

# Эффективность фармакотерапевтического действия индол-3-карбинола в составе препарата Квинол

О.Вл. Голяновский, Г.Ф. Рощина

Национальная медицинская академия последипломного обучения им. П.Л. Шупика, г. Киев

Эстроген-зависимая пролиферация в репродуктивной системе женщины приводит к развитию пролиферативных заболеваний – гиперплазии эндометрия, эндометриозу, миомы матки, фиброзно-кистозной болезни молочной железы (мастопатии). Некоторые метаболиты эстрадиола активно участвуют в инициации прогрессирования этих процессов. Фитонутриент индол-3-карбинол, входящий в состав препарата Квинол, нормализует гормональный баланс и приводит к регрессу клинических симптомов и структурных образований при пролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины.

**Ключевые слова:** эстроген-зависимая пролиферация, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, миома матки, фиброзно-кистозная болезнь молочной железы (мастопатия), фитонутриенты, индол-3-карбинол, Квинол.

Гормональнозависимая патология остается одной из наиболее значимых проблем современной гинекологии. Актуальность данной патологии обусловлена значительной распространенностью, длительным рецидивирующим течением и медико-социальной задачей сохранения репродуктивной функции у пациенток [14, 20]. Возраст возникновения дисгормональных заболеваний имеет неуклонную тенденцию к снижению и приходится на 30–35 лет, что приводит к преждевременной утрате репродуктивной функции, росту частоты оперативных вмешательств у молодых женщин.

Усложняет ситуацию лечения гиперпролиферативной гормональнозависимой патологии тот факт, что она характеризуется поражением одновременно нескольких органов-мишеней [14, 16]. Например, частота сочетания миомы с гиперплазией эндометрия, по данным некоторых авторов, достигает от 30 до 76% [14, 16], сочетание патологии молочных желез с миомой матки имеет место в 76–87% наблюдений [14, 16, 17], патология яичников на фоне гиперплазии эндометрия встречается в 30–37% случаев [14]. Системность поражения при дисгормональной патологии обусловлена общностью звеньев патогенеза. Ведущим фактором в патогенезе гормональнозависимой патологии является абсолютная или относительная гиперэстрогения.

Сегодня гормональная терапия как самостоятельный метод или в составе комплексной терапии не утратила своей значимости и находит применение [15, 16, 18, 19], однако она имеет множество противопоказаний, характеризуется широким перечнем осложнений и склонна к формированию рецидивов – до 40% [15, 18]. В связи с большим количеством рецидивов при лечении эстроген-зависимой патологии поиск новых этиопатогенетических путей коррекции данной патологии является одной из важных задач современной гинекологии, особенно в аспекте профилактики онкогинекологических заболеваний.

В настоящее время в медицинской практике широкое распространение получили фитохимические средства на основе индолных соединений, выделенных из растений се-

мейства крестоцветных (Cruciferous), представителями которого являются все виды кочанной капусты, брюссельская, цветная капуста и брокколи. Интерес к соединениям данной группы вызван, в частности, их антиканцерогенными и антиэстрогенными свойствами, в связи с чем они используются при лечении дисгормональных заболеваний репродуктивной системы женщин – эндометриоза, миомы матки, функциональных кист яичников и патологии молочной железы (фиброзно-кистозная болезнь/мастопатия). Природное соединение, блокирующее развитие гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях и содержащееся в овощах семейства крестоцветных, это фитонутриент индол-3-карбинол – I3C [2, 3, 6, 11, 13].

## Патогенетическое обоснование проблемы

### Реализация гормонального влияния на репродуктивную систему женщины

В течение длительного периода в организме женщины происходят ритмические колебания уровня половых гормонов, что выражается изменением митотической клеточной активности в тканях репродуктивной системы. В первой (пролиферативной) фазе менструального цикла эстрогены яичников индуцируют пролиферацию клеток эндометрия. Те же процессы происходят и в молочных железах – каждый менструальный цикл эстроген стимулирует пролиферацию внутреннего слоя эпителиальных клеток протоков молочных желез, которые впоследствии также подвергаются апоптозу. В течение приблизительно 40-летнего периода менструаций в организме женщины осуществляется до 500 подобных циклических влияний [2, 4, 5, 7, 11–13].

Регулярно повторяющиеся циклы эстроген-индуцированного клеточного деления могут двояко влиять на развитие опухолевого процесса в гормонозависимых тканях. Во-первых, пролиферировать под действием эстрогенов могут уже малигнизированные (подвергнувшиеся действию внешнего канцерогена или имеющие набор терминальных мутаций) клетки, пролиферация которых приводит к формированию «опухолевого клона». Однако чаще всего имеет место другая ситуация. Периодически повторяющиеся циклы клеточного деления неизбежно повышают частоту появления новых, спонтанных мутаций: четкая взаимосвязь в цепочке – возраст женщины и наличие других факторов риска. При условии накопления от 3 до 7 подобных генетических ошибок, не ликвидированных иммунной системой, эстроген-зависимая пролиферация трансформированных клеток также приведет к образованию опухоли. При этом инициатор опухолевого процесса в его традиционном понимании в данном случае отсутствует.

