

# Результати клінічного моніторингу фітотерапевтичної корекції за наявності доброякісних захворювань грудних залоз

О. О. Литвиненко, С. Г. Бугайцов

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ

Доброякісні захворювання грудної залози (ДЗГЗ) – найпоширеніша група захворювань серед жінок, які негативно впливають на якість їхнього життя. Фактично, такі патологічні стани діагностують принаймні у 10 разів частіше, ніж рак грудної залози. До 30% жінок із ДЗГЗ потребуватимуть лікування у певний період свого життя.

Потрійне оцінювання, яке виконують за допомогою методів візуалізації клінічного обстеження (ультразвукове дослідження, маммографія) та патогістологічного дослідження після пункційної біопсії під час первинної консультації, дозволяє у більшості пацієнок виключити рак грудної залози.

Основний клінічний прояв ДЗГЗ – це масталгія. В останні роки значну роль у симптомомодифікувальній терапії масталгії відіграють різноманітні натуральні засоби рослинного походження.

**Мета дослідження:** вивчення можливості використання інноваційного фітокомплексу як симптомомодифікувального засобу за наявності ДЗГЗ, яке проявляється масталгією.

**Матеріали та методи.** Проведено клінічний моніторинг 60 пацієнок з ДЗГЗ різного генезу у віці від 22 до 46 років. До групи дослідження включено 30 жінок, які вживали фітокомплекс, який містить 3,3'-дііндолілметан (200 мг), екстракт вітексу (100 мг), епігалокатехін (45 мг), екстракт броколі (0,4 мг), по 1 таблетці 2 рази на день упродовж 90 днів. До референтної групи увійшли 30 жінок, які вживали дієтичну добавку з індол-3-карбінолом (200 мг) за аналогічною схемою.

Оцінювання клінічної симптоматики ДЗГЗ, вимірювання рівня інтерлейкіну-6 у сироватці крові, тонкоголково аспіраційну біопсію патологічних вогнищ та імуноцитохімічний аналіз біоптатів, оцінювання якості життя пацієнок проводили до та після лікування.

**Результати.** Інноваційний фітокомплекс (дііндолілметан – DIM, прутняку звичайного плоди – *Agni casti fructus*) порівняно з монопрепаратом індол-3-карбінолу продемонстрував більш високу ефективність у створенні умов для усунення клінічних проявів ДЗГЗ: дискомфорту, набряку, болю у спокої та під час пальпації.

Виражений регрес клінічної симптоматики спостерігався саме у групі дослідження: зниження питомої ваги пацієнок з дискомфортом у грудях зі 100 до 36,7%, болем у спокої та під час натискання – з 53,3 до 13,3% та з 33,3 до 13,3% відповідно, набряклістю – з 46,7 до 16,7%. Індекс якості життя пацієнок, який визначали за сумою балів анкети, що заповнювали хворі самостійно, продемонстрував більш виражену тенденцію до зростання саме у групі дослідження.

**Висновки.** Інноваційний фітокомплекс може бути рекомендований як препарат для фітотерапевтичної корекції з метою сприяння зниженню інтенсивності та усуненню масталгії та інших симптомів ДЗГЗ.

**Ключові слова:** доброякісні захворювання грудної залози, масталгія, фітотерапія, якість життя.

## The results of clinical monitoring of phytotherapeutic correction in the presence of benign breast diseases

О. О. Lytvynenko, S. G. Buhaitsov

Benign breast diseases (BBDs) are the most common group of diseases among women that negatively affect their quality of life. In fact, these pathological conditions are diagnosed at least 10 times more often than breast cancer. Up to 30% of women with BBDs will need treatment at some point in their lives.

A triple assessment which is performed using imaging methods of clinical examination (ultrasound examination, mammography) and histopathological examination after a puncture biopsy during the initial consultation allows to exclude breast cancer in the majority of patients.

The main clinical manifestation of BBDs is mastalgia. In recent years, a variety of natural herbal remedies have played a significant role in the symptom-modifying therapy of mastalgia.

