

©Л.В. Сутурина, Л.Н. Попова, 2012

Л.В. СУТУРИНА^{1,2}, Л.Н. ПОПОВА¹

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С ДИФFUЗНОЙ МАСТОПАТИЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА МАСТОДИНОН

¹ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
Минздравсоцразвития РФ, Иркутск, Россия

²ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук, Иркутск, Россия

Цель исследования. Установить характер изменений параметров пероксидации липидов и показателей антиоксидантной защиты, а также оценить динамику масталгии при применении растительного препарата мастодинон у пациенток с диффузной мастопатией

Материал и методы. Проспективное нерандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах; в исследование были включены 43 пациентки с диффузной мастопатией (средний возраст $38,8 \pm 1,85$ года), 30 из которых получали в течение 3 мес растительный препарат мастодинон (основная группа), 13 составили группу контроля. При включении в исследование и через 3 мес терапии изучали интенсивность масталгии по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также содержание продуктов пероксидации липидов и антиоксидантов в сыворотке крови.

Результаты исследования. В основной группе в отличие от группы контроля отмечено значимое уменьшение частоты выраженной масталгии, снижение содержания в сыворотке крови продуктов пероксидации липидов, повышение общей антиокислительной активности и снижение соотношения окисленного и восстановленного глутатиона.

Заключение. В результате проведенного исследования показаны антиоксидантные свойства растительного препарата мастодинон, которые, наряду с другими механизмами, могут обуславливать его клиническую эффективность при диффузной мастопатии и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: мастопатия, масталгия, пероксидация липидов, антиоксиданты, фитотерапия.

L.V. SUTURINA^{1,2}, L.N. POPOVA¹

THE TIME COURSE OF CHANGES IN THE CLINICAL SYMPTOMS OF ANTIOXIDANT DEFICIENCY AND ITS CORRECTION WITH THE HERBAL AGENT MASTODYNON IN WOMEN WITH DIFFUSE MASTOPATHY (BENIGN BREAST DISEASE)

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education,
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Russia

²Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch,
Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk, Russia

Objective. To establish the nature of changes in the parameters of lipid peroxidation and antioxidant defense system and to estimate the alterations of mastalgia when using the herbal agent mastodynon in patients with diffuse mastopathy (benign breast disease).

Subjects and methods. The prospective, non-randomized, parallel-group comparative trial enrolled 43 patients (mean age 38.83 ± 1.85 years) with diffuse mastopathy; 30 of them received the herbal medicine mastodynon for 3 months (a study group), 13 patients formed a control group. The intensity of mastalgia was recorded using a visual analog scale and the serum levels of lipid peroxidation products and antioxidants were estimated at baseline and 3 months after therapy.

Results. The study group, unlike the control one, showed a significant reduction in the incidence of severe mastalgia, a decrease in the serum levels of lipid peroxidation products, an increase in total antioxidant activity, and a decline in oxidized/reduced glutathione ratio.

Conclusion. The trial has demonstrated the antioxidant properties of the herbal agent mastodynon, which can, along with other mechanisms, determine its clinical efficacy in diffuse mastopathy and call for further investigation.

Key words: mastopathy, benign breast disease, mastalgia, lipid peroxidation, antioxidants, phytotherapy.

Доброкачественные заболевания молочных желез широко распространены у женщин репродуктивного возраста, при этом наиболее частым клиническим проявлением мастопатии является периодический болевой синдром [4, 7]. Изучение патогенеза мастопатии позволило внедрить в практику современные эффективные методы лечения больных, основанные на коррекции гормональных и метаболических нарушений [4].

Ранее было установлено, что наряду с гормональными нарушениями при дисгормональной мастопатии отмечается активация процессов перекисидации липидов и антиоксидантная недостаточность (то есть оксидативный стресс), в частности устойчивый дефицит восстановленного глутатиона [3]. Восстановленный глутатион является составной частью всех звеньев системы детоксикации ксенобиотиков, выполняет связующую роль между элементами этой системы, принимает участие в регуляции ее активности.

