

# ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественные гиперплазии молочной железы (ДГМЖ) относятся к «болезням цивилизации». Они связаны с гормональными изменениями в организме женщины, так называемым синдромом доминирования эстрогенов. Актуальность изучения данной проблемы обусловлена не только высокой распространенностью и широким спектром клинических проявлений этой патологии, но и тем фактом, что на сегодняшний день не существует четких рекомендаций и схем лечения ДГМЖ [4, 7, 13, 17, 20]. У женщин, страдающих пролиферативными формами доброкачественных заболеваний МЖ, риск развития рака молочной железы (РМЖ) повышен в десятки раз [5, 10, 22]. РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин не только в Украине, но и во всех экономически развитых странах [6, 13, 14, 33].

Интегральными показателями качества медицинской помощи онкологическим больным являются летальность до года с момента установления диагноза и начала лечения, а также 5-летняя выживаемость [12, 16, 27]. Ежегодно в Украине до 37–40% больных умирают на протяжении года с момента установления диагноза, а показатель 5-летней выживаемости составляет не более 50%. В структуре заболеваемости и смертности женщин в Украине РМЖ занимает первое место. Отмечается неудержимая тенденция к росту заболеваемости этим видом рака: каждый год в Украине регистрируется до 17 тысяч новых случаев РМЖ, среди которых 25% – у женщин репродуктивного возраста. Ежегодно умирает 8 тысяч больных РМЖ. Анализ заболеваемости за 2000–2013 гг. показал, что число случаев РМЖ увеличилось максимально в сравнении с другими локализациями. В 2000 г. заболеваемость РМЖ по Украине составляла 56,6 на 100 тыс. женского населения, а в 2013 году этот показатель достиг 72,5 [12, 16]. Заболеваемость РМЖ продолжает расти во всех экономически развитых странах, поэтому вопросы скрининга, ранней диагностики, лечения и, конечно, профилактики РМЖ являются весьма актуальными [3, 10, 13, 35, 42].

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Особенности строения (МЖ) затрудняют возможность четкого дифференцирования физиологических и патологических изменений в органе. МЖ никогда не бывает в состоянии морфофункциональной стабильности из-за высокой чувствительности к гормональным факторам (как физиологическим, так и патологическим), влияния на

ее структуру генитальной и экстрагенитальной патологий, а также стрессов и психоэмоционального состояния женщины. Все эти факторы определяют предрасположенность МЖ к развитию различных гиперпластических процессов. Клиническими проявлениями пролиферативных состояний МЖ являются болевой синдром, уплотнение тканей и появление новообразований. Это негативно отражается на состоянии здоровья и качестве жизни современной женщины и требует своевременной медикаментозной коррекции [1, 2, 5, 18, 21].

У больших нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями патологическая перестройка МЖ выявляется до 90% случаев [6, 8, 20, 30]. МЖ – это гормонопродуцирующий, гормонорегулируемый и гормонозависимый орган, «зеркало» гормонального состояния женщины. Одной из главных причин роста предопухолевых и опухолевых процессов МЖ является изменение социального и репродуктивного поведения современной женщины.

Многочисленные исследования доказали, что основной причиной рака репродуктивных органов является гиперэстрогения. Изменения в жизни современных женщин – раннее менархе, единичные и поздние (после 30 лет) первые роды, отказ от грудного вскармливания, аборт, бесконтрольный прием гормональных препаратов приводят к длительной эстрогенной стимуляции женского организма.

Известно, что основное назначение эстрогенов заключается в регулировании развития и функционирования женской репродуктивной системы, регуляции сердечно-сосудистой системы, метаболизма костной ткани и нейроэндокринной системы (совместно с гонадотропинами и прогестероном). Однако эстрогены могут также оказывать активизирующее влияние на рост опухолей в гормонозависимых тканях, стимулируя развитие доброкачественных и злокачественных опухолей в эпителии МЖ, эндометрия, яичниках, шейке матки, слизистых гортани, пищевода, прямой кишки [7, 17, 19, 28]. Эстрогены могут быть как промоторами, так и инициаторами опухолевого процесса. В связи с этим различают два основных типа гормонального эстроген-индуцированного канцерогенеза: промоторный (физиологический) и генотоксический [5, 32, 37].

Промоторный вариант гормонального канцерогенеза в тканях женской репродуктивной системы можно наблюдать на примерах ежемесячных колебаний митотической активности. Под воздействием эстрогенов в первой фазе

## Н.Н. ВОЛОШИНА

к. мед. н., доцент кафедры онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования  
ORCID: 0000-0002-1466-2940

## С.Н. ПАЩЕНКО

к. мед. н., доцент кафедры онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

## Н.А. ВОЛОШИН

д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой анатомии Запорожского государственного медицинского университета

## Н.Ф. ЩУРОВ

к. мед. н., доцент кафедры онкологии Запорожского государственного медицинского университета

## Ф. ШАХ

ассистент кафедры онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

## Контакты:

Волошина Надежда Николаевна  
Запорожская медицинская академия последипломного образования  
69096, Запорожье,  
бул. Винтера, 20  
тел.: +38 (066) 711 62 33

