



СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ВВЕДЕНИЕ

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 – с ростом средней продолжительности жизни современной женщины и, соответственно, увеличением 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 раз 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 специалистов 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 (International Agency for Research on Cancer, IARC) при ВОЗ, ежегодно РМЖ диагностируется 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 умерли 7429 женщин с данным диагнозом (в 2012 г. – 7558).

Уже стало очевидным, что патология МЖ, которая находится на стыке специальностей разного профиля, требует междисциплинарного взаимодействия и обсуждения современной концепции профилактики РМЖ. Мы надеемся, что данная статья станет предметом начала дискуссии в выработке путей решения этой важной для социума и медицины проблемы [4, 22].

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РМЖ

Представления о РМЖ претерпели значительную эволюцию, что связано с существенным 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 (МЖ) имеют те же закономерности развития, что и опухоли другой локализации, т. е. подчиняются законам развития опухоли как базового патологического процесса, при котором раковые клетки от нормальных отличают нелимитированный потенциал репликации (патологический клеточный рост), уход от запрограммированной клеточной гибели (апоптоза), патологический неангиогенез и способность к инвазии и метастазированию [31, 51].

Сегодня можно считать уже установленным фактом, что опухоли – это генетические заболевания, 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,



Ю.П. ВДОВИЧЕНКО

д. мед. н., член-корреспондент НАМН Украины, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

В.А. ПОТАПОВ

д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»
ORCID: 0000-0003-3260-4397

Контакты:

Потапов Валентин Александрович
Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины,
кафедра акушерства и гинекологии
49044, Днепр, Дзержинского, 9
тел. +38 (066) 360 95 96
e-mail: ppotapov@i.ua

что СКМЖ образуют все клетки этого органа, при этом одна СКМЖ может образовывать целую функциональную единицу МЖ, 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 МЖ. Обе популяции СКМЖ являются самообновляющимся резервным пулом клеток МЖ и могут долгое время находиться в состоянии покоя, т. е. 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 убывшие в результате апоптоза клетки МЖ [22]. Мутация СКМЖ приводит к появлению дочерних клеток, не способных к дифференцировке, но при этом, как и СКМЖ, сохраняющих способность 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, неизбежный рост заболеваемости РМЖ, наблюдающийся в последние десятилетия.

СТАДИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

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].

1. Стадия инициации

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 свыше 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 таких женщин формируется, как правило, в более молодом возрасте (возрастные пики выявления РМЖ у носителей мутаций BRCA1 – 35–39 лет, в группе носителей мутаций 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 является возникновение на каком-либо уровне внутриклеточных сигнальных каскадов несанкционированного пролиферативного сигнала, вызывающего бесконтрольное деление клеток с последующим эпигенетическим наследованием дисрегуляторных нарушений генома.

2. Стадия промоции

Однако одной только мутации стволовых клеток МЖ, 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 и 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 онкотранс-

формацію клетки МЖ, но оказывають потенціруюче впливання на розвиток і ріст опухолі [14, 23, 31, 36].

Найбільше вивченими фізіологічними промоторами проліферації в МЖ на сьогоднішній день являються стероїдний гормон яєчника естрадіол і його метаболіти [6, 11, 14, 15, 23, 35, 38, 41, 48, 56]. Оскільки МЖ відноситься до гормонозависимих органів, її тканини протягом більшої частини життя жінки піддаються впливові естрадіола і прогестерона, переважно яєчникового походження. Як відомо, естрогени утворюють з відповідними ядерними рецепторами кліток МЖ активовані комплекси, які запускають механізми, забезпечуючі транскрипцію і трансляцію ДНК, а також активність митотичного циклу. При цьому концентрація естрадіола в з'єднувальної тканині і епітелії МЖ може бути в 2–10 разів вище, ніж в сироватці крові. Морфологічно це проявляється проліферацією протокового альвеолярного епітелію і стромы, гіперплазією долей і підвищеною васкуляризацією з'єднувальної тканини [3, 17, 31].

Прогестерон виступає в клітинному циклі як антагоніст естрогенів, що проявляється на рівні геному активацією сімейства прогестеронозависимих генів-супресорів, відповідальних за зупинку клітинного циклу, вибірку і апоптоз пошкоджених в процесі митозу кліток. Деякі автори вважають, що апоптоз, або спонтанна запрограмована гибель кліток грає головну роль в рісті і регуляції як нормальної, так і опухолової тканини. На етапі постмитотичної життя кліток МЖ прогестерону приписують роль головного промотора клітинної диференціації, пройшовши завершений цикл якої, клітки втрачають здатність до подальшого ділення. Прогестерон має також здатність конкурентно блокувати рецептори естрогенів, затримувати локальний синтез і утворення активних метаболітів естрогенів. Багатогранні ефекти прогестерона обмежують надмірну проліферацію кліток МЖ і здатність до збереження її постійного клітинного складу [31, 45].

Таким чином, клітинний гомеостаз МЖ є результатом рівноваги між проліферацією, диференціацією і апоптозом її клітинного складу, який залежить від оптимального співвідношення, як в сироватці крові, так і в тканинах МЖ, концентрації основних статевих гормонів (естрогенів і прогестерона), забезпечуючих вищевказані ефекти.

Промоторний ефект естрогенів в процесах гіперпроліферації і канцерогенезу МЖ проявляється зазвичай при дисбалансі гормонів в організмі жінки, який частіше супроводжується відносною гіперестрогенією при відсутності в крові прогестерона (ановуляція) або недостатньої його концентрації через гіпофункцію жовтого тіла, рідше – при уповільненій печеночної утилізації естрогенів при патології гепатобіліарної системи [31]. Надмір естрогенів може виникнути також при надходженні їх в організм із зовні: з їжею або при гормональній терапії різних нейроендокринних синдромів в гінекології, в тому числі при нерациональному використанні гормональних протизачаточних засобів. Не можна також виключати здатність клітинних елементів нормальної

і малигнізованої тканини МЖ до локальної продукції естрогенів, яка є частиною більш загальної системи їх зовнішнього біосинтезу, включаючи жирову тканину [31].