Степень выраженности перекисного окисления липидов (ПОЛ) отражают концентрации его молекулярных продуктов: малонового диальдегида, диеновых конъюгатов гидроперекисей, кетодиенов и триенов (вторичные молекулярные продукты ПОЛ), а также ТБК-активных продуктов перекисидации (продуктов, взаимодействующих с 2-тиобарбитуровой кислотой). О состоянии антиоксидантной системы можно судить по величине показателя антиоксидантной активности сыворотки крови, активности ее ферментативного звена (в частности, супероксиддисмутазы – СОД). Кроме того, о снижении антиоксидантной защиты могут свидетельствовать низкие уровни токоферола, ретинола и аскорбата. Оксидативный стресс – это один из универсальных механизмов развития многих патологических состояний, в том числе пролиферативных заболеваний, и коррекция антиоксидантной недостаточности рассматривается как патогенетически оправданный метод терапии [2]. В связи с этим представляется перспективным изучение антиоксидантных свойств лекарственных средств растительного происхождения. В некоторых исследованиях [6] была показана антиоксидантная активность растений рода *Vitex*. К этому роду принадлежит *Vitex agnus castus* – основной компонент растительного препарата мастодион, который зарегистрирован в России для лечения больных мастопатией.

Вышеизложенное определило цель исследования: установить характер изменений параметров перекисидации липидов и показателей антиоксидантной защиты, а также оценить динамику масталгии при применении растительного препарата мастодион у пациенток с диффузной мастопатией.

Материал и методы исследования

В исследовании принимали участие 43 пациентки с диффузной мастопатией, средний возраст которых составил $38,83 \pm 1,85$ года.

Дизайн исследования: проспективное нерандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах. Критериями включения пациентов в исследование являлись: репродуктивный возраст (от 18 до 45 лет), наличие диффузной мастопатии, отсутствие узловой мастопатии (все пациентки были проконсультированы маммологом), злокачественных новообразований, депрессивных психических, неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний средней и тяжелой степени тяжести, инфекционных болезней, острых заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, а также обострений хронических заболеваний.

В основную группу, в которой применяли растительный препарат мастодион в виде монотерапии по 1 таблетке 2 раза в сут в течение 3 мес, вошли 30 пациенток. Группу контроля составили 13 пациенток, отказавшихся от лечения. Группы были сопоставимы по возрасту ($38,8 \pm 1,85$ и $38,6 \pm 1,32$ года соответственно), анамнезу и клиническим проявлениям диффузной мастопатии ($p > 0,05$).

В работе были использованы общеклинические, инструментальные, лабораторные методы исследования.

Интенсивность боли оценивалась пациентками при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [5] за 3 дня до начала менструации. Шкала имела длину 100 мм, где отсутствие боли соответствовало 0 мм, «невыносимая боль» – 100 мм. Интенсивность боли интерпретировалась следующим образом: до 30 мм – слабая, от 30 мм до 60 мм включительно – умеренная, более 60 мм – сильная.

Ультразвуковое исследование молочных желез проводили с использованием аппаратов Toshiba 140А и 340А (Япония).

Диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены (КД) и сопряженные триены (СТ) определяли спектрофотометрически на аппарате СФ-56. Содержание КД и СТ выражали в условных единицах (у.е.), ДК – в мкмоль/л. ТБК-активные продукты перекисидации липидов определяли методом спектрофлуориметрии после нагревания пробы в кислой среде и связывания образующегося при этом малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), что приводит к формированию окрашенного комплекса. Интенсивность флуоресценции регистрировали на спектрофлуориметре Shimadzu RF-1501. Концентрацию МДА выражали в мкмоль/л. Определение активности СОД проводили на спектрофлуориметре Shimadzu (RF-

Сведения об авторах:

Сутурина Лариса Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН

Адрес: 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. Телефон: 8 (3952) 29-22-07. E-mail: lsuturina@mail.ru

Попова Лариса Николаевна, аспирант кафедры эндокринологии ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России

Адрес: 664003, Россия, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100. Телефон: 8 (914) 896-52-26

