0-6-month-old infants: a study in lactating women with different cultural backgrounds, living at different latitudes. Br J Nutr. 2017; 118(10): 804–812.
98. O'Callaghan KM, Hennessy A, Hull GLJ, et al. Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera ≥25-30 nmol/L: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial in pregnant women at northern latitude. Am J Clin Nutr. 2018; 108(1): 77–91.
99. Cashman KD. Vitamin D Requirements for the Future-Lessons Learned and Charting a Path Forward. Nutrients. 2018; 10(5): 533.
100. Cashman KD, Ritz C, Kiely M. Odin Collaborators Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses. Nutrients. 2017; 9(5): 469. doi: 10.3390/nu9050469.
101. Pilz S, Trummer C, Pandis M, et al. Vitamin D: Current Guidelines and Future Outlook. Anticancer Res. 2018; 38(2): 1145–1151.
102. Czernichow S, Fan T, Nocea G, Sen SS. Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France. Curr Med Res Opin. 2010; 26(7): 1667–1674.
103. Gallagher JC. Vitamin D and bone density, fractures, and falls: the end of the story? Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6(11): 834–835.
104. Yu CK, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. Clin Endocrinol. 2009; 70(5): 685.
105. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012; 95(6): 1357–1364.
106. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых// Проблемы эндокринологии. 2016; 62(4): 60–84.
107. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. ACOG Committee on Obstetric Practice Obstet Gynecol. 2011; 118(1): 197.

Информация об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, советник директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени ак. В.И. Кулакова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5541-3767.
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Гаврилова Екатерина Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5462-1281.
Адрес: 119021, Москва, улица Россолимо, д. 11, стр. 2.

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ ПО ДОРОГЕ ДЛИНОЙ В ДЕВЯТЬ ЛЕТ: МЕСТО ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Покуль Л.В.[1,2], Оразов М.Р.[2], Лебедева М.Г.[2], Сакулцан О.С.[3]

[1]ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Новороссийск, Российская Федерация.
[2]Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация.
[3]ГБУЗ «Новороссийский клинический онкологический диспансер №3» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Новороссийск, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Покуль Лилиана Викторовна. Адрес: 353900, Краснодарский край, г. Новороссийск, ул. Новороссийской Республики, д. 16/18. Телефон: +7 (8617) 79-70-88. E-mail: liliana_v_p@mail.ru

Резюме. Введение. К настоящему времени накоплены сведения о биологической активности множества химических соединений с полностью или частично установленной структурой, относящихся к различным классам природных органических веществ [2, 13]. **Цель исследования.** Изучение фармакологических эффектов (противовоспалительного, обезболивающего, ранозаживляющего, стресспротективного) природных соединений, входящих в лекарственный препарат Мастопол®. **Пациенты и методы.** В исследование были включены 74 пациентки с верифицированной узловой формой (фиброаденомой) доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ). Средний возраст обследуемых ($M_{ср}$) составил 45,2 ± 9,4 лет. Пациентки были разделены на две группы. Группа I (n = 41) – женщины с узловой формой ДДМЖ, которым в предоперационном и послеоперационном периодах проводилось лечение Мастопол® по 1 таблетке 3 раза в день, под язык, наряду с традиционным послеоперационным ведением (ежедневные перевязки послеоперационной раны до 7 суток). В группу II (n = 33) вошли больные ДДМЖ, у которых лечение после хирургического вмешательства ограничивалось только стандартным ведением (послеоперационные перевязки). **Результаты.** Максимальный болевой синдром (5 баллов) в первые 5 суток после операции присутствовал у 31,1 % больных (n = 23) двух групп, в том числе у 14,6 % (n = 6) пациенток группы I и у 51,5 % (n = 17) больных группы II. Болевой синдром выраженностью в 4 балла отмечался у 28,4 % всех женщин (n = 21), в том числе у 19,5 % (n = 8) пациенток группы I и у 39,4 % (n = 13) пациенток группы II. Болевой синдром в 3 балла отмечался в 14,9 % случаев (n = 11), в том числе у 22,0 % (n = 9) пациенток группы I и у 6,1 % (n = 2) пациенток группы II. Боль в 2 балла отмечали 8,1 % (n = 6) пациенток, все они входили в группу I. Слабая боль (1 балл) отмечалась у 9,5 % (n = 7), отсутствие боли (0 баллов) – у 8,1 % (n = 6) пациенток. Все пациентки входили в группу I. Показатели составляли 17,1 % от числа пациенток группы I для слабой боли и 14,5 % – для отсутствия боли. Процессы репарации соответствовали суткам послеоперационного периода. При этом в группе II у четырех (12,1%) больных наблюдалось частичное расхождение кожного шва с последующим заживлением раны вторичным натяжением. Болевой синдром сопровождался визуальными изменениями раны: у 57,6% (n = 19) пациенток группы II выявлена гиперемия, отек и инфильтрация окружающих тканей, что подкреплялось изменениями в клиническом анализе крови (ускоренное СОЭ, незначительный лейкоцитоз). Только у 9,8% (n = 4) больных группы I были отмечены данные признаки воспаления с умеренным ростом нейтрофильных лейкоцитов и ускорением СОЭ. Медианные показатели плазминогена в группе I составили 99,0 % (88,0–112,0), в группе II –109,0 % (99,0–121,0). Концентрация плазминогена в группе II была достоверно выше, чем в группе I (U = 2,84, $p \leq 0{,}004$). Наиболее выраженные положительные изменения субъективной комфортности отмечены у больных группы I. Большинство женщин группы отмечали улучшение физического самочувствия (в сравнении полярных значений «сильный – слабый»), уменьшение вялости, бодрость (полярные сравнения «сонный – бодрый»), хорошее настроение (полярные сравнения «грустный – веселый»). В характеристиках субъективной комфортности обследуемых группы II полярные сравнения «сильный – слабый», «свежий – усталый», «полный сил – истощенный» оставались преимущественно в диапазоне сниженных оценок, что в целом показывает продолжение влияния негативных переживаний на общую субъективную комфортность этих пациенток. **Выводы.** Препарат Мастопол®, обладая доказанными антипролиферативными, антиоксидантными свойствами, также является мощным обезболивающим и противовоспалительным растительным лекарственным средством. Препарат Мастопол®, назначенный за месяц до оперативного лечения и в течение 3 месяцев послеоперационного перио-