В ряду досліджень останніх років [14, 31, 38, 41] показано, що основним молекулярним механізмом, опосередкованим канцерогенез, виступає не стільки сам естрадіол, скільки дисбаланс співвідношення основних його гідроксиметаболітів 2-гідроксиестрону (2-OHE1) і 16 α -гідроксиестрону (16 α -OHE1). Як відомо, циркулюючі в кровотоці естрогени піддаються метаболізму в печінці при участі ізоферментів монооксигеназної системи цитохромів P450, в частині, в метаболізм естрогенів залучені переважно три його ізоформи – CYP1A2, CYP1B1, CYP3A4. Перша ізоформа (CYP1A2) каталізує приєднання гідроксилу в положення 2 вуглецю в молекулі естрадіола (E1) і утворює 2-гідроксиестрон (2-OHE1), друга ізоформа (CYP1B1) каталізує приєднання гідроксилу в положення 4 і утворює 4-гідроксиестрон (4-OHE1) і третя ізоформа (CYP3A4) відповідально каталізує приєднання гідроксилу в положення 16 з утворенням 16-альфа-гідроксиестрону (16 α -OHE1). Було показано, що естрон і естрадіол представляють собою тільки 10–15% від загальної кількості циркулюючих вільних естрогенів, а 85–90% – це переважно гідроксипрохідні їх метаболіти. Утворення гідроксипрохідних естрогенів полегшує їх розчинність і виведення з сечею. В інтактних тканинах МЖ переважно міститься 2-OHE1, який має слабку естрогенну дію (48% активності естрадіола), підтримує нормальне функціонування тканин і не ініціює в них проліферативні процеси. Проліферативну активність, еквівалентну 79% активності естрадіола, має інший метаболіт естрогенів – 4-гідроксиестрон (4-OHE), але найбільша митогенність притаманна 16 α -OHE1, яка в 8 разів вище такої естрадіола, оскільки цей метаболіт має більш високу по порівнянню з естрадіолом спорідненість до ядерних естрогенових рецепторів (ER), що забезпечує тривалий (від декількох годин до декількох днів) промоторний ефект і стимуляцію естрогенозависимих генів, відповідальних за клітинну проліферацію [38, 41]. Доведено, що для підтримки нормального гормонального балансу у жінок необхідно, щоб концентрація 2-OHE1 перевищала концентрацію 16 α -OHE1 як мінімум в два рази. При зниженні цього співвідношення в бік збільшення 16 α -гідроксилювання статистично значимо зростає ризик РМЖ [14, 31, 38, 41]. В двох клінічних дослідженнях на великій вибірці хворих (5104 жінки від 35 років і старші; час спостереження 9,5 років) з діагнозом РМЖ було показано, що постменопаузальні жінки з прогресуючими опухольми мали статистично значиме зниження 2-OHE1/16 α -OHE1 по порівнянню з контрольною групою. Виходячи з концепції ролі дисбалансу 2-OHE1/16 α -OHE1 в початковому механізмі розвитку проліферативних (опухолових) процесів в МЖ, легко пояснити парадоксальний на перший погляд феномен переважного виникнення естрогенозависимих опухоль МЖ у жінок постменопаузального віку. Діло 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 гормонозависимые органы, такие как МЖ, 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, лишённые пурина, аддукты ДНК, усиливать расплетение 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 МЖ во многом определяет функциональное состояние рецепторов к половым стероидным гормонам, выполняющим роль ядерных факторов модуляции транскрипции ДНК [14, 56]. В исследованиях, где была использована иммуногистохимическая идентификация белков-рецепторов с применением моноклональных антител, было показано, что в нормальной ткани МЖ 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 МЖ при гиперпролиферативных процессах объясняет механизм их развития при нормальном или даже низком уровне свободных эстрогенов в крови [14, 56, 57].

Увеличение количества рецепторов в МЖ и повышение их чувствительности к эстрадиолу может происходить под влиянием гормона передней доли гипофиза – пролактина, который участвует в процессе маммогенеза, контролирует функциональную активность МЖ, стимулирует лактацию у родильниц и в синергизме с эстрогенами активизирует физиологическую пролиферацию тканей, способствует активному росту эпителиоцитов, модулирует васкуляризацию и стимулирует обменные процессы в МЖ [7, 10, 29]. Гиперпролактинемия вне беременности сопровождается набуханием, нагрубанием, болезненностью и отеками МЖ, больше выраженными во второй фазе менструального цикла. Многие авторы считают, что гиперпролактинемия, особенно в сочетании с гиперэстрогенией, является фактором высокого риска гиперпролиферативных заболеваний МЖ. Любопытно, что беременность и лактация, при которых наблюдается повышенный уровень пролактина (физиологическая гиперпролактинемия), снижают риск развития

мастопатии и РМЖ, поэтому вопрос о роли гиперпролактинемии как самостоятельного промотора канцерогенеза в МЖ является пока открытым. Возможно, что причиной гиперпролактинемии являются как эндогенные, так и экзогенные эстрогены (например, в составе комбинированных оральных контрацептивов), которые активно связываются с аналогичными рецепторами аркуатного ядра гипоталамуса, ингибируют активность тирозингидроксилазы, что приводит к уменьшению продукции эндогенного дофамина (антагониста пролактина), и активизируют экспрессию гена, отвечающего в лактофорах гипофиза за секрецию лакотропного 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 МЖ. Эстрадиол или его метаболиты могут стимулировать экспрессию целого ряда ростовых факторов, таких 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, гормононезависимых сигнальных каскадов пролиферации и опухолевого неопластического генеза [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, идентификация которого в биопсийном материале тканей МЖ свидетельствует о гормононезависимом характере онкопроцесса и ухудшает его прогноз [31].

3. Стадия уклонения трансформированных клеток от дальнейшей дифференцировки

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)

синтезує власні ростові цитокіни, нарощує темп клітинного ділення, блокує апоптоз, ухиляється від імунного нагляду організму і організовує власну судинну мережу (опухольовий ангиогенез) [31, 36].

4. Стадія опухольової прогресії

Біологічний зміст четвертої, заключительної стадії канцерогенезу (опухольової прогресії) заключається в остаточному подоланні перешкоди на шляху опухольової експансії. На цій стадії проявляються всі клінічні ознаки опухольової хвороби: збільшення розміру опухолі, інвазивний ріст, метастазування, системні прояви захворювання [31, 36].

МАСТОПАТІЯ

Осмысливание біологічної еволюції канцерогенезу в МЖ дозволяє з практичних клініко-морфологічних позицій в його розвитку виділити послідовні стадії, доступні для діагностики, профілактики і терапії: 1) гіперплазія ткани (мастопатія); 2) дисплазія; 3) рак *in situ*; 4) інвазивний рак [31, 36, 48, 61, 63]. Вказана стратифікація канцерогенезу, отправної точкою якою є мастопатія – дисплазія, чітко вказує на тимчасовий проміжок, найбільш сприятливий для здійснення медичних заходів по запобіганню РМЖ і його фатальних наслідків.

По визначенню ВОЗ (1984), мастопатія – це фіброзно-кістозна хвороба з широким спектром проліферативних і регресивних змін ткани з порушенням співвідношення епітеліального і зв'язуючого компонентів. Проліферативні зміни подразковують гіперплазію і проліферацію долек, протоків і зв'язуючої ткани, регресивні зміни – атрофію, фіброз і утворення кіст. В літературі можна зустріти різну термінологію, даючу визначення цій патології – дисгормональна доброкачествена гіперплазія МЖ, доброкачествена дисплазія МЖ, фіброзно-кістозна мастопатія (ФКМ), кістозний фібroadеноматоз і др. [17, 26, 31, 33]. З позицій сучасної маммології мастопатія – це об'єднане названня великої групи дисгормональних доброкачественних захворювань МЖ (около 40 нозологій), характеризуються гіперплазією її ткани, але значно відрізняються по анатомічним ознакам, клінічному проявленню, рентгенологічній картині і ризику малигнізації [31, 49].

Класифікація патології МЖ

Уніфікована класифікація патології МЖ, включаючи і ФКМ, представлена в розділах N60–N64 Міжнародної статистичної класифікації хвороб (МКБ-10), що дозволяє провести порівняння поширеності цієї патології в різних регіонах світу. В монографії В.І. Тарутинова «Молочна заліза: рак і предракові захворювання» [31] достатньо повно представлені і інші класифікації ФКМ, засновані на клініко-рентгенологічних, ультразвукових, гистоморфологічних ознаках даної патології. Тому, не зупиняючись в даній статті на цьому питанні, все ж необхідно под-

черкнути, що в клінічній практиці цілорозумно розділяти всі дисгормональні гіперплазії МЖ на вузлові і дифузні форми, кожна з яких визначає свої особливості діагностичної і терапевтичної тактики на первинному, вторинному (спеціалізованому) і третинному (високоспеціалізованому) рівні надання медичної допомоги [25, 28, 31].

