Природные и растительные биологические активные компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии

Л.В.Покуль

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация;
Краевой клинический онкологический диспансер №1 Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

Цель. Оценка патогенетического влияния гомеопатического средства Мастопол на молочные железы у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии и лучевой супрессии яичников на фоне приема эстрогенной и комбинированной заместительной гормонотерапии (ЗГТ).

Пациенты и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в которое вошли 137 женщин репродуктивного возраста после тотальной гистеровариоэктомии и химио-лучевой супрессии яичников, средний возраст больных составил 38,78 ± 0,85 лет. В процессе исследования сформированы 4 группы. В группу 1 вошли 34 пациентки, перенесшие хирургическое лечение (простая, расширенная гистеровариоэктомия). Группа 2 сформирована из 45 женщин, пролеченных комбинированными методиками (оперативное лечение в сочетании с лучевой (СЛТ) и полихимиотерапией (ПХТ)). Группу 3 составили 32 пациентки, получившие сочетанную лучевую терапию. Группу 4 (группа сравнения) – 26 женщин с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий, получившие хирургическое лечение в объеме простой тотальной гистеровариоэктомии. Методы: клиническое исследование (осмотр, анамнез), определение уровней 2α- и 16α-гидроксиметаболитов эстрогенов (16α-OHE_1) в моче и ультразвуковое сканирование молочных желез.

Результаты. У больных с гинекологическим раком (группы 1–3) уровень 2α-OHE_1 и 16α-OHE_1 до начала приема ЗГТ превышал показатели больных группы 4 с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий в 1,3 и 1,9 раз соответственно. Однако значимых различий изменений показателей по коэффициенту 2α-OHE_1/16α-OHE_1 у больных в основных группах (1–3) не наблюдалось. Через 3 мес на фоне перорального приема комбинированной ЗГТ у пациенток обнаружен активный рост концентрации гидроксиметаболитов. В частности, 2α-OHE_1 имел рост в группах от 1,5 до 1,9 раз, 16α-OHE_1 – в 1,4 раза. Анализ эффективности использования препарата Мастопол выявил стабилизацию «защитного» 2α-OHE_1 гидроксиметаболита на фоне достоверного снижения митогенного 16α-OHE_1. Обращают на себя внимание и высоко достоверные различия в концентрации метаболитов 2α-OHE_1 и 16α-OHE_1 по обследуемым группам (при $U = 6,4$; $p < 0,0001$). Уровень снижения экскреции 16α-OHE_1 гидроксиметаболита отмечен во всех группах от 1,6 до 2,2 раз. На фоне приема ЗГТ отмечается расширение протоков молочной железы и утолщение железистого компонента за счет влияние стероидного компонента. Через 3 мес после начала приема препарата Мастопол отмечено достоверное улучшение показателей сонографии молочных желез. Во всех группах наблюдалось уменьшение железистого компонента и уменьшение протокового компонента в 2 раза.

Заключение. У больных с гинекологическим раком после специальных методов лечения в состоянии тотальной овариоэктомии и лучевой супрессии яичников имеет место гиперэкспрессия 2α-OHE_1 и 16α-OHE_1, причем наиболее повышена экскреция канцерогенного16α-OHE_1 метаболита. У пациенток с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий, в основе которых лежит дисфункция стероидгенеза возможно также наличие высоких концентраций эстрогенов метаболитов в моче. Изменение плотности молочной железы характерно для всех женщин, страдающих онкопатологией. Оценка молочной железы у пациентов с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий также обнаружила гиперплазию молочной железы, с незначительно меньшими показателями. На фоне терапии гомеопатическим препаратом Мастопол, содержащим широкий спектр биологически активных растительных ингредиентов, отмечено выраженное снижение экспрессии гидроксиметаболитов до референтных значений здоровых женщин, а также снижение плотности молочной железы.

Ключевые слова: гидроксиметаболиты эстрогенов: 2α-OHE_1, 16α-OHE_1, гинекологический рак, заместительная гормональная терапия, Мастопол, молочные железы, постовариоэктомический синдром, ультразвуковое исследование молочных желез

Natural and vegetative biologically active components: possibilities and perspectives for correcting dysfunction of the mammary glands in patients of reproductive age after total oophorectomy

L.V.Pokul'

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;
Regional Clinical Oncological Outpatient Clinic No 1, Ministry of Public Health of the Krasnodar Region, Krasnodar, Russian Federation