Основные проявления гиперпролиферативных процессов в женском организме укладываются в несколько наиболее частых диагнозов – гиперплазия эндометрия, эндометриоз, миома матки, фиброзно-кистозная болезнь молочной железы (мастопатия) и функциональные кисты яичников.

**Общие механизмы развития пролиферативных процессов репродуктивной системы [5, 7–9, 13]:**

- гормональный дисбаланс;
- экспрессия факторов роста;
- активизация процесса неангиогенеза;
- снижение процессов апоптоза.

#### **Пути стимуляции клеточной пролиферации**

**Эндогенные:**

**гормоназависимый:**

- соотношение эстроген/прогестерон;
- соотношение 16 $\alpha$ -ОН-эстрон/2-ОН-эстрон.

**гормонезависимый:**

- цитокиновый – провоспалительные факторы – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1;
- факторы роста – эпителиальный ФР, эндотелиальный ФР и ФР фибробластов.

**Экзогенные:**

- ксенобиотики – проканцерогены.

Попадая в клетку, эстроген активирует эстрогеновый рецептор, находящийся в цитоплазме в неактивном состоянии, последний и способствует проникновению гормона в ядро. Попав в ядро, гормон-рецепторный комплекс стимулирует экспрессию эстроген-зависимых генов, которые прямо или опосредованно контролируют клеточную пролиферацию, а также повышают чувствительность клеток к факторам роста, активирующим гиперпластические процессы. Это гены, активизирующие эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), эндотелиальный фактор роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и множество других белков – регуляторов клеточного цикла – белки-циклины и циклин-зависимые киназы (CDK).

В процессах, которые запускают пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы, важную роль играют не только сами эстрогены, но и их метаболиты. Было показано, что эстрон и эстрадиол представляют собой только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% – это метаболиты эстрогенов (преимущественно гидроксипроизводные).

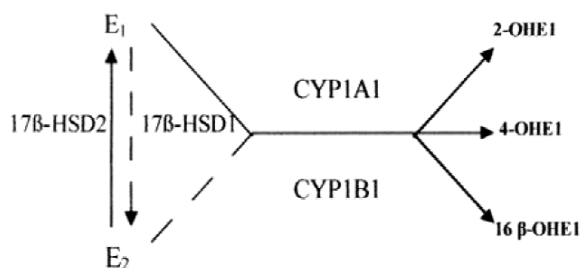
Необходимо указать на различную активность этих метаболитов по отношению к эстрадиолу: 2ОНЕ (2-гидроксиэстрон) – 48% и 16 $\alpha$ -ОНЕ (16 $\alpha$ -гидроксиэстрон) – 800% [5, 12].

Таким образом, эстрадиол способен преобразовываться в две метаболические формы – 2-ОНЕ, который не проявляет стимулирующей активности на пролиферацию клеток и 16 $\alpha$ -ОНЕ, который в 8 раз превосходит эстрадиол по своему стимулирующему влиянию на клеточный рост и является агонистом эстрогенов.

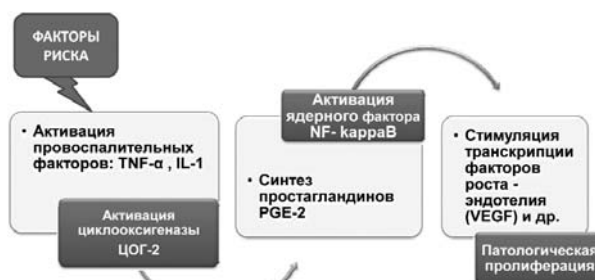
Нормальный метаболизм эстрадиола происходит в соответствии с физиологическим соотношением его метаболитов – 2-ОНЕ/16 $\alpha$ -ОНЕ с не менее чем двукратным количественным преобладанием 2-ОНЕ (рис. 1).

В случае, если в организме женщины метаболизм эстрадиола происходит с повышенным образованием 16 $\alpha$ -ОНЕ, патологические пролиферативные процессы в гормон-зависимых тканях многократно усиливаются [8]. Именно локальное повышенное содержание 16 $\alpha$ -ОНЕ в тканях молочной железы рассматривается в настоящее время как ведущий фактор риска развития рака молочной железы (РМЖ). Метаболическая активность и последующий оксидантный стресс играют важную роль в эстроген-индуцированном канцерогенезе. Метаболит эстрадиола – 16 $\alpha$ -ОНЭстрон – имеет высокий окислительный потенциал и обладает высокой канцерогенной способностью по сравнению с метаболитом 2-ОНЕ [12].