О ролі в генезі РМЖ доброкачественної гормонозависимої гіперплазії МЖ (ФКМ), яка виявляється у 29,4–50% жінок різних вікових груп, суперечки в науковому світі існують досі. З патоморфологічних позицій к предраку МЖ сьогодні відносять протокову і долькову атипичну гіперплазію епітелію і карциному *in situ* (ризик прогресії складає 31,4%), які при вузловій мастопатії зустрічаються в 10–15 разів частіше, ніж при дифузній мастопатії (ризик малигнізації 0,86–2,34%). Тому всі вузлові форми мастопатії з ознаками проліферації епітелію МЖ зазвичай служать показанням до оперативного лікування (секторальної резекції патологічно зміненої ділянки МЖ) як важливого елемента вторинної профілактики РМЖ. В той же час стратегія профілактики РМЖ у жінок з дифузною формою мастопатії далеко не однозначна, так як остаточно не вирішено – відносити її до предракових або фонових захворювань МЖ [25, 31].

Дає ли більш низький ризик розвитку РМЖ на фоні дифузної мастопатії нам право пропонувати даним пацієнткам тільки діагностичну стратегію з метою виявлення переважно істинних опухольових МЖ? Не тому ли при відсутності належної оцінки симптоматики з боку самої пацієнтки (біль, нагущення і ущільнення в МЖ, виділення з сосків), початкові прояви РМЖ, які нерідко приймаються за симптоми мастопатії, часто залишаються поза уваги і своєчасних дій з боку медичної служби? По даним гистологічних досліджень операційного матеріалу, РМЖ зустрічається з різними формами мастопатії до 50% випадків [31].

Велика кількість публікацій в останні роки, присвячених епідеміології, результатам ультрамікроскопічного, молекулярно-генетичного і імуногістохімічного вивчення біопсійних матеріалів, отриманих у жінок з мастопатією і РМЖ [3, 15, 17, 31], переконливо свідчать про єдиність не тільки факторів ризику, але і етіопатогенетичних механізмів розвитку обох нозологічних форм, які відрізняються тільки кількісним набором локів генетичного апарату клітин МЖ, визначаючим різноманітність фенотипічних характеристик одного і того ж процесу канцерогенезу і тимчасовими рамками прояви клінічних його форм. Такий ґлибокий підхід вимагає розробки нової філософії профілактики РМЖ, заснованої на сучасних знаннях про етіопатогенез канцерогенезу і етапності розвитку опухольового процесу.

Своєчасним і суттєвим кроком в цьому напрямку став уніфікований клінічний протокол «Рак молочної залізи» (каз МОЗ України №396 від 30.06.2015 г.), в якому мастопатія організаційно віднесена до предракової патології, підлягачої виявленню в

программах маммологічного скринінга (фізикального, ультразвукового і рентгенологічного з гистологічною верифікацією характеру процесу при підозрі на РМЖ), а жінки з будь-якою формою мастопатії підлягають обов'язковому ліченню і профілактичному оздоровленню [28]. Несомненно, що успіх цих заходів буде визначати і зниження захворюваності РМЖ.

Профілактика РМЖ

Прийнято вважати, що в онкології зниження показателя смертності сопряжено з реалізацією трьох основних напрямків лікарської діяльності: 1) первинної онкопрофілактики; 2) скринінга і ранньої діагностики пухлини (вторинна онкопрофілактика); 3) адекватної терапії виявленої онкопатології (третинна онкопрофілактика). Термін «первинна профілактика РМЖ» звичайно асоціюється з комплексом заходів, направлених на попередження виникнення злоякісного процесу в МЖ і усунення його непрямої етіологічної причини, т. е. їх вектор повинен проходити через етапи ініціації і промоції процесу канцерогенезу [1, 31]. Очевидно, що глобальне рішення проблеми РМЖ повинно бути пов'язано з успіхом саме в цьому напрямку, але, на жаль, загальноприйнята специфічна первинна профілактика РМЖ на сьогоднішній день не визначена.

В діючих нормативних галузевих документах рекомендації по первинній профілактиці РМЖ несуть в основному загальнооздоровчий характер [25, 28]. Більшість з них стосуються до соціальної сфери і компетенції держави (чиста екологія, зменшення впливу всіх можливих канцерогенів на жіночий організм, здорове харчування, активний спосіб життя, пріоритети сімейних відносин і гігієна сексуального поведіння) або орієнтовані на свідомість жінки (роди до 30 років, народження 2–3 дітей і грудне вигодовування не менше 6 міс., стримання від абортів, відмова від алкоголю і куріння, обмеження в використанні гормональних препаратів, стимулюючих фізпроцедур, надмірної інсоляції і т. п.). Подібні рекомендації нерідко важко виконувати на практиці і контролювати в традиційній системі охорони здоров'я.

Поэтому существующая доктрина профилактики РМЖ в основном опирается на выявление его предраковых и начальных стадий (вторичная онкопрофилактика). В большинстве развитых стран существуют современные маммологические скрининг-программы, основными составляющими которых являются: 1) общая методологическая платформа диагностики предраковых заболеваний МЖ и РМЖ; 2) ее комплексный характер (физикальные, ультразвуковые, рентгенологические, цитологические, морфологические, генетические и другие виды диагностики); 3) междисциплинарный подход с участием специалистов различного профиля (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 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. Расшифровка 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].

Медикаментозная терапия

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 целелевого 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, т. е. 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 используются 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 разработанных препаратов молекулярной таргетной терапии были средства, блокирующие рецепторы эстрогена, гиперэкспрессия которых наблюдается в опухолях МЖ. Как известно, присоединение естественного гормона эстрогена к эстроген-рецептору (ER) влечет активацию специфических генов, которые стимулируют рост и размножение опухолевой клетки на этапе прогрессии канцерогенеза. Исследования показали, что воздействие на клетки, имеющие эстроген-рецепторы (ER – позитивные опухоли), путем блокирования этих рецепторов является эффективным методом лечения РМЖ. К препаратам, которые способны блокировать эстроген-рецепторы, способствовать их разрушению и препятствовать присоединению к ним эстрогена (селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов) относятся Тамоксифен, Ралоксифен и Торемифен (Фарестон) [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 присущих этой группе препаратов побочных токсических и клинических эффектов (наличие приливов, обострение тромбозов, угроза тромбозов, 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 МЖ и гистологического исследования удаленного биоматериала. Однако нужно понимать, что операция не устраняет причину заболевания, и прооперированные женщины с неподтвержденным РМЖ в дальнейшем нуждаются в такой же консервативной терапии и профилактике, как и при диффузной мастопатии.