менструального циклу (МЦ) возникает пролиферация клеток эндометрия и протоков МЖ, которые во второй фазе цикла подвергаются апоптозу. Клеточная пролиферация контролируется взаимодействием эстрогенов и эстрогеновых рецепторов (ER), которые создают гормон-рецепторный комплекс. Попав в ядро, комплекс эстроген-ER активирует эстрогенозависимые гены, которые прямо или опосредованно контролируют пролиферацию, а также повышают чувствительность клеток к факторам, активирующим гиперпластические процессы [8, 10, 31]. Регулярно повторяющиеся циклы клеточного деления неизбежно повышают частоту спонтанных мутаций (особенно при наличии факторов онкологического риска). При накоплении генетических ошибок, не устраненных иммунной системой, эстрогенозависимая пролиферация может привести к развитию опухоли. Под воздействием эстрогенов могут пролиферировать и уже малигнизированные клетки, накопление которых приводит к формированию опухолевого клона. За последние десятилетия представления о молекулярно-геномных механизмах воздействия эстрогенов на гормоночувствительные клетки различных органов значительно расширились. Установлены различные формы ER (ядерные  $\alpha$ -,  $\beta$ - и неядерные), имеющие различные функции и локализацию в разных органах и тканях, определен полиморфизм генов, кодирующих ER [2, 9, 26].

Концепция генотоксического эстроген-индуцированного канцерогенеза сформировалась в 80-х годах XX столетия. Имеются работы, подтверждающие способность метаболитов эстрогенов повреждать ДНК клеток и приводить к изменениям клеточного генома [9, 17, 23]. Доказано, что агрессивные метаболиты эстрогенов (16 $\alpha$ -гидроксиэстрадиол) могут увеличивать доступность хроматина к влиянию истинных канцерогенов, усиливать образование свободных радикалов с последующей активацией протоонкогенов и ослаблять репарацию поврежденного генома. В последние годы выявлена четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогенов и развитием опухолей в эстрогенозависимых тканях, т. е. в тех тканях, в которых имеются рецепторы к эстрогенам [2, 7, 25, 31].

Конверсию метаболитов эстрогенов осуществляет монооксигеназная система печени, которая представлена ферментами цитохрома P450 (CYP450). Основная задача этих ферментов – катализировать образование гидрокси-производных различных ксенобиотиков, что облегчает их растворимость и выведение с мочой. CYP450 семейства 1 (CYP1) катализирует присоединение гидроксила во 2-е и 16-е положение углерода в молекуле эстрогена (E1). Он катализирует образование 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1). Другой фермент надсемейства цитохромов P450, CYP1B1, катализирует 16-гидроксилирование эстрогена с образованием 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена (16 $\alpha$ -OHE1). Эта изоформа фермента индуцируется канцерогенами и пестицидами. Доказано, что метаболиты 2-OHE1 и 16 $\alpha$ -OHE1 обладают абсолютно противоположными биологическими эффектами. 2-OHE1 не влияет на пролиферацию клеток, в то время как 16 $\alpha$ -OHE1, наоборот, стимулирует рост клеток и является агонистом эстрогенов. Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16 $\alpha$ -OHE1 и риском развития опухолей в эстрогенозависимых тканях [2, 5, 15]. Многочисленные эксперименты *in vivo* доказали необходимость в поддержа-

нии такого баланса между этими метаболитами, при котором концентрация 2-OHE1 должна превышать 16 $\alpha$ -OHE1 как минимум в 2 и более раз. Отношение 2-OHE1 к 16 $\alpha$ -OHE1 является биомаркером, надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстрогенозависимых опухолей.

Наибольшее число исследований, посвященных изучению роли эстрогенов и их метаболитов, проведено на модели РМЖ. Доказано, что уровень эстрадиола в сыворотке крови варьирует в различных этнических популяциях, достоверно коррелирует с повышенным риском РМЖ. При возрастном дисбалансе гормонов отмечается повышение локального уровня эстрогенов в МЖ. У больных РМЖ отмечается активация процессов 16 $\alpha$ -гидроксилирования, с повышением концентрации агрессивных метаболитов [8, 17, 34].

Нарушение баланса эстрогенов и прогестерона, в результате чего развивается абсолютная или относительная гиперэстрогения, а также дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза являются одними из основных причин гиперпластических процессов репродуктивных органов [4, 14, 29, 35, 36]. Поэтому назначение гестагенов – патогенетически обоснованный метод лечения гиперэстрогении. Однако патологические изменения в МЖ часто являются одной из причин отказа пациенток от применения системной гестагенотерапии ввиду усугубления ДГМЖ. Высокая частота метаболических нарушений, развитие психопатологического и физикального симптомокомплексов, которые формируют синдром непереносимости гестагенов, заставляют искать альтернативу этим гормонам [2, 5, 14, 38, 42]. Во всем мире в связи с ростом онкологической заболеваемости усиливается акцент на раннюю диагностику и профилактику опухолей.

В качестве одного из вариантов противоопухолевой защиты рассматриваются особенности питания и различные диеты. Эпидемиологические исследования показали, что в странах, где в рацион традиционно входят местные сезонные овощи и фрукты, а рыбу едят чаще, чем мясо (Китай, Япония и др.), число случаев рака значительно ниже, чем в развитых странах с расширенной сетью фастфудов. Длительные сроки сохранения продуктов, добавление консервантов, искусственных пищевых красителей, усилителей вкуса, употребление алкоголя отрицательно влияют на здоровье.

