

Н.А. Гайструк, д. мед. н., професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Фітохімічні онкопротектори: нові можливості профілактики естрогензалежних гіперпроліферативних захворювань

Онкологічні захворювання залишаються серйозною проблемою в масштабах світової жіночої популяції, тому раннє виявлення та профілактика є ключовими аспектами контролю їх поширення. Сучасні дані демонструють, що фітохімічні сполуки, які містяться в деяких рослинах, можуть знижувати ризик розвитку онкологічної патології за рахунок блокування канцерогенезу, пригнічення проліферації пухлинних клітин, сприяння апоптозу та запобігання утворенню нових кровоносних судин у патологічно змінених тканинах. У статті розглянуто роль фітохімічних онкопротекторів у профілактиці й лікуванні гіперпроліферативних захворювань.

Ключові слова: естрогензалежні гіперпроліферативні захворювання, фітохімічні онкопротектори, індол-3-карбінол, епігаллокатехін-3-галлат, екстракт прутняку, Брасілен Брест.

Одними з найпоширеніших онкологічних захворювань є злоякісні новоутворення жіночої репродуктивної системи. Від загальної чисельності онкохворих жінки репродуктивного віку (15-49 років) складають майже третину (27,5%) [1]. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, станом на 2020 рік показник захворюваності на рак грудної залози становив 77,1 випадку на 100 тис. жіночого населення, на рак тіла матки – 35,9 і на рак шийки матки (РШМ) – 20,6 [2]. У структурі онкогінекологічних захворювань сьогодні значне місце належить також гіперпроліферативним патологіям, до яких відносять міому матки, генітальний ендометріоз, гіперплазію ендометрія.

У патогенезі цих захворювань важливу роль відіграє абсолютна або відносна гіперестрогенія, за якої взаємодія естрогенів та специфічних естрогенних рецепторів у клітинах-мішенях забезпечує активацію експресії чутливих до естрогену генів, частина з яких контролює процес клітинної проліферації, що запускає гіперпластичні процеси. Крім того, на стимуляцію клітин естрогензалежних органів та систем до патологічного росту значною мірою впливає порушення

балансу метаболітів естрогенів, зокрема 2-ОН- та 16 α -гідроксіестрон (16 α -ОНЕ1). При цьому високий рівень останнього шляхом утворення міцних ковалентних зв'язків з естрогенними рецепторами збільшує тривалість естрогензалежного проліферативного сигналу, зумовлюючи пошкодження ДНК клітин та зміну метаболічного геному [3].

Конверсія метаболітів естрогенів здійснює монооксигеназна система печінки, представлена ферментами цитохрому P450 (CYP450). Основне завдання цих ферментів – каталізація утворення гідрокси-похідних різних ксенобіотиків, що полегшує їхню розчинність і виведення із сечею. CYP450 сімейства 1 (CYP1) каталізує приєднання гідроксилу у 2-му й 16-му положеннях вуглецю в молекулі естрогену (Е1), сприяючи утворенню 2-гідроксіестрогену (2-ОНЕ1). Інший фермент надроддини цитохромів P450, CYP1B1, каталізує 16 α -гідроксилювання естрогену з утворенням 16 α -ОНЕ1. Ця ізоформа ферменту індукується канцерогенами та пестицидами. Доведено, що метаболіти 2-ОНЕ1 і 16 α -ОНЕ1 мають абсолютно протилежні біологічні ефекти: 2-ОНЕ1 не впливає на проліферацію клітин, натомість як 16 α -ОНЕ1, навпаки, стимулює ріст клітин

і є агоністом естрогенів. Вивчення функцій цих двох метаболітів дало змогу виявити однозначний зв'язок між рівнем 16 α -ОНЕ1 і ризиком розвитку пухлин в естрогензалежних тканинах [4]. Численні експерименти *in vivo* довели необхідність підтримання такого балансу між цими метаболітами, за якого концентрація 2-ОНЕ1 має перевищувати 16 α -ОНЕ1 щонайменше у два й більше разів. Відношення 2-ОНЕ1 до 16 α -ОНЕ1 (2/16 α) є біомаркером, надійним діагностичним критерієм при визначенні ризику та прогнозу розвитку естрогензалежних пухлин.

У контексті розгляду естрогензалежних гіперпроліферативних процесів в організмі жінки на особливу увагу заслуговують фітохімічні онкопротектори – специфічні речовини, які мають здатність блокувати проліферативну активність клітин. Їхня роль у корекції естрогензалежних процесів гіперпроліферації широко описана у статтях, опублікованих в електронних базах даних, таких як MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Google Scholar, що свідчить про їх значущість у лікуванні й профілактиці онкологічних захворювань.

