

Молекулярные механизмы окислительного стресса и ДДМЖ. Возможности медикаментозной коррекции

Во второй декаде ноября 2021 г. при поддержке компании «Бионорика» состоялся Российский научно-гинекологический конгресс «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения». О влиянии антиоксидантной защиты на динамику симптомов доброкачественной дисплазии молочной железы рассказала Лариса Викторовна СУТУРИНА, д.м.н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск).

Профессор Л.В. Сутурина кратко изложила современные представления о связи молекулярных механизмов окислительного стресса и доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ). Спикер поделилась опытом Иркутского научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ) по медикаментозной коррекции процессов перекисидации липидов и антиоксидантной защите у пациенток с мастопатией.

Говоря о важности антиоксидантов, лектор отметила, что еще профессор Н.К. Зенков, один из основоположников учения об окислительном стрессе, писал, что окислительный стресс – достаточно универсальный механизм, свойственный патогенезу многих заболеваний, в том числе пролиферативных¹. Поэтому коррекция антиоксидантной недостаточности оправданна практически при всех заболеваниях. В целом перекисное окисление липидов (ПОЛ) можно рассматривать как цепную реакцию. На разных этапах формирования свободных радикалов – молекул активного кислорода цепную

реакцию сдерживают вещества, называемые антиоксидантами. И одну из важных ролей здесь играет система глутатиона, которая участвует в ряде этапов сдерживания избыточного ПОЛ и множестве других процессов в организме. В данном аспекте эта система интересна тем, что задействована в процессах защиты гормонозависимых тканей от избыточных пролиферативных процессов.

В рамках подготовки одной из кандидатских диссертаций² в НЦ ПЗСРЧ было проведено уникальное динамическое исследование по оценке изменений продуктов ПОЛ у пациенток с мастопатией на протяжении менструального цикла. В частности, исследовалась динамика промежуточных продуктов перекисидации липидов (диеновых конъюгатов, а также кетодиенов и сопряженных триенов). Пациентки, участвовавшие в исследовании, сдавали кровь на анализ каждые три дня. Изучаемые показатели были избыточны у пациенток с ДДМЖ, концентрации были повышены на протяжении первой и второй фаз менструального цикла.

Как же ведут себя антиоксиданты в динамике менструального цикла при ДДМЖ?

Как правило, уровень антиоксидантов с определенной степенью стабильности снижен у всех пациенток с ДДМЖ. В приведенном исследовании уровни ретинола в сыворотке крови у таких пациенток были существенно ниже, чем у здоровых женщин. Подобная закономерность прослеживалась и в динамике токоферола, а также восстановленного глутатиона. Уровень токоферола был устойчиво ниже, чем нижняя граница нормы, или соответствовал ей, а уровень восстановленного глутатиона (резерв для «гашения» продуктов свободного радикального окисления липидов) был существенно меньше нижнего уровня диапазона нормы. Эта устойчивая зависимость особенно прослеживалась во второй фазе менструального цикла.

Почему указанные характеристики окислительного стресса так важны?

Дело в том, что изменения антиоксидантного статуса коррелируют с типичными гормональными нарушениями при ДДМЖ. Так, чем ниже уровень витамина А (рети-

¹ Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001.

² Гальченко Е.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии с овариальной дисфункцией и дисгормональной мастопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007.

Сателлитный симпозиум компании «Бионорика»

нол), тем выше уровень пролактина. Чем выше уровень продуктов ПОЛ, тем опять же выше уровень пролактина – ключевого фактора патогенеза разных проявлений ДДМЖ².

Гормональная дисфункция также коррелирует с выраженностью окислительного стресса. При дефиците восстановленного глутатиона организм имеет место избыток базального уровня эстрадиола. То есть и между этими показателями наблюдается связь.

В 2013 г. в Иркутском научном центре проводилось еще одно исследование окислительного стресса на большой когорте женщин с бесплодием³. Показатели, характеризующие интенсивность процесса ПОЛ у женщин с ДДМЖ, были существенно повышены. Конечно, существуют компенсаторные механизмы и производство конечных продуктов перекисацции липидов в организме сдерживается, но это не говорит об отсутствии собственно окислительного стресса. Он все равно присутствует, только в компенсированной форме. Важно, что интегральный показатель степени окисления липидов существенно изменяется у женщин, страдающих мастопатией.

Как же ведут себя антиоксиданты, в частности система глутатиона, у пациенток с ДДМЖ?