**The objective:** to study the possibility of using an innovative phytocomplex as a symptom-modifying agent in the presence of BBDs, which is manifested by mastalgia.

**Materials and methods.** Clinical monitoring of 60 patients between the ages of 22 and 46 years old with BBDs of various genesis was carried out. The study group included 30 women who used a phytocomplex containing 3,3'-diindolylmethane (200 mg), vitex extract (100 mg), epigallocatechin (45 mg), broccoli extract (0.4 mg), 1 tablet twice daily for 90 days. The reference group included 30 women who used a dietary supplement with indole-3-carbinol (200 mg) according to a similar scheme.

Assessment of clinical symptoms of BBDs, measurement of interleukin-6 level in blood serum, fine-needle aspiration biopsy of pathological foci and immunocytochemical analysis of biopsies, assessment of patients' quality of life were performed before and after treatment.

**Results.** The innovative phytocomplex (diindolylmethane – DIM, Agni casti fructus) compared to the indole-3-carbinol monopreparation demonstrated a higher efficiency in creating conditions for the elimination of clinical manifestations of BBDs: discomfort, swelling, pain at rest and during palpation.

A pronounced regression of clinical symptoms was observed in the study group: a decreased frequency of patients with chest discomfort from 100 to 36.7%, a decrease in pain at rest and during pressure – from 53.3 to 13.3% and from 33.3 to 13.3%, respectively, swelling – from 46.7 to 16.7%. The index of the quality of life of patients, which was determined by the sum of the scores of the questionnaire filled out by the patients themselves, showed a more pronounced tendency to increase in the study group.

**Conclusions.** The innovative phytocomplex can be recommended as a preparation for phytotherapeutic correction in order to help reduce the intensity and eliminate mastalgia and other symptoms of BBDs.

**Keywords:** benign breast diseases, mastalgia, phytotherapy, quality of life.

Доброякісні захворювання грудної залози (ДЗГЗ) – це найпоширеніша група захворювань грудної залози, які не є злоякісними. Фактично такі патологічні стани діагностують принаймні у 10 разів частіше, ніж рак грудної залози [1]. До 30% жінок із ДЗГЗ потребуватимуть лікування у певний період свого життя [2].

Потрібне оцінювання, яке виконують за допомогою методів візуалізації клінічного обстеження (ультразвукове дослідження або мамографія) та патогістологічного дослідження після пункційної біопсії під час первинної консультації, дозволяє у більшості пацієнок із дискретними ДЗГЗ виключити рак грудної залози. Оскільки більшість доброякісних утворень не пов'язані з підвищеним ризиком подальшого розвитку раку грудної залози, непотрібних хірургічних процедур можна уникнути.

Установлення раннього діагнозу та планування лікування протягом 72 год після першої консультації допомагає зменшити занепокоєння щодо раку грудної залози, а пацієнтки з ДЗГЗ із підвищеним ризиком злоякісних новоутворень, таких, як атипова гіперплазія, отримують швидке лікування, належне подальше спостереження та інформацію щодо ризику раку грудної залози [3].

Добре відомо, що гормональні фактори (тобто репродуктивні чинники та фактори способу життя, які діють на гормональний фон, включаючи вживання екзогенних гормонів) впливають на ризик розвитку раку грудної залози у жінки, але мало що відомо про гормональні фактори та ДЗГЗ. Такі фактори, як раннє менархе, регулярні та короткі менструальні цикли, безплідність, літній вік при перших пологах, використання оральних контрацептивів та замісної гормональної терапії і високий індекс маси тіла у постменопаузі пов'язані з високим ризиком розвитку раку грудної залози [3, 4].

Важливо, що наявність в анамнезі певних ДЗГЗ також є фактором ризику раку грудної залози; доброякісне проліферативне захворювання з атипією або без неї підвищує ризик приблизно у 4 і 2 рази відповідно [4].