да, способствует снижению болевого синдрома и улучшению репарации тканей. У больных на фоне лечения ДДМЖ в послеоперационном периоде отмечается восстановление субъективной комфортности, клинически выражающееся в повышении настроения и нормализации общего физического самочувствия.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия молочных желез, болевой синдром, субъективная комфортность, Мастопол®.

Для цитирования: Покуль Л.В., Оразов М.Р., Лебедева М.Г., Сакулцан О.С. Эволюция взглядов по дороге длиной девять лет: место лекарственных растительных веществ в терапии доброкачественной дисплазии молочных желез // Women's Clinic. 2021; 2: 25–34.

THE EVOLUTION OF VIEWS ALONG THE ROAD, NINE YEARS LONG: THE PLACE OF MEDICINAL PLANT SUBSTANCES IN THE BENIGN BREAST DYSPLASIA TREATMENT

Pokul L.V.[1,2], Orazov M.R.[2], Lebedeva M.G.[2], Sakulcian O.S.[3]

[1]Novorossiysk clinical center of the Federal medical and biological Agency, Novorossiysk, Russian Federation.
[2]RUDN University, Moscow, Russian Federation.
[3]Novorossiysk clinical oncological dispensary No. 3 of the Ministry of Health of the Krasnodar region, Novorossiysk, Russian Federation.

For correspondence: Pokul Liliana V. Address: 16/18 Novorossiysk Republic str., Novorossiysk, Krasnodar region, 353900. Phone: +7 (8617) 79-70-88. E-mail: liliana_v_p@mail.ru.