Важный момент в жизни человека – питье чистой воды. Чай является одним из наиболее популярных напитков во всех странах. Имеются многочисленные эпидемиологические исследования о противоопухолевых эффектах отдельных компонентов чая. По данным китайских исследователей, частое употребление зеленого чая снижает заболеваемость раком ротовой полости, пищевода, гортани и МЖ. Защитный эффект зеленого чая также подтвержден в Японии, Турции, Швеции и других странах [5, 33, 39, 40, 41]. Японские исследователи рекомендуют употреблять женщинам до 10 чашек зеленого чая для профилактики РМЖ. Доказано, что водный настой зеленого чая содержит катехины, обладающие целым спектром защитных эффектов на органы и ткани. Эпигаллокатехины обладают сильным антиоксидантным действием и мощным антипролиферативным эффектом. Отличительная особенность чайных катехинов – избирательная активность по отношению к пролиферирующим, быстро делящимся клеткам, которая чрезвычайно высока в отношении гиперпла-

стических процессов вне зависимости от стимулов. Один из представителей чайных катехинов – эпигаллокатехин-3-галлат – нетоксичное вещество, противоопухолевой активности которого посвящено много исследований [5, 21, 25, 41]. Доказано, что эпигаллокатехин-3-галлат способен блокировать цитокины интерлейкин-8, фактор некроза опухолей  $\alpha$ , транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, которые являются основными факторами воспаления и пролиферации и всегда присутствуют при мастопатиях, доброкачественных и злокачественных новообразованиях. В исследованиях на животных показано, что, кроме антиоксидантных свойств, полифенолы чая могут ингибировать пролиферацию и ангиогенез опухоли, а также стимулировать ферменты детоксикации, обладающие противоопухолевым эффектом [34, 38, 41].

Многочисленные исследования последних лет посвящены фитонутриентам – веществам растительного происхождения. В ряде исследований было установлено наличие обратной зависимости между высоким уровнем употребления в пищу овощей семейства крестоцветных (различные виды капусты, редис, репа, брюква) и частотой возникновения опухолей тонкого и толстого кишечника, а также опухолей МЖ и матки у женщин. Именно с регулярным употреблением в пищу некоторых из этих продуктов ученые связывают низкую заболеваемость РМЖ на Востоке (Китай, Япония) [8, 20, 28, 30]. С 1995 года овощи семейства крестоцветных, по рекомендации Всемирного фонда исследования рака (World Cancer Research Fund International), считаются источником биологически активных веществ, обладающих наибольшей антиканцерогенной, антипролиферативной и антимутагенной активностью, и включены в перечень растительных групп, абсолютно необходимых для правильного жизнеобеспечения организма [9, 10, 18, 30, 36].

Основными представителями семейства крестоцветных являются брюссельская, цветная, белокочанная, огородная капуста, брокколи, кольраби, брюква, репа и кресс водяной. Крестоцветные растения имеют характерный хромосомный набор глюкозинолатов – элементов, являющихся предшественниками фитонутриентов, которые могут значительно снижать риск развития онкологических заболеваний. Терапевтические концентрации фитонутриентов оказывают выраженный положительный эффект на гиперпластические процессы. Они способствуют избирательному ингибированию роста опухолевых клеток и индукции апоптоза [26, 29, 36]. Одним из таких веществ является индол-3-карбинол, который получают из овощей семейства крестоцветных (это все виды капусты – брокколи, цветная, белокочанная, брюссельская). За более чем 10-летнюю историю исследований индол-3-карбинола показано, что это вещество обладает высокой избирательной противоопухолевой активностью в отношении многих типов клеток [7, 9, 20, 26, 32].

Важную роль в патогенезе ДГМЖ играет повышение уровня пролактина. Гиперпролактинемия – причина частых нарушений менструальной и генеративной функций, а также ДГМЖ, что крайне негативно отражается на качестве жизни женщин [1, 15]. Довольно часто наблюдается не постоянное, а временное (латентное или скрытое) увеличение секреции пролактина. Нерегулярные всплески уровня пролактина, сочетающиеся с гиперэстрогенией, вызывают нагрубание, болезненность МЖ (масталгию). Гиперпролактинемия индуцирует нарушения менструальной функции, вызывает патологический стероидогенез

в яичниках, что также усугубляет морфофункциональные нарушения в МЖ, способствует развитию дисгормональных заболеваний МЖ и усиливает риск развития РМЖ [11, 15, 22].

Для лечения гинекологических заболеваний более 2500 лет используется прутняк обыкновенный (Авраамово дерево, монаший перец). Давние традиции использования и современные научные исследования сделали препараты на основе этого растения широко применяемыми при лечении ряда женских заболеваний. Гиппократ писал: «Если кровь течет из утробы, дайте женщине выпить темного вина, в которое погружены листья Авраамова дерева». Прутняк также упоминается в работах известных ученых Древней Греции и Рима – Плиния, Dioscorida и Теофраста. В XX веке это растение «вернул» в медицину немецкий исследователь Герхард Мадаус. Опираясь на историю применения прутняка, он провел ряд экспериментов на животных, в которых установил, что наибольшей лекарственной активностью обладают именно плоды растения.