На этот вопрос был получен ответ в 2020 г. В Иркутском научном центре изучали особенности показателей ПОЛ и антиоксидантов у женщин с ДДМЖ в сочетании с синдромом поликистозных яичников. У таких пациенток отмечалось еще более выраженное

снижение активности ферментативного звена антиоксидантной системы, а именно уровня супероксиддисмутазы⁴.

У женщин с мастопатией необходимо учитывать и такой важный механизм, как конверсия эстрогенов в их метаболиты, результаты изучения которого послужили основанием для разработки новых диагностических систем, применяемых сегодня на практике⁵. Важно понимать, что судьба эстрогенов – путь метаболизма, который будет реализовываться, в существенной степени регулируется кислородными радикалами и системой глутатиона⁶.

В одной из публикаций сотрудников НЦ ПЗСРЧ был сформулирован вывод о том, что при мастопатии имеют место активация процессов ПОЛ и антиоксидантная недостаточность, то есть окислительный стресс⁷. В ряде других работ сотрудники научного центра указывают на устойчивый дефицит восстановленного глутатиона.

В настоящее время в Российской Федерации при назначении терапии женщинам с мастопатией врачи руководствуются клиническими рекомендациями «Доброкачественная дисплазия молочной железы», обновленными в 2020 г.⁸ В них четко указано, каким методам следует отдавать предпочтение для коррекции нарушений при ДДМЖ. Эти рекомендации основаны на данных доказательной медицины с учетом эффективности и безопасности перечисленных средств. В частности, использование лекарственных препаратов

на основе прутняка обыкновенного рекомендовано в качестве первой линии терапии. Но есть и другие, менее оправданные «запасные» подходы. Антиоксиданты в клинических рекомендациях не упомянуты, равно как и методы оценки, которыми необходимо пользоваться при их применении. Действительно, исследований, которыми можно было бы обосновать широкое применение антиоксидантов в терапии ДДМЖ, нет. Соответственно назначать антиоксиданты всем пациенткам с мастопатией нецелесообразно с точки зрения доказательности. В то же время существует понятие персонализированной медицины. В частности, в Иркутском научном центре давно позиционируется такой подход: если с помощью лабораторных исследований у пациенток с ДДМЖ (как, впрочем, и при любом другом заболевании) обнаруживается недостаточность того или иного жирорастворимого антиоксиданта, им устанавливается дополнительный диагноз по коду Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра и проводится коррекция вплоть до нормализации упомянутых показателей. Такой подход требует, чтобы клиническая или научная лаборатория имела в своем распоряжении надлежащие методики и разработанные нормативы. В этом случае все перечисленные действия оправданы и юридически безопасны для врача.

Что касается других антиоксидантов, входящих в систему антиоксидантной защиты, в некоторых теоретических экспе-

³ Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) // Бюллетень СО РАМН. 2012. Т. 32. № 1. С. 58–66.

⁴ Данные НЦ ПЗСРЧ, 2020 (в печати).

⁵ Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005.

⁶ Mueck A.O., Seeger H., Shapiro S. Risk of breast cancer during hormone replacement therapy: mechanisms // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2010. Vol. 3. № 1. P. 329–339.

⁷ Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Гальченко Е.В. и др. Некоторые показатели антиоксидантной системы у женщин с дисгормональной мастопатией в динамике менструального цикла // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т. 54. № 1. С. 74–77.

⁸ Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации (одобрены Научно-практическим советом Минздрава России). М., 2020.

риментальных исследованиях показано, что антиоксидантную активность демонстрируют растения рода *Vitex*⁹. Это послужило основанием для исследования динамики состояния параметров окислительного стресса при использовании препарата на основе *Agnus castus*, зарегистрированного для терапии ДДМЖ (Мастодинон).

С этой целью под руководством профессора Л.В. Сутуриной в 2012 г. в НИЦ ПЗСРЧ было проведено проспективное нерандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах¹⁰. Критериями включения пациенток в исследование служили репродуктивный возраст 18–45 лет и наличие диффузной мастопатии. Пациентки основной группы (n = 30) принимали Мастодинон на протяжении трех месяцев, пациентки группы контроля (n = 13) не получали никакой терапии. Обе группы были сопоставимы по основным параметрам.

Критериями оценки служили изменения степени масталгии и уровня окислительного стресса с помощью измерения содержания продуктов ПОЛ и широкого перечня антиоксидантов. Статистический анализ проводился в динамике лечения с использованием соответствующих критериев.