Summary. Introduction. To date, information about the biological activity of many chemical compounds with a fully or partially established structure belonging to various classes of natural organic substances has been accumulated [2, 13]. **Objective.** To study the pharmacological effects (anti-inflammatory, analgesic, wound healing, stress-protective) of natural compounds included in the drug Mastopol®. **Patients and methods.** The study included 74 patients with a verified nodular form (fibroadenoma) of benign breast dysplasia (BBD). The average age of the examined was 45.2 ± 9.4 years. The patients were divided into two groups: group I (n = 41) – women with a nodular form of BBD, who were treated with Mastopol® 1 tablet 3 times a day, under the tongue, along with traditional postoperative management (daily dressings of a postoperative wound for up to 7 days) in the preoperative and postoperative periods. Group II (n = 33) included patients with BBD, in whom treatment after surgery was limited only to standard management (postoperative dressings). **Results.** The maximum pain syndrome (5 points) in the first 5 days after surgery was present in 31.1 % of patients (n = 23) of two groups, including 14.6 % (n = 6) of group I patients and 51.5 % (n = 17) of group II patients. Pain syndrome with a severity of 4 points was observed in 28.4 % of all women (n = 21), including 19.5 % (n = 8) of group I patients and 39.4 % (n = 13) of group II patients. Pain syndrome of 3 points was observed in 14.9 % of cases (n = 11), including 22.0 % (n = 9) of group I patients and 6.1% (n = 2) of group II patients. Pain of 2 points was noted by 8.1 % (n = 6) of patients, all of them were in group I. Mild pain (1 point) was noted in 9.5 % (n = 7), no pain (0 points) – in 8.1 % (n = 6) of patients. All patients were included in group I. The indicators were 17.1 % of the number of patients in group I for mild pain and 14.5 % for no pain. The repair processes corresponded to the days of the postoperative period. At the same time, in group II, 4 (12.1 %) patients had a partial divergence of the skin suture with subsequent wound healing by secondary tension. The pain syndrome was accompanied by visual changes in the wound: 57.6 % (n = 19) of group II patients showed hyperemia, edema and infiltration of surrounding tissues, which was supported by changes in the clinical blood test (accelerated ESR, minor leukocytosis). Only 9.8 % (n = 4) of group I patients showed these signs of inflammation with a moderate increase in neutrophil leukocytes and an acceleration of ESR. The median indicators of plasmogen in group I were 99.0 % (88.0–112.0), in group II – 109.0 % (99.0–121.0). The concentration of plasminogen in group II was significantly higher than in group I (U = 2.84, $p \leq 0.004$). The most pronounced positive changes in subjective comfort were noted in patients of group I. Most women of the group noted an improvement in physical well-being (in comparison of the polar values "strong – weak"), a decrease in lethargy, cheerfulness (polar comparisons "sleepy – cheerful"), good mood (polar comparisons "sad-cheerful"). In the characteristics of subjective comfort of the group II subjects, the polar comparisons "strong – weak", "fresh-tired", "full of strength-exhausted" remained mainly in the range of reduced ratings, which generally shows the continued influence of negative experiences on the overall subjective comfort of these patients. **Conclusions.** Mastopol®, having proven antiproliferative, antioxidant properties, is also a powerful analgesic and anti-inflammatory herbal medicine. Mastopol®, prescribed a month before surgical treatment and for 3 months of the postoperative period, helps to reduce pain and improve tissue repair. In patients with the background of BBD treatment there is a restoration of subjective comfort in the postoperative period, which is clinically expressed in an increase in mood and normalization of general physical well-being.

Key words: benign breast dysplasia, pain syndrome, subjective comfort, Mastopol®.

For citation: Pokul L.V., Orazov M.R., Lebedeva M.G., Sakulcian O.S. The evolution of views along the road, nine years long: the place of medicinal plant substances in the benign breast dysplasia treatment. Women's Clinic. 2021; 2: 25–34.

Неотъемлемой частью современной медицины являются исследования, посвященные научному обоснованию практического использования биологически активных растительных лекарственных препаратов. Работы ученых показывают как высокое качество, так и комплексность изучения вопросов, охватывающих сложный характер развития патологий, и соответственно многогранный подход к их лечению с применением природных компонентов. Растительные препараты на основе алкалоидов, флавоноидов, гликозидов все чаще входят в реестр лекарственных средств в связи с их положительным влиянием на гомеостаз организма, изменяющийся при различных патологических состояниях. К настоящему времени накоплены сведения о биологической активности множества химических соединений с полностью или частично установленной структурой, относящихся к различным классам природных органических веществ [2, 13].

В данном контексте видится актуальным комплексное исследование, **цель которого** изучение фармакологических эффектов (противовоспалительного, обезболивающего, ранозаживляющего, стрессспротективного) природных соединений, входящих в лекарственный препарат Мастопол®.

Пациенты и методы исследования

В основу клинической части когортного проспективного исследования легли данные за 2019–2021 годы о 74 больных с верифицированной узловой формой (фиброаденомой) доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), проживающих на территории Краснодарского края. Пациентки находились на лечении в ГБУЗ «Новороссийский клинический онкологический диспансер № 3» Минздрава Краснодарского края, ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства России», город Новороссийск, и в ООО «Европейские лаборатории», клиника «Евромед», город Краснодар. Всем больным проведено хирургическое лечение ДДМЖ в объеме энуклеации доброкачественной опухоли с последующим ушиванием послеоперационной раны и наложением кожного эндодермального шва. Средний возраст обследуемых ($M_{ср}$) 45,2 ± 9,4 лет. Пик заболеваемости ДДМЖ приходился на период от 33 до 45 лет и охватывал 65 % (n = 48) больных. Пациентки были разделены на две группы. Группа I (n = 41) организована из женщин с узловой формой ДДМЖ, которым в предоперационном и послеоперационном периодах проводилось лечение препаратом Мастопол® по 1 таблетке 3 раза в день под язык наряду с традиционным послеоперационным ведением (ежедневные перевязки послеоперационной раны до 7 суток). В группу II (n = 33) вошли больные ДДМЖ, у которых хирургическое лечение ограничивалось только стандартным ведением (послеоперационные перевязки).

Критерии включения: наличие узловой формы ДДМЖ, согласие больной на участие в исследовании.

Критерии исключения: диффузные формы ДДМЖ, рак молочной железы, наличие воспалительного системного и локального процесса на момент исследования, иммунодефицитное состояние, непереносимость компонентов препарата Мастопол®, отказ или участие в другом исследовании.