Каким же образом прутняк действует на здоровье женщины? Многие нарушения женского здоровья связаны с повышенной выработкой гипофизом гормона пролактина. В норме он способствует развитию МЖ, готовит их к лактации, регулирует выработку молока. При определенных нарушениях его избыток может стать причиной нарушения МЦ, бесплодия, боли в груди и мастопатии, предменструального синдрома (ПМС). Выработку пролактина контролирует гипоталамус – она тормозится биологически активным веществом дофамином. Экстракт прутняка обладает действием, аналогичным действию дофамина, способствуя снижению выработки пролактина. В свою очередь, нормализация уровня этого гормона содействует установлению физиологического соотношения между эстрогенами и прогестероном. Это ведет к налаживанию МЦ, смягчению симптомов предменструального синдрома, нормализации созревания фолликула и овуляции. Доказано, что прутняк избирательно эффективен при расстройствах, связанных с гормональными нарушениями, включая недостаточность желтого тела. Многие нарушения МЦ и трудности с зачатием связаны с низкой или нерегулярной выработкой прогестерона во второй фазе цикла, что может быть следствием недостаточности желтого тела. Симптомы этого состояния связаны с нерегулярностью МЦ, укорочением его второй фазы и снижением уровня прогестерона.

Прутняку посвящено большое количество научных исследований. Например, в 1982 году W. Amann показал, что экстракт прутняка помогает в лечении аменореи, эффективен в восстановлении гормонального баланса и установлении регулярности МЦ [43]. В 2002 году J. Bergmann проводил исследование, применяя прутняк в отношении 67 женщин с расстройствами цикла и овуляции, в результате чего у пациенток увеличился уровень прогестерона, удлинилась вторая фаза МЦ, овуляция стала более ранней [44].

Немаловажным также является то, что нормализация уровня пролактина, с одной стороны, благоприятно воздействует на морфофункциональное состояние МЖ, а с другой – способствует нейрогуморальной регуляции и смягчению психоэмоционального состояния пациенток.

Указанные свойства прутняка нашли свое применение в препарате Эпигалин Брест® (Biohealth International GmbH, Германия) – зарегистрированном в Украине новом фитохимическом онкопротекторе на основе индол-3-карбинола, эпигаллокате-

## ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

хин-3-галлата и экстракта прутняка. Высокое содержание индол-3-карбинола (200 мг), эпигаллокатехин-3-галлата (45 мг) и экстракта прутняка (100мг) в каждой капсуле Эпигалина Брест® позволяет применять его по 1–2 капсулы в день в зависимости от лечебно-профилактических целей.

Учитывая все перечисленные возможности и клинический опыт применения индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата, Эпигалин Брест® следует рассматривать как препарат, обладающий свойством регулировать метаболизм эстрогенов, блокируя синтез его «агрессивных» форм, снижать уровень пролактина, угнетать патологическую пролиферацию в гормонозависимых органах и тканях репродуктивной системы (схема).

Индол-3-карбинол, входящий в состав Эпигалина Брест®, является природным индуктором экспрессии гена BRCA1 [45].

В настоящее время в литературе имеются данные о том, что индол-3-карбинол повышает уровень экспрессии генов BRCA1 и BRCA2 дозозависимым образом в опухолевых клетках молочной железы (линии MCF-7 и T47D) [46].

При этом индукция экспрессии генов BRCA наблюдается при низких дозах индол-3-карбинола (20 мкМ), что дает основа-

ние говорить о потенциальной роли индол-3-карбинола как химиопрофилактического средства и в данном случае.

Уникальность действия Эпигалина Брест® заключается в том, что он обладает антипролиферативным действием. посредством ингибирования фосфорилирования тирозиновых остатков цитоплазматических протеиназ, передающих сигналы с поверхности к ядру клетки, данный препарат влияет на эпидермальный и инсулиноподобный факторы роста. Индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат являются биологически активными веществами, уже завоевавшими заслуженную популярность у практикующих врачей и их пациентов в Европе и США [14, 21, 24, 28, 36].

### ВЫВОД

Акушеры-гинекологи и семейные врачи являются врачами первого контакта для женщин во всех возрастных периодах. Абсолютно все обратившиеся к врачу пациентки, независимо от патологии, должны обязательно пройти обследование МЖ и получить рекомендации по профилактике и кратности диагностических обследований, которые определяются возрастом женщин.