Нарушение соотношения эстроген/прогестерон, которое может встречаться у женщин любой возрастной группы (от



**Рис. 1. Метаболизм эстрадиола**



**Рис. 2. Гормон-независимая стимуляция клеточной пролиферации**

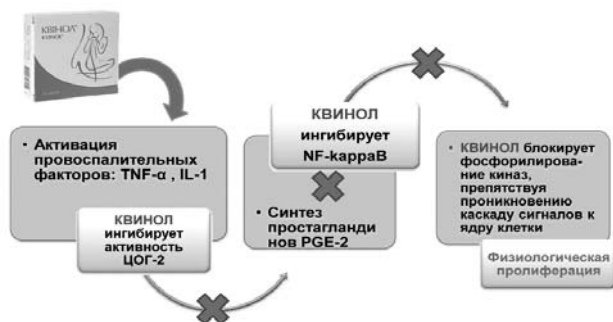
пубертата до менопаузы), усугубляет описанный выше механизм развития пролиферативного процесса, а также блокирует процессы апоптоза, напрямую зависящие от уровня эндогенной продукции прогестерона.

Однако патологическая клеточная пролиферация может протекать и по эстроген-независимому механизму. В этом случае включаются сигнальные каскады, стимулируемые факторами роста и цитокинами [13].

Основным фактором, стимулирующим рост клеток, является эпидермальный фактор роста (EGF). EGF через последовательность сигнальных белков активирует транскрипцию ядерного фактора-каппаВ (NF-κB) – стимулятора экспрессии большого числа генов, ответственных за клеточную выживаемость и пролиферацию. Среди них гены, кодирующие рецептор EGF, фактор роста кератиноцитов (KGF), регуляторы клеточного цикла – циклин-зависимые киназы – циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и многие другие.

Цитокиновый путь регуляции клеточного роста связан с фактором некроза опухоли TNF- $\beta$ . В больших концентрациях этот цитокин выполняет положительную роль, активируя процесс апоптоза, т.е. останавливает процессы клеточного деления и вызывает физиологическую гибель клеток. Однако в малых дозах он действует как фактор выживания и пролиферации клеток. При этом повышается активность ЦОГ-2 – основного фермента, участвующего в биосинтезе простагландинов и стимулирующего экспрессию фактора NF-κB, который, как мы уже говорили, включает экспрессию генов, стимулирующих клеточное деление за счет стимуляции транскрипции эндотелиального фактора роста (VEGF) – рис. 2.

Описанные выше патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов в настоящее время достаточно хорошо изучены. Блокада основных путей, стимулирующих избыточную пролиферацию клеток в эстроген-зависимых тканях в женском организме, – это основа как профилактики, так и лечения гиперпластических состояний.



**Рис. 3. Участие индол-3-карбинола (КВИНОЛ) в контроле гормон-независимой стимуляции клеточной пролиферации**

### Возможности фармакологической коррекции пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы с фитонутриентом индол-3-карбинолом

Фармакологическая коррекция пролиферативной патологии женской репродуктивной системы должна осуществляться на всех этапах и по отношению ко всем сигнальным каскадам, опосредующим ключевые патофизиологические функции.

Многолетние поиски природных соединений, блокирующих развитие гиперпластических процессов в гормонально-зависимых тканях, обратили внимание ученых на растения семейства крестоцветных – это различные виды капусты, из которых получено уникальное соединение – фитонутриент индол-3-карбинол (I3C – ИЗК) (рис. 3).

Установлено, что индол-3-карбинол способствует усилению экспрессии изоформы цитохрома P450–CYP1A1, который, в свою очередь, гидроксيليрует эстрадиол во 2-м положении с образованием 2-гидроксиэстрогена (2-ОНЕ). Установлено, что данный метаболит обладает антипролиферативной (антиэстрогенной) активностью [11].

Ряд веществ, поступающих в организм из окружающей среды или с продуктами питания, способны влиять на метаболизм эстрогенов. Например, пестициды значительно увеличивают образование 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена и, таким образом, снижают соотношение 2ОНЕ/16 $\alpha$ ОНЕ, что является стимулом для формирования гиперпролиферативной патологии и повышает риск формирования злокачественных новообразований. Консервированная пища способствует экспрессии другой изоформы цитохрома P450 – CYP1B1, который гидроксيليрует эстрадиол в 16 $\alpha$ -положении, что ведет к образованию метаболита 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена [13]. Данный метаболит эстрадиола способен формировать прочные связи с эстрогеновыми рецепторами, ядерными белками и ДНК. Как результат, происходит пролонгированная эстрогенная стимуляция пролиферации, а также инициация гено-токсических повреждений ДНК.

Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16 $\alpha$ -ОНЕ и риском развития опухолей в эстроген-зависимых тканях. В то же время при повышении уровня 2-ОНЕ, отмечается тенденция к избирательной гибели опухолевых клеток и профилактике дальнейшего формирования зоны гиперпролиферации. Соотношение 2-ОНЕ/16 $\alpha$ -ОНЕ является также информативным с точки зрения общей оценки риска формирования у пациенток эстроген-зависимой патологии [5].