Все диффузные формы мастопатии подлежат консервативному лечению, однако однозначного его алгоритма нет. Обычно целесообразность применения того или иного препарата определяет лечащий врач, исходя из своего клинического опыта. На практике можно столкнуться как со случаями, когда назначается какой-либо один препарат с недостаточной доказательной базой, так и с полипрагматией, когда пациентке одновременно назначается большое количество препаратов [5, 31]. В клиническом протоколе «Профилактика и диагностика дисгормональных заболеваний МЖ» (приказ МОЗ Украины № 676) есть перечень рекомендованных препаратов для профилактики опухолей МЖ, и он достаточно большой: антистрессовые препараты (новопассит, настойка пустырника, магне-В6, настойка валерианы, препараты, которые содержат полиненасыщенные жирные кислоты); витамины В1, В2, С, Е, А, фолиевая кислота, поливитамины); антиоксиданты; иммунокорректоры и адаптогены (тималин, метилурацил, энзимы, эрбисол); препараты, которые улучшают функцию желудочно-кишечного тракта (аллохол, хофитол), агонисты допаминовых рецепторов (бромокриптин, каберголин, мастодион, циклодинон); аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) (бусерелин, трипторелин, гозерелин); гестагены (прогестерон гель местно, дидрогестерон) [25]. К общим недостаткам большинства средств, применяемых сегодня для лечения мастопатии, 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 прогестеронозависимые гены, которые отвечают за процесс дифференцировки клеток, снижая таким образом 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 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, окисляющих эстрадиол в менее активный эстрон. Таким образом, прогестерон способен блокировать эстрогенозависимый сигнальный путь пролиферации, т. е. непосредственно воздействовать на молекулярные механизмы канцерогенеза на этапе промоции и уклонения трансформированных клеток МЖ от дифференцировки [31, 45].

Действительно, как показывает практика, агонисты ГнРГ и прогестины являются наиболее эффективными формулярными 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, уменьшение 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 его высокой концентрации преимущественно в тканях МЖ рекомендуют его местное использование в виде геля, наносимого на МЖ [31]. Следует отметить, что целесообразность использования агонистов ГнРГ и препаратов прогестерона с целью профилактики канцерогенеза в МЖ при мастопатии, обусловленной другими, негормонозависимыми факторами, пока не находит доказательств.

Остаются неясными вопросы, касающиеся продолжительности гормональной или иной терапии при мастопатии, которая может быть эффективной в плане профилактики РМЖ. Некоторые онкоматологи считают, что для реальных успехов в снижении заболеваемости РМЖ необходимо пожизненное проведение у пациенток, страдающих 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 пациентов 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 обширная 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, т. е. 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 «мультитаргетного» подхода, обеспечивающего возможность одновременно 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 искусственным, поскольку ряд эффективных фармакологических средств для онкологии (винбластин и винкристин, колхицин и колхамин, таксаны и другие) были получены из лекарственных растений [8, 30, 36]. В практической медицине убедительно зарекомендовали себя прописи ряда фитосредств, используемых при доброкачественных гиперплазиях МЖ (Индол-3-карбинол, Мастодион, Тазалок, Эпигалин и др.). Особенно перспективным представляется сочетанное использование некоторых фитонутриентов, поскольку 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 VNI-Biohealth int. GmbH, Германия), в состав которой входят природный агонист дофамина – экстракт прутняка обыкновенного (100 мг) и два наиболее известных таргетных фитоонкопротектора – 3,3-дииндолилметан (200 мг) и эпигаллокатехин-3-галлат (45 мг). Эпигалин Брест рекомендуется как пищевая биологически активная добавка женщинам с ФКМ, циклической мастопатией, а также с целью предупреждения развития гиперпластических и неопластических процессов в МЖ у пациенток группы риска.

Антипролиферативные свойства отдельных компонентов Эпигалин Брест хорошо изучены и имеют солидную доказательную базу. **3,3-дииндолилметан (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 из 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 эстрогенозависимые, так и эстрогенонезависимые механизмы, которые инициируют патологический клеточный рост в тканях МЖ. 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 метаболитора (кофакторы в реакциях микросомального окисления) канцерогенов внешней среды и эндоканцерогенов;
- селективно ингибируют опухолевые стволовые клетки, что выражается в замедлении и даже полном прекращении их избыточной пролиферации;
- являются антагонистами 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 эстрогенозависимым генам;
- блокируют экспрессию генов, ответственных за синтез ключевых рецепторных белков, опосредующих пролиферацию эстрогеночувствительных клеток;
- обеспечивают баланс 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1) и 16 α -гидроксиэстрогена (16 α -OHE1) путем избирательной индукции синтеза изоформы цитохрома P-450 (CYP450) – CYP1A1. Данная изоформа гидроксилует эстриол во 2-м положении 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, нейтрализуя таким образом их действие на сигнальную трансдукцию в клетках МЖ; препятствуют фосфорилированию цитоплазматических белков (тирозиновых 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, прерывая таким образом патологический клеточный цикл;

- ❖ інгібують експресію трансмембранного глікопротеїна MUC1 (один із специфічних маркерів РМЖ) як в естрогенозависимих, так і естрогенонезависимих клітках на білковому і транскрипційному рівні;
- ❖ інгібують циклінозависиму киназу CDK25A, котра відповідає за швидке ділення кліток при ракових захворюваннях МЖ;
- ❖ відновлюють експресію генів-супресорів p21, p53 і др., котрі контролюють клітинний цикл і являються інгібіторами циклінозависимої кинази (CDK) – основного стимулятора опухолового клітинного циклу;
- ❖ індують процеси гібелі дефектних кліток МЖ шляхом модуляції експресії генів і білків Вах (ініціатори апоптозу), транслокації цитозольного Вах в мітохондрію з виходом цитохрома, котрий активує каспази-3 і каспази-9 (ключові ферменти в послідовності апоптотических процесів), а також шляхом блокади експресії інгібіторів апоптозу Bcl-2, Bcl-XL;
- ❖ інгібують активність циклооксигенази-2 (COX-2), котра активується в відповідь на провоспалительні цитокіни – фактор некрозу опухолі-альфа (TNF- α) і інтерлейкіна-1 (IL-1). Активність COX-2 зв'язана з синтезом простагландинів PGE2, учасників в транскрипції факторів росту ендотелію судин (VEGF) – основного компонента опухолового неангіогенезу;
- ❖ регулюють експресію генів BRCA1 і BRCA2, а також кодированих ними білків, котрі виконують функцію опухолових супресорів в клітках МЖ. К основним функціям генів BRCA1/BRCA2 належать: участь в репарації пошкоджень ДНК і підтримці цілості і стабільності генома в цілому; регуляція транскрипції генів і експресії ключових клітинних регуляторних білків (BRCA2, p300, p53, p21, MDM-2, Вах, Bcl-2), відповідальних за ділення і апоптоз кліток (взаємодія з різними факторами транскрипції і ремоделирующими білками хроматину); захист від оксидативного стресу шляхом множинної активації експресії генів, відповідальних за цитопротекторний антиоксидантний відповідь, в числі котрих – гени, кодировані ферменти глутатіон-S-трансферазу і оксид-редуктазу, а також інші антиоксидантні гени; участь в процесах созрівання і диференціювання стоволових кліток МЖ; регуляція ER α -транскрипційної активності шляхом прямого взаємодія естрогенового рецептора з білком BRCA1.