Болевой синдром. Оценка боли проводилась по вербальной 5-балльной шкале. Боль 5 баллов соответствовала наивысшей болевой категории: боль в области послеоперационной раны, требующая трехкратного обезболивания ненаркотическими анальгетиками. Боль 4 балла – боль носила выраженный характер, но с меньшей субъективной оценкой, требовала проведения обезболивания до 2 раз в сутки. Боль 3 балла – респондентки отмечали выраженное уменьшение болевого синдрома, но требовалось применение ненаркотических анальгетиков до 1 раза в сутки. Боль 2 балла –слабовыраженный болевой синдром, ведение пациенток проходило без использования обезболивания. Боль 1 балл – слабая эпизодическая боль. 0 баллов – отсутствие боли.

Ранозаживляющий и противовоспалительный эффект терапии препаратом Мастопол® оценивали визуально по характеру послеоперационного шва, наличию признаков воспаления (отека, гиперемии), по результатам клинического и биохимического анализа крови, а также по показателям динамики психоэмоционального статуса в оценках пациентками субъективной комфортности.

Клинический анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex KX-21 (Япония) и наборах реактивов фирмы Roch-

Diagnostics (Япония). Подсчет количества тромбоцитов проводился дополнительно в окрашенных мазках крови по методу Фонио. Подсчет лейкоцитарной формулы проводили в окрашенных препаратах крови. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по унифицированной микрометодике Панченкова.

Уровень плазминогена определяли в плазме крови, взятой из вены, колориметрическим методом с использованием стандартных тест-наборов «Иммунотех» (Чехия). Эталонные уровни для взрослых составляли 80–132 %.

Клинико-биохимические анализы проводили дважды: на 5-е сутки и через 3 месяца после операции.

Для анализа динамики психоэмоционального статуса пациенток применялась «Шкала оценки субъективной комфортности», которая предназначена для оценки переживаемого человеком функционального состояния в данный момент времени [1]. Шкала включает 10 биполярных характеристик, обозначенных противоположными по значению прилагательными, описывающими основные признаки «хорошего» и «плохого» субъективного состояния. Например: «сильный – слабый»; «расслабленный – собранный»; «полный сил – истощенный» и др. Респонденту предлагается в семибалльной шкале выбрать оценку (от 1 до 7), которая в данный момент соответствует его субъективному переживанию каждого из обозначенных состояний. Оценка «1 балл» отражает крайнюю выраженность негативного полюса, оценка «7 баллов» – высокую выраженность позитивного полюса. Общая сумма баллов рассматривается как Индекс субъективной комфортности (ИСК). Он имеет 4 уровня: высокий (ИСК ≥ 54 баллов); приемлемый (48 ≤ ИСК < 54 баллов); сниженный (41 ≤ ИСК < 48); низкий (ИСК < 41 балла). Психоэмоциональный статус оценивали тремя срезами: накануне операции, на 5-е сутки после операции и через три месяца после операции.

Математико-статистическая обработка диагностических данных проводилась при помощи стандартного пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы BioStat Professional. Для параметров, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (M) и стандартное квадратическое отклонение (α), а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, – медиана (Me) (в скобках указаны значения процентилей $Q_{125\%}$– $Q_{275\%}$). 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, использован непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни. Для несвязанных выборок применен также многофункциональный критерий углового преобразования Фишера (φ*-критерий). 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

Изучение особенностей клинического течения послеоперационного периода показало, что максимальный болевой синдром (5 баллов) в первые 5 суток после операции присутствовал у 31,1 % больных (n = 23) двух групп, в том числе у 14,6 % (n = 6) пациенток группы I и у 51,5 % (n = 17) больных группы II. Выраженная боль, но с меньшей субъективной оценкой (4 балла) отмечалась у 28,4 % женщин (n = 21), в том числе у 19,5 % (n = 8) пациенток группы I и у 39,4 % (n = 13) пациенток группы II. Уменьшение болевого синдрома с однократным обезболиванием (3 балла) отмечено в 14,9 % случаев (n = 11), в том числе у 22,0 % (n = 9) пациенток группы I и у 6,1 % (n = 2) пациенток группы II. Сохраняющийся слабовыраженный болевой синдром (2 балла) без обезболивания имели 8,1% (n = 6) опрошенных, которые все входили в группу I, их доля составляла 14,6 % (n = 6) от числа пациенток группы I. Слабая боль и отсутствие боли (1 и 0 баллов) отмечались у 9,5 % (n = 7) и 8,1% (n = 6) пациенток соответственно. Все пациентки входили в группу I. Показатели составляли 17,1 % от числа пациенток в группе I для слабой боли и 14,5 % – для отсутствия боли. Отмечено выраженное субъективное уменьшение послеоперационного болевого синдрома в группе I, в которой женщины получали гомеопатический лекарственный препарат Мастопол® в до- и послеоперационном периодах наряду с плановыми перевязками раны.