Необходимо также указать еще на одну важную роль индол-3-карбинола в контроле патологической пролиферации – это избирательная инициация апоптоза через генетические механизмы (рис. 4). Реализация данного эффекта происходит за счет угнетения активности основного стимулятора клеточного цикла – циклин-зависимых киназ (CDK) и угнетения экспрессии антиапоптотического белка в трансформи-

рованных/ опухолевых клетках. Стимуляция экспрессии проапоптотического белка Bcl в трансформированных/опухолевых клетках приводит к восстановлению активности естественных белков-супрессоров – p27, p53 и p21.

Описанный механизм индуцирует апоптоз трансформированных клеток, вызывая избирательную гибель клеток с опухолевыми свойствами [7, 9].

Имеются клинические исследования [6], которые показывают, что для поддержания нормального гормонального баланса как у женщин в перименопаузальный период, так и в постменопаузальный период необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ превышала концентрацию 16 $\alpha$ -ОНЕ как минимум в два раза [9]. При снижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ [13]. Существует простой, достоверный и относительно недорогой иммуноферментный метод определения метаболитов эстрадиола (2-ОНЕ и 16 $\alpha$ -ОНЕ) в моче [13].

Поскольку индол-3-карбинол непосредственно влияет на уровень 2-ОНЕ и 16 $\alpha$ -ОНЕ, измерение соотношения данных метаболитов может служить надежным маркером эффективности его действия. Стабильное превышение 2-ОНЕ более чем в 2 раза на протяжении 1–3 мес на фоне приема I3C – показатель адекватной коррекции гормонального фона и терапевтической эффективности данного соединения.

Препараты на основе индол-3-карбинола уже на протяжении более десятилетия широко используются в США и странах Европы для коррекции дисгормональных нарушений. Результаты проведенных исследований [6] позволили авторам сделать два важных вывода:

1. Ни в одном клиническом случае не отмечалось никаких побочных эффектов. Все пациентки хорошо переносили Квинол и прошли полный курс терапии.

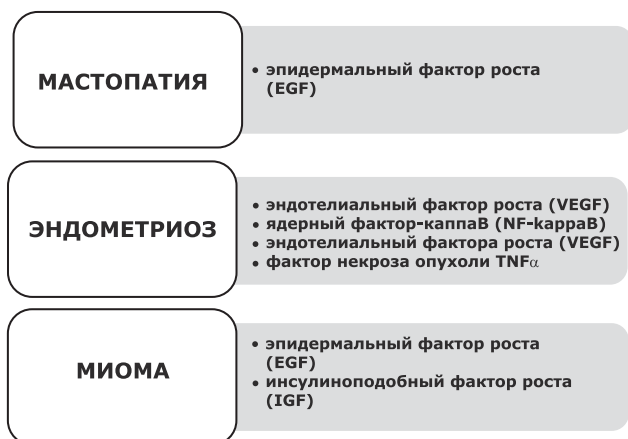
2. Минимальная суточная доза индол-3-карбинола, при которой наблюдалось изменение соотношения метаболитов эстрадиола, составила 300 мг, на основании чего авторы рекомендуют как лечебно-профилактическую дозу индол-3-карбинола 300–400 мг/сут.

Таким образом, индол-3-карбинол является универсальным корректором патологических пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной системы. Универсальность противоопухолевого действия индол-3-карбинола обусловлена способностью данного соединения блокировать все основные (гормон-зависимые и гормон-независимые) пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, а также индуцировать избирательный апоптоз (программированную клеточную гибель) трансформированных клеток [4, 9].

Сочетание антиэстрогенной и антипролиферативной активности индол-3-карбинола дает возможность применять его при различных вариантах дисгормональных нарушений,



**Рис. 4. Индол-3-карбинола (КВИНОЛ) индуцирует апоптоз через генетические механизмы регуляции**



**Рис. 5. Активизация локусов аномальной пролиферации при эстроген-зависимой патологии**

при лечении и для профилактики гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы женщины – молочной железе, миометрии, эндометрии и яичниках на начальных этапах.

Необходимо подчеркнуть, что индол-3-карбинол, полученный из растительного сырья, обладает избирательным действием на локусы аномального роста. При лечении миомы матки, эндометриоза, дисгормональных заболеваний молочной железы имеются свои локусы с аномально высоким пролиферативным потенциалом (рис. 5), но во всех случаях антиэстрогенное воздействие индол-3-карбинола осуществляется путем модуляции цитохрома P450, синхронной стимуляцией CYP1A1 и подавлением CYP1B1, результатом чего является нормализация соотношения метаболитов 2ОНЕ/16α-ОНЕ.

Переходя от описания фармакологических свойств субстанции индол-3-карбинола к фармакологическим препаратам, хотим представить отечественный препарат Квинол (производство «Нутримед»).