The objective. Assessment of a pathogenetic effect of the homoeopatic remedy Mastopol on the mammary glands in patients of reproductive age after total oophorectomy and x-ray ovarian suppression against the background of administration of oestrogen and combined hormone replacement therapy (HRT).
Patients and methods. A prospective cohort study included 137 women of reproductive age after total hystero-oophorectomy and chemical and x-ray ovarian suppression, the mean age of patients was 38.78 ± 0.85 years. In the process of study, 4 groups were formed. Group 1 comprised 34 patients with a history of surgical treatment (simple, radical hystero-oophorectomy). Group 2 was formed of 45 women treated by combined methods (operative treatment in combination with radiation (CRT) and polychemotherapy (PCT). Group 3 comprised 32 patients, who received combined radiotherapy, group 4 (control group) – 26 women with benign diseases of the internal genitalia, who received surgical treatment in the form of simple total hystero-oophorectomy. Methods: clinical investigation (examination, medical history), detection of the levels of 2α- and 16α-hydroxy oestrogen metabolites (16α-OHE_1) in urine and ultrasound scanning of the mammary glands.
Results. In patients with gynaecological cancer (groups 1–3), the levels of 2α-OHE_1 and 16α-OHE_1 before the beginning of HRT administration exceeded the values of patients from group 4 with benign diseases of the internal genitalia by 1.3 and 1.9 times, respectively. However, no significant differences in changes of the values of the 2α-OH-E_1:16α-OH-E_1 ratio in patients in the basic groups (1–3) was observed. Three months after, active growth of concentrations of hydoxymetabolites was found in patients against the background of oral administration of combined HRT. In particular, 2α-OH-E_1 grew in groups by 1.5 to 1.9 times, 16α-OHE_1 – by 1.4 times. Analysis of the effectiveness of using Mastopol showed stabilization of the «protective» 2α-OH-E_1 against the background of a significant decrease of mitogenic 16α-OH-E_1. It is noteworthy that differences in concentrations of 2α-OH-E_1 and 16α-OH-E_1 metabolites in the participating groups ($U = 6,4$; $p < 0.0001$) were highly significant. The level of decrease of 16α-OHE_1 excretion by 1.6 to 2.2 times was noted in all patients. Against the background of HRT administration, widening of mammary ducts and thickening of the glandular component due to the influence of the steroid component were found. Three months after the beginning of intake of Mastopol a significant improvement of the values of breast sonography was noted. In all groups, a decrease of the glandular component and a decrease of the duct component by 2 times was observed.
Заключение. Conclusion. Hyperexpression of 2α-OHE1 and 16α-OHE1 is found in patients with gynaecological cancer after special methods of treatment in the state of total oophorectomy and x-ray ovarian suppression, with the highest expression of carcinogenic 16α-OHE1 metabolite. The presence of high concentrations of urinary estrogen metabolites is also possible in patients with benign diseases of the internal genitalia based on dysfunction of steroidogenesis. Change of mammary gland density is characteristic for all women suffering oncopathology. Assessment of mammary glands in patients with benign diseases of the internal genitalia has also found mammary gland hyperplasia having insignificantly lower values. Against the background of therapy with the homoeopathic remedy Mastopol that contains a broad spectrum of biologically active vegetative ingredients, a marked decrease of hydroxy metabolites expression to the reference values of healthy women was noted, as well as a decrease of mammary gland density.
Key words: oestrogen hydroxy metabolites: 2α-OH-E_1, 16α-OH-E_1, gynaecological cancer, hormone replacement therapy, mammary glands, post-oophorectomy syndrome, breast ultrasound

Современная концепция государственной демографической политики диктует необходимость пристального внимания к состоянию здоровья женщин, в частности, к их репродуктивной сфере. Печальные данные медицинской статистики свидетельствуют: за прошедшие 10 лет рак молочной железы стал причиной смерти 43% женщин [1, 2]. В этой связи объективно возрастает исследовательский интерес к диагностике, лечению и профилактике заболеваний молочных желез. Вопросы дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов остаются приоритетными в ряду ведущих проблем женского здоровья [3, 4]. Современный взгляд на доброкачественные заболевания молочных желез как одного из возможных этиопатогенетических факторов бластной трансформации определяет особый аспект данной проблемы. По мнению О.С.Филиппова, самым распространенным заболеванием молочной железы является мастопатия, наиболее часто встречающаяся у женщин в возрасте 30–50 лет [5]. Возрастной особенностью изменений молочных желез является их инволюция, обусловленная угасанием функции гонад и снижением яичниковых стероидных гормонов в соответствии с возрастной эндокринной перестройкой. Однако аналогичные изменения в ткани молочной железы характерны и для женщин в состоянии овариоэктомии. Железистые дольки и протоки запустевают, атрофируются, замещаются фиброзной и жировой тканью [5]. Максимальная частота дисгормональных заболеваний молочных желез у женщин приходится на 40–45 лет, т.е. на период перименопаузального перехода. С другой стороны, на данный возрастной интервал приходится яркое проявление климактерических изменений. Логически обоснованно возникает вопрос: возможно ли нивелировать климактерический синдром с минимальным риском для молочных желез? На сегодняшний день патогенетически обоснованным является метод гормональной заместительной терапии (ЗГТ). Основной концепцией ЗГТ является максимальная безопасность и эффективность. Эволюция взглядов на ЗГТ, новые фармакодинамические возможности препаратов во многом расширили показания к их приему. Однако, несмотря на существующие доказательства исключительной важности ЗГТ для пациенток менопаузального возраста и пациенток в состоянии хирургической или медикаментозной кастрации, сведения о побочных явлениях на фоне гормонотерапии неоднозначны [6]. Существует доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности ЗГТ в профилактике остеопороза, заболеваний сердечно-сосудистой системы, снижении вегетативных, урогенитальных и когнитивных изменений. Но с увеличением частоты рака молочной железы остаются спорными вопросы отрицательного влияния ЗГТ на молочные железы как монофазными эстрогенами, так и комбинированными эстроген-гестагенными средствами. По мнению ряда авторов, прием ЗГТ более 5–7 лет является фактором риска малигнизации; по мнению

