и чувствительность клеток к половым гормонам): а) заболеваниями щитовидной железы (у 64% больных мастопатией); б) сахарным диабетом 1-го и 2-го типа; в) врожденной дисфункцией коры надпочечников; г) гиперпролактинемией; д) метаболическим синдромом, избыточной массой тела и ожирением (риск РМЖ возрастает в 3 раза); е) поражением печени, сопровождающимся гипо- и диспротеинемиями (снижение белковосинтетической функции органа приводит к повышению концентрации циркулирующих эстрогенов).

Женщинам с наследственной отягощенностью: а) наличием в семье одной и более родственниц 1–2-й степени родства, страдающих РМЖ, первичная множественность новообразований у пробанда; б) носителей патологического генотипа (комбинированной мутации генов BRCA1 и BRCA2), как до операции, так и после добровольной профилактической мастэктомии.

Женщинам с ВЗОМТ (мутагенное действие провоспалительных цитокинов, повреждение ДНК гипероксидными комплексами).

Женщинам, подвергшимся многократной флюорографии или рентгенографии по поводу заболеваний легких или с целью дифференциальной диагностики патологии молочной железы (мутагенное воздействие радиации).

Женщинам с длительным психоэмоциональным стрессом и невротическими расстройствами (дизинтеграция взаимосвязей между корой головного мозга и гипоталамической системой влечет за собой дисфункцию нижележащих уровней гормональной регуляции).

Женщинам, больным РМЖ и женских половых органов после радикального или специального лечения.

Очевидно, что рак может быть контролируемым и управляемым только на ранних стадиях формирования опухоли, когда процессы клеточной трансформации не приняли необратимого характера и возможна эффективная блокада опухолевой промоции и прогрессии.

Уникальные свойства фитоконпонентов препарата Эпигалин® Брест блокировать молекулярные механизмы, опосредующие все основные патогенетические звенья гиперпролиферации и опухолевого роста в молочных железах, дают все основания рекомендовать использование данного препарата как для профилактики канцерогенеза, так и в составе комплексной терапии гиперпролиферативной предопухоловой патологии молочной железы. Весьма важно, что абсолютная безвредность и отсутствие противопоказаний позволяет проводить длительные курсы применения БАД Эпигалин® Брест в дополнительном рационе повседневного питания с целью поддержания нормального состояния функции клеток и природных детерминированных генетических механизмов онкозащиты не только у пациенток группы риска, но и у здоровых женщин, которые должны иметь возможность сделать осознанный выбор в отношении безопасной профилактики РМЖ, риск заболеть которым на протяжении жизни имеет каждая женщина.

**Мультитаргетні підходи до лікування
фіброзно-кістозної мастопатії і профілактики
раку молочної залози**
В.А. Потапов

**Multitargeted approach to treatment
of fibrocystic breast disease and breast cancer
prevention**
V.A. Potapov

У статті систематизовано дані про генетико-молекулярні та епігенетичні механізми канцерогенезу, показана схожість фенотипічної еволюції доброякісних гіперпластичних процесів у молочних залозах і раку молочної залози (РМЗ). З критичних позицій представлена сучасна стратегія профілактики РМЗ і терапії фіброзно-кістозної мастопатії (ФКМ), проведений аналіз фармакологічної ефективності низки лікарських засобів для цих цілей, розкриті переваги таргетної терапії з використанням фітонутрієнтів.

З позицій доказової медицини висвітлюється питання про онкопротекторні властивості, які опосередковують більшість основних патогенетичних ланок гіперпроліферації і пухлинного росту в молочних залозах, фітокомпозиції Епігалін® Брест, активними компонентами якої є природний агоніст дофаміну – екстракт прутняка звичайного і два найбільш відомих таргетних фітоонкопротектора: 3,3-диіндолілметан та епігаллокатехін-3-галлат, а також можливість використання Епігалін® Бресту в якості мультитаргетної терапії ФКМ і профілактики канцерогенезу у жінок групи ризику розвитку РМЗ.

Зроблено висновок, що Епігалін® Брест є унікальним фітозасобом в якості додаткового компонента до раціону повсякденного харчування з метою підтримання нормального стану функції клітин та природних детермінованих генетичних механізмів онкозахисту як у пацієнток з ФКМ, так і у здорових жінок, які бажають зробити усвідомлений вибір щодо безпечної профілактики РМЗ, ризик захворювати на який протягом життя має кожна жінка.