СХЕМА. ТРОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ЭПИГАЛИН БРЕСТ®

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Андреева, Е.Н. Пролактин и молочные железы / Е.Н. Андреева, М.Б. Хамошина, О.Д. Руднева // Гинекология. — 2012. — № 1. — С. 12–16. Andreeva, E.N., Hamoshina, M.B., Rudneva, O.D. "Prolactin and breasts." *Gynecology*, 1(2012): 12–16.
2. Астахов, В.М. Негормональная патогенетически обоснованная терапия миомы матки / В.М. Астахов // Здоровье женщины. — 2011. — № 3 (59). — С. 112–117. Astakhov, V.M. "Non-hormonal pathogenetically grounded therapy of uterine fibroids." *Women's Health*, 3(59) (2011): 112–117.
3. Венцовская, И.Б. Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога / И.Б. Венцовская, О.А. Ефименко // Репродуктивное здоровье женщины. — 2003. — № 3. — С. 71–76. Ventskovskaia, I.B., Yefimenko, O.A. "Hyperprolactinaemia in gynecologist practice." *Reproductive Women's Health*, 3(2003): 71–76.
4. Волошина, Н.М. Негормональная терапия пролиферативных процессов молочной железы та эндометрия / Н.М. Волошина, С.М. Пашченко, М.Ф. Щуров и др. // Здоровье женщины. — 2013. — № 1(77). — С. 94–98. Voloshina, N.M., Pashchenko, S.M., Shchurov, M.F., et al. "Non-hormonal therapy of proliferative processes of the breast and endometrium." *Women's Health*, 1(77) (2013): 94–98.
5. Волошина, Н.М. Профилактика рака репродуктивных органов / Н.М. Волошина, С.Н. Пашченко, Н.А. Волошин и др. // Здоровье женщины. — 2014. — № 5 (95). — С. 73–78. Voloshina, N.N., Pashchenko, S.N., Voloshin, N.A., et al. "Prevention of cancer of the reproductive organs." *Women's Health*, 5(95) (2014): 73–78.
6. Запорожан, В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. — 2012. — № 1 (3). — С. 5–12. Zaporozhan, V.N., Tatarchuk, T.F., Dubinina, V.G., Kosei, N.V. "Modern diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes." *Reproductive Endocrinology*, 1(3) (2012): 5–12.
7. Киселев, В.И., Ляшенко, А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. — М.: МедДимитрейд. — 2005. — 348 с. Kiselev, V.I., Lyashenko, A.A. *Molecular mechanisms of regulation of hyperplastic processes*. Moscow. MedDimitreid (2005): 348 p.
8. Киселев, В.И., Сидорова, И.С., Унанян, А.Л. Гиперпластические процессы органов репродуктивной системы: теория и практика. — М.: НД «Медпрактика». — 2011. — 468 с. Kiselev, V.I., Sidorova, I.S., Unanian, A.L. *Hyperplastic processes of reproductive system: theory and practice*. Moscow. ND "Medpractice" (2011): 468 p.
9. Киселев, В.И., Ляшенко, А.А. Индол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. — М., 2005. — 56 с. Kiselev, V.I., Lyashenko, A.A. *Indinol as a regulator of proliferative processes in the reproductive system organs*. Moscow (2005): 56 p.
10. Кулагина, Н.В. Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки / Н.В. Кулагина // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — № 1. — С. 40–43. Kulagina, N.V. "Therapy of fibrocystic breast disease in patients with uterine myoma." *Tumors of the female reproductive system*, 1(2010): 40–43.
11. Смоланка, І.І. Сучасні аспекти діагностики та лікування раку молочної залози / І.І. Смоланка // Здоров'я України. — 2011. — 2011. Smolanka, I.I. "Modern aspects of diagnostics and treatment of breast cancer." *Health of Ukraine*, 2011.

12. Смоланка, І.І.

Системна протипухлинна терапія у хворих на рак грудної залози. Сучасні аспекти лікування / І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр // Клиническая онкология. — 2012. — № 7 (3). — С. 32–36.

Smolanka, I.I., Skliar, S.Y.

"Systemic anticancer therapy in patients with breast cancer. Modern aspects of treatment." *Clinical Oncology*, 7(3) (2012): 32–36.

13. Смоланка, І.І.

Скринінг, профілактика та рання діагностика раку грудної залози / І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр, Т.С. Головка, О.В. Ганич // Клиническая онкология. — 2013. — № 4 (12). — С. 46–50.

Smolanka, I.I., Skliar, S.Y., Golovko, T.S., Ganych, O.V.

"Screening, prevention and early diagnostics of breast cancer." *Clinical Oncology*, 4(12) (2013): 46–50.

14. Татарчук, Т.Ф.

К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина // Здоровье женщины. — 2013. — № 7 (83). — С. 51–57.

Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V.

"Issue of prevention and treatment of hormone-hyperproliferative diseases in women." *Women's Health*, 7(83) (2013): 51–57.

15. Татарчук, Т.Ф.

Гиперпролактинемия как причина доброкачественных заболеваний молочной железы / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2015. — № 5 (91). — С. 33–38.

Tatarchuk, T.F., Yefimenko, O.A.

"Hyperprolactinemia as a cause of benign breast disease." *Medical Aspects of Women's Health*, 5(91) (2015): 33–38.

16. Федоренко, З.П., Михайлович, Ю.Й., Гулак, Л.О. та ін.

Рак в Україні 2011–2012. Бюлетень Національного онкологічного реєстру України. — Київ, Національний інститут раку. — 2013.

Fedorenko, Z.P., Mykhailovych, Y.Y., Gulak, L.O., et al.

Cancer in Ukraine at 2011–2012. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. Kiev. National Cancer Institute (2013).

17. Bradlow, H.L., Kabat, G.C.

"A pilot study of urinary estrogen metabolites (16alpha-OHE1 and 2-OHE1) in postmenopausal women with and without breast cancer." *Environ Health Perspect*, 3 (Vol. 106) (1998): 126–127.

18. Bradlow, H.L., Michnovicz, J., Halper, M., et al.

"Long-term responses of women to indole-3-carbinol or a high fiber diet." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 3(1994): 591–595.

19. Chen, I., McDougal, A., Wang, F., Safe, S.

"Aryl hydrocarbon receptor – mediated antiestrogenic and antitumorigenic activity of diindolyl-methane." *Carcinogenesis*, 19(1998): 1631–1639.

20. Chinni, S.R., Sarkar, F.H.

"Aktin activation is a key event in indole-3-carbinol induced apoptosis in PC-3 cells." *Clin Cancer Res*, 8(2002): 1228–1236.