Квинол – единственный индол-содержащий монокомпонентный препарат в Украине, имеющий европейское качество, производится на основе французского сырья (высокая степень очистки компании «NATUREX»). Квинол содержит индол-3-карбинол, полученный из растительного экстракта семейства крестоцветных, рода Брассика, представитель – капуста брокколи. Природное происхождение молекулы индол-3-карбинола обеспечивает высокое сродство к организму человека, что повышает его биодоступность и обеспечивает хорошую переносимость по сравнению с его синтетическими аналогами.

В период изучения свойств индол-3-карбинола было установлено, что он является крайне нестабильным соединением и при попадании в кислую среду желудка очень быстро превращается в несколько олигомерных производных (рис.6).

Учитывая эти данные, производители Квинола создали монокомпонентную форму индол-3-карбинола, а также поместили его в кислотоустойчивую желатиновую капсулу бельгийского производства, что позволяет свести к минимуму превращение индол-3-карбинола в другие биологически активные производные, исключая перекрестные реакции и защищая его от воздействия кислой среды желудка. Таким образом, пероральный прием Квинола обеспечивает действие в организме исключительно индол-3-карбинола без дополнительного вклада активностей дииндолилметана (DIM) и других производных индол-3-карбинола, а следовательно, его эффективность по отношению к молекулярным

мишеням становится полностью предсказуемой.

Противопоказаниями к применению препарата являются: беременность, лактация и индивидуальная непереносимость индол-3-карбинола.

Клиническое внедрение Квинола было осуществлено на базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного обучения им. П.Л. Шупика.

**Цель исследования** – изучение эффективности Квинола при лечении диффузной формы миомы, эндометриоза, гиперплазии эндометрия, фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

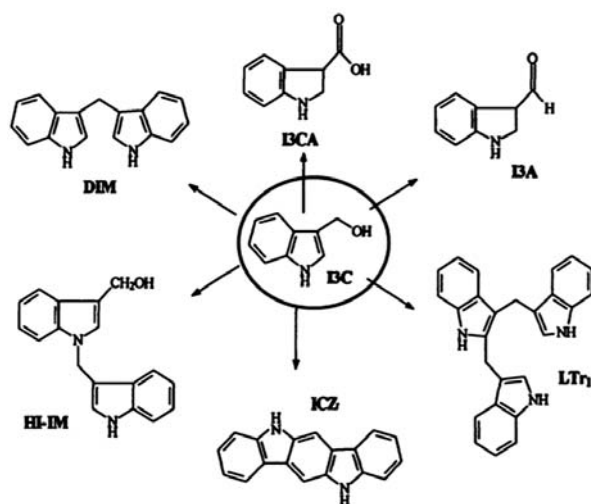
В качестве пролога к изложению этого раздела, хотим отметить тот факт, что у нас имелся опыт применения индол-3-карбинола, что позволило представить наши данные в ряде публикаций и выступлений: Съезд акушеров-гинекологов Украины, Одесса 2011; Всемирный конгресс акушеров-гинекологов (FIGO), Рим 2012; Видеоконференция с помощью ресурса Укртелекома, Киев, 2012.

В данном исследовании группа ИЗУЧЕНИЯ состояла из 30 пациенток репродуктивного и позднего репродуктивного возраста с диффузной формой миомы, эндометриозом, гиперплазией эндометрия, фиброзно-кистозной формой болезни молочной железы. Под нашим наблюдением пациентки находились в течение года. Выбывших пациенток из группы не было, так как была большая мотивация в результатах лечения в связи с имеющимися репродуктивными планами. Средний возраст пациенток составил 29,7 года. Нозологическая структура исследуемой группы:

I группа – пациентки с миомой матки («малые» формы) в сочетании с гиперплазией эндометрия и фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) – 12 человек (39,6%);

II группа – сочетание эндометриоза с гиперплазией эндометрия и ФКМ – 18 человек (59,4%).

Все пациентки были обследованы по следующей схеме: УЗ-диагностика органов малого таза и молочных желез в



**Рис. 6. Производные индол-3-карбинола**

IC3 – индол-3-карбинол;  
 DIM – 3,3'-дииндолилметан;  
 I3CA – индол-3-карбоксильная кислота;  
 I3A – индол-3-карбоксальдегид;  
 LTI – линейный тример [2-(индол-3-ил-метил)-индол-3-ил]-индол-3-илметан;  
 HI-IM – [1-(3-гидроксиметил)-индолил-3-индолилметан];  
 IS – 4-метокси-индол.