Для корреспонденции:

Покуль Лилиана Викторовна, доктор медицинских наук,
профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, врач Краевого клинического онкологического диспансера №1 Минздрава Краснодарского края

Адрес: 350065, Краснодар, ул. Димитрова, 146
Телефон: (8612) 33-8026

Статья поступила 10.02.2014 г., принята к печати 14.04.2014 г.

других, вопрос требует дальнейшего рассмотрения. Сохраняющееся противоречие послужило толчком для поиска нового класса препаратов, способных эффективно предупреждать или устранять симптомы, обусловленные эстроген-гестагенным влиянием ЗГТ на молочные железы [6]. Таковыми явились негормональные индол-содержащие вещества и гомеопатические препараты, в состав которых входят биологически активные растительные и природные компоненты.

Лечение растительными компонентами разнообразных заболеваний, в том числе и злокачественных новообразований, известно давно. В рукописях, датируемых периодом правления Ярослава Мудрого, обнаружены данные о лечебных свойствах болиголова, белены, аконита. В манускриптах Древнего Китая, Египта, Тибета, Индии описывается опыт врачевания на основе трав и их составляющих [7]. В современной цивилизации лекарственные травы и гомеопатические вещества также широко использовались в онкологической практике. К примеру, терапия рака груди основывалась на приеме дягиля лекарственного, ириса желтого и болиголова пятнистого. Из препаратов растительного происхождения в онкологической практике нашли широкое применение цитостатики растительного происхождения, прежде всего, алкалоиды [8].

Целебные свойства лекарственных растений и гомеопатических препаратов обусловлены наличием в их составе биологически активных веществ (БАВ), вызывающих терапевтический эффект. В растениях эти вещества содержатся в небольшом количестве, но оказывают выраженное влияние на клеточно-гуморальном уровне [8]. Вместе с тем следует признать, что особенности патогенетического влияния отдельных препаратов на молочные железы у пациенток репродуктивного возраста в состоянии тотальной овариоэктомии и лучевой супрессии яичников на фоне приема эстрогенной и комбинированной ЗГТ не имеют достаточно убедительного, научно обоснованного анализа. Данное обстоятельство определило цель проведенного исследования.

Цель работы – оценить патогенетическое влияние гомеопатического препарата Мастопол на молочные железы у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии и лучевой супрессии яичников на фоне приема эстрогенной и комбинированной ЗГТ.

Пациенты и методы

Проведено проспективное клинико-лабораторное обследование 137 женщин репродуктивного возраста после тотальной гистеровариоэктомии и химио-лучевой супрессии яичников. Средний возраст больных в исследовании составил 38,78 ± 0,85 лет. По соматическому статусу, гинекологическому анамнезу группы были сопоставимы. Критериями включения в исследования явились: репродуктивный возраст женщины, ее информированное согласие, наличие пролеченного рака шейки и тела матки, постовариоэктомический синдром, наличие маммографического контроля перед началом приема ЗГТ. Критерии исключения: наличие синхронных и метахронных опухолей, в том числе рака молочной железы, рецидив или прогрессирование основного заболевания, узловые образования молочных желез, возраст старше 45 лет, участие в другом исследовании.