Гістологічно ДЗГЗ може включати фіброзно-кістозні зміни, перидуктальний фіброз, фіброаденоми, гамартоми, ліпоми, філоїдні пухлини та нейрофіброми. Іншим ураженням є ектазія проток (рис. 1), що характеризується розширенням субареолярних проток і наявністю в них жовтувато-помаранчевої речовини, проникнення якої крізь стінку протоки може спричинити гострі запальні зміни в оточуючих тканинах.

Гістологічно наявні кристалічні овальні та круглі структури, які, як вважають, мають ліпідне походження [5]. Менш поширеним ураженням є діабетична мас-

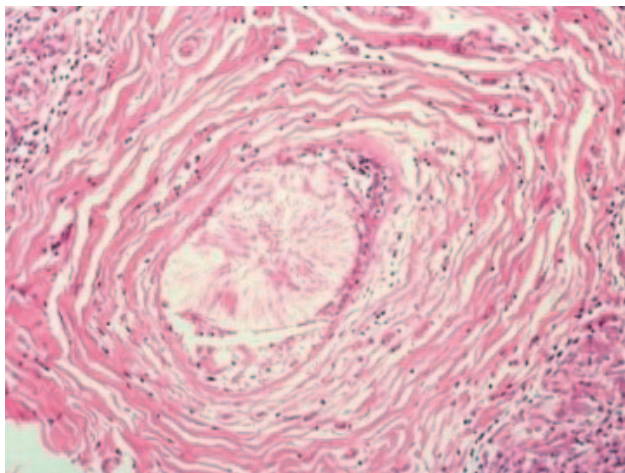
топатія, яка складається з локалізованих або дифузних ділянок фіброзу, що виникає у пацієнтів з цукровим діабетом [6].

Протягом раннього репродуктивного періоду залозисті компоненти грудей можуть посилено реагувати на циклічні гормональні стимули з розвитком одиничних фіброаденом [7, 8]. Вони складаються з часточок, розміри яких перевищують норму, і містять як епітеліальні, так і стромальні елементи.

Розміри фіброаденоми коливаються від трохи більших за звичайну одиночну часточкову одиницю до більших, дискретніших пальпованих уражень. Якщо розмір перевищує 5 см, вони називаються гігантськими фіброаденомами, які спостерігаються переважно у період статевого дозрівання або під час вагітності. Пік захворюваності на фіброаденоми припадає на вік 20–24 роки [9].

Кісти грудної залози можуть бути виявлені в одній або обох грудях. Ознаки та симптоми кісти грудної залози включають:

- гладеньку, легко рухливу округлу або овальну шишку, яка може мати рівні краї, що зазвичай, але не завжди, свідчить про доброякісність;
- виділення із соска, які можуть бути прозорими, жовтими, солом'яного або темно-коричневого кольору;
- біль у грудях (масталгія) або чутливість у ділянці грудей;
- збільшення розміру грудей і їхню чутливість безпосередньо перед менструацією;
- зменшення розміру грудної залози та зникнення інших симптомів після менструації [10–13].



**Рис. 1.** Гістологічний вигляд ектазії протоки демонструє характерне кристалічне утворення внутрішньопросвітного вмісту [5]

На сучасному етапі розрізняють циклічну і нециклічну масталгію [12, 13].

Циклічна масталгія – це циклічний біль у грудях, який виникає за 1–2 тиж до менструації. Біль зазвичай відчувається дифузно та двобічно, з деякою іррадіацією у плече та пахвову западину. Біль може бути сильнішим в одній грудній залозі, ніж в іншій, і полегшується з початком менструального циклу. Це спостерігається зазвичай у пацієнок віком від 30 до 40 років.

Циклічна масталгія може спонтанно зникати у 22% пацієнок і зберігається у 65% пацієнок після лікування [14, 15]. Така масталгія у більшості випадків зникає під час вагітності або у період менопаузи, тому існує обґрунтована думка, що циклічна масталгія зумовлена гормональною стимуляцією паренхіми грудної залози, особливо у кінці лютеїнової фази менструального циклу [16, 17].