Характер заживления послеоперационной раны имел определенные особенности. Процессы репарации соответствовали суткам послеоперационного периода. При этом в группе II у 4 (12,1 %) больных наблюдалось частичное расхождение кожного шва с последующим заживлением раны вторичным натяжением. Болевой синдром сопровождался визуальными изменениями раны: у 57,6 % (n = 19) пациенток группы II выявлена гиперемия, отек и инфильтрация окружающих тканей, что подкреплялось изменениями в клиническом анализе крови (ускоренное СОЭ, незначительный лейкоцитоз), и только у 9,8 % (n = 4) больных группы I были отмечены данные признаки воспаления с умеренным ростом нейтрофильных лейкоцитов и ускорением СОЭ.

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови в группах Me (Q_{25}–Q_{75})

Показатели	Группа	
	I (n = 41)	II (n = 33)
Эритроциты	4,44 (4,0–5,0)	4,32 (4,0–5,0)
Лейкоциты	8,5 (7,2–9,5)[1]	10,1 (9,9–11,0)[1]
Лимфоциты	2,3 (1,85–2,89)[2]	1,7 (1,4–2,1)[2]
Тромбоциты	206,6 (189,8–277,1)[3]	299,9 (241,7–312,0)[3]
СОЭ	10,0 (8,0-14,0)[4]	19 (16,0–20,0)[4]

Примечание. Достоверность различий по *U*-критерию Манна – Уитни – Вилкоксона:
[1]Сравнение содержания лейкоцитов: $U = 4,12$, $p \leq 0,0000$.
[2]Сравнение содержания лимфоцитов: $U = 2,8$, $p \leq 0,005$.
[3]Сравнение содержания тромбоцитов: $U = 3,6$, $p \leq 0,003$.
[4]Сравнение СОЭ: $U = 5,5$, $p \leq 0,000$

Как видно из данных таблицы ,1 в группе I, у пациенток, которым системно проводилась терапия препаратом Мастопол®, показатели маркеров воспаления клинического анализа крови были достоверно ниже в сравнении с показателями больных группы II. Также обращал на себя внимание и умеренный тромбоцитоз в среде пациенток группы II, который был статистически значимо больше, чем в группе I.

Циркуляция плазминогена в крови пациенток в двух группах также имела свои отличительные признаки. В частности, медианные показатели фермента в группе больных I составили 99,0 (88,0–112,0) %, тогда как в группе II его относительный уровень составил 109,0 (99,0–121,0) %, что в целом является вариантом нормы, однако демонстрирует статистически значимые различия. Так, концентрация плазминогена в группе II достоверно выше, чем в группе I ($U = 2,84$, $p \leq 0,004$). Через три месяца после проведенного оперативного лечения результаты клинического анализа крови и уровня плазминогена у больных в группах не имели различий и находились в референсных значениях.

Психодиагностическая часть исследования по данным первого среза субъективного благополучия установила, что в средних показателях в целом по выборке выражен низкий уровень ИСК, без значимых различий. По данным второго диагностического среза отмечается определенная позитивная динамика в обеих группах. Высокий уровень отсутствует, но в группе I среднегрупповой показатель ИСК соответствует сниженному уровню ($M_{ср}$ 42,4 ± 3,48). При этом 7,3 % респондентов (n = 3) показали эмоциональное самочувствие в диапазоне приемлемого уровня; 65,9 % (n = 27) имели сниженный ИСК, а 26,8 % (n = 11) – низкий (*табл. 2*).

В группе II также отмечается некоторая позитивная динамика, но она менее выражена. Среднегрупповой показатель остался в диапазоне низких значений ИСК ($M_{ср}$ 30,7 ± 8,66). Не представлены показатели, входящие в диапазон приемлемого уровня, но 24,2 % опрошенных пациенток (n = 8) включены в ИСК сниженного уровня. Остальные 25 обследованных (75,8 %) остаются в показателях субъективной комфортности низкого уровня (*табл. 2*, *рис. 1*).

В данных статистического анализа отмечаются различия как в параметрических данных (значимое преобладание среднегруппового показателя в группе I по сравнению с группой II: при $t = 7,30$, $p < 0,001$), так и в долях выраженности сниженного и низкого уровней ИСК с преобладанием сниженного уровня в группе I (при $\varphi^* = 3,7$, $p \leq 0,001$) и низкого уровня – в группе II (при $\varphi^* = 4,38$, $p \leq 0,001$).