В процессе исследования сформированы четыре группы. В группу 1 вошли 34 пациентки, перенесшие хирургическое лечение (простая, расширенная гистеровариоэктомия). Группа 2 сформирована из 45 женщин, пролеченных комбинированными методиками (оперативное лечение в сочетании с лучевой (СЛТ) и полихимиотерапией (ПХТ)). Группу 3 составили 32 пациентки, получившие СЛТ, группу 4 (сравнения) – 26 женщин с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий, получившие хирургическое лечение в объеме простой тотальной гистеровариоэктомии.

Обследование пациенток проведено по плану, включающему сбор клинико-анамнестических данных, осмотр, пальпацию молочных желез.

Оценка боли проводилась по вербальной 5-балльной шкале. 5 баллов соответствовали наивысшей болевой категории: боль + нагрубание молочных желез; 4 балла – боль носила характер выраженной, но с меньшей субъективной оценкой нагрубания и отека молочных желез; 3 балла – респонденты отмечали выраженное уменьшение болевого синдрома, но сохранялось напряжение молочных желез; 2 балла – определялись как отсутствие нагрубания молочных желез при сохраняющемся слабовыраженном болевом синдроме; 1 балл – слабая боль; 0 баллов – отсутствие боли.

Определение уровня 2α- и 16α-гидроксиметаболитов эстрогенов утренней мочи и их соотношение 2/16α произведено на основе конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем «Estramet 2/16 ELISA».

Ультразвуковое сканирование молочной железы выполнялось на ультразвуковом сканере «Toshiba Aplio 500», работающем в масштабе реального времени, снабженном высокочастотным линейным датчиком 8 МГц.

Для математико-статистической обработки диагностических данных использовались стандартный пакет Statistica 6.0 и медико-биологическая программа BioStat Professional.

Для параметров, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (*M*) и стандартное квадратическое отклонение (σ), а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, – медиану (*Me*) (в скобках указаны значения процентилей $Q_1$25%–$Q_2$75%). Для каждого наблюдаемого параметра условно выделены два интервала – широкий (*M* ± *2SD*, 10–90%,) и узкий (*M* ± *SD*, 25–75%). Для параметров, имеющих нормальное распределение, использовались интервалы *M* ± *2SD* и *M* ± *1SD*, а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, – 10–90 и 25–75%. Статистическая достоверность полученных данных после проверки на нормальность определялась с применением параметрического t-критерия Стьюдента. Оценка нормальности распределения полученных результатов по каждой величине оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллифорса, критерия Шапиро–Вилка (*W*), вычисления эксцесса и асимметрии. При распределениях признаков, не соответствующих нормальному распределению, использованы непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

Для всех результатов исследований различия считались достоверными при уровне значимости 95,0% ($p < 0,05$), при значении рассчитываемого критерия в диапазоне 95,0–90,0% проявление исследуемого признака рассматривалось как тенденция.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка результатов объективного обследования выявила следующее. Максимальный болевой синдром (5 баллов) через 3 мес после начала приема ЗГТ присутствовал в целом у 38% больных ($n = 52$). Выраженная боль, но с меньшей субъективной оценкой нагрубания и отека молочных желез (4 балла) отмечалась у 28,5% женщин ($n = 39$). Выраженное уменьшение болевого синдрома при сохранении напряжения молочных желез (3 балла) отмечено в 11,7% случаев ($n = 16$). Отсутствие нагрубания молочных желез при сохраняющемся слабовыраженном болевом синдроме (2 балла) имели 8,8% ($n = 12$) опрошенных. Слабая боль и отсутствие боли (1 и 0 баллов) отмечались у 7,3% ($n = 10$), 5,8% ($n = 8$) пациенток соответственно.

Отмечено выраженное субъективное уменьшение масталгии в ходе исследования через 3 месяца от начала терапии Мастополом. Суммарное снижение болевого синдрома обнаружено по всей шкале боли. В частности, частота жалоб с наивысшим показателем боли (5 баллов) снизилась до 17,5% ($n = 24$); показатель «4 балла» снизился до 14,6% ($n = 20$). Соответственно увеличилось количество наблюдений, в которых отмечается незначительный болевой синдром. Показатель «3 балла» возрос до 24,8% ($n = 34$); «2 балла» – до 21,9% ($n = 30$), «1 балл» – до 13,1% ($n = 18$) и «0» баллов – до 8% (11 наблюдений) (табл. 1).