Нециклічна масталгія найчастіше є односторонньою і локалізується у певному квадранті грудної залози. Пацієнтки зазвичай старшого віку – від 40 до 50 років, і вони часто перебувають у перименопаузі [16, 18]. Існує декілька причин виникнення нециклічної масталгії, включаючи кісти, перидуктальний мастит, розтягнення зв'язок Купера, травматичний жировий некроз, хворобу Мондора, діабетичну мастопатію та неоплазію [18, 19]. Нециклічна масталгія може зникнути без лікування приблизно у 50% випадків, але її також і важче лікувати [17, 18].

Єдиним препаратом, який рекомендований для лікування ДЗГЗ, що проявляються масталгією, є даназол [19]. В окремих дослідженнях підтверджено ефективність даназолу, бромокриптину і тамоксифену, ін'єкції аналогів лютеїнізуючого рилізінг-гормону (госерелін) слід зарезервувати для тяжкої рефрактерної масталгії [11, 19].

Визначну роль у симптомомодифікувальній терапії масталгії відіграють різноманітні натуральні засоби рослинного походження. Фітоестрогени – це сполуки, подібні до 17 $\beta$ -стеролу за структурою та функціями або можуть мати деякі ефекти, подібні до естрогенів [20]. Фітоестрогени включають кілька груп сполук, таких, як лігнани, ізофлавонони та куместани [21].

Існує багато досліджень щодо впливу фітоестрогенів на вираженість циклічної масталгії: трав'яні лікарські засоби, такі, як *pigella sativa*, ромашка, насіння льону, *vitex agnus-castus* і червона конюшина, можна розглядати як ефективний і корисний метод для полегшення стану пацієнок [20–22]. Оскільки у нашій країні наразі даназол не зареєстрований, а тамоксифен має суперечливі дані щодо ефективності при ДЗГЗ за наявності довгого списку протипоказань [23], фітотерапія масталгії є обґрунтованою лікувальною стратегією.

**Мета дослідження:** вивчення можливості та визначення потенціалу застосування препарату Масторел – інноваційного фітокомплексу (дііндолілметан 200 мг, екстракт вітексу 100 мг, епігалокатехін 45 мг, екстракт броколі 0,4 мг) як симптомомодифікувального засобу при ДЗГЗ, яке проявляється масталгією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділі радіоіндукованих онкологічних захворювань Національного наукового центру радіаційної медицини, гематології та онкології АМН України за

2023–2024 рр. проведено клінічний моніторинг 60 пацієнок з ДЗГЗ різного генезу у віці від 22 до 46 років.

Дослідження проводили із дотриманням принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів».

До групи дослідження включено 30 жінок, які вживали Масторел (склад: 3,3'-дііндолілметан 200 мг, екстракт вітексу 100 мг, епігалокатехін 45 мг, екстракт броколі 0,4 мг; виробник «Фармацевтична компанія «Елемент здоров'я», Україна) по 1 таблетці 2 рази на день упродовж 90 днів.

До референтної групи увійшли 30 жінок, які вживали дієтичну добавку індол-3-карбінолу (200 мг) за аналогічною схемою.

Оцінювання клінічної симптоматики ДЗГЗ, вимірювання рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові, тонкоіголкуваспіраційну біопсію патологічних вогнищ та імуноцитохімічний аналіз біоптатів, визначення якості життя пацієнок проводили до та після лікування.

Для проведення імуноцитохімічного (ІЦХ) аналізу тканини з вогнища фіксували розчином метанолу і ацетону у співвідношенні 1:1 протягом 2 год при t -20 °С та досліджували експресію молекулярних маркерів із застосуванням відповідних моноклональних антитіл клонів МІВ-1 (виробник DakoСytomation, Данія) та DO-7 (виробник Thermo Scientific, США).