Особливу увагу сьогодні приділяють глюкозинолатам, які є природними компонентами багатьох рослин. Зокрема, глюкобрасини містять майже всі представники родини хрестоцвітих. Основними представниками сімейства хрестоцвітих є брокколи, брюссельська, цвітна й білокачанна капуста, кольрабі, бруква, редис і крес-салат. Хрестоцвіті рослини мають унікальний хромосомний набір глюкозинолатів – елементів, які є попередниками фітонутрієнтів. Відповідно, їх використання може значно знизити ризик раку.

Результати сучасних досліджень демонструють, що терапевтичні концентрації фітонутрієнтів мають виражений позитивний ефект на гіперпластичні процеси, зокрема ці речовини сприяють вибірково інгібуванню росту пухлинних клітин та індукції апоптозу [5-7]. Однією з таких речовин є індол-3-карбінол (ІЗС), біоактивна сполука, яка активує різні протипухлинні ефекти. За більш ніж десятирічну історію досліджень ІЗС продемонстровано, що ця речовина має високу вибірку протипухлинну активність щодо багатьох типів клітин [4].

Епігаллокатехін-3-галлат (EGCG) є основним і найпотужнішим поліфенолом зеленого чаю. Протипухлинні активності EGCG присвячено багато досліджень, результати яких продемонстрували, що він чинить потужну дію проти ряду пухлинних клітин людини, а саме проявляє інгібуючі властивості щодо ключових механізмів росту пухлини за рахунок блокування модуляції сигнальних шляхів, що беруть участь у клітинній проліферації, трансформації, запаленні, апоптозі, окисному стресі та інвазії [8, 9]. Доведено, що EGCG здатний блокувати цитокіни інтерлейкіну 8, фактора некрозу пухлини α , ядерного транскрипційного фактора NF- κ B, які є основними факторами запалення і проліферації. Ці фактори завжди присутні при мастопатіях, доброякісних і злоякісних новоутвореннях. У дослідженнях на тваринах показано, що, крім антиоксидантних властивостей, поліфеноли зеленого чаю можуть пригнічувати проліферацію та ангиогенез пухлини, а також стимулювати ферменти детоксикації, які мають протипухлинний ефект [4].

Сучасні дані щодо ефективності й безпечності лікування онкогінекологічної патології



Н.А. Гайструк

демонструють, що на фоні застосування EGCG відзначаються позитивні результати, зокрема збільшення показників виживаності без прогресування та загальної виживаності у пацієнток онкологічного профілю [10, 11].

Важливе місце на сьогодні також займає екстракт прутняку, який володіє дофамінергічною активністю завдяки здатності зв'язуватися з D₂-рецепторами гіпоталамусу, що веде до пригнічення вивільнення пролактину. Останніми роками в літературі описано вплив екстракту прутняку на інгібування естрогензалежного сигнального шляху клітинної проліферації та здатність впливати на активацію генів, які беруть участь у процесі диференціювання клітин і апоптозі. У результаті цієї дії усувається дисбаланс між естрадіолом та прогестероном, що запобігає розвитку гіперестрогенії. Купірування гіперпролактинемії веде до нормалізації процесів клітинної проліферації та апоптозу у грудній залозі та зменшення вираженості больового синдрому при мастодінії [12, 13].

Окремим чином хотілося б відмітити вітамін Е, який є добре відомим інгібітором перекисного окислення ліпідів і потужним антиоксидантом, що захищає клітини від окисного пошкодження ДНК і мутагенезу, тим самим запобігаючи виникненню деяких пухлин. Так, у метааналізі X. Hu et al. (2017) було показано, що існує значний зворотний зв'язок між споживанням вітаміну Е і його рівнем у крові та ризиком розвитку неоплазії шийки матки [14]. Отже, за достатньої кількості вітаміну Е в організмі можливе зниження ризику цервікальної неоплазії.

Сучасним збалансованим комплексом фітонутрієнтів є дієтична добавка **Брасілен Брест**, яка крім ІЗС має у своєму складі екстракт прутняку, EGCG, вітамін Е та метіонін. За рахунок синергічної дії цих складових прийом **Брасілен Брест** сприяє нормалізації гормонального балансу, запобігаючи розвитку гіперпластичних захворювань жіночої репродуктивної системи.