Для реализации цели исследования, в частности, оценки протекторного действия биологических активных компонентов, входящих в состав препарата Мастопол, необходимо рассмотреть метаболизм эстрогенов, входящих в состав ЗГТ, и их влияние на ткань молочной железы. Основными продуктами гидроксилирования эстрогенов являются 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ$_1$), 2-гидроксиэстрадиол (2-ОНЕ$_2$), 4-гидроксиэстрон (4-ОНЕ$_1$) и 16α-гидроксиэстрон (16α-ОНЕ$_1$) [9]. Заслуживает внимания мощный агонист эстрогенов 16α-ОНЕ$_1$. Митогенность 16α-ОНЕ1 определяется его способностью выступать в роли промотора и инициатора на этапах канцерогенеза в нормальной ткани молочной железы, а его низкая аффинность к секс-связывающему белку печени способствует быстрому его поступлению в ткани-мишени. Под влиянием 16α-ОНЕ$_1$ происходят незапланированные синтезы ДНК, активная пролиферация и рост клеток [9–11]. При этом влияние 2-гидроксиметаболитов на клеточную пролиферацию невелико. Будучи слабым эстрогеном, 2-ОНЕ$_1$ метаболит проявляет свойства антиэстрогена [12]. Связываясь с эстрогеновыми рецепторами, 2-ОНЕ$_1$ оказывает блокирующие действие на мутагенные производные эстрогенов. 2-Гидроксиметаболиты являются мощными антиоксидантами, защищают организм от перекисного окисления липидов и повреждения ДНК, участвуют в индукции апоптоза в раковых опухолях. Полученные данные позволяют отнести 2-ОНЕ$_1$ к противораковым эстрогенам [13]. В ходе изучения гидроксиметаболитов в моче включенных в исследование респондентов была выявлена существенная активизация процесса гидроксилирования, определившаяся повышением концентрации как 2α-ОНЕ$_1$, так и 16α-ОНЕ$_1$. У больных с гинекологическим раком (группы 1–3) репродуктивного возраста уровни 2α-ОНЕ$_1$ и 16α-ОНЕ$_1$ до начала приема ЗГТ превышали показатели больных группы 4 с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий в 1,3 и 1,9 раз соответственно. Однако значимых различий изменений показателей по коэффициенту 2α-ОНЕ$_1$/16α-ОНЕ$_1$ у больных в основных группах (1–3) не наблюдалось. При сравнении же совокупных данных по группам 1–3 с группой 4 различия находились на высоком уровне достоверности (при $U = 4,7$; $p < 0,005$) (табл. 2).

При этом обнаруживались достоверные различия в концентрации гидроксиметаболитов 2α-ОНЕ$_1$ и 16α-ОНЕ$_1$ между группами ($p < 0,0001$). Уровень «защитного» 2α-ОНЕ$_1$ во всех группах был ниже уровня митогенного 16α-ОНЕ$_1$ в 1,5–1,9 раза.

Через 3 мес на фоне перорального приема комбинированной ЗГТ у пациенток обнаружен активный рост концентрации гидроксиметаболитов. В частности, 2α-ОНЕ$_1$ имел рост в группах от 1,5 до 1,9 раз, 16α-ОНЕ$_1$ – в 1,4 раза. Сравнение показателей гидроксиметаболитов между группами обнаружило достоверное различие между ними ($p < 0,001$). Данный факт свидетельствовал о высоком уровне 16α-ОНЕ$_1$ в изучаемых группах пациентов. Однако в группе 4 у больных с доброкачественными опухолями шейки и матки после гистеровариоэктомии различия расценивались как тенденция. Соотношение 2α-ОНЕ$_1$/16α-ОНЕ$_1$ в группах 1–3 у больных осталось на уровне 0,7. При этом данный показатель в группе 4 составил 1,2, что достоверно отличалось от основных групп и свидетельствовало о меньшем уровне канцерогенного 16α-ОНЕ$_1$-метаболита у пациенток, включенных в группу (табл. 3).

Таблица 1. **Динамика показателей выраженности болевого синдрома на фоне систематического (3 мес) приема Мастопола в сочетании с ЗГТ**

Интенсивность болевого синдрома, баллы	Через 3 мес после начала приема ЗГТ		Через 3 мес от начала терапии Мастополом	
	абс.	%	абс.	%
5	52	38,0	24	17,5
4	39	28,5	20	14,6
3	16	11,7	34	24,8
2	12	8,8	30	21,9
1	10	7,3	18	13,1
0	8	5,8	11	8,0

Таблица 2. **Уровень и соотношение гидроксиэстрогенов (нг/мг) у больных до начала приема ЗГТ, *Me* (*Q1*$_{25\%}$–*Q2*$_{75\%}$)**

Группы	2α-ОНЕ$_1$	16α-ОНЕ$_1$	2α-ОНЕ$_1$/16α-ОНЕ$_1$
1	7,4 (5,8–10,3)	11,0 (9,7–15,0)	0,7
2	6,9 (4,65–9,8)	12,2 (10,3–15,7)	0,6
3	6,9 (4,8–9,3)	11,8 (10,2–15)	0,6
4	9,3 (7,4–12,2)	6,3 (4,2–7,4)	1,5