## Анкета-опросник

Признак	Характеристики			
	Регулярные/ ациклические	Индекс боли (0-5)	Длительность	Обильность
<b>Характер менструаций</b>				
<b>Наличие предменструального синдрома</b>	Да/нет	Индекс боли	Длительность	
<b>Наличие циклической масталгии</b>	Да/нет	Индекс боли	Длительность	
<b>Переносимость Квинола</b>	-/0/+			

раннюю пролиферативную фазу менструального цикла (перед назначением препарата, через 3 и 6 мес лечения). При УЗ-исследовании определяли структуру матки, ее размеры и объем, а также толщину М-эха – толщину эндометрия. За основу расчета объема матки взята формула вытянутого эллипсоида:

$$V_0 = 0,5236 \times (A \times B \times C),$$

где А – длина тела матки, В – передне-задний размер, С – ширина матки (Е.М. Вихляева, 2004). Всем пациенткам была произведена гистерорезектоскопия с последующим патогистологическим исследованием эндометрия (в группу не включались пациентки с атипической гиперплазией эндометрия).

Также пациентки заполняли анкету-опросник (табл. 1) перед назначением препарата и через 3 и 6 мес лечения.

Целью нашего исследования не являлось изучение соотношения 2-ОНЕ и 16 $\alpha$ -ОНЕ у исследуемых пациенток, мы изначально находились на позиции доказанной благоприятной регуляции этих метаболитов субстанцией индол-3-карбинол, входящей в состав препарата Квинол. Наш алгоритм – выяснение влияния Квинола на клинические параметры: регресс клинических симптомов и структурных образований на фоне вышеперечисленных заболеваний в практике акушера-гинеколога.

Первая оценка достигнутых результатов была произведена через 3 мес, что позволило оценивать в динамике эффективность лечения. Прием препарата происходил в непрерывном режиме на протяжении 6 мес. Применялась эффективная доза индол-3-карбинола – 400 мг в сутки – по 1 капсуле (200 мг) дважды в день. Дозировка могла пересматриваться только через 3 мес лечения при наличии положительной динамики.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе (миома матки/эндометриоз в сочетании с гиперплазией эндометрия) и во II исследуемой группе пациентки отмечали нарушения менструального цикла до приема препарата Квинол в 86,6% случаев. Основными проявлениями были ациклические и межменструальные кровотечения, обильные и длительные менструации, альгодисменорея.

Изменения в молочных железах до применения Квинола, установленные при УЗ-исследовании, были констатированы у 96,6% пациенток (29 женщин) из I и II группы. Во

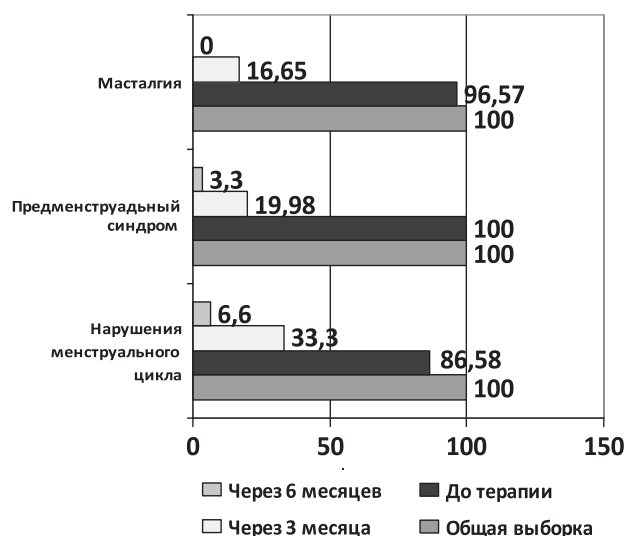


Рис. 7. Динамика регресса клинической симптоматики

всех случаях изменения молочной железы носили характер ФКМ.

Регресс геморрагического и болевого синдрома, являющихся ведущими проявлениями эндометриоза и миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия, был отмечен у 20 пациенток (66,6%) уже после 3 мес лечения. Через 6 мес приема Квинола в стандартной дозировке (400 мг/сут) регулярный и безболезненный менструальный цикл был отмечен у 93,4% женщин (28 пациенток).

Высокую клиническую эффективность по отношению к масталгии проявил Квинол как в I, так и во II группе исследуемых женщин. Уже через 3 мес терапии все пациентки с ранее выявленным симптомом масталгии отметили отсутствие болезненности молочных желез (рис. 7).

Так же нивелировался предменструальный симптомокомплекс – вегетососудистые нарушения (головная боль, головокружение, слабость, отеки) и психоэмоциональные проявления (депрессия/раздражительность, анорексия/булимия, сонливость/бессонница, непереносимость запахов/извращения вкуса).