1501) при $\lambda=320$ нм. Активность СОД выражали в у.е. Антиокислительную активность (АОА) сыворотки крови определяли на спектрофотометре СФ-56 и выражали в у.е. оптической плотности, при исследовании ее использовали модельную систему, представляющую собой суспензию липопротеидов желтка куриных яиц. Определение α -токоферола и ретинола проводили флуориметрически в качестве внешнего стандарта использовали D,L- α -токоферол фирмы «Serva» и All-trans-retinol фирмы «Sigma». Содержание α -токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л. Определение аскорбиновой кислоты проводили спектрофотометрическим методом (при длине волны 520 нм), концентрацию аскорбиновой кислоты выражали в мкмоль/л. Измерения восстановленного и окисленного глутатиона проводили на спектрофлуорометре Shimadzu (RF-1501) при $\lambda_{ex}=350$ нм и $\lambda_{em}=420$ нм.

Методы статистического анализа: для сравнения качественных показателей в несвязанных выборках применялся критерий χ^2 или точный критерий Фишера, в связанных выборках использован критерий Мак-Немара. При оценке значимости различий количественных показателей в несвязанных выборках использован критерий Мана-Уитни, в связанных – Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000). Все пациентки до включения в исследование подписывали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека.

Результаты исследования

При динамической оценке частоты и интенсивности масталгии в основной и контрольной группах женщин были получены следующие результаты: в группе женщин, которые принимали мастодион в течение 3 мес. статистически значимо уменьшилась частота выраженной масталгии с закономерным возрастанием регистрации слабо выраженной боли. В группе контроля существенных различий зарегистрировано не было (см. рисунок).

При количественной оценке исходных показателей боли, значимых различий в основной и контрольной группах не обнаружено, а в динамике (через 3 мес терапии) существенные изменения отмечены только в основной группе женщин (табл. 1). Полученные результаты согласуются с

данными исследований [4, 8], свидетельствующими о клинической эффективности препаратов, содержащих экстракт Vitex Agnus Castus, при диффузной мастопатии.

В основной и контрольной группах женщин определяли продукты ПОЛ и ряд антиоксидантов. Как видно из табл. 2, при применении в течение 3 мес мастодиона отмечено статистически значимое снижение концентраций как ДК, так и КД и ТБК-активных продуктов ПОЛ. В контрольной группе значимых различий не отмечено. Одновременно в основной группе в отличие от контрольной в динамике наблюдалось увеличение АОА сыворотки крови (табл. 3). При этом уровень жирорастворимых витаминов (ретинола, токоферола), а также содержание аскорбата и активность СОД у пациенток основной группы незначительно (в пределах референтных значений) снижались.

В то же время у пациенток, получавших мастодион, в динамике лечения зарегистрировано снижение соотношения окисленного и восстановленного глутатиона с $1,12 \pm 0,06$ до $0,99 \pm 0,41$ ($p(W) < 0,05$), что, по-видимому, и определило увеличение общей АОА сыворотки крови на фоне применения мастодиона.

Заключение

При использовании у женщин с диффузной мастопатией в течение 3 мес растительного препарата мастодион в отличие от группы контроля отмечено значимое уменьшение проявлений болевого

Рисунок. Частота масталгии различной интенсивности в основной и контрольной группе женщин

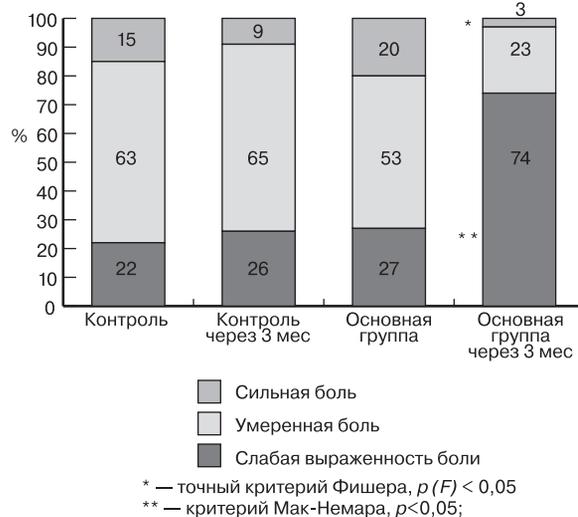


Таблица 1. Интенсивность масталгии (по шкале VAS) в основной и контрольной группах женщин с диффузной мастопатией