21. Gupta, S., Huh, S.W., Bae, S.M., Kim, Y.W., et al.

"Anticancer effects of epigallocatechin-3-gallate on ovarian carcinoma cell line." *Gynecol Oncol*, 94(3) (2004): 760–768.

22. Halaska, M., Raus, K., Beles, P., et al.

"Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo." *Ceska Gynekol*, 63(1998): 388–392.

23. Hong, C., Firestone, G.L., Bjeldanes, L.F.

"Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells." *Biochem Pharmacol*, 63(2002): 1085–1097.

24. Lord, R.S., Bongiovanni, B.

"Estrogen metabolism and the diet-cancer connection." *Altern Med Rev*, 7(2012): 12–29.

25. Maeda-Yamamoto, M., Kavaehara, H., Tahara, N., Tsuju, K., Hara, Y.

"Effects of tea polyphenols on the invasion and matrix metalloproteinases activity of human fibrosarcoma HT 1080 cells." *J Agric Food Chem*, 47(1999): 2350–2354.

26. Masuda, M., Suzuki, M., Lim, J.T.E., Weinstein, I.E.

"Epigallocatechin-3-gallate inhibits activation of HER-2/neu and downstream signaling pathways in human head and neck and breast carcinoma cells." *Clin Cancer Res*, 9(2003): 3486–3491.

27. Medjakovic, S., Jungbauer, A.

"Red clover isoflavones biochanin A and gormononetin are potent ligands of the human aryl hydrocarbon receptor." *J Steroid Biochem Mol Biol*, 108(2008): 171–177.

28. Meng, O., Yuan, F., Goldberg, I.D.

"Indol-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor- $\alpha$  signaling in human tumor cells." *J Nutr*, 132(2005): 2322–2327.

29. Michnovicz, J.J.

"Increased estrogen 2-hydroxylation in obese women using oral indole-3-carbinol." *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22(1998): 227–229.

30. Rahman, K.M., Aranha, O., Sarkar, F.

"Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cell." *Nutr Cancer*, 4(2003): 101–112.

31. Roger, P., Sahla, M., Makela, S.

"Decreased Expression of estrogen receptor protein in proliferative preinvasive mammary." *Tumors cancer research*, 61(2001): 2537–2541.

32. Sarkar, F., Rahman, K.

"Bax translocation to mitochondria is an important event in including apoptotic cell death by indole-3-carbinol (I3C) treatment of breast cancer cells." *J Nutr*, 7 (Vol. 133) (2003): 243–243.

33. Shrubsole, M., Wei, L., Zhi, C., et al.

"Drinking green tea modestly reduces breast cancer risk." *J Nutr*, 139(2009): 310–316.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л.ШУПИКА  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

4-5 лютого 2016 року  
ПРОВОДИТЬ РЕЄСТРОВУ КОНФЕРЕНЦІЮ,

присвячену

**ВСЕСВІТНЬОМУ ДНЮ  
ЗАХИСТУ ВІД РАКУ**



НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ІНСТИТУТ РАКУ

для лікарів: **АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ, ОНКОГІНЕКОЛОГІВ,  
ОНКОЛОГІВ, УРОЛОГІВ, ОНКОУРОЛОГІВ**

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ФОРУМ:

**«ОНКОЛОГІЯ РЕПРОДУКТИВНИХ ОРГАНІВ: ПРОФІЛАКТИКА ЯК НОВИЙ КЛІНІЧНИЙ ОРІЄНТИР»**

Radisson Blu Resort, Bukovel, ділянка Щивки, 220, Поляниця, Івано-Франківська область, 78593

**В ПРОГРАМІ:**

**4 лютого 2016 року** - прес-конференція провідних спеціалістів України за спеціальністю «онкологія», «акушерство та гінекологія», «урологія», відкрита лінія питань та відповідей.

**5 лютого 2016 року** - майстер-класи по діагностиці, лікуванню та профілактиці патології шийки матки, дисгормональних захворювань матки, яєчників та молочних залоз.

**Реєстрація відкрита до 1 лютого 2016 року. Кількість учасників обмежена.**

**Реєстраційний внесок учасника складає 2 000 грн, додатково сплачується участь у дружній вечері - 1200 грн.**

Реєстраційний внесок включає 2 дні участі в роботі конференції, харчування (кава-брейки, обід), участь у майстер-класах, матеріали учасника та сертифікат.

Реєстрація здійснюється на сайті [www.oncodozor.com.ua](http://www.oncodozor.com.ua), або шляхом відправки повідомлення на електронну адресу [info@oncodozor.com.ua](mailto:info@oncodozor.com.ua)

Реєстрація вважатиметься здійсненою, якщо Ви отримаєте електронний лист-підтвердження участі.

Контактна особа від Оргкомітету конференції - Юлія Дорошенко, тел. +38 050 671 77 18; +38 067 55 462 06

Додаткова інформація розміщена на сайтах: [www.oncodozor.com.ua](http://www.oncodozor.com.ua); [www.unci.org.ua](http://www.unci.org.ua)

\*Учасники конференції не забезпечуються проїздом та розміщенням – бронювання готелів, проїзд та проживання є відповідальністю учасників.