Таблица 2

### Динамика объема матки и толщины эндометрия

Исследуемые группы	Объем матки до лечения (см <sup>3</sup> ), M $\pm$ m	М-эхо до лечения (мм), M $\pm$ m	Объем матки через 6 мес лечения* (см <sup>3</sup> ), M $\pm$ m	М-эхо через 6 мес лечения** (мм), M $\pm$ m
Контроль – общая выборка (n=26)	50,5 $\pm$ 1,0	5 $\pm$ 0,02	50,4 $\pm$ 0,9	4 $\pm$ 0,07
Миомы с диффузным ростом (n=12)	243,7 $\pm$ 21,32	8 $\pm$ 0,04	100,5 $\pm$ 0,061	5 $\pm$ 0,3
Эндометриоз/ аденомиоз (n=18)	826,1 $\pm$ 21,6	7 $\pm$ 0,07	347,2 $\pm$ 0,07	3,8 $\pm$ 0,83

Примечание: \* – различия достоверны  $p < 0,05$  в сравнении с нормой; \*\* – различия достоверны  $p < 0,1$  в сравнении с нормой.

Оценивая эхографическую картину биометрических параметров матки пациенток при первичной и заключительной эхографии, можно сделать заключение о значительном уменьшении объема матки на фоне лечения Квинолом – у пациенток с диффузной формой миомы на 41,23%, в группе пациенток эндометриоз/аденомиоз – на 42,2%. Отмечена также нормализация толщины М-эха (табл. 2).

УЗ-исследования молочных желез констатировали изменение структуры их тканей в 87% случаев – на 2–3 мм уменьшался размер кист при кистозной форме мастопатии, пальпаторно отмечено уменьшение плотности ткани молочных желез.

Комплаентность к препарату определяется ее хорошей переносимостью – пациентки во время приема Квинола не отмечали негативных проявлений, что позволило им полностью пройти курс лечения. Длительность лечения составила 6 мес.

В ходе лечения была выявлена некоторая особенность влияния Квинола на пациенток позднего репродуктивного периода – проявление симптомов эстрогенодефицита у 3 пациенток в возрасте 37–41 год: признаки сухости слизистой оболочки влагалища и появление легких вазомоторных симптомов. Данные изменения были обнаружены после 3-месячного курса приема и нивелировались после снижения лечебной дозы до 1 капсулы (200 мг) в сутки. Пациентки продолжили терапию и прошли полноценный курс – 6 мес. Это явление, очевидно, можно объяснить изменением метаболизма эстрогенов и выключением из цепи эстрогенного ответа 16 $\alpha$ -ОНЕ, что послужило сигналом ложного эстрогенодефицита. Понимая, что группа малочисленная и не репрезентативная, мы, тем не менее, не можем оставить эти факты без внимания.

Приведем еще один интересный случай – пациентке с первичным бесплодием после медикаментозного лечения гиперпролактинемии для нормализации гормонального метаболизма, в том числе и локального в молочных железах, был назначен Квинол по 400 мг/сут курсом на 6 мес. В течение всего времени лечения гиперпролактинемии и в течение 6-месячного курса Квинола менструальный цикл был анову-

ляторным. Но уже в первом менструальном цикле после завершения приема Квинола пациентка забеременела, хотя первоначально задержка менструации ею была воспринята, как очередное нарушение цикла, ранее сопровождавшее гиперпролактинемию.

В настоящее время препарат Квинол введен нами также в схему послеоперационной реабилитации пациенток репродуктивного возраста после выполненной консервативной миомэктомии для предупреждения рецидива роста опухоли.

## ВЫВОДЫ

1. Применение Квинола является эффективным подходом в лечении гиперпролиферативных заболеваний женской репродуктивной сферы, таких, как диффузные формы миомы, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, фиброзно-кистозная форма заболеваний молочной железы.

2. На фоне приема Квинола отмечается выраженная коррекция клинических симптомов исследуемой патологии – масталгии, нарушений менструального цикла и предменструального синдрома.

3. Процент регресса биометрических параметров матки при ультразвуковой диагностике составил у пациенток с диффузной формой миомы 41,23%, в группе пациенток эндометриоз/аденомиоз – 42,2%, что подтверждает патогенетическую обоснованность терапии Квинолом.

4. Комплексный эффект терапии Квинолом на различные органы репродуктивной системы (матка и молочные железы) доказывает системность действия индол-3-карбинола в составе Квинола.

5. Рациональным также является применение Квинола в качестве элемента послеоперационной реабилитации пациенток репродуктивного возраста после выполненной консервативной миомэктомии для предупреждения рецидива роста опухоли.

6. Квинол имеет высокодозовую форму выпуска, что позволяет соблюдать терапевтическую дозировку и достигать лечебного эффекта. Вместе с тем, Квинол демонстрирует хорошую переносимость, позволяя добиться высокой комплаентности терапии.

## Ефективність фармакотерапевтичного впливу індол-3-карбінолу у складі препарату Квінол О.В. Голяновський, Г.Ф. Рощина

Естроген-залежна проліферація в репродуктивній системі жінок призводить до розвитку проліферативних захворювань – гіперплазії ендометрія, ендометріозу, міоми матки, фіброзно-кістозної хвороби молочної залози (мастопатії). Деякі метаболіти естрадіолу беруть активну участь в ініціації та прогресуванні цих процесів. Фітонутрієнт індол-3-карбінол, який входить до складу препарату Квінол, нормалізує гормональний баланс та призводить до регресу клінічних проявів і структурних утворень при проліферативних захворюваннях репродуктивної системи жінок.