Таблица 2. Описательная статистика ИСК по данным второго среза в группах

Группа	M ± σ	Уровни ИСК (абс. / %)			
		Высокий	Приемлемый	Сниженный	Низкий
Группа I (n = 41)	42,4 ± 3,48[1]	-	3 / 7,3	27 / 65,9[2]	11 / 26,8[3]
Группа II (n = 33)	30,7 ± 8,66[1]	-	-	8 / 24,2[2]	25 / 75,8[3]
В целом (n = 74)	37,2 ± 8,57	-	3 / 4,1	35 / 47,3	36 / 48,6

Примечание. Достоверность различий:
[1]*t*-критерий Стьюдента: $p < 0,01$ при $t = 7,2$.
Многофункциональный φ*-критерий углового преобразования Фишера:
[2]$p \leq 0,001$ при $\varphi^* = 3,7$.
[3]$p \leq 0,001$ при $\varphi^* = 4,38$.

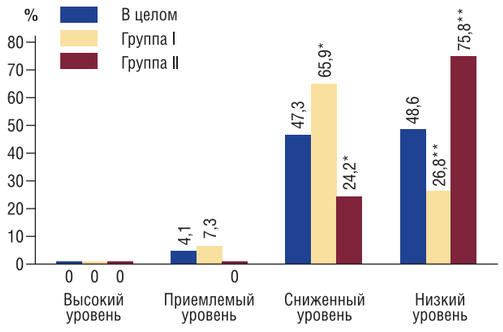


Рис. 1. Соотношение долей выраженности уровней субъективной комфортности в наблюдаемых группах по данным второго диагностического среза. На рисунке достоверность различий, многофункциональный φ*-критерий углового преобразования Фишера «*» – $p \le 0{,}001$ при $\varphi^* = 3{,}7$; «**» – $p \le 0{,}001$ при $\varphi^* = 4{,}38$

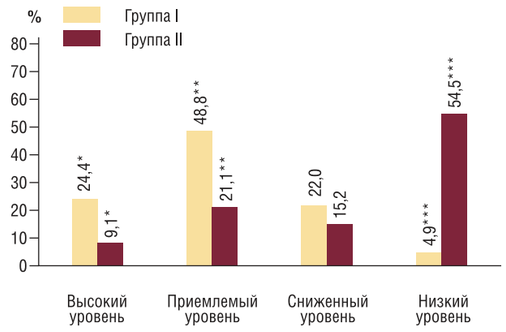


Рис. 2. Соотношение долей выраженности уровней субъективной комфортности в наблюдаемых группах по данным третьего диагностического среза. На рисунке достоверность различий, многофункциональный φ*-критерий углового преобразования Фишера: «*» – $p \le 0{,}03$ при $\varphi^* = 1{,}80$; «**» – $p \le 0{,}01$ при $\varphi^* = 2{,}53$; «***» – $p \le 0{,}001$ при $\varphi^* = 5{,}16$

Таблица 3. Описательная статистика ИСК по данным третьего среза в группах

Группа	M ± σ	Уровни ИСК (абс. / %)			
		Высокий	Приемлемый	Сниженный	Низкий
Группа I (*n* = 41)	49,7 ± 5,39[1]	10 / 24,4[2]	2 / 48,8[3]	9 / 22,0	2 / 4,9[4]
Группа II (*n* = 33)	37,7 ± 12,10[1]	3 / 9,1[2]	7 / 21,2[3]	5 / 15,2	18 / 54,5[4]

Примечание. Достоверность различий:
[1]*t*-критерий Стьюдента: $p < 0{,}01$ при $t = 5{,}29$.
Многофункциональный φ*-критерий углового преобразования Фишера:
[2]$p \le 0{,}03$ при $\varphi^* = 1{,}80$.
[3]$p \le 0{,}01$ при $\varphi^* = 2{,}53$.
[4]$p \le 0{,}001$ при $\varphi^* = 5{,}16$.

Тенденция, наметившаяся после прохождения первого послеоперационного месяца, закрепилась в группе II и далее, что показали данные третьего диагностического обследования (*табл. 3*, *рис. 2*).

Однако в группе I эта тенденция преобразовалась в направленное развитие позитивных оценок в общей картине субъективного благополучия. Если в среднегрупповых параметрических показателях первая группа пациентов вошла в диапазон приемлемого уровня ($M_{ср}$ 49,7 ± 5,39), то у пациентов группы II средний показатель остался в диапазоне низкого уровня ($M_{ср}$ 37,7 ± 12,10). Значимость различий фиксируется и статистически: $t = 5{,}29$, $p \le 0{,}01$.

Субъективную комфортность на высоком уровне испытывали 24,4 % (n = 10) пациентов первой группы; на приемлемом уровне – 48,8 % (n = 20); 22,0 % (n = 9) показали сниженный уровень субъективной комфортности, и только 2 человека (4,9 %) продолжали субъективно испытывать эмоциональный дискомфорт. Как видно из данных описательной статистики (*табл. 3*) и *рисунка 2*, в группе I достоверно преобладают высокий и приемлемый уровни (при φ* = 1,80 и 2,53, p ≤ 0,03 и 0,01 соответственно), в группе II – низкий уровень (при φ* = 5,16, p ≤ 0,001).