34. Thangapazham, R.L., Singh, A.K., Sharma, A., et al. "Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo." *Cancer Lett*, 8(2007): 832–841.
35. White, R., Parker, M.G. "Molecular mechanism of steroid hormone action." *Endocrine-Related Cancer*, 5(2003): 1–14.
36. Wong, G.Y., Bradlow, L., Sepkovic, D., et al. "Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention." *J Cell Biochem Suppl*, 29(1997): 111–116.
37. Clemons, M., Goss, P. "Estrogen and risk of breast cancer." *N Engl J Med*, 344(4) (2001): 276–285.
38. Yang, C.S., Maliacai, P., Meng, H. "Inhibition of carcinogenesis by tea." *An Review of Pharmacology and Toxicology*, 42(2002): 25–54.
39. Yokoama, M., Noduchi, M., Nacao, Y. "The tea polyphenol, epigallocatechin gallate effects on growth, apoptosis and telomerase activity in cervical cell lines." *Gynecol Oncol*, 122(1) (2004): 209–215.
40. Zaveri, N.T. "Green tea and its polyphenolic catechins. Medicinal uses in cancer." *Life Sciences*, 78(18) (2006): 2073–2080.
41. Zheng, Y., Song, H., Kim, C.H., Kim, H.C., Kim, E.G., Sashinidis, A. "Inhibitory effect of epigallocatechin 3-gallate in vascular smooth muscle cell." *J Cardiovascular Pharmacol*, 43(2) (2005): 200–208.
42. Zhang, X. "Effects of treatment of rats with indole-3-carbinol on apoptosis in the mammary gland and mammary adenocarcinomas." *Anticancer Res*, 23(2003): 2473–2479.
43. Amann, W. "Amenorrhea. Favorable effect of *Agnus castus* (Agnolyt) on amenorrhea." *ZFA (Stuttgart)*, 58(4) (1982): 228–231.
44. Bergmann, J., Luft, B., Boehmann, S., Runnebaum, B., Gerhard, I. "The efficacy of the complex medication Phyto-Hypophysson L in female, hormone-related sterility. A randomized, placebo-controlled clinical double-blind study." *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*, 7(4) (2000): 190–199.
5. Meng, Q., Qi, M., Chen, D.-Z., et al. "Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes." *J Mol Med*, 78(2000): 155–165.
46. Fan, S., Meng, Q., Auburn, K., et al. "BRCA1 and BRCA2 as molecular targets for phytochemicals indole-3-carbinol and genistein in breast and prostate cancer cells." *Br J Cancer*, 94(3) (2006): 407–426. □

## ЛІЧЕННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАБОЛЕВАНЬ МОЛОЧНОЇ ЖЕЛЕЗИ

**Н.Н. Волошина**, к. мед. н., доцент кафедри онкології ЗМАПО

**С.Н. Пашченко**, к. мед. н., доцент кафедри онкології ЗМАПО

**Н.А. Волошин**, д. мед. н., професор, зав. кафедрою анатомії Запорозького ГМУ

**Н.Ф. Щуров**, к. мед. н., доцент кафедри онкології Запорозького ГМУ

**Ф. Шах**, асистент кафедри онкології ЗМАПО

Доброякісні гіперплазії молочної желези відносяться до «хвороб цивілізації», пов'язані з гормональними порушеннями в організмі жінки, синдромом домінування естрогенів. У жінок, страждаючих проліферативними формами доброякісних захворювань молочної желези, ризик розвитку раку молочної желези підвищений в десятки разів. Абсолютно всі обстежені пацієнтки, незалежно від патології, обов'язково повинні пройти обстеження останніх років поспілкуватися з онкологом та отримати рекомендації по профілактиці та кратності діагностичних обстежень.

Важливу роль у патогенезі доброякісних гіперплазій молочної желези грає підвищення рівня пролактину. Гіперпролактинемія – причина частих порушень менструальної та генеративної функцій, а також доброякісних гіперплазій молочної желези, що негативно впливає на якість життя жінок. Досить часто має місце не постійне, а тимчасове (латентне або приховане) збільшення секреції пролактину. Нерегулярні сплески рівня пролактину, що поєднуються з гіперестрогенією, обумовлюють набуття молочної желези (масталгію). Гіперпролактинемія індукує порушення менструальної функції, викликає патологічний стероїдогенез в яєчниках, що також посилює морфофункціональні порушення в молочних залозах, сприяє розвитку їхніх дисгормональних захворювань і підвищує ризик розвитку раку молочної желези.

В зв'язку з ростом онкологічної захворюваності во всем мире усиливается акцент на раннюю диагностику и профилактику опухолей. В качестве одного из вариантов противоопухолевой защиты рассматриваются особенности питания и различные диеты. Многочисленные исследования последних лет посвящены фитонутриентам – веществам растительного происхождения.

Одним из фитопрепаратов, который может использоваться в данной области, является Эпигалин Брест® – средство на основе индол-3-карбинола, эпигаллокатехин-3-галлата и экстракта прутняка. Индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат являются биологически активными веществами, которые пользуются заслуженной популярностью у практикующих врачей Европы и США. Растительный препарат Эпигалин Брест® регулирует метаболизм эстрогенов, блокируя синтез его «агрессивных» форм, снижает уровень пролактину, угнетает патологическую пролиферацию в гормонозависимых органах (молочной железе) и тканях репродуктивной системы. Кроме того, Эпигалин Брест® обладает антипролиферативным действием.