Загальновідомо, що метіонін, який є незамінною амінокислотою, завдяки взаємодії з молекулою аденозинтрифосфору кислоти забезпечує утворення аденозилметіоніну. Останній необхідний для функціонування катехол-О-метилтрансферази – ферменту, що бере участь у процесі метилювання катехолестрогенів. Відомо також, що пригнічення експресії гена катехол-О-метилтрансферази призводить до зростання ризику розвитку естрогензалежних пухлин [15].

Згідно з рекомендаціями щодо застосування, **Брасілен Брест** використовується з метою нормалізації гормонального балансу жіночої статевий системи, запобігання розвитку естрогензалежних гіперпластичних процесів у репродуктивних органах жінки, а також при передменструальному синдромі. Рекомендована доза – 1 капсула 1-2 рази на добу до або під час їди. Тривалість вживання зазвичай становить 1-3 місяці.

Отже, відомі на сьогодні дані досліджень, у яких вивчався механізм дії фітохімічних онкопротекторів, дозволяють використовувати корисні властивості компонентів спеціалізованих нутрицевтиків для корекції естрогензалежних гіперпроліферативних процесів в організмі жінки та поліпшити якість життя. Важливо також при менеджменті пацієнтів дотримуватися індивідуального підходу, який враховує всі фактори ризику.

Список літератури знаходиться в редакції.

СУЧАСНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ГАРМОНІЙНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ

МЕТІОНІН

ІНДОЛ-3-КАРБІНОЛ

✓ ЗМЕНШЕННЯ ЯВИЩ БОЛЮ, НАБРЯКУ ТА ДИСКОМФОРТУ В МОЛОЧНІЙ ЗАЛОЗІ^{1,2}

✓ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПАТОЛОГІЧНОЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ЕСТРОГЕНЗАЛЕЖНИХ ТКАНИН³

✓ РЕГРЕСІЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗМІН^{3,4}

EGCG

ПРУТНЯК

ВІТАМІН Е

Склад 1 капсули:

- Индол-3-карбінол – 200 мг (mg)
- Экстракт прутняку – 40 мг (mg)
- Епігаллокатехін (EGCG) – 50 мг (mg)
- Вітамін Е (50%) – 50 мг (mg)
- Метіонін – 125 мг (mg)



* Мається на увазі вплив кожного з компонентів складу на окремі ланки гіперпроліферативних процесів естрогензалежних тканин.
1. Wurtke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications // Phytomedicine. – 2003.
2. Yun-Ju Huang, Kai-Lee Wang, Hsin-Yuan Chen, Yi-Fen Chiang, Shih-Min Hsia. Protective Effects of Epigallocatechin Gallate (EGCG) on Endometrial, Breast, and Ovarian Cancers // Biomolecules – 2020. – V. 10 (11). – P. 1481.
3. Rahman K.M., Alarha O., Sarkar F. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells // Nutr. Cancer. – 2003. – №4. – P. 101–112.
4. Зайченко Г. В., Горюнова Н. О., Сніщица О. С., Зайченко В. С., Равашина Т. Б. Фармакодинаміка і спектр дії індол-3-карбінолу. ISBN 2077-4214. // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 3 (145).
Матеріал є спеціалізованим та адресованим фахівцям сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. З повною інформацією про дієтичну добавку «БРАСІЛЕН БРЕСТ» можна ознайомитися в листку-вкладці для застосування. Склад: 1 капсула містить активні інгредієнти: індол-3-карбінол – 200 мг (mg), екстракт прутняку – 40 мг (mg), епігаллокатехін-3-галлат – 50 мг (mg), вітамін Е (50%) – 50 мг (mg), метіонін – 125 мг (mg); допоміжні речовини: наповнювачі: лактоза; оболонка капсули: желатин. Форма випуску: Упаковка містить 30 капсул (2 блістери по 15 капсул). Витяг з листка-вкладку до застосування: рекомендується як додаткове джерело індол-3-карбінолу, епігаллокатехін-3-галлату, вітаміну Е, метіоніну та екстракту прутняку, з метою нормалізації функціонального стану молочних залоз у жінок. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати жінкам по 1 капсулі 1-2 рази на добу до або під час їди. Привласність вживання становить 1-3 місяці. Протипоказання: період вагітності та годування груддю, індивідуальна нестерпимість компонентів. Виробник: ЦІЛДІОНА Д.О. 75320.
© МІТЕК КОМПАНІЯ ФАРМАБРЕНДІВ
вул. Ліпа, 73, Грнаниця, Боснія і Герцеговина Виготовлено на замовлення: ТОВ «Мітек», 03057, м. Київ, вул. Металістів, 16, тел. (044) 495-29-29.