Здесь и в табл. 3 во всех сравнениях $p < 0,001$, т.е. $U_{эм} > U_{кр.}$

Таблица 3. **Уровень и соотношение гидроксиэстрогенов (нг/мг) у больных через 6 мес приема ЗГТ, *Me* (*Q1*$_{25\%}$–*Q2*$_{75\%}$)**

Группы	2α-ОНЕ$_1$	16α-ОНЕ$_1$	2α-ОНЕ$_1$/16α-ОНЕ$_1$
1	12,4 (10,2–16,05)	18,7 (16,8–21,4)	0,7
2	11,7 (8,3–14,1)	17,3 (13,4–20,5)	0,7
3	11,3 (8,4–14,3)	16,7 (13,2–20,2)	0,7
4	13,6 (11,8–16,3)	11,3 (10,1–14,7)	1,2

Таблица 4. **Уровень и соотношение гидроксиэстрогенов (нг/мг) у больных через 6 месяцев приема ЗГТ и 3 мес Мастопола, *Me* (*Q1*$_{25\%}$–*Q2*$_{75\%}$)**

Группы	2α-OHE$_1$	16α-OHE$_1$	2α-OHE$_1$/16α-OHE$_1$
1	14,2 (10,6–18,0)	9,2 (7,6–11,5)	1,5
2	12,0 (10,0–15,6)	8,3 (6,5–10,3)	1,4
3	13,5 (10,1–19,4)	8,0 (6,2–10)	1,7
4	15,6 (13–18,4)	7,0 (5,2–8,3)	2,2

Во всех сравнениях $p < 0,001$, т.е. $U_{эм} < U_{кр.}$

Таблица 5. **Эхографические показатели состояния молочных желез у больных в исследовании, мм ($M \pm \sigma$)**

Группы	Железистый компонент		Протоковый компонент	
	до лечения Мастополом	после лечения Мастополом	до лечения Мастополом	после лечения Мастополом
1	21,0 ± 2,3	11,2 ± 3,5	1,8 ± 0,9	1,0 ± 0,5
2	21,3 ± 2,8	10,8 ± 2,6	1,7 ± 1,0	0,8 ± 0,4
3	23,0 ± 3,0	12,0 ± 3,7	2,2 ± 0,5	0,9 ± 0,5
4	21,6 ± 2,6	11,1 ± 3,4	1,7 ± 0,9	0,8 ± 0,4

Во всех сравнениях $p < 0,001$, т.е. $t_{эм} > t_{кр.}$

Обнаруженные различия в уровне гидроксиметаболитов эстрогенов до начала приема ЗГТ в группах больных раком шейки и тела матки в состоянии постовариоэктомического синдрома и лучевой супрессии яичников (группы 1–3) и в группе 4, по нашему мнению, объясняются патогенетическими механизмами канцерогенеза рака шейки и тела матки, в основе которых заложены гиперэкспрессия гидроксиметаболитов и активация гидроксилирования. Тот факт, что на фоне приема ЗГТ в течение 3 мес обнаружено увеличение экскреции метаболитов, свидетельствует о вероятном влиянии экзогенных эстрогенов на их метаболизм в печени [14]. Нужно отметить, что полученные в нашем исследовании результаты во многом согласуются с имеющимися на сегодняшний день литературными данными [9, 14].

Анализ эффективности использования препарата Мастопол выявил стабилизацию «защитного» 2α-OHE$_1$ на фоне достоверного снижения митогенного 16α-OHE$_1$. Обращают на себя внимание и высокодостоверные различия показателей содержания метаболитов 2α-OHE$_1$ и 16α-OHE$_1$ в обследуемых группах (при $U = 6,4$; $p < 0,0001$).

Уровень снижения экскреции 16α-гидроксиметаболита отмечен во всех группах от 1,6 до 2,2 раз. Полученные результаты показали объективную эффективность протекторного действия составляющих биологически активных природных и растительных ингредиентов, входящих в состав препарата Мастопол (табл. 4).

На фоне приема ЗГТ отмечается расширение протоков молочной железы и утолщение железистого компонента за счет влияния стероидного компонента. Сонографическая оценка железистого компонента у больных, отягощенных раком женской половой сферы, после радикального лечения обнаружила достоверное увеличение показателей железистого и протокового компонента по сравнению с референтными значениями (табл. 5).