В нинішнє час накоплено досить велика кількість даних, підтверджують факт регуляції ER α -транскрипційної активності шляхом прямого взаємодія естрогенового рецептора з білком BRCA1 [13, 14]. Схочається, що в нормі білок BRCA1, напряму взаємодіючи з комплексом естроген-естрогеновий рецептор, зберігає його транскрипційну активність, в результаті чого має місце помірна експресія стимулюючих клітинну проліферацію естрогенозависимих генів. Відомо, що функціональну основу естрогенових рецепторів складають два трансактиваційні домени (активних центри) AF-1 і AF-2, опосередковують активацію (інгібування) транскрипції естроген-індуцибельних генів. Активність AF-1 домену, розпо-

ложеного в N-кінцевій ДНК-зв'язуючій області молекули рецептора, є конститутивною і не залежить від взаємодія з естрогенами. В відмінність від нього, активація домену AF-2, розположеного з C-кінцевої області (області взаємодія гормону з рецептором), носить гормонозависимий характер. Експериментально встановлено, що білок BRCA1 інгібує активність домену AF-2 в естрогенових рецепторах ER α в естрогенозависимих і естрогенонезависимих опухолових клітках МЖ. В той же час мутантна форма білка BRCA1, експресуюча у носіїв мутантного гена, проявляла різко зменшене родство з естрогеновим рецептором, внаслідок чого білок BRCA1 був уже не спроможний в належній мірі здійснювати свої супресивні функції. По суті це означає, що білок BRCA1 контролює лігандонезависиму репресію естрогенового рецептора ER α . Більше того, отримані дані, що інгібування експресії гена BRCA1 в клітках МЖ призводить до активації ER α і в відсутності естрадіолу, або ж активація естрогенового рецептора відзначалась при суттєво більш низьких концентраціях гормону, що звичайно зустрічається в постменопаузальному періоді [14, 31]. Це означає, що на фоні мутації гена BRCA1 може відбуватися гіперактивація естрогенових рецепторів, внаслідок чого індуються транскрипція генів і генеруються тривалі проліферативні сигнали, викликаючи неконтрольоване клітинне ділення в МЖ. Було показано, що під дією I-3-C відбувається виражене посилення експресії немутантного алелю гена BRCA1, сприяючи підвищенню рівня білка BRCA1. Тим самим нівелюється онкогенний ефект мутантного BRCA1-алелю, і, як наслідок, відновлюються процеси ДНК-репарації і диференціювання стоволових кліток. Очевидно, що факт виявлення стимуляції експресії гена/білка BRCA1 з боку I-3-C має практичне значення з точки зору перспективи використання Епігаліну Брест в профілактиці спадкового РМЖ, враховуючи той факт, що традиційна медицина не має ефективними щадячими методами, попереджуючими появу сімейного РМЖ. Було показано, що онкопротекторна активність I-3-C і DIM вище і безпечніше, ніж у тамоксифену, так як I-3-C на 90% знизив ріст рецептор-позитивних естрогенових ракових кліток МЖ, в той же час як тамоксифен призводив до їх редукції лише на 60% [43]. Важливою відмінністю між ними є той факт, що в ER-негативних опухолях I-3-C припиняє синтез ДНК в новітньо утворених клітках, в той же час як тамоксифен аналогічним ефектом не володіє.

Епігаллокатехин-3-галлат (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) є представником чайних катехинів (поліфеноли зеленого чаю) з присущими їм вираженими антиоксидантними і онкопротекторними властивостями. К нинішньому моменту ідентифіковано велика кількість молекулярних мішеней, інгібуємих EGCG і опосередкують практично всі ланки патогенезу гіперпластических процесів і злоякісного росту в МЖ [14, 50, 55]. Довідено, що EGCG має вибірковою здатністю:

- ❖ тормозить повреждение молекул ДНК свободными радикалами, избыточно образующимися в процессе воспаления, воздействия экзогенных канцерогенных факторов и при старении организма, путем захвата супероксид-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, TNFα-фактор некроза опухолей, EPC), находящихся в мембранных доменах, а также блокировать экспрессию трансмембранных белковых переносчиков сигналов – интегринов (β1, β2, α5β3, α2β1, CD11b) и активность других участников клеточной пролиферации и регуляции роста опухолей (циклооксигеназы-2 и простагландинов);
- ❖ тормозить гиперпролиферацию клеток МЖ 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), контролирующей клеточный цикл и тормозящих гиперпролиферацию, вызывая таким образом 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-κB (ядерный фактор каппа-В). Считается, что ингибция активации NF-κB приводит к остановке клеточного деления, к подавлению туморогенеза и прогрессии опухолей;
- ❖ ускорять процесс дифференцировки клеток и стимулировать апоптоз трансформированных клеток МЖ 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 мутированных клеток, в результате чего запускается каскад химических процессов, приводящий к апоптозу (отрицательное регуляторное воздействие на белки Bcl-2а и Dcl-XL); б) угнетения активности ДНК-метилтрансфераз (DNMT) и, таким образом, препятствования аномальному метилированию ДНК трансформированных клеток, что способст-

вует реактивации «молчащих» гиперметилированных опухолевых супрессорных генов, которые отвечают за процессы репарации ДНК и апоптоз в тканях МЖ;

- ❖ подавлять патологический рост новых сосудов (неоангиогенез) в новообразованиях МЖ 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 их пролиферации;
- ❖ ингибировать активность урокиназы (гидролазы) и некоторых представителей металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-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 Эпигалин Брест при мастопатии обусловлен также наличием в его составе **экстракта плодов прутняка обыкновенного** (*Vitex agnus-castus*, Витекс священный, «монашій перець»), 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 дофаминергических 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, тиролиберин, 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 МЖ в течение всей жизни женщины (участие в процессе маммогенеза, контроль функциональной активности МЖ 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

находиться в пределах референтных значений или на верхней границе нормы (латентная гиперпролактинемия), пролактин считают одним из промоторов гиперплазии МЖ, так как он оказывает прямое стимулирующее воздействие 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 этого гормона стимулировать синтез рецепторов эстрогенов в МЖ и ингибировать продукцию прогестерона, потенцируя таким образом пролиферативный эффект эстрогенов. Гиперпролактинемия встречается в 5–7% случаях среди женщин репродуктивного возраста, до 10% в постменопаузе, у 7–58% больных РМЖ, и каждая вторая (52%) пациентка с гиперпролактинемией сталкивается с проблемой ФКМ [31].

Дофаминергическая 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 МЖ, уменьшение образования соединительнотканного компонента, сужение молочных протоков, а также опосредованно 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 МЖ, способствует снижению болевого синдрома, обратному развитию изменений тканей МЖ [44, 52, 65]. Антипролиферативный эффект экстракта из прутняка обыкновенного может быть связан и с его антиэстрогенной активностью. В последнее время появились доказательства возможности препаратов на основе *Vitex agnus-castus* конкурентно связываться с рецепторами эстрогенов, и таким образом, блокировать эстрогенозависимый 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 роли 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] является очевидной. По тем же причинам перед назначением медикаментозного лечения диффузной формы мастопатии желательнее провести морфологическое исследование.

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 МЖ. Указанное обстоятельство диктует целесообразность включения в первую линию терапии диффузной формы мастопатии лекарственных средств, обладающих онкопротекторной активностью.

Доказанная способность активных компонентов Эпигалин Брест к множественному блокированию молекулярных механизмов гормонозависимого и гормоннезависимого канцерогенеза в МЖ позволяет позиционировать указанное 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 узловых форм мастопатии (адьювантная терапия), поскольку иссечение узлов не устраняет основную причину заболевания.

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

Свойство природных фитокомпонентов Эпигалин Брест предотвращать развитие опухолей 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.