Ключові слова: *фіброзно-кістозна мастопатія, терапія, профілактика раку молочної залози, фітокомпозиція Епігалін® Брест.*

In the article the data on the genetic and molecular and epigenetic mechanisms of carcinogenesis, shows the evolution of phenotypic similarity benign hyperplastic processes of mammary glands and breast cancer (BC). With critical positions represented a modern strategy for the prevention and treatment of breast cancer, benign breast disease, conducted an analysis of a number of pharmacological efficacy of drugs for these purposes are disclosed benefits of targeted therapy with phytonutrients.

From the standpoint of evidence-based discussion about oncoprotection properties mediating most of the major pathogenetic links hyperproliferation and tumor growth in mammary glands, fitocomposition Epigalin Brest, active ingredients which are natural dopamine agonist – Vitex agnus-castus extract usual and the two most famous fitoprotection targeted 3,3-Diindolymethane and epigallocatechin-3-gallate, as well as the possibility of using Epigalin Brest as multitargeted therapy benign breast disease and prevention of carcinogenesis in women at risk for breast cancer.

It is concluded that Epigalin Brest is unique fitoresources as an additional component to the diet daily diet in order to maintain the normal state of function of cells and natural deterministic genetic mechanisms oncoprotection as in patients with benign breast disease, and in healthy women who want to make informed choices in relation to the safe the prevention of breast cancer, the risk of developing that over the life of each woman has.

Key words: *fibrocystic breast disease, therapy, prevention of breast cancer, fito composition Epigalin Brest.*

Сведения об авторе

Потапов Валентин Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: rpotapov@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ашрафян Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов /Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2009. – 176 с.
2. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины /Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
3. Бурдина Л.М. Дисгормональные гиперплазии молочных желез – особенности развития, дифференциальная диагностика /Л.М. Бурдина //Радиол. Практ. – 2007. – № 3. – С. 44–61.
4. Веропотвелян П.Н. Заболевания молочных желез, связанные с наследственной патологией /П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Т.В. Сухина //Здоровье женщины. – 2009. – № 5 (41). – С. 204–212.
5. Высоцкая И.В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни /И.В. Высоцкая //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1–2. – С. 44–46.
6. Галицкий В.А. Канцерогенез и механизмы внутриклеточной передачи сигналов /В.А. Галицкий //Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 278–293.
7. Горюшина О.Г. Роль пролактина в генезе мастопатии /О.Г. Горюшина //Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – № 4. – С. 22–24.
8. Горячева Л.А. Фитотерапия при заболеваниях молочных желез /Л.А. Горячева, Е.Г. Пинхосевич. – М., 2006. – 23 с.
9. Громова О.А. Витамины и канцерогенез: мифы и реальность /О.А. Громова, В.Г. Ребров //Репрод. здоровье детей и подростков. – 2005. – № 1. – С. 80–96.
10. Дедов И.И. Синдром гиперпролактинемии /И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. – М., 2004. – 304 с.
11. Зотов А.С. Мастопатии и рак молочной железы /А.С. Зотов, Е.О. Беллик. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с.
12. Зилькарнаева Э.Т. Индинол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы /Э.Т. Зилькарнаева, Р.Х. Хакимова, Е.И. Лапан, И.Л. Благодетев //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 3. – С. 50–54.
13. Киселев И.В. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы /И.В. Киселев, А.А. Ляшенко. – М.: ЗАО «МираксФарма», 2008. – 48 с.
14. Кисилев В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов /В.И. Киселев, А.А. Ляшенко. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2005. – 348 с.
15. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы /Е.Ш. Кулигина //Практ. онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 203–216.
16. Летягин В.П. Лечение диффузной фиброзно-кистозной болезни /В.П. Летягин, И.В. Высоцкая //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – № 2. – С. 47–49.
17. Мустафин Ч.К. Дисгормональные болезни молочной железы. Клиническое руководство /Ч.К. Мустафин, С.В. Кузнецова. Под ред. Пинхосевича Е.Г. – М., 2009. – 126 с.
18. Носов Д.А. Таргетная терапия злокачественных новообразований /Д.А. Носов //Вместе против рака. – Спец. выпуск, 2004. – С. 17–24.
19. Овсянникова Т.В. Дисгормональная патология молочных желез – взгляд гинеколога /Т.В. Овсянникова //Доброкачественные заболевания молочных желез. – 2006. – № 10. – С. 22–38.
20. Осинский С.П. Молекулярная диагностика опухолей /С.П. Осинский, Д.Ф. Глузман, Й. Клифф и др. – К.: ДИА, 2007. – 246 с.
21. Пак Д.Д. Современные подходы к лечению больных с карциномой in situ молочной железы /Д.Д. Пак., Ф.Н. Усов, Е.Ю. Фетисова и др. //Онкология. – 2013. – № 4. – С. 34–39.
22. Попов Б.В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток /Б.В. Попов. – СПб., 2010. – 319 с.
23. Потапов В.А. Роль эпигенетических факторов в опухолевой патологии матки и молочной железы /В.А. Потапов //3 турботою про жінку. – 2014. – № 7 (55).
24. Прилепская В.Н. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии /В.Н. Прилепская, Т.Т. Тагиева //Медлайн-Экспресс. – 2008. – № 5. – С. 10–17.
25. Профилактика и диагностика дисгормональных заболеваний молочной железы: клинический протокол (Приказ МЗ Украины № 676).
26. Радзинский В.Е. Молочные железы и гинекологические болезни /Под ред. В.Е. Радзинского. – М., 2010. – 304 с.