Кроме того, у пациенток группы 4 с доброкачественными заболеваниями шейки и тела матки (миома матки, аденомиоз, интраэпителиальная цервикальная неоплазия высокого канцерогенного риска и т.д.) отмечены также высокие средние показатели железистого компонента молочной железы. В частности, $M_{ср.}$ во всех группах колебалось в диапазоне 21,0–23,0 мм. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Исследуя характер протокового компонента, мы обнаружили расширение протоков у пациенток во всех группах. Возможно, объяснением этого феномена являются гиперэкспрессия стероидных гормонов на фоне основного заболевания, включая и доброкачественные, а также экзогенное влияние ЗГТ, патогенетические основы которого связаны с нарушением стероидогенеза и гонадотропной дисфункцией [15]. Интересен тот факт, что между группами также отсутствовали различия в показателях протокового компонента.

Исходя из того, что основными составляющими препарата Мастопол являются эфирные масла (*Thuja occidentalis*), алкалоиды и флавоноиды (*Conium masculatum*), логично предположить наличие широкого спектра положительных реакций при приеме данных биологически активных растительных компонентов. В частности, под действием алкалоидов происходит ингибирование деления клеток, что препятствует росту и развитию опухолей. Алкалоиды (от лат. *alcali* – щелочь) – это сложные азотсодержащие органические соединения основного характера растительного происхождения, играющие роль регуляторов и катализаторов физиологических процессов живого организма. Алкалоиды также проявляют спазмолитический, болеутоляющий, гипотензивный эффект. Эфирные масла (смесь альдегидов, дитерпенов, катонов, лактонов, сульфидов, фенолов и др.) оказывают противовоспалительное, антисептическое действие; флавоноиды, имея весь широкий спектр влияния на организм, способствуют как противовоспалительному процессу, так и изменению проницаемости и укреплению капилляров. Все вышесказанное обусловило возможность назначения препарата Мастопол для коррекции дисфункций молочных желез у больных, включенных в исследование.

Через 3 мес после приема препарата Мастопол отмечено достоверное снижение показателей сонографической оценки. Так, во всех обследуемых группах наблюдалось уменьшение железистого компонента в 2 раза. При этом стоит отметить, что толщина железистого компонента у больных группы 3 до начала терапии Мастополом на фоне приема ЗГТ была больше, чем в других группах. Однако данное несоответствие не имело статистического подтверждения ($p > 0,1$). Такое увеличение показателя, по нашему мнению, является следствием особенности конверсии эстрогенов у данной когорты пациентов, поскольку они подвергались только лучевому лечению без овариоэктомии. Не исключено, что после лучевой кастрации имеет место незначительная экспрессия андрогенов тека-тканью, что впоследствии сказывается на более высоких показателях как гидроксиметаболитов, так и большей толщине железистого и протокового компонентов. Именно поэтому оценка сонографических показателей в группе 3 обнаружила незначительно большие, но статистически отличающиеся показатели после лечения Мастополом.

Заключение

Таким образом, у больных гинекологическим раком после специальных методов лечения в состоянии тотальной овариоэктомии и лучевой супрессии яичников имеет место гиперэкспрессия 2α-OHE$_1$ и 16α-OHE$_1$ гидроксиметаболитов, причем

наиболее повышена экскреция канцерогенного 16α-OHE$_1$ метаболита. У пациенток с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий, в основе которых лежит дисфункция стероидгенеза, также возможно наличие высоких концентраций эстрогенов метаболитов в моче. На фоне приема ЗГТ имело место почти двукратное возрастание секреции метаболитов, причем уровень «защитного» 2α-OHE$_1$ определялся в больших значениях.

Изменение плотности молочной железы характерно для всех женщин, страдающих онкопатологией. Оценка молочной железы у пациентов с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий также обнаружила гиперплазию молочной железы с незначительно меньшими показателями.

На фоне терапии гомеопатическим препаратом Мастопол, содержащий широкий спектр биологически активных растительных ингредиентов, отмечено выраженное снижение экспрессии гидроксиметаболитов до референтных значений здоровых женщин, а также снижение плотности молочной железы.

Таким образом, установленное положительное влияние Мастопола делает возможным его сочетанное применение с заместительной гормональной терапией у больных с климактерическими и постовариоэктомическими проявлениями при наличии различных, в том числе и онкологических, заболеваний, что открывает новые возможности в протекторной терапии ткани молочной железы.