Показатель по шкале VAS, мм	Основная группа $n=30$	Группа контроля $n=13$	Значимость различий
Исходные данные	54,36±20,6	49,79±14,09	$p > 0,05$
Через 3 месяца после лечения	13,36±15,0	34,52±10,7	$p < 0,05$
Значимость различий в группах в динамике	$p(W) < 0,001$	$p(W) > 0,001$	

Таблица 2. Динамика содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови женщин основной и контрольной групп

Показатели	ДК, у.е.	КД, отн.ед.	ТБК-активные продукты, мкмоль/л
Группа контроля:			
Исходные данные	1,35±0,21	0,66±0,13	0,90±0,13
Через 3 месяца	1,30±0,22	0,60±0,13	1,19±0,17
Значимость различий	$p(W) > 0,05$	$p(W) > 0,05$	$p(W) > 0,05$
Основная группа:			
До лечения	0,67±0,12	0,25±0,07	1,61±0,18
Через 3 месяца после лечения	0,58±0,17	0,23±0,09	0,97±0,34
Значимость различий	$p(W) < 0,05$	$p(W) < 0,05$	$p(W) < 0,05$

Таблица 3. Динамическая оценка общей АОА и содержание некоторых антиоксидантов в сыворотке крови обследованных женщин

Показатель	АОА, у.е	Токоферол, мкмоль/л	Ретинол, мкмоль/л	Аскорбат, мкмоль/л	СОД, у.е.
Группа контроля:					
Исходные данные	16,36±1,55	11,63±1,40	0,58±0,04	53,33±2,84	1,69±0,05
Через 3 мес.	15,70±0,73	10,16±1,16	0,59±0,40	61,39±2,76	1,70±0,04
Значимость различий	$p(W) > 0,05$	$p(W) > 0,05$	$p(W) > 0,05$	$p(W) > 0,05$	$p(W) > 0,05$
Основная группа:					
Исходные данные	10,65±2,72	9,89±3,22	0,98±0,66	79,00±15,23	1,80±0,09
Через 3 мес.	12,6±3,20	7,68±4,27	0,67±0,27	76,70±14,90	1,62±0,11
Значимость различий	$p(W) < 0,05$	$p(W) < 0,05$	$p(W) < 0,05$	$p(W) < 0,05$	$p(W) < 0,05$

синдрома по ВАШ с существенным уменьшением частоты выраженной масталгии.

Положительная динамика клинических симптомов мастопатии в основной группе женщин ассоциирована с уменьшением содержания в сыворотке крови продуктов ПОЛ (ДК, КД и ТБК-активных продуктов перекисидации) на фоне снижения соотношения окисленного и восстановленного глутатиона и увеличения общей АОА сыворотки крови. В группе контроля существенных изменений процессов перекисидации липидов и состояния антиоксидантной системы не зарегистрировано.

Полученные результаты дают основание для дальнейшего изучения антиоксидантных свойств растительного препарата мастодион, которые, наряду с другими механизмами, могут обуславливать его клиническую эффективность при диффузной мастопатии.

Литература

1. *Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш.* Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов. М.: Медпресс-информ; 2004: 89–108.
2. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б.* Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика»; 2001. 343 с.
3. *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; 54(1): 74–7.
4. *Тагиева Т.Т.* Негормональные методы лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. Гинекология. 2002; 4(4): 184–9.
5. *Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M., Rosseland L.A., Romundstad L., Hals E.K.* et al. Assessment of pain. Br. J. Anaesth. 2008; 101 (1): 17–24.
6. *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; 73(4): 422–9.
7. *Santen R.J., Mansel R.* Benign breast disorders. N.Engl. J. Med. 2005; 353: 275–85.
8. *Wuttke W., Jarry H., Spengler B., Seidlová-Wuttke D.* Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) pharmacology and clinical indications. Phytomedicine. 2003; 10(4): 348–57.

Поступила 17.09.2012