27. Радзинский В.Е. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии грудных желез: реалити и перспективы / В.Е. Радзинский, И.М. Ордианц //Здоровье женщины. – 2011. – № 1 (57). – С. 71–75.
28. Рак молочной железы: унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи (приказ МОЗ Украины № 396).
29. Сергеева Н.И. Участие пролактина в маммогенезе и канцерогенезе молочной железы / Н.И. Сергеева, Л.К. Дзеранова, Е.В. Меских и др. //Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 13–17.
30. Тагиева Т.Т. Мастопатия: негормональные методы лечения /Т.Т. Тагиева //Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 228–230.
31. Тарутинов В.И. Молочная железа: рак и предраковые заболевания /В.И. Тарутинов. – К.: Из-во «Книга плюс», 2009. – 479 с.
32. Товстановская В.А. Новое слово в негормональной терапии фиброзно-кистозной мастопатии /В.А. Товстановская, В.Н. Воробей-Виховская, И.А. Сахарова //Здоровье женщины. – 2010. – № 1 (47). – С. 64–66.
33. Филиппов О.С. Доброкачественные заболевания молочных желез /О.С. Филиппов. – М.: МЕДпресс, 2008. – 112 с.
34. Чайка В.К. Лечение больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез с позиции эндокринологической гинекологии /В.К. Чайка, М.Ю. Сергиенко, Л.В. Желтоноженко //Рос. вестник акуш.-гинеколог. – 2009. – № 1. – С. 71–75.
35. Чеснокова Н.П. Рак молочной железы: проблемы патогенеза /Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, О.А. Злобнова //Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4–1. – С. 146–151.
36. Ялкуп С.И. Биотерапия опухолей /С.И. Ялкуп, Г.П. Потеня. – К.: Из-во «Книга плюс», 2010. – 472 с.
37. Auburn K.J. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen /K.J. Auburn, S. Fan, E.M. Rosen et al. //J. Nutr. – 2003. – Jul, 133(7 Suppl). – P. 2470–2475.
38. Bradlow Hl. 2-hydroxyestrogen, the 'good' estrogen /Hl. Bradlow, NT. Telang, D.W. Sepkovic et al. //J. Endocrinol. – 1996. – Sep, 150 Suppl. – P. 259–265.
39. Brandi G. A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G1 cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines /G. Brandi, M. Paiardini, B. Cervasi et al. //Cancer Res. – 2003. – Vol. 63, № 14. – P. 4028–4036.
40. Brignall M.S. Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol /M.S. Brignall //Altern. Med. Rev. – 2001. – № 6. – P. 580–589.
41. Castillo E. Effect of alfa dihydroergocriptine in patients with fibrocystic breast disease /E. Castillo, M. Garibay, F. Mirabent //Gynecol. Obstet. Mex. – 2006. – № 74. – P. 580–584.
42. Chen P. Tamoxifen-induced endometrial cancer /P. Chen, C.C. Yang, Y.J. Chen, P.H. Wang //Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2003. – № 24 (2). – P. 135–137.
43. Cover CM. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells /CM. Cover, S.J. Hsieh, E.J. Cram //Cancer Res. – 1999. – № 59 (6). – P. 1244–1251.
44. Daniele C. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events /C. Daniele, J. Thompson Coon, M.H. Pittler, E. Ernst //Drug. Saf. – 2005. – Vol. 28. – P. 319–332.
45. Gardner D.G. Базисная и клиническая эндокринология: Пер. с англ. /D.G. Gardner, D. Shoback. – М.: Бином-Пресс, 2010. – 464 с.
46. Fuller G.M. Молекулярная биология клетки: Пер. с англ. /G.M. Fuller, D. Shields. – М.: Бином-Пресс, 2013. – 256 с.