Обсуждение

Согласно современным представлениям о фитотерапии, которые согласуются с практикой клинического применения, основными фармакологическими, физиологическими, патогенетическими ее параметрами являются максимальная безвредность, малотоксичность, высокая комплаентность. В ответ на вышеперечисленные эффекты в организме запускается каскад реакций на клеточном, тканевом, органном уровнях. Происходит активация работы клетки, в частности таких органелл, как митохондрии; нормализация работы иммунной системы; усиление антипролиферативного потенциала. Биологически активные растительные вещества обладают свойствами природных антибиотиков, адаптогенов, антиоксидантов и т. д. [2]. Особенно важными из них являются алкалоиды, флавоноиды и гликозиды.

Алкалоиды – большая группа природных азотсодержащих, преимущественно гетероциклических,



соединений основного характера [13]. Важными представителями алкалоидов, входящих в состав препарата Мастопол®, являются активные вещества Болиголова пятнистого (*Conium maculatum*) и Гидратиса канадского (*Hydrastis canadensis*). Высокая положительная оценка эффектов данных алкалоидов в схемах лечения доброкачественных дисплазий молочных желез (ДДМЖ) в России известна с 2012 года [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 20]. Снижение уровня канцерогенных метаболитов эстрогенов, усиление работы антиоксидантной системы, стабилизация работы иммунной системы на сегодняшний день уже доказанный факт, используемый в схемах терапии ДДМЖ [10, 11, 15].

Парадигмой стало значимое снижение маммографической плотности молочных желез у женщин, в анамнезе которых был прием в качестве терапии ДДМЖ препарата Мастопол® [3, 5, 6, 7, 15]. Проведенные исследования также показывают, что алкалоиды ответственны за обезболивающую и противовоспалительную биоактивность Болиголова пятнистого и его цитотоксичность [16, 18, 19]. В настоящей работе нами комплексно оценивалось состояние молочной железы после хирургического удаления узловой формы ДДМЖ (фиброаденомы) и динамика психоэмоционального статуса пациенток. Фиксировались репарационный, противовоспалительный, обезболивающий эффекты алколоидов. Полученные результаты свидетельствовали о положительном влиянии препарата Мастопол® на характер заживления раны, изменения болевого порога, редукции воспаления в группе больных I, принимавших Мастопол®.

Клинический анализ крови пациентов показал в 2 раза менее ускоренное СОЭ в группе больных I; в 1,2 раза менее выраженный лейкоцитоз, в 1,5 раз сниженный тромбоцитоз на 5-е сутки послеоперационного периода. Стоит отметить, что в целом во всех группах показатели общеклинического анализа крови находились в референсных значениях, однако достоверно различались между группами и обнаружили качественно улучшенные показатели в группе больных I.

Оценка концентрации плазминогена необходима для определения резерва и состояния фибринолитической системы. Плазминоген – белок, синтезируемый эозинофилами, клетками печени и почек. При участии тканевых и плазменных активаторов он превращается в плазмин – основной компонент фибринолиза, активирующий процесс расщепления фибриновых сгустков, образующихся при повреждении сосудистой стенки. Плазминоген, являясь предшественником плазмина, снижает свертываемость крови. Помимо лизиса сгустков крови, этот белок участвует в процессе заживления слизистых оболочек и кожи: очищает раны от избытка фибрина, а также сохраняет протоки наружных секреторных желез открытыми. Плазмин обеспечивает нормальный кровоток и предотвращает чрезмерное образование тромбов. Но измерить его уровень в крови невозможно, потому что его присутствие в активной форме очень короткое.

Для оценки антикоагулянтной системы определяют уровень плазминогена, и на основании полученных показателей делается вывод об активности плазмина [4, 17, 21]. Результаты нашего исследования обнаружили феномен, выражающийся в достоверно меньшей концентрации плазминогена на 5-е сутки послеоперационного периода у больных группы I, получающих в качестве адьювантной терапии препарат Мастопол®, что клинически демонстрировало гладкий послеоперационный период, с отсутствием воспалительной инфильтрации шва.

Мониторинг оценок пациентками субъективной комфортности показал наличие тренда в сторону полюса позитивных характеристик в процессе прохождения курса лечения. При этом наиболее выражены эти изменения в среде больных группы I. Здесь большинство женщин отмечали улучшение физического самочувствия (в сравнениях полярных значений «сильный – слабый»); уменьшение вялости, бодрость (полярные сравнения «сонный – бодрый»); хорошее настроение (полярные сравнения «грустный – веселый»). В характеристиках субъективной комфортности обследуемых группы II полярные сравнения «сильный – слабый», «свежий – усталый», «полный сил – истощенный» остаются преимущественно в диапазоне сниженных оценок, что в целом показывает продолжение влияния негативных переживаний на общую субъективную комфортность этих респонденток.