Литература

1. Аксель ЕМ. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость, смертность. Маммология. 2006;1:9-13.
2. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М., 2005.
3. Семиглазов ВФ, Нургазиев КШ, Арзуманов АС. Опухоли молочной железы. Алматы: Полиграф сервис, 2001.
4. Berg W., Weinberg IN, Narayanan D, Lobrano ME, Ross E, Amodei L, et al. High-resolution flurodeoxyglucosae positron emission tomography with compression is highly accurate in depicting brest cancer. Breast J. 2006 Jul-Aug;12(4):309-23.
5. Филиппов ОС, Глебова ТК, Селезнева СС. Доброкачественные заболевания молочных желез: Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
6. Сметник ВП. Медицина климоктерия. Ярославль: Литера, 2006.
7. Радзинский ВЕ. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. М.: «Эксмо», 2008.
8. Гольдберг ЕД, Разина ТГ, Зуева ЕП. и др. Растения в комплексной терапии опухолей. М.: Издательства РАМН, 2008.
9. Сметник ВП. Эстрогены: от синтеза до клинического применения. М.: Практическая медицина, 2012.
10. Lustig R, Kendrick-Parker C, et al. Effects of 16a-hydroxyestrone on MCF-7 cell proliferation, and estrogen receptor regulation in vitro. Endocr Soc Proc. 1994;75:317.
11. Telang NT, Suto A, Wong GY, Osborne MP, Bradlow HL. Induction by estrogen metabolite 16 alphahydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells text. J Natl Cancer Inst. 1992;84:634-8.
12. Michnovicz JJ. Increased estrogen 2-OHE1 in obese women using oral indole-3-carbinol. International Journal of Obesity. 1998;22:227-9.
13. Lord RS, Bongiovanni B, Bralley JA. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio ofurinary hydroxylated estrogen metabolites. Altern Med Rev. 2002;7(2):112-29.



* Отчет «О результатах клинического исследования комплексного гомеопатического препарата Мастопол у больных с фиброзно-кистозным заболеванием», Научный Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии имени академика В.И.Кулакова, Москва, 2005 год

14. Коновалова ВН, Леонова ГЮ, Сметник ВП, Киселев ВК. Взаимосвязь динамики состояния молочных желез и гидроксиметаболитов эстрогенов в моче у женщин в постменопаузе на фоне различных режимов ЗГТ. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007;7(6):4-9.
15. Берштейн ЛМ. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000.

References

1. Aksel YeM. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya molochnoy zhelezy: sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi, zabolevayemost, smertnost. Mammologiya. 2006;1:9-13. (In Russian).
2. Davydov MI, Aksel YeM. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG. Moscow, 2005. (In Russian).
3. Semiglazov VF, Nurgaziyev KSh, Arzumanov AS. Opukholi molochnoy zhelezy. Almaty: «Poligraf servis» Publ., 2001. (In Russian).
4. Berg W., Weinberg IN, Narayanan D, Lobrano ME, Ross E, Amodei L, et al. High-resolution flurodeoxyglucosae positron emission tomography with compression is highly accurate in depicting brest cancer. Breast J. 2006 Jul-Aug;12(4):309-23.
5. Filippov OS, Glebova TK, Selezneva SS. Dobrokachestvennyye zabolevaniya molochnykh zhelez: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. Moscow: «MEDpress-inform» Publ., 2008. (In Russian).
6. Smetnik VP. Meditsina Klimkteriya. Yaroslavl: «Litera» Publ., 2006. (In Russian).
7. Radzinskiy VE. Lekarstvennyye rasteniya v akusherstve i ginekologii. Moscow: «Eksmo» Publ., 2008. (In Russian).
8. Goldberg YeD, Razina TG, Zuyeva YeP. et al. Rasteniya v kompleksnoy terapii opukholey. Moscow, 2008. (In Russian).
9. Smetnik VP. Estrogeny: ot sinteza do klinicheskogo primeneniya. Moscow, 2012. (In Russian).
10. Lustig R, Kendrick-Parker C, et al. Effects of 16a-hydroxyestrone on MCF-7 cell proliferation, and estrogen receptor regulation in vitro. Endocr Soc Proc. 1994;75:317.
11. Telang NT, Suto A, Wong GY, Osborne MP, Bradlow HL. Induction by estrogen metabolite 16 alphahydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells text. J Natl Cancer Inst. 1992;84:634-8.
12. Michnovicz JJ. Increased estrogen 2-OHE1 in obese women using oral indole-3-carbinol. International Journal of Obesity. 1998;22:227-9.
13. Lord RS, Bongiovanni B, Bralley JA. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio ofurinary hydroxylated estrogen metabolites. Altern Med Rev. 2002;7(2):112-29.
14. Konovalova VN, Leonova NYu, Smetnik VP, Kiselev VI. Relationship of the time course of changes in the breast and estrogen hydroxyl metabolites in postmenopausal females receiving various hormone replacement therapies. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2007;7(6):4-9. (In Russian).
15. Bershteyn LM. Gormonalnyy kantserogenez. Saint Petersburg, 2000. (In Russian).