**Ключевые слова:** доброякісні гіперплазії молочної желези, естрогени, пролактин, рак молочної желези, Епігалін Брест®.

## ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

**Н.Н. Волошина**, к. мед. н., доцент кафедри онкології ЗМАПО

**С.М. Пашченко**, к. мед. н., доцент кафедри онкології ЗМАПО

**М.А. Волошин**, д. мед. н., професор, зав. каф. анатомії Запорозького ДМУ

**М.Ф. Щуров**, к. мед. н., доцент кафедри онкології Запорозького ДМУ

**Ф. Шах**, асистент кафедри онкології ЗМАПО

Доброякісні гіперплазії молочної залози відносяться до «хвороб цивілізації», пов'язані з гормональними порушеннями в організмі жінки, синдромом домінування естрогенів. У жінок, які страждають на проліферативні форми доброякісних захворювань молочної залози, ризик розвитку раку молочної залози підвищений у десятки разів. Абсолютно всі пацієнтки, які звернулися до лікаря, незалежно від патології обох залоз мають пройти обстеження молочної залози та отримати рекомендації з профілактики та кратності діагностичних обстежень.

Важливу роль у патогенезі доброякісних гіперплазій молочної залози відіграє підвищення рівня пролактину. Гіперпролактинемія – причина частих порушень менструальної та генеративної функцій, а також доброякісних гіперплазій молочної залози, що негативно позначається на якості життя жінок. Досить часто має місце не постійне, а тимчасове (латентне або приховане) збільшення секреції пролактину. Нерегулярні сплески рівня пролактину, що поєднуються з гіперестрогенією, обумовлюють набуття молочної залози (масталгію). Гіперпролактинемія індукує порушення менструальної функції, викликає патологічний стероїдогенез в яєчниках, що також посилює морфофункціональні порушення в молочних залозах, сприяє розвитку їхніх дисгормональних захворювань і підвищує ризик розвитку раку молочної залози.

У зв'язку зі зростанням онкологічної захворюваності в усьому світі посилюється акцент на ранню діагностику та профілактику пухлин. Як один із варіантів протипухлинного захисту розглядаються особливості харчування і різні дієти. Численні дослідження останніх років присвячені фитонутриентам – речовинам рослинного походження.

Одним із фитопрепаратів, який може використовуватися в даній області, є Епігалін Брест® – засіб на основі індол-3-карбинолу, епігаллокатехин-3-галлату та екстракту прутняка. Индол-3-карбинол і епігаллокатехин-3-галлат є біологічно активними речовинами, які користуються заслуженою популярністю у практикуючих лікарів Європи та США. Рослинний препарат Епігалін Брест® регулює метаболізм естрогенів, блокуючи синтез його «агресивних» форм, знижує рівень пролактину, пригнічує патологічну проліферацію в гормонозалежних органах (молочній залозі) і тканинах репродуктивної системи. Крім того, Епігалін Брест® має антипроліферативну дію.

**Ключові слова:** доброякісні гіперплазії молочної залози, естрогени, пролактин, рак молочної залози, Епігалін Брест®.

## TREATMENT AND PREVENTION OF PROLIFERATIVE BREAST DISEASES

**N.M. Voloshyna**, PhD, assistant professor of the Oncology Department, Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education

**S.M. Pashchenko**, PhD, assistant professor of the Oncology Department, Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education

**M.A. Voloshyn**, MD, professor, head of the Anatomy Department, Zaporizhzhia State Medical University

**M.F. Shchurov**, PhD, assistant professor of the Oncology Department, Zaporizhzhia State Medical University

**F. Shakh**, assistant of the Oncology Department, Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education

Benign breast hyperplasia is a diseases of civilization associated in women with hormonal disorders, estrogen dominance syndrome. Risk of developing breast cancer for women with proliferative forms of benign breast disease increased tenfold. Absolutely all patients seek medical attention, regardless of pathology, must undergo breast examination and obtain recommendations for the prevention and the multiplicity of diagnostic tests.

An important role in the pathogenesis of benign breast hyperplasia plays an increase prolactin levels. Hyperprolactinemia is a frequent cause of menstrual and generative dysfunctions, as well as benign breast hyperplasia, which negatively affects the quality of women life. Quite often there is not a permanent but temporary (latent or hidden) increase prolactin secretion. Occasional bursts of prolactin levels, combined with hyperestrogenemia cause bloating, breast tenderness (mastalgia). Hyperprolactinemia induced menstrual dysfunction causes abnormal steroidogenesis in the ovaries, which also exacerbates the morphological and functional abnormalities in the mammary glands, promotes dishormonal breast diseases and increases the risk of breast cancer.

Due to the increase of cancer incidence in all countries is increased emphasis on early tumors diagnosis and prevention. Special nutrition and various diets are considered as one of the variants of the anti-tumor protection. Numerous studies in recent years devoted phytonutrients – substances of plant origin.

Phytopreparation that can be used in these disorders is Epigalin Brest® that contained indole-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate and *Vitex agnus castus* extract. Indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate are biologically active substances with a well-deserved popularity among clinicians in Europe and the United States. Herbal drug Epigalin Brest® regulates the metabolism of estrogen by blocking the synthesis of its "aggressive" forms, reduces the level of prolactin, inhibits the abnormal proliferation in hormone-dependent organs (mammary gland) and tissues of the reproductive system. Also Epigalin Brest® has antiproliferative effects.

**Keywords:** benign breast hyperplasia, estrogens, prolactin, breast cancer, Epigalin Brest®.