В отличие от пациенток контрольной группы у женщин, которые использовали препарат на основе *Agnus castus*, наблюдалась выраженная положительная динамика клинических симптомов, а также снижение концентраций продуктов ПОЛ.

Показано, что на фоне применения препарата на основе *Agnus castus* отмечается выраженная положительная динамика клинических симптомов, а также снижение концентраций продуктов перекисного окисления липидов. Иными словами, интенсивность окислительного стресса статистически значимо снижается в группе женщин, получающих лекарственный препарат на основе *Vitex*

Иными словами, интенсивность окислительного стресса была статистически значимо ниже в группе женщин, получавших лекарственный препарат на основе *Vitex*. Следует сказать, что на сегодняшний день не существует лекарственного средства, способного повышать уровень восстановленного глутатиона. В клинической практике используются биологически активные добавки. Для такого вида антиоксидантной недостаточности не предусмотрено кода в МКБ. Поэтому крайне важно, что на фоне применения препарата на основе *Agnus castus* частота выявления дефицита восстановленного глутатиона снизилась более чем на 16%¹⁰. Если вспомнить, что система глутатиона вовлечена в регуляцию метаболизма эстрогенов⁶, эта находка может в определенной степени дать теоретическое объяснение результатов других исследователей, которые, в частности, показали, что на фоне Мастодинона в значительной степени корректируется дисбаланс метаболитов эстрогенов^{11–13}. Это логическое следствие того, что одновремен-

но происходят положительные изменения в системе антиоксидантной защиты, а именно в системе глутатиона.

Л.В. Сутурина констатировала, что необходимо выполнять требования клинических протоколов, поскольку перечисленные в них средства детально изучены и проверены, они доказали свою эффективность и высокий профиль безопасности.

Завершая выступление, профессор отметила, что для контроля состояния антиоксидантной системы у врача есть две возможности. Во-первых, использовать коды МКБ-10, кодируя ими дополнительные диагнозы, например недостаточность того или иного жирорастворимого витамина. При этом врач может проводить коррекцию этой недостаточности (под контролем лабораторных показателей), вплоть до ее устранения. Во-вторых, если зафиксированы нарушения в системе глутатиона, можно сделать ставку на Мастодинон, который входит в клинические рекомендации по лечению ДДМЖ⁸, и реализовать эту дополнительную опцию с пользой для пациентки. ❧

⁹ Nagarsekar K.S., Nagarsenker M.S., Kulkarni S.R. Antioxidant and antilipid peroxidation potential of supercritical fluid extract and ethanol extract of leaves of vitex negundo linn // Indian J. Pharm. Sci. 2011. Vol. 73. № 4. P. 422–429.

¹⁰ Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании препарата Мастодинон // Акушерство и гинекология. 2012. № 8. С. 56–59.

¹¹ Киселев В.И., Муйжнек В.Л. Общие принципы профилактики метастатической болезни и сенсбилизации опухолей. М.: Димитрейд График Групп, 2007. С. 17–24.

¹² Ziegler R.G., Faupel-Badger J.M., Sue L.Y. et al. A new approach to measuring estrogen exposure and metabolism in epidemiologic studies // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2010. Vol. 121. № 3–5. P. 538–545.

¹³ Эль Акад Е.В., Сотникова Л.С., Тонких О.С. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя на Кузбассе. 2011. № 1. С. 342–346.

ПРИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ И МАСТОДИНИИ



Включен
в клинические
рекомендации
по ДДМЖ*

Рег. уд.: П N014026/01 от 09.10.2007;
П N014026/02 от 09.10.2007



www.mastodynon.com
www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru

Растительный негормональный препарат
Мастодинон®

- Помогает в лечении мастопатии
- Способствует уменьшению болезненности в молочных железах
- Поддерживает гормональный баланс^{1,2}

ПРИРОДА. НАУКА. ЗДОРОВЬЕ.

*Доброкачественная дисплазия молочной железы». 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/1027>. Доступ: 26.02.2021. 1. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции Мастодиномом. Лечащий врач. 1999. №8. С. 13-16. 2. Яворская С.Д., Сычева М.А., Кореновский Ю.В. Влияние лекарственного фитопрепарата на уровень гонадотропных гормонов и метаболитов эстрогенов у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез в сочетании с масталгией. АиГ 2019;1:102-108.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников