Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции

Л. В. Покуль[1, 2], Н. А. Чугунова[3]

[1] *Клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар*

[2] *Российский университет дружбы народов, г. Москва*

[3] *Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства*

Цель исследования: изучить динамику показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и производных оксида азота, интенсивность хемилюминесценции (ХЛ) у пациенток с доброкачественными дисплазиями молочных желез (ДДМЖ) на фоне курсовой терапии препаратом Мастопол.
Дизайн: проспективное наблюдательное исследование.
Материалы и методы. У пациенток с ДДМЖ и у здоровых женщин изучали концентрацию ацилгидроперекисей (АГП), малонового диальдегида (МДА), интенсивность перекись-индуцированной люминоалзависимой ХЛ, уровни пероксинитрита, нитрозоглутатиона и 3-нитротирозина в сыворотке крови, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ). Исследуемые пациентки были стратифицированы в зависимости от варианта ДДМЖ: группу I (n = 137) сформировали пациентки с диффузными формами ДДМЖ, группу II (n = 105) — женщины с узловыми формами ДДМЖ; в группу контроля вошли здоровые женщины (n = 126). Выборка основывалась на результатах ультразвукового исследования и клинических анализов. В группе здоровых женщин показатели ПОЛ находились в референсных значений. Средний возраст участниц составлял 36,29 ± 0,33 года (σ = 6,3). Терапию ДДМЖ проводили гомеопатическим препаратом Мастопол по 1 таблетке 3 раза в сутки сублингвально. Длительность терапии составила 8 недель. Изучаемые показатели исследовали до начала и спустя 4 недели после окончания лечения.
Результаты. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о значительном повышении концентрации продуктов ПОЛ и снижении активности АОС у пациенток изучаемой когорты, более выраженных при узловых формах ДДМЖ. После курсовой терапии Мастополом достоверно уменьшились показатели ПОЛ и уровни метаболитов оксида азота, регрессировали светосуммы ХЛ плазмы крови, значительно возросла активность уровней КАТ и СОД.
Заключение. Курсовая терапия препаратом Мастопол способствует снижению показателей ПОЛ, концентрации свободных радикалов и росту уровней активности КАТ и СОД. Полученные данные расширяют перспективы использования в комплексной патогенетической терапии ДДМЖ растительных препаратов, содержащих биологически активные фенольные и алкалоидные соединения с антиоксидантным эффектом.
Ключевые слова: оксидативный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, Мастопол, доброкачественные дисплазии молочных желез.

Oxidative Stress as One of The Causes of Benign Mammary Dysplasias and Potentials for Its Management

L. V. Pokul[1, 2], N. A. Chugunova[3]

[1] *Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar*

[2] *Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

[3] *Novorossiysk Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency*

Study Objective: to access changes of the lipid peroxidation (LPO) parameters and nitric oxide derivatives, the intensity of chemiluminescence (CL) in patients with benign mammary dysplasias (BMD) who receive course treatment with Mastopol.
Study Design: prospective observational study.
Materials and methods. Serum concentrations of aryl hydroperoxides (AHP), malondialdehyde (MDA), the intensity of luminol-dependent CL, levels of peroxynitrite, nitroso glutathione and 3-nitrotyrosine, activities of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) were measured in patients with BMD and healthy subjects. The study patients were stratified according to the BMD variant: group I (n = 137) included patients with diffuse form of BMD, group II (n = 105) included patients with nodal growth form of BMD. The control group included healthy women (n = 126). The patients were enrolled according to the results of ultrasound and clinical examination. The healthy women (with no breast changes) had reference values of LPO parameters. The mean age was 36.29 ± 0.33 years (σ = 6.3). BMD was treated with homeopathic medicine Mastopol, 1 sublingual tablet 3 times a day. The duration of treatment was 8 weeks. The study parameters were estimated before treatment and in 4 weeks after the end of treatment.
Study Results. The study findings show a significant increase of LPO product concentrations and a decrease in antioxidant activity in the study cohort, which were more profound in patients with the nodal growth form. Course treatment with Mastopol led to significant decrease in LPO parameters and levels of nitric oxide metabolites, to regress in the light sum of CL in plasma, to a significant increase in CAT and SOD activity.
Conclusion. Course treatment with Mastopol was associated with significant decrease in LPO parameters, the concentration of free radicals, with an increase in CAT and SOD activity. These findings offer wider prospects for use of herbal products with biologically active phenol and alkaloid compounds with antioxidant effect in the complex pathogenetic treatment of BMD.
Keywords: oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant treatment, Mastopol, benign mammary dysplasias.

Покуль Лилиана Викторовна *— д. м. н., онкогинеколог, акушер-гинеколог 1-го онкологического отделения ГБУЗ «КОД № 1» Минздрава Краснодарского края; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факльтета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 350000, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146. E-mail: liliana_v_p@mail.ru*
Чугунова Нина Александровна *— главный врач ФГБУЗ НКЦ ФМБА России. 353901, г. Новороссийск, ул. Сакко и Ванцетти, д. 26. E-mail: nb@umedcentr.ru*

В 1991 г. Хельмутом Зисом впервые было введено понятие «оксидативный стресс» (oxidative stress). Официально определение вошло в словарь MeSH PubMed в 1995 г. Согласно PubMed, оксидативный стресс — это нарушение баланса про- и антиоксидантов в пользу первых, приводящее к деградации клетки. *In vivo* оксидативный стресс проявляется в накоплении поврежденных оснований ДНК, продуктов окисления белков и пероксидации липидов, а также в снижении уровня антиоксидантов [2]. С момента открытия оксидативного стресса интерес ученых привлекает роль продуктов окисления липидов и белков в генезе различных заболеваний, в том числе болезней молочных желез [15].

Современные тенденции в терапии доброкачественных дисплазий молочных желез (ДДМЖ) характеризуются стремлением к поиску новых возможностей высокоэффективного лекарственного воздействия, максимальному улучшению качества жизни женщин за счет уменьшения клинических проявлений болезни. У женщин, страдающих ДДМЖ, одними из препаратов выбора служат входящие в Государственный реестр лекарственных средств России лекарства, содержащие биологические активные растительные компоненты [16]. Возможность использования растительных гомеопатических препаратов диктуется наличием у них антипролиферативного, противовоспалительного, обезболивающего, спазмолитического, диуретического, седативного и других эффектов [3, 14]. При этом стоит отметить, что растительные компоненты, входящие в состав фито- и гомеопатических препаратов, обладают также антиоксидантными свойствами, необходимыми для восстановления клеток путем изменения апоптоза, рецессии канцерогенного влияния экзо- и эндогенных факторов на молочную железу.

Представления о молекулярных механизмах развития ДДМЖ в последнее время существенно дополнены данными исследований, посвященных оценке роли перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиокислительной активности (АОА) в генезе заболеваний женской репродуктивной системы и молочной железы. Определена, в частности, роль растительных веществ в патогенетически обоснованной коррекции ПОЛ. В работе Л. В. Сутуриной и Л. Н. Поповой (2012) дана оценка влияния витекса священного на процессы ПОЛ и показано увеличение общей антиокислительной активности на фоне терапии [15]. Однако исследований, посвященных изучению динамики показателей, характеризующих состояние оксидативного стресса у больных ДДМЖ на фоне приема алкалоидных соединений, входящих в состав гомеопатических препаратов, до настоящего времени нет.

Все вышеизложенное определило **цель исследования:** изучить динамику показателей ПОЛ и производных оксида азота, интенсивность хемилюминесценции (ХЛ) у пациенток с ДДМЖ на фоне курсовой терапии препаратом Мастопол.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное наблюдательное исследование были включены женщины, проживающие в Краснодарском крае и Республике Адыгея. Исследование проводили в 2014–2016 гг. *Основную группу I* сформировали из больных с диффузными формами ДДМЖ (n = 137); *основную группу II* — из больных с диагнозом узловой формы ДДМЖ (n = 105); в *группу III* (*контрольную*) были включены здоровые женщины (n = 126). Выборка основывалась на результатах УЗИ и клинических исследований. В группе здоровых женщин показатели ПОЛ находились в референсных значений. Средний возраст участниц составлял 36,29 ± 0,33 года (σ = 6,3).

Пациенткам назначали гомеопатический препарат Мастопол в течение 8 недель по 1 таблетке 3 раза в день сублингвально. Исследование проводили в динамике перед началом лечения и через 4 недели после его окончания. От всех женщин было получено информированное согласие, соответствующее этическим принципам, предъявляемым Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, основам законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ», приказу Минздрава России № 266 от 19.07.2003 и приказу Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.07.2006.

Критерии включения: репродуктивный возраст; наличие ДДМЖ.

Критерии исключения: постменопаузальный возраст; рак молочной железы; непереносимость компонентов, входящих в состав препарата Мастопол.

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Определение уровня МДА производили спектрофотометрически с использованием спектрофотометра Apel 330 PD (Япония) после экстракции бутанолом с помощью наборов «ТБК-Агат» («Биоконт», Россия), результаты выражали в мкмоль/л [13, 17]. Уровень АГП в условных единицах определяли с использованием смеси гептана и изопропана с добавлением соляной кислоты, образовавшийся гептановый слой измеряли спектрофотометрически при длине волны 233 нм. О состоянии свободнорадикальных процессов в плазме крови судили по интенсивности перекись-индуцированной люминолзависимой ХЛ и по содержанию метаболитов оксида азота — пероксинитрита, нитрозоглутатиона и 3-нитротирозина, — определенному спектрофотометрическими методами [11]. Состояние антиоксидантной системы (АОС) определяли по уровням активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ), которые оценивали спектрофотометрическими методами. Активность СОД рассчитывали по степени торможения реакции автоокисления кверцетина [17, 20], за ее условную единицу принимали количество фермента, необходимое для снижения скорости окисления кверцетина на 50%. Активность КАТ изучали по способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [6, 10], интенсивность окраски измеряли спектрофотометрически при длине волны 410 нм.

Математическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы BiostatProfessional 5.25. Для параметров, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное квадратическое отклонение (σ), а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, — медиану (Me) и ошибку средней (в скобках указаны значения процентелей Q_{25}–Q_{75}). Для каждого наблюдаемого параметра условно были выделены два интервала — широкий (M ± 2SD, 10–90%) и узкий (M ± 2SD, 25–75%). Статистическую достоверность полученных данных при нормальном распределении определяли с применением t-критерия Стьюдента. При распределении признаков, не соответствующих нормальному, использовали U-критерий Манна — Уитни — Вилкоксона (Z-критерий стандартизированный). Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты при доброкачественной дисплазии молочных желез

Основа энергообразования в организме человека — непрерывный процесс окислительных реакций, проходящих как без, так и с присоединением атомов (молекул) кислорода. В процессе данных реакций образуются промежуточные продукты: перекиси и эпоксиды, — что обусловливает название данных реакций — перекисное окисление. ПОЛ — непрерывный физиологический процесс, поддерживаемый на стационарном уровне благодаря сложной системе нейтрализации. Появление в клеточных мембранах высоких концентраций ПОЛ меняет их структуру, проницаемость и устойчивость липид-белковых комплексов, вызывает инактивацию ферментов, разрушение белков, а главное — изменение функциональной активности мембран [5]. Накопление продуктов пероксидации липидов и белков на фоне дисфункции АОС является важным патофизиологическим механизмом развития эндогенной интоксикации.

В ходе исследования у всех больных, как с диффузной, так и с узловой формой ДДМЖ, было обнаружено значительное превышение референтных значений содержания вторичного продукта ПОЛ — МДА и промежуточного продукта ПОЛ — АГП. МДА образуется в организме при деградации полиненасыщенных жиров активными формами кислорода, служит маркером ПОЛ и оксидативного стресса. Как видно из *таблицы 1*, содержание МДА в группах больных ДДМЖ, в сравнении с группой здоровых женщин, превышено: в 3,5 раза при диффузной форме ДДМЖ и в 4 раза при узловой форме ($p < 0,0001$; $U = 13,78$ и $U = 12,94$ соответственно).

Установлено, что секреция промежуточного продукта ПОЛ АГП у больных ДДМЖ также отличается от таковой в группе здоровых женщин. В частности, при изучении секреции АГП в группе больных диффузной формой ДДМЖ выявлено увеличение показателя группы III (контроля) в 1,6 раза по сравнению с контролем ($p < 0,005$; $U = 9,29$), а супероксидация липидов группы больных узловой формой ДДМЖ оказалась выше, чем в группе здоровых женщин, в 1,8 раза ($p < 0,001$; $U = 11,65$). Таким образом, у больных ДДМЖ наблюдается интенсификация ПОЛ, что может быть свидетельством в пользу активного пролиферативного процесса в ткани молочной железы.

Свободнорадикальное окисление является одним из типов нормальных метаболических процессов. При этом повышение уровня свободных радикалов расценивается как патологический процесс. Свободные радикалы действуют как агрессивные окислители, в результате повреждаются жизненно важные структуры организма [5]. В ходе исследования были выявлены значительные изменения интенсивности окислительных процессов в плазме крови больных ДДМЖ: показано повышение интенсивности ХЛ и производных оксида азота.

Особенностью свободнорадикальных процессов явилось статистически значимое повышение всех трех показателей в группах ДДМЖ в сравнении с группой здоровых женщин. Так, выявлены различия в секреции пероксинитрита между группой больных диффузной формой ДДМЖ и группой III ($p < 0,0001$; $U = 7,02$), а также между группой больных узловой формой ДДМЖ и группой III ($p < 0,0001$; $U = 7,8$). Достоверно различались показатели и при сравнении содержания 3-нитротирозина. В частности, концентрация данного метаболита оксида азота у участниц групп I и II оказалась значительно выше, чем в группе III (у здоровых женщин): $p < 0,001$ при $U = 5,9$ и $p < 0,0001$ при $U = 8,4$. Определено достоверное превышение показателей нитрозоглутатиона в сравнении с группой III: в группе I $p < 0,001$ ($U = 8,9$); в группе II $p < 0,001$ ($U = 11,8$). При этом следует отметить, что различия были обнаружены и при сравнении показателей в группах больных диффузной и узловой формами ДДМЖ: $p < 0,003$ при $U = 8,9$. По нашему мнению, это можно объяснить наличием у больных узловой формой ДДМЖ активного пролиферативного процесса в ткани молочной железы и, как следствие, повышением уровней свободных радикалов. Однако данные наблюдения требуют дальнейшего изучения.

В плазме крови больных ДДМЖ обеих групп отмечено достоверное увеличение светосумм ХЛ в сравнении с группой здоровых женщин. В частности, светосумма ХЛ группы I превышала показатель в группе III в 1,2 раза ($p < 0,0001$; $U = 12,4$), а светосумма ХЛ группы II — в 1,6 раза ($p < 0,0001$; $U = 12,7$). Однако различий между светосуммами ХЛ у больных групп с диффузной и узловой формами ДДМЖ отмечено не было.

Взаимодействие белков с активными формами кислорода и азота приводит к появлению новых функциональных групп в молекуле (карбонилов, гидроксилов, сульфоксидов и др.), вызывает агрегацию или фрагментацию белков. Высокой реакционной способностью обладает пероксинитрит, образующийся в результате радикального нитрозирования супероксида оксидом азота. Пероксинитрит, как и оксид азота, может реагировать с аминокислотами и металлсодержащими белками, вызывая их нитрование и окисление. Нитрование тирозина, приводит к появлению 3-нитротирозина в составе белка, что влечет за собой образование дитирозиновых поперечных сшивок, появление которых приводит к агрегации белков [1]. Полученные результаты демонстрируют

Таблица 1

Содержание продуктов перекисного окисления липидов и производных оксида азота, интенсивность хемилюминесценции в плазме крови больных доброкачественной дисплазией молочных желез, Me (Q_{25}–Q_{75})

Группы	Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	Ацилгидроперекиси, усл. ед.	NO-производные, нмоль/мг белка			Светосумма хемилюминесценции имп./6 сек
			пероксинитрит	нитроглутатион	3-нитротирозин	
I (n = 137)	6,7 (5,6–7,8)*	0,87 (0,40–0,96)*	89,79 (84,34–94,34)*	27,89 (23,18–31,87)*	4,76 (4,39–4,98)*	3091 (3287–4562)*
II (n = 105)	7,7 (6,6–8,9)*	0,95 (0,56–1,01)*	91,21 (86,65–96,73)*	29,67 (27,89–31,80)*	4,89 (4,67–5,06)*	4001 (3528–4602)*
III (n = 126)	1,9 (1,1–2,5)	0,54 (0,20–0,68)	81,98 (77,25–87,98)	21,90 (20,61–23,19)	4,12 (3,90–4,75)	2507 (2145–2713)

Примечание. Отличия от группы III статистически значимы (уровень значимости от 95,0%).

снижение у женщин исследуемых групп функционирования АОС, активности которой недостаточно для эффективного удаления перекиси из среды. Несостоятельность АОС организма приводит к развитию окислительного стресса, возникающего при нарастающем поступлении и/или нарастающем образовании *in vivo* свободных радикалов и преобладании окислительных реакций над восстановительными.

Как видно из *таблицы 2*, активность СОД и КАТ у больных ДДМЖ ниже, чем в контрольной группе. В частности, концентрация СОД в группе III в сравнении с группами I и II выше при $p < 0,001$ ($t = 3,3$ в обоих случаях). Отмечены различия на высоком уровне значимости и при сравнении уровней КАТ: содержание КАТ у больных диффузной и узловой формами ДДМЖ ниже, чем у женщин группы контроля ($p < 0,001$; $t = 3,8$ и $t = 3,3$ соответственно).

Полученные результаты позволили констатировать у обследованных больных ДДМЖ диффузной и узловой форм усиление процессов свободнорадикального окисления биомолекул, что косвенно свидетельствует об интенсивности пролиферативных процессов в ткани молочной железы.

Динамика показателей на фоне применения препарата Мастопол

Лечение растительными компонентами известно давно. В рукописях Древней Руси, датируемых периодом правления Ярослава Мудрого, обнаружены данные о лечебных свойствах болиголова, белены, аконита. Первым исследователем, высказавшим мысль об извлечении действующих веществ из растений, был Парацельс. В современной цивилизации лекарственные травы и гомеопатические вещества широко применялись и применяются, в том числе в онкологической практике. Например, для терапии рака груди использовали дягиль лекарственный, ирис желтый и болиголов пятнистый [14].

Биологически активные растительные вещества — алкалоиды, флавоноиды, гликозиды, эфиры, дубильные вещества, горечи и др. — имеют многогранные фармакологические свойства. В частности, азотсодержащие органические соединения алкалоиды, образующиеся в растительных организмах, обладают сильным физиологическим действием и являются источником более 10,0% применяемых сегодня лекарственных средств. Алкалоиды уменьшают проницаемость капилляров, что приводит к торможению экссудативной фазы воспаления. Под их воздействием предотвращается патологически повышенный синтез свободных радикалов, цитотоксических окислительных агентов.

Флавоноиды (фенольные соединения) ингибируют активность ферментов, участвующих в процессах активации клетки, а именно протеинкиназы С, тирозинкиназы, фосфолипазы А2, обладают выраженным антиоксидантным свойством [21].

Таблица 2

Показатели антиоксидантной защиты у больных доброкачественной дисплазией молочных желез (M ± m)

Группы	Супероксид-дисмутаза, усл. ед./мл	Каталаза, мккат/л
I (n = 137)	9,7 ± 0,2 (σ = 1,9)*	9,7 ± 0,1 (σ = 1,6)*
II (n = 105)	10,0 ± 0,9 (σ = 8,9)*	9,1 ± 0,1 (σ = 1,2)*
III (n = 126)	12,8 ± 0,2 (σ = 2,0)	12,7 ± 0,3 (σ = 2,3)

* Отличия от группы III статистически значимы ($p < 0,001$).

В связи с вышеизложенным представляет интерес комплексный гомеопатический лекарственный препарат Мастопол, который содержит вещества, обладающие антипролиферативными, антиоксидантными, противовоспалительными и другими свойствами [9, 19].

Биологически активными составляющими препарата Мастопол являются:

1) болиголов пятнистый (*Conium maculatum*): алкалоиды — кониин, метилкониин, конгидрин, псевдоконгидрин, коницеин; липиды, содержащие глицериды петрозелиновой и петрозелидиновой кислот; эфирное масло; кофейная кислота; флавоноиды — кемпферол и кверцетин. Многокомпонентное сочетание биологически активных растительных веществ обусловливает мощные антипролиферативные, антиоксидантные свойства *Conium maculatum*;

2) туя западная (*Thuja occidentalis*): активные антибластомные ингредиенты класса трополонов, которые обладают цитостатическим действием, что делает перспективным применение *Thuja occidentalis* в онкологии [7, 8]. Листья и плоды туи западной являются источниками фенольных соединений и терпеноидов — α-пинена, α-кедрола, Δ^3-карена, — проявляющих противовоспалительный, отхаркивающий, бактериостатический, бактерицидный, антисептический, дезинфицирующий эффекты [7];

3) гидрастис канадский (*Hydrastis canadensis*): изохинолиновые алкалоиды — берберин (обусловливающий желтую окраску), гидрастин и канадин, — а также микроэлементы, витамины С, В, А и Е, горечи, эфирные масла и др. В силу содержания высоких концентраций алкалоидов и эфирных масел *Hydrastis canadensis* обладает выраженным противовоспалительным действием;

4) *Calcium fluoratum* (сырье — плавиковый шпат, фтористое соединение кальция) укрепляет сосудистую стенку ткани молочной железы, способствует улучшению микроциркуляции крови [12].

В настоящее время не вызывает сомнений, что окислительный стресс вносит значительный вклад в развитие патологии сосудов, процессов старения клеток и играет определяющую роль в развитии деградации молекул ДНК, активации онкологических процессов [4, 5]. В условиях гипоксии и реоксигенации создается возможность развития свободнорадикальных процессов окисления при исчерпании резервов антиокислительной защиты клеток. Можно с большой долей уверенности предположить данные эффекты и в генезе заболеваний молочных желез доброкачественной природы Полученные нами данные свидетельствуют о том, что инициаторы окисления (свободные радикалы), имитирующие состояние липопротеидных мицелл при ДДМЖ, значительно ускоряют процессы активации ПОЛ и дезинтеграции мембранных структур клетки. В этих условиях эффективное воздействие на клетку могут оказать антиоксиданты.

Изучение перекисного и антиоксидантного статуса больных ДДМЖ в динамике на фоне лечения Мастополом показало, что его применение дает хороший антиоксидантный эффект, пролонгированный во времени (*табл. 3*). Концентрации МДА в группах I (диффузная форма ДДМЖ) и II (узловая форма ДДМЖ) снизились от исходных значений в 2,2 и 2,4 раза ($p < 0,0001$; $U = 12,3$ и $U = 12,7$ соответственно), а АГП — в 1,9 и 2,0 раза ($p < 0,0001$; $U = 12,6$ и $U = 12,8$ соответственно).

Таблица 3

Содержание продуктов перекисного окисления липидов и производных оксида азота, интенсивность хемилюминесценции в плазме крови больных доброкачественной дисплазией молочных желез после лечения, Me (Q_{25}–Q_{75})

Группы	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Ацилгидро-перекиси, усл. ед.	NO-производные, нмоль/мг белка			Светосумма хемилюминесценции имп./6 сек
			пероксинитрит	нитро-зоглутатион	3-нитро-тирозин	
I (n = 137)	3,1 (2,3–3,9)*	0,45 (0,30–0,67)*	81,89 (77,23–86,98)**	21,76 (20,19–23,14)**	4,32 (3,90–4,75)**	2367(2159-2619)*
II (n = 105)	3,2 (2,8–4,0)*	0,48 (0,32–0,67)*	84,25 (78,67–88,89)**	22,19 (20,98–23,45)**	4,34 (4,03–4,75)**	2514(2310-2715)**

Примечание. Отличия от исходных показателей статистически значимы: (*) — $p < 0,0001$; (**)— $p < 0,001$.

Аналогичную динамику наблюдали и у концентрации оксида азота в плазме крови, причем эта закономерность сохранялась спустя 4 недели после окончания лечения. Определено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровней:

- пероксинитрита: при U = 7,2 в группе I и U = 7,6 в группе II;
- нитрозоглутатиона: при U = 8,9 в группе I и U = 7,6 в группе II;
- 3-нитротирозина: при U = 5,5 в группе I и U = 7,7 в группе II.

Значительные изменения обнаружены в ходе оценки динамики интенсивности ХЛ. После курсовой терапии Мастополом у больных ДДМЖ обеих групп имел место регресс светосумм ХЛ плазмы крови: снижение достигнуто в группе I в 1,3 раза ($p < 0,0001$; U = 13,1), в группе II в 1,6 раза ($p < 0,001$; U = 9,9).

Для защиты от развития окислительного стресса существует множество интегрированных систем, которые поглощают супероксиды и другие активные формы кислорода. К таким АОС организма можно отнести ферментные системы, витамины, флавоноиды и др. Одними из важных антиоксидантных ферментов являются СОД и КАТ. СОД катализирует превращение супероксида в слабоактивную перекись водорода (H_2O_2). КАТ — гемсодержащий фермент, максимальное количество которого находится в эритроцитах, печени, почках, — как и другие составляющие АОС, обеспечивает комплексную радикальную защиту клетки от окислительного стресса [5, 18].

После курсового лечения Мастополом констатировали выраженный рост уровней КАТ и СОД. Средние значения КАТ составили в группе больных с диффузной формой ДДМЖ 13,47 ± 0,2 мккат/л (σ = 1,41), с узловой формой — 12,96 ± 0,16 мккат/л (σ = 1,6), что достоверно отличалось от исходных данных (в обоих сравнениях $p < 0,001$ при t = 3,3). Концентрации СОД после лечения определены на уровне 13,01 ± 0,16 усл. ед./мл (σ = 1,8) в группе I и 12,85 ± 0,18 усл. ед./мл (σ = 1,8) в группе II. Динамика этого показателя также была статистически значимой: $p < 0,001$ при t = 3,3 в группе женщин с диффузной формой ДДМЖ и $p < 0,001$ при t = 3,1 — с узловой формой ДДМЖ.

Можно предположить, что биологические компоненты, входящие в состав препарата Мастопол, не только выступают в качестве противовоспалительных, антипролиферативных и антиоксидантных компонентов, но и являются активаторами процесса высвобождения эндогенных антиоксидантов из депо, запуская каскадный процесс антиокислительной активности и снижая уровень продуктов ПОЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что на фоне приема многокомпонентного гомеопатического препарата Мастопол наблюдается положительная динамика показателей, характеризующих перекисное окисление липидов (ПОЛ), что может быть обусловлено его антипролиферативным, антиоксидантным действием. Изменение спектра показателей ПОЛ на фоне приема Мастопола открывает новые возможности для комплексной консервативной терапии доброкачественных дисплазий молочных желез. Полученные данные служат отправной точкой для дальнейших исследований в области патогенетически обоснованной терапии неракових заболеваний молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беда Н. В., Недоспасов А. А. Неорганические метаболиты оксида азота — участники NO-зависимых модификаций биополимеров // Биоорган. химия. 2006. Т. 32. № 1. С. 3–26.*
2. *Владимиров Ю. А., Проскурина Е. В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биол. химии. 2009. Т. 49. С. 341–388.*
3. *Гольдберг Е. Д., Разина Т. Г., Зуева Е. П., Амосова Е. Н. и др. Растения в комплексной терапии опухолей. М.: изд-во РАМН, 2008. 232 с.*
4. *Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С. и др. Интенсивность хемилюминесценции, состояние антиоксидантной системы и окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рецидива рака яичников // Сиб. онкол. журн. 2013. № 4 (58). С. 45–49.*
5. *Гусакова Д. А., Ефремов Е. А., Мельник Я. И., Симаков В. В. Роль окислительного стресса в патофизиологическом механизме эректильной дисфункции // Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 7. С. 28–32.*
6. *Коган И. Ю., Тарасова М. А., Мясникова М. О. Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь молочных желез (патогенез, диагностика, лечение): учебно-методическое пособие / Под ред. Э. К. Айламазяна. СПБ.: Издательство Н-Л, 2008. 52 с.*
7. *Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–18.*
8. *Красных Е. А., Мозуль В. И., Доля В. С. Исследование химического состава туи западной // Запорожский мед. журн. 2012. № 3 (72). С. 83–86.*
9. *Лебеда А. Ф., Джуренко Н. И., Исайкина А. П., Собко В. Г. Лекарственные растения. М.: АСТ-Пресс Книга, 2006. 912 с.*
10. *Ледина А. В., Прилепская В. Н. Масталгия. Лечение экстрактом Vitex agnus castus // Доктор. Ру. 2012. № 1 (69). С. 13–19.*
11. *Лифшиц В. М., Сидельникова В. И. Медицинские лабораторные анализы: справочник, М.: Триада-Х, 2011. 184 с.*
12. *Лобышева И. И., Сереженков В. А., Ванин А. Ф. Взаимодействие динитрозильных тиолсодержащих комплексов железа с пероксинитритом и перекисью водорода in vitro // Биохимия. 1999. Т. 64. Вып. 2. С. 194–200.*
13. *Покуль Л. В. Природные и растительные биологические активные компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии // Вопр. гине-*

кологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 2. С. 16–21.
14. Рагино Ю. И., Душкин М. И. Простой метод исследования резистентности к окислению гепариносажденных b-липопротеинов сыворотки крови // Клин. лаб. диагностика.1998. № 3. С. 6–9.
15. Радзинский В. Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. М.: Эксмо, 2008. 320 с.
16. Сутурина Л. В., Попова Л. Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании растительного препарата мастодинон // Акушерство и гинекология. 2012. № 8/1. С. 56–59.
17. Харченко В. П., Рожкова Н. И. Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 328 с.
18. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов / Под ред. В. Л. Эммануэля. Пер. Е. К. Вишневской, Н. Н. Поповой. 5-е изд. (эл.). М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 471 с.
19. Agarwal A., Nandipati K. C., Sharma R. K., Zippe C. D. et al. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction // J. Androl. 2006. Vol. 27. N 3. P. 335–347.
20. Chang L. C., Song L. L., Park E. J., Luyengi L. et al. Bioactive constituents of Thuja occidentalis // J. Nat. Prod. 2000. Vol. 63. N 9. P. 1235–1238.
21. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Cesareo E., Brescia S. et al. Dysfunction of glutathione S-transferase leads to excess 4-hydroxy-2-nonenal and H(2)O(2) and impaired cytokine pattern in cultured keratinocytes and blood of vitiligo patients // Antioxid. Redox Signal. 2010. Vol. 13. N 5. P. 607–620.
22. Shikov A. N., Pozharitskaya O. N., Makarov V. G., Wagner H. et al. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications // J. Ethnopharmacol. 2014. Vol. 154. N 3. P. 481–536. ■

Библиографическая ссылка:
Покуль Л. В., Чугунова Н. А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции // Доктор.Ру. 2016. № 3 (120). С. 18–24.

ЧИТАЙТЕ
Доктор.Ру

Со статьями по болезням молочных желез можно ознакомиться в номерах «Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология 2014, 2015 годов

• Трубникова Л. И., Тихонова Н. Ю., Савинова Н. А. Эффективность комплексного обследования женщин с болезнями молочных желез и половых органов // Доктор.Ру. 2014. № 1 (89). С. 38–46.

• Агафонова А. В., Сотникова Л. С., Апетов С. С., Калинченко С. Ю. и др. Действие 1%-ного геля с тестостероном на течение доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2014. № 8 (96). Ч. II. С. 54–57.

• Тонких О. С., Сотникова Л. С., Гергет О. М., Удут Е. В. Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 1 (102). С. 17–20.

Реклама
www.rusmg.ru
группа РУСМЕДИКАЛ