47. 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-Sp1 transcription factor interactions /G.L. Firestone, L.F. Bjeldanes //J. Nutr. – 2003. – № 133 (7). – P. 2448–2455.
48. Freedman A.N. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application /A.N. Freedman, D. Seminara, M.H. Gail et al. //J. Natl. Cancer Inst. – 2005. – Vol. 97. – P. 715–723.
49. Guray M. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management /M. Guray, A.A. Sahin //Oncologist. – 2006. – Vol. 11. – P. 435–449.
50. Jung Y.D. Inhibition of tumour invasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea /Y.D. Jung, L.M. Ellis //Int. J. Exp. Pathol. – 2001. – Vol. 82 (6). – P. 309–316.
51. Kastan M.B. Cell-cycle checkpoints and cancer / M.B. Kastan, J. Bartek //Nature. – 2004. – Vol. 116. – P. 273–279.
52. Kilicdag E.B. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia /E.B. Kilicdag //Int. J. Gyn&Ob. – 2004. – Vol. 85. – P. 292–293.
53. Knudson A.G. Cancer genetics /A.G. Knudson //Am. J. Ved. Genet. – 2002. – Vol. 111. – P. 96–102.
54. Kumru A.M. Fluoxetine Versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual disorder /A.M. Kumru, S.E. Tezcan //Hum. Psychopharmacol. – 2003. – № 18 (3). – P. 191–195.
55. Liang Y.C. Inhibition of cyclin-dependent kinases 2 and 4 activities as well as induction of Cdk inhibitors p21 and p27 during growth arrest of human breast carcinoma cells by epigallocatechin-3-gallate /Y.C. Liang, S.Y. Lin-Shiau, C.F. Chen //Lin. J. Cell. Biochem. – 1999. – № 75. – P. 1–12.
56. Lewin B. Клетки: Пер. с англ. /B. Lewin, L. Cassimeris, V.R. Lingappa, G. Plopper. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 951 с.
57. Lewin B. Гены: Пер. с англ. /B. Lewin. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 896 с.
58. Massague J. G1 cell-cycle control and cancer /J. Massague //Nature. – 2004. – Vol. 432. – P. 298–306.
59. Martin G.S. The hunting of the Src /G.S. Martin //Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2001. – Vol. 2. – P. 467–475.
60. Martinez-Arribas F. Immunofluorometric study of Bcl-2 and Bax expression in clinical fresh tumor samples from breast cancer patients /F. Martinez-Arribas, M.J. Nunez-Villar, A.R. Luca et al. //Anticancer Res. – 2003. – № 23 (1). – P. 565–568.
61. Miltenburg D.M. Benign breast disease /D.M. Miltenburg, V.O. Speights //Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 35. – P. 285–300.
62. Rabson A. Основы медицинской иммунологии /A. Rabson, I.M. Roitt, P.J. Delves: Пер. с англ. – М.: Мир, 2006. – 320 с.
63. Santen R.J. Benign breast disorders /R.J. Santen, R. Mansel //N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 275–285.
64. Sarkar F.H. Bax translocation to mitochondria is an important event in inducing apoptotic cell death by indole-3-carbinol (I3C) treatment of breast cancer cells /F.H. Sarkar, K.M. Rahman, Y. Li //J. Nutr. – 2003. – № 133 (7). – P. 2434–2439.
65. Wuttke W. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications /W. Wuttke, H. Jarry, V. Christoffel //Phytomed. – 2003. – Vol. 10. – P. 348–357.
66. Yang C.S. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds /C.S. Yang, J.M. Landau, M.T. Huang, H.L. Newmark //Annu. Rev. Nutr. – 2001. – № 21. – P. 381–406.

Статья поступила в редакцию 22.02.2016