Эпигалин Брест как профилактическая стратегия с целью предупреждения дисплазии и РМЖ может быть показан следующим категориям пациенток:

🌀 жінкам с диффузної и узлової (в комплексному леченні) формами ФКМ;

🌀 жінкам с гормонозависимими захворюваннями репродуктивної системи, котрі характеризуються гормональним дисбалансом и дефіцитом прогестерона с домінуючим впливом естрогенних гормонів и їх дериватів на ткани МЖ, ведучим к її гиперплазії: а) аномальними маточними кровоточеннями; б) аменореей; в) хроніческої ановуляцією и недостаточністю лютеинової фази; г) предменструальним синдромом и масталгією; д) ендометриозом; е) лейомиомої матки; ж) гиперплазією ендометрія; з) синдромом полікістозних яєчників; и) опухольями яєчників; к) после искусственного прерывания першої вагітності (прерывание фізіологічного механізму формування лактообразуючих кліток МЖ, котрі остаеться на ранніх стадіях дифференціровки, представляє підвищену небезпечність малигнізації); л) в перименопаузальному періоді;

🌀 жінкам с індукційованою гиперестрогенією в результаті тривалого застосування гормонально-замісительної терапії или многократних спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій (застосування індуктора стимуляції овуляції викликає ріст багаточисельних фолликулів и підвищений стероїдогенез в яєчниках);

🌀 жінкам с патологією ендокринної системи и метаболічним синдромом (опосередованне впливання екстрагонадних гормонів на стероїдогенез в яєчниках, в жировій тканині и чутливість кліток к половим гормонам): а) захворюваннями щитовидної залози (у 64% багатьох мастопатією); б) сахарним діабетом 1 и 2 типу; в) вродженої дисфункцією кори надпочечників; г) гиперпролактинемією; д) метаболічним синдромом, избыточної масою тіла и ожиренням (риск РМЖ зростає в 3 рази); е) ураженням печінки, супроводжуваними гіпо-и диспротеїнеміями (зниження білково-синтетическої функції органа приводить к підвищенню концентрації циркулюючих естрогенів);

🌀 жінкам с наслідковою отягощеністю: а) наявністю в родині однієї и більше родственниць 1–2-ї ступені родства, страждаючих РМЖ, первинна багаточисельність новоутворень у пробанда; б) носіїв патологічного генотипу (комбінованої мутації генів BRCA1 и BRCA2) як до операції, так и после добровільної профілактическої мастектомії;

🌀 жінкам с запальними захворюваннями органів малого таза (мутагенне діяння провоспалительних цитокінів, пошкодження ДНК гипероксидними комплексами);

🌀 жінкам, підвергшимся багатократній флюорографії или рентгеномографії по приводу захворювань легких или с метою дифференціальної діагностики патології МЖ (мутагенне діяння радіації);

🌀 жінкам с тривалим психоемоціональним стресом и невротическими розладами (дизінтеграція взаємозв'язів між корою головного мозку и гіпоталаміческою системою влечет за собою дисфункцію нижележачих рівнів гормональної регуляції);

🌀 багатьом РМЖ и раком жіночих статевих органів после радикального или спеціального лічення.

Очевидно, що рак може бути контролюємым и управляємым тільки на ранніх стадіях формування опухолі, когда процеси кліткової трансформації не прийняли необратимого характеру и можлива ефективна блокада опухольової промоції и прогресії.

Унікальні властивості фітокомпонентів Епігалін Брест блокувати молекулярні механізми, опосередуючі всі основні патогенетическі зв'язки гиперпроліферації и опухольового зросту в молочних залозах, дають основу рекомендувати застосування даного препарату як для профілактики канцерогенезу, так и в складі комплексної терапії гиперпроліферативної предопухольової патології МЖ. Вельма важливо, що абсолютна безпечність и відсутність протипоказань дозволяє проводити тривалі курси застосування Епігалін Брест в додатковому раціоні повсякденного харчування с метою підтримання нормального стану функції кліток и природних детермінованих генетических механізмів онкозахисту не тільки у пацієнток групи ризику, но и у здорових жіноць, котрі повинні мати можливість зробити осознаний вибір в відношенні безпечної профілактики РМЖ, ризик захворіти котрим в течення життя має кожна жіноць.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ашрафян, Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муижнек. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2009. – 176 с. Ashrafyan, L.A., Kiselev, V.I., Muizhnek, E.L. Pathogenetic prophylaxis of reproductive organs cancer. Moscow. Dimitreid Graphic Group (2009): 176 p.
2. Баранов, В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предрективной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с. Baranov, V.S. Genetic passport – the basis of individual and preliminary medicine. St. Petersburg. Publishing House N-L (2009): 528 p.
3. Бурдина, Л.М. Дисгормональные гиперплазии молочных желез – особенности развития, дифференциальная диагностика / Л.М. Бурдина // Радиол. Практ. – 2007. – №3. – С. 44–61. Burdina, L.M. "Dyshormonal hyperplasia of mammary glands – features of development and differential diagnostics." Radiol Pract 3 (2007): 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. Veropotvelyan, P.N., Veropotvelyan, N.P., Suhina, T.V. "Diseases of the mammary glands associated with hereditary pathology." Women's health 5.41 (2009): 204–12.
5. Высоцкая, И.В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни / И.В. Высоцкая // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1–2. – С. 44–46. Vysotskaya, I.V. "Modern possibilities of therapy of fibrocystic disease." Tumors of the female reproductive system 1–2 (2009): 44–6.
6. Галицкий, В.А. Канцерогенез и механизмы внутриклеточной передачи сигналов / В.А. Галицкий // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 278–293. Galitsky, V.A. "Carcinogenesis and mechanisms of intracellular signaling." Questions of oncology 49.3 (2003): 278–93.
7. Горюшина, О.Г. Роль пролактина в генезе мастопатии / О.Г. Горюшина // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – № 4. – С. 22–24.