**Ключові слова:** естроген-залежна проліферація, гіперплазія ендометрія, ендометріоз, міома матки, фіброзно-кістозна хвороба молочної залози (мастопатія), фітонутрієнти, індол-3-карбінол, Квінол.

## Effectiveness of pharmacotherapeutic action of indole-3 – carbinol in a preparation Kvinol O.V. Golyanovsky, G.F. Roshchina

Estrogen- dependent proliferation in the female reproductive system leads to the development of proliferative diseases - endometrial hyperplasia, endometriosis, uterine fibroids, fibrocystic disease of the breast (mastitis). Some of estradiol metabolites are actively involved in the progression of initiation of these processes. Phytonutrients indole-3-carbinol, which is part of the drug Kvinol normalizes hormonal balance and leads to the regression of clinical symptoms and structural formations with proliferative diseases of the reproductive system of women.

**Keywords:** estrogen- dependent proliferation of endometrial hyperplasia, endometriosis, uterine fibroids, fibrocystic breast disease (mastopathy), phytonutrients, indole-3-carbinol, Kvinol.

## Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03407, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (067) 741-77-68. E-mail: Golyanovsky@bigmir.net

Рощина Галина Федоровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. – М., 2005. – 48 с.
2. Arneson D.W., Hurwitz A., McMahon L.M. et al. Presence of 3,3'-diindolylmethane in human plasma after oral administration of indole-3-carbinol [abstract 2833]. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. – 1999. – 40. – P. 429.
3. Alt. Med. Rev. 2002. (2). – P. 112–129.
4. Bradlow et al. Long-responses of women to indol-3-carbinol. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1994. 7. – P. 591–595.
5. Chen D.Z., Qi M., Auburn K., Carter T.H. (2001) Indole-3-Carbinol and Diindolylmethane Induce Apoptosis of Human Cervical Cancer Cells and in Murine HPV16-Transgenic Preneoplastic Cervical Epithelium. J. Nutr. 131. – P. 3294–3302.
6. Clemons M., Goss P. Estrogen and risk of breast cancer, N. Engl. J. Med. – 2001. 344.4. – P. 276–285.
7. Dalessandri K.M., Firestone G.L. et al. Pilot Study: Effect of 3,3'-diindolylmethane Supplements on Urinary hormone metabolites in Postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. Nutrition and cancer. – 2004. 50(2). – P. 161–167.
8. Grose K.R., et al. Oligomerization of indole-3-carbinol in aqueous acid. Chem Res Toxicol. – 1992. 5. – P. 188–193.
9. Hong C.B., Kim H.A., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. 3,3'-Diindolyl-methane (DIM) induces a G(1) cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21(WAF1/CIP1) expression, Carcinogenesis (Lond). – 2002. 23. – P. 1297–1305.
10. J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2004. 18(1). – P. 37–42.
11. Kabat G.C., Chang C.J., Sparano J.A. et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1997. 6. – P. 505–509.
12. Leong H., Firestone G.L., Bjeldanes L.F., Cytostatic effects of 3,3'-diindolylmethane in human endometrial cancer cells result from an estrogen receptor-mediated increase in transforming growth factor-alpha expression, Carcinogenesis (Lond) 2001. 22. – P. 1809–1817. Patent WO 9203973, Onset of antiestrogen resistance in breast cancer. 1992.
13. Smigel K. Breast Cancer Prevention Trial shows major benefit, some risk. J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda). 1998. 90. – P. 647–648.
14. Каминский В.В., Борис Е.Н. Консервативное лечение миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия. Збірник наукових праць. – К., 2012.
15. Гиперпластические процессы эндометрия / Е.В. Коханевич, В.Е. Мицкевич, Е.П. Манжура [и др.] // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии. – М., 2006. – С. 286–303.
16. Особливості комбінованої терапії поєднання гіперпластичних процесів ендометрію і дисгормональних захворювань молочних залоз / Г.І. Резніченко, С.М. Пащенко, В.Ю. Потебня [та ін.] // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здравоохоронення. – 2008. – Т. 144, Ч. III. – С. 215–218.
17. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: МИА, 2005. – 632 с.
18. Степанковская Г.К. Гиперпластические процессы эндометрия: новые подходы в лечении / Г.К. Степанковская, А.Н. Борода // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – С. 593–595.
19. Сучасні підходи до лікування гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок на тлі хронічного ендометриту / Т.Ф. Татарчук, Т.Д. Задорожна, Т.О. Лисяна [та ін.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 103–106.
20. Hale G. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal «window of risk», and isoflavones / G. Hale, C. Hughes, J. Cline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – N 87 (1). – P. 3–15.