Таким образом, подводя итог, стоит выделить следующие особенности влияния адьювантной терапии лекарственным гомеопатическим средством Мастопол® (Болиголов пятнистый, Туя западная, Гидратис канадский, Фтористый кальций):

1. Препарат Мастопол®, обладая доказанными антипролиферативными, антиоксидантными свойствами, также является мощным обезболивающим и противовоспалительным растительным лекарственным средством.
2. Препарат Мастопол®, назначенный за месяц до оперативного лечения и в течение 3 месяцев послеоперационного периода, способствует снижению болевого синдрома и улучшению репарации тканей.
3. У больных на фоне лечения ДДМЖ в послеоперационном периоде отмечается восстановление субъективной комфортности, клинически выражающееся в повышении настроения и нормализации общего физического самочувствия.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Литература

1. Водопьянова Н.Е. Стресс-менеджмент: учебник для бакалавриата и магистратуры. М.: Юрайт, 2018. 283 с. С. 46–47.
2. Голдберг Е. Д. Растения в комплексной терапии опухолей. М.: Изд-во РАМН, 2008. 232 с.
3. Доброкачественные заболевания молочной железы/Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2018. 272 с.
4. Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор)// General reanimatology. 2018; 14(6): 61–79.
5. Мастопатии/Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2019. 320 с.
6. Матвеева Э.В. Асимметрия, кровоток и флюорид кальция — взгляд диагноста на репродуктивную сферу // Эффективная фармакотерапия. 2016; 5 (43): 14–21.
7. Мустафин Ч.К. Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии // Лечащий врач.2013; 3: 97–100.
8. Оразов М.Р., Покуль Л.В., Семенов П.А. Алгоритм клинициста при масталгии//Трудный пациент. 2021; 1. Том 19: 9–13.
9. Покуль Л.В., Сакулцан О.С., Оразов М.Р., Лебедева М.Г. Доброкачественная дисплазия оставшейся контралатеральной молочной железы у больных раком молочной железы. Расширяя возможности фитопрофилактики и фитотерапии// Медицинский флфавит. 2019; 33(408): 31–38.
10. Покуль Л.В. Природные и растительные биологически активные компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэкомии// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 2. Том 132: 16–22.
11. Покуль Л.В., Чугунова Н.А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции// Доктор.Ру (гинекология, эндокринология). 2016; 3(120): 18–24.
12. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии//Лечащий врач. 2012; 11: 31–34.
13. Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. М.: Эксмо, 2008. 320 с.
14. Радзинский В.Е., Носенко Е.Н., Оразов М.Р. и др. Эффективность и безопасность негормонального лечения доброкачественной дисплазии молочной железы//Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 2. Том 19: 50–61.
15. Сотникова Л.С., Голубятникова Е.В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез//Эффективная фармакотерапия. 2016; 4(31): 12–21.
16. Chizzola R, Lohwasser U. Diversity of Secondary Metabolites in Roots from Conium maculatum L// Plants (Basel). 2020; 24; 9(8): 939.
17. Jaiswal RK, Varshney AK, Yadava PK. Diversity and functional evolution of the plasminogen activator system//Biomed. Pharmacother. 2018; 98: 886–898.
18. Madaan R, Kumar S. Screening of Alkaloidal Fraction of Conium maculatum L. Aerial Parts for Analgesic and Antiinflammatory Activity// Indian J Pharm Sci. 2012; 74(5): 457–460.
19. Mondal J, Kumar A, et al. Anticancer potential of Conium maculatum extract against cancer cells in vitro: Drug-DNA interaction and its ability to induce apoptosis through ROS generation//Pharmacogn Mag. 2014; Suppl 3: 524–533.
20. Orazov MR, Nosenko EN, Pokul LV, et al. Opportunities for Non-Hormonal Treatment of Breast Benign Dysplasia// International Journal of Psychosocial Rehabilitation. – 2020; Vol. 24, Issue 2: 690–705.
21. Zhang L, Seiffert D, Fowler BJ, et al. //Thromb. Haemost. 2002; 87, N 3: 493–501.

Информация об авторах

Покуль Лилиана Викторовна, доктор медицинских наук, онколог, акушер-гинеколог, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; заместитель директора по науке ГБУЗ «Новороссийский клинический центр ФМБА России».

Адрес: 353900, Краснодарский край, г. Новороссийск, ул. Новороссийской Республики, д. 16/18. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: liliana_v_p@mail.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва.
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: omekan@mail.ru

Лебедева Марина Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский институт дружбы народов».
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Сакулцан Олег Степанович, онколог, маммолог, ГБУЗ «Новороссийский клинический онкологический диспансер № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края.
Адрес: 353915, Россия, Краснодарский край, г. Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, д. 7.