- Goryushina, O.G. "The role of prolactin in the genesis of mastopathy." Herald of new medical technologies 4 (2002): 22–4.
8. Горячева, Л.А. Фитотерапия при заболеваниях молочных желез / Л.А. Горячева, Е.Г. Пинхосевич. – М., 2006. – 23 с. Goryacheva, L.A., Pinhosevich, E.G. Phytotherapy for breast diseases. Moscow (2006): 23 p.
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. Gromova, O.A., Rebrov, V.G. "Vitamins and carcinogenesis: myths and reality." Reproductive health of children and adolescents 1 (2005): 80–96.
10. Дедов, И.И. Синдром гиперпролактинемии / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. – М., 2004. – 304 с. Dedov, I.I., Melnichenko, G.A., Romantsova, T.I. Syndrome of hyperprolactinemia. Moscow (2004): 304 p.
11. Зотов, А.С. Мастопатии и рак молочной железы / А.С. Зотов, Е.О. Белик. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с. Zotov, A.S., Belik, E.O. Mastopathy and breast cancer. Moscow. MEDpress-inform (2005): 112 c.
12. Зулкарнаева, Э.Т. Индинол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы / Э.Т. Зулкарнаева, Р.Х. Хакимова, Е.И. Лалан, И.Л. Благодетев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 3. – С. 50–54. Zulkarnaeva, E.T., Hakimova, R.H., Lalan, E.I., Blagodetev, I.L. "Indinol-3-carbinol in the treatment of benign breast diseases." Tumors of the female reproductive system 3 (2008): 50–4.
13. Киселев, В.И. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / В.И. Киселев, А.А. Ляшенко. – М.: ЗАО «МираксФарма», 2008. – 48 с. Kiselev, V.I., Lyashenko, A.A. Indinol – the regulator of proliferative processes in the organs of the reproductive system. Moscow. ZAO MiraxPharma (2008): 48 p.
14. Киселев, В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И. Киселев, А.А. Ляшенко. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2005. – 348 с. Kiselev, V.I., Lyashenko, A.A. Molecular mechanisms of regulation of hyperplastic processes. Moscow: Dimitreid Graphic Group (2005): 348 p.
15. Кулигина, Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы / Е.Ш. Кулигина // Практик. онкология. – 2010. – Т.11, № 4. – С. 203–216. Kuligina, E.Sh. "Epidemiological and molecular aspects of breast cancer." Pract oncology 11.4 (2010): 203–16.
16. Летагин, В.П. Лечение диффузной фиброзно-кистозной болезни / В.П. Летагин, И.В. Высоцкая // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – №2. – С. 47–49. Letyagin, V.P., Vysotskaya, I.V. "Treatment of diffuse fibrocystic disease." Tumors of the female reproductive system 2 (2007): 47–9.
17. Мустафин, Ч.К. Дисгормональные болезни молочной железы. Клиническое руководство / Ч.К. Мустафин, С.В. Кузнецова // Под ред. Е.Г. Пинхосевича. – М., 2009. – 126 с. Mustafin, Ch.K., Kuznetsova, S.V. Dys hormonal diseases of the mammary gland / Ed. by E.G. Pinhosevich. Moscow (2009): 126 p.
18. Носов, Д.А. Таргетная терапия злокачественных новообразований / Д.А. Носов // Вместе против рака. – Спец. выпуск, 2004. – С. 17–24. Nosov, D.A. "Target therapy of malignant neoplasms." Together against cancer. Special issue (2004): 17–24.
19. Овсянникова, Т.В. Дисгормональная патология молочных желез – взгляд гинеколога / Т.В. Овсянникова // Доброкачественные заболевания молочных желез. – 2006. – №10. – С. 22–38. Ovsyannikova, T.V. "Dys hormonal pathology of mammary glands – gynecologist's view." Benign breast disease 10 (2006): 22–38.
20. Осинский, С.П. Молекулярная диагностика опухолей / С.П. Осинский, Д.Ф. Глузман, Й. Клифф и др. – К.: ДИА, 2007. – 246 с. Osinskiy, S.P., Gluzman, D.F., Cliff, J., et al. Molecular diagnostics of tumors. Kyiv. DIA (2007): 246 p.
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. Pak, D.D., Usov, F.N., Fetisova, E.Y., et al. "Modern approaches to the treatment of patients with carcinoma in situ of the breast." Oncology 4 (2013): 34–9.
22. Попов, Б.В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток / Б.В. Попов. – СПб.: 2010. – 319 с. Popov, B.V. Introduction to stem biology of stem cells. St. Petersburg (2010): 319 p.
23. Потапов, В.А. Роль эпигенетических факторов в опухолевой патологии матки и молочной железы / В.А. Потапов // 3 турботою про жінку. – 2014. – № 7 (55). Potapov, V.A. "The role of epigenetic factors in tumor pathology of the uterus and breast." With care for woman 7.55 (2014).
24. Прилепская, В.Н. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможность негормональной терапии / В.Н. Прилепская, Т.Т. Тагиева // Медлайн-Экспресс. – 2008. – №5. – С. 10–17. Prilepskaya, V.N., Tagieva, T.T. "Fibrous-cystic disease of mammary glands: the possibility of non-hormonal therapy." Medline-Express 5 (2008): 10–17.
25. Приказ МОЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г. Профилактика и диагностика дисгормональных заболеваний молочной железы: клинический протокол. Order of the MOH of Ukraine No. 676 from 31.12.2004. Prophylaxis and diagnosis of dys hormonal diseases of the breast: a clinical protocol.
26. Радзинский, В.Е. Молочные железы и гинекологические болезни / Под ред. В.Е. Радзинского. – М., 2010. – 304 с. Radzinskiy, V.E. Mammary glands and gynecological diseases. Moscow (2010): 304 p.
27. Радзинский, В.Е. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии грудных желез: реалии и перспективы / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец // Здоровье женщины. – 2011. – № 1 (57). – С. 71–75. Radzinskiy, V.E., Ordyanets, I.M. "Premenstrual syndrome and benign breast dysplasia: realities and perspectives." Women's health 1.57 (2011): 71–5.
28. Приказ МОЗ Украины № 396 от 30.06.2015 г. Рак молочной железы: унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи. Order of the MOH of Ukraine No. 396 from 30.06.2015. Breast cancer: a unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care.
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. Sergeeva, N.I., Dzeranova, L.K., Mesikh, E.V., et al. "Participation of prolactin in mammarygenesis and carcinogenesis of the breast." Obstetrics and gynecology 3 (2005): 13–17.
30. Тагиева, Т.Т. Мастопатия: негормональные методы лечения / Т.Т. Тагиева // Гинекология. – 2004. – Т. 6, №5. – С. 228–230. Tagieva, T.T. "Mastopathy: non-hormonal methods of treatment." Gynecology 6.5 (2004): 228–30.
31. Тарутинов, В.И. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / В.И. Тарутинов. – К.: Изд. «Книга плюс», 2009. – 479 с. Tarutinov, V.I. Breast: cancer and precancerous diseases. Kyiv. Kniga Plus (2009): 479 p.
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. Tovstanovskaya, V.A., Vorobei-Vikhovskaya, V.N., Sakharova, I.A. "A new word in non-hormonal therapy of fibrocystic mastopathy." Women's health 1.47 (2010): 64–6.
33. Филлипов, О.С. Доброкачественные заболевания молочных желез / О.С. Филлипов. – М.: МЕДпресс, 2008. – 112 с. Phillipov, O.S. Benign breast diseases. Moscow. MEDpress (2008): 112 p.
34. Чайка, В.К. Лечение больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез с позиции эндокринологической гинекологии / В.К. Чайка, М.Ю. Сергиенко, Л.В. Желтоноженко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 71–75. Chaika, V.K., Sergienko, M.Y., Zheltonozhenko, L.V. "Treatment of patients with dys hormonal diseases of mammary glands from the position of endocrinological gynecology." Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist 1 (2009): 71–5.
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. Chesnokova, N.P., Barsukov, V.Y., Zlobnova, O.A. "Breast cancer: pathogenesis problems." Fundamental researches 4–1 (2012): 146–51.
36. Ялкуп, С.И. Биотерапия опухолей / С.И. Ялкуп, Г.П. Потеня. – К.: Изд. «Книга плюс», 2010. – 472 с. Yalkut, S.I., Potebnya, G.P. Biotherapy of tumors. Kyiv. Kniga Plus (2010): 472 p.
37. Auburn, K.J., Fan, S., Rosen, E.M., et al. "Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen." J Nutr 133 Suppl 7 (2003): 2470–5.
38. Bradlow, H.I., Telang, N.T., Sepkovic, D.W., et al. "2-hydroxyestron, the 'good' estrogen." J Endocrinol 150 (1996): 259–65.
39. Brandi, G., Paiardini, M., Cervasi, B., et al. "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." Cancer Res 63.14 (2003): 4028–36.
40. Brignall, M.S. "Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol." Altern Med Rev 6 (2001): 580–9.
41. Castillo, E., Garibay, M., Mirabent, F. "Effect of alfa dihydroergocriptine in patients with fibrocystic breast disease." Gynecol Obstet Mex 74 (2006): 580–4.
42. Chen, P., Yang, C.C., Chen, Y.J., Wang, P.H. "Tamoxifen-induced endometrial cancer." Eur J Gynaecol Oncol 24.2 (2003): 135–7.
43. Cover, C.M., Hsieh, S.J., Cram, E.J. "Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells." Cancer Res 59.6 (1999): 1244–51.
44. Daniele, C., Thompson Coon, J., Pittler, M.H., Ernst, E. "Vitec agnus castus: a systematic review of adverse events." Drug Saf 28 (2005): 319–32.
45. Gardner, D.G. Базисная и клиническая эндокринология: Пер. с англ. / D.G. Gardner, D. Shoback. – М.: Бином-Пресс, 2010. – 464 с.

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

- Gardner, D.G., Shoback, D.
Basic and clinical endocrinology. Moscow. Binom-Press (2010): 464 p.
46. Fuller, G.M.
Молекулярная биология клетки: Пер. с англ. / G.M. Fuller, D. Shields. — М.: Бином-Пресс, 2013. — 256 с.
Fuller, G.M., Shields, D.
Molecular cell biology. Moscow. Binom-Press (2013): 256 p.
47. Firestone, G.L., Bjeldanes, L.F.
"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." *J Nutr* 133.7 (2003): 2448–55.
48. Freedman, A.N., Seminara, D., Gail, M.H., et al.
"Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application." *J Natl Cancer Inst* 97 (2005): 715–23.
49. Guray, M., Sahin, A.A.
"Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management." *Oncologist* 11 (2006): 435–49.
50. Jung, Y.D., Ellis, L.M.
"Inhibition of tumour invasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea." *Int J Exp Pathol* 82.6 (2001): 309–16.
51. Kastan, M.B., Bartek, J.
"Cell-cycle checkpoints and cancer." *Nature* 116 (2004): 273–9.
52. Kilicdag, E.B.
"Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia." *Intl J Gyn & Ob* 85 (2004): 292–3.
53. Knudson, A.G.
"Cancer genetics." *Am J Ved Genet* 111 (2002): 96–102.
54. Kumru, A.M., Tezcan, S.E.
"Fluoxetine Versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual disorder." *Hum Psychopharmacol* 18.3 (2003): 191–5.
55. Liang, Y.C., Lin-Shiau, S.Y., Chen, C.F., et al.
"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." *Lin J Cell Biochem* 75 (1999): 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.
Lewin, B., Cassimeris, L., Lingappa, V.R., Plopper, G.
Cells. Moscow. BINOM. Laboratory of Knowledge (2011): 951 p.
57. Lewin, B.
Гены: Пер. с англ. / B. Lewin. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — 896 с.
Lewin, B.
Genes. Moscow: BINOM. Laboratory of Knowledge (2012): 896 p.
58. Massague, J.
"G1 cell-cycle control and cancer." *Nature* 432 (2004): 298–306.
59. Martin, G.S.
"The hunting of the Src." *Nat Rev Mol Cell Biol* 2 (2001): 467–75.
60. Martinez-Arribas, F., Nunez-Villar, M.J., Luca, A.R., et al.
"Immunofluorometric study of Bcl-2 and Bax expression in clinical fresh tumor samples from breast cancer patients." *Anticancer Res* 23.1 (2003): 565–8.
61. Miltenburg, D.M., Speights, V.O.
"Benign breast disease." *Obstet Gynecol Clin North Am* 35 (2008): 285–300.
62. Rabson, A.
Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. / A. Rabson, I.M. Roitt, P.J. Delves. — М.: Мир, 2006. — 320 с.
Rabson, A., Roitt, I.M., Delves, P.J.
Fundamentals of medical immunology. Moscow. Mir (2006): 320 p.
63. Santen, R.J., Mansel, R.
"Benign breast disorders." *N Engl J Med* 353 (2005): 275–85.
64. Sarkar, F.H., Rahman, K.M., Li, Y.
"Bax translocation to mitochondria is an important event in inducing apoptotic cell death by indole-3-carbinol (I3C) treatment of breast cancer cells." *J Nutr* 133.7 (2003): 2434–9.
65. Wuttke, W., Jarry, H., Christoffel, V.
"Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications." *Phytomed* 10 (2003): 348–57.
66. Yang, C.S., Landau, J.M., Huang, M.T., Newmark, N.L.
"Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds." *Annu Rev Nutr* 21 (2001): 381–406. □

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.П. Вдовиченко, д. мед. н., член-корр. НАМН Украины, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

В.А. Потапов, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В статье систематизированы данные о генетико-молекулярных и эпигенетических механизмах канцерогенеза, показана схожесть фенотипической эволюции доброкачественных гиперпластических процессов молочных желез и рака молочной железы. С критических позиций представлена современная стратегия профилактики рака молочной железы и терапии фиброзно-кистозной мастопатии, проведен анализ фармакологической эффективности ряда лекарственных средств для этих целей, раскрыты преимущества таргетной терапии с использованием фитонутриентов.

С позиций доказательной медицины обсуждается вопрос об онкопротекторных свойствах, опосредующих большинство основных патогенетических звеньев гиперпролиферации и опухолевого роста в молочных железах, фитоконпозиции Эпигалин Брест, активными компонентами которого являются природный агонист дофамина – экстракт прутняка обыкновенного и два наиболее известных таргетных фитонкопротектора: 3,3'-дииндолметан и эпигаллокатехин-3-галлат. Кроме того, обсуждается возможность использования Эпигалин Брест в качестве мультитаргетной терапии фиброзно-кистозной мастопатии и профилактики канцерогенеза у женщин, входящих в группу риска развития рака молочной железы.

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 фиброзно-кистозной мастопатией, так и у здоровых женщин, желающих сделать осознанный выбор в отношении безопасной профилактики рака молочной железы, риск заболеть которым на протяжении жизни имеет каждая женщина.

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

СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПУХЛИННОЇ ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Ю.П. Вдовиченко, д. мед. н., член-кор. НАМН України, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.О. Потапов, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

У статті систематизовано дані про генетико-молекулярні та епігенетичні механізми канцерогенезу, показана схожість фенотипової еволюції доброякісних гіперпластичних процесів молочних залоз і раку молочної залози. З критичних позицій представлена сучасна стратегія профілактики раку молочної залози і терапії фіброзно-кістозної мастопатії, проведений аналіз фармакологічної ефективності низки лікарських засобів з цією метою, розкриті переваги таргетної терапії з використанням фітонутрієнтів.

З позицій доказової медицини обговорюється питання про онкопротекторні властивості, що опосередковують більшість основних патогенетичних ланок гіперпроліферації і пухлинного росту в молочних железах, фітокомпозиції Епігалін Брест, активними компонентами якого є природний агоніст дофаміну – екстракт прутняка звичайного і два найбільш відомих таргетних фітоонкопротекторів: 3,3'-діндоліметан і епігаллокатехін-3-галлат, а також можливість використання Епігалін Брест як мультитаргетної терапії фіброзно-кістозної мастопатії і профілактики канцерогенезу в жінок, що входять до групи ризику розвитку раку молочної залози.

Зроблено висновок, що Епігалін Брест є унікальним фітозасобом як додатковий компонент до раціону повсякденного харчування з метою підтримання нормального стану функції клітин та природних детермінованих генетичних механізмів онкозахисту, як у пацієнток із фіброзно-кістозною мастопатією, так і в здорових жінок, які бажають зробити свідомий вибір щодо безпечної профілактики раку молочної залози, ризик захворіти на який протягом життя має кожна жінка.

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

MODERN CONCEPT OF PREVENTION OF TUMOR BREAST PATHOLOGY

Y.P. Vdovichenko, MD, corresponding member of the NAMS of Ukraine, professor at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, P.L. Shupik National Medical Academy of the Postgraduate Education

V.A. Potapov, MD, professor, head of Obstetrics and Gynecology Department, SI "Dnipropetrovsk medical academy of the MOH of Ukraine"

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 onkoprotection 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-Diindolylmethane 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 onkoprotection 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.

Keywords: fibrocystic breast disease, therapy, prevention of breast cancer, Epigalin Brest.