Для детекції ІЦХ-реакції використовували систему візуалізації Lab Vision™ UltraVision™ Quanto Detection System (кон'юговані вторинні антитіла antiMouse з полімерним ланцюгом декстринової молекули) фірми Thermo Scientific, США. Для перевірки специфічності взаємодії антитіл і, отже, отримання достовірних результатів кожного разу при проведенні ІЦХ-досліджень ставили контрольні реакції.

Аналіз результатів ІЦХ-реакції проводили шляхом підрахунку імунопозитивних клітин (коричневе забарвлення цитоплазми та/або ядер) за допомогою світлооптичного мікроскопа PrimoStar (Zeiss, Німеччина), використовуючи збільшення 100–400. Для кількісного оцінювання експресії досліджених під час ІЦХ-досліджень маркерів використовували метод H-Score за формулою:

$$S = N_0 (\%) + 3 \times N_1 (\%) + 2 \times N_2 (\%) + 1 \times N_3 (\%),$$

де S – показник «H-Score»,

$N_0$  – кількість клітин з відсутньою експресією,

$N_1$ ,  $N_2$  та  $N_3$  – з низькою, середньою та високою експресією відповідно.

Кінцевий результат підрахунку виражали у балах:

від 1 до 100 балів – низький,

від 101 до 200 балів – середній,

від 201 до 300 балів – високий рівень експресії.

Індекс якості життя пацієнок до та після лікування вимірювали під час овуляторної фази менструального циклу за арифметичною сумою балів спрощеної версії опитувальника QLQ-C30 [24], у якому пацієнтки самостійно оцінювали сон, апетит, увагу, пам'ять та працездатність у балах від 0 до 3, де 0 – «погано», 1 – «задовільно», 2 – «добре», 3 – «відмінно».

Рівень ІЛ-6 у сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу, використовували

Клінічні прояви у хворих із ДЗГЗ до та після лікування, абс. число (%)

Клінічні прояви	Група дослідження, n=30		Референтна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Дискомфорт	30 (100)	11 (36,7) *	30 (100)	16 (53,3)
Біль у спокої	16 (53,3)	4 (13,3) *	14 (46,7)	8 (26,7)
Біль під час пальпації	10 (33,3)	4 (13,3) *	11 (36,7)	7 (23,3)
Набряк	14 (46,7)	5 (16,7) *	13 (43,3)	8 (26,7)

Примітка: \* – Порівняно з даними референтної групи (p<0,05).

венозну кров пацієнток, яку забирали під час овуляторної фази менструального циклу. Для проведення реактивного каскаду застосовували набір реагентів «Вектор-Бест» та аналізатор Dynaread (виробник Duplex Technologies, Чехія). Вміст ІЛ-6 у досліджуваній сироватці крові визначали у пг/мл.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням пакета програмного забезпечення Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Усі дані отримані у трьох повторях і представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (SD). Для оцінювання значущості відмінностей між групами використовували тест Стьюдента. За критичний рівень достовірності при перевірці статистичних гіпотез брали p≤0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Оцінювання наявної симптоматики ДЗГЗ до початку курсів вживання досліджуваних препаратів встановило, що дискомфорт у грудях відчували усі пацієнтки групи дослідження і референтної групи. У групі дослідження біль у грудях у спокої відзначили 16 (53,3%) хворих, біль при натисканні – 10 (33,3%), набряк спостерігався у 14 (46,7%). У референтній групі про біль у грудях у спокої повідомили 14 (46,7%) хворих, біль під час пальпації – 11 (36,7%), набряк зафіксований у 13 (43,3%) хворих.

Натомість через три місяці після проведеної фітотерапії у групі дослідження дискомфорт у грудях відчували 11 (36,7%) пацієнток, а у референтній групі – 16 (53,3%). Біль у грудях у спокої у групі дослідження відзначили 4 (13,3%) хворі, біль при натисканні – також 4 (13,3%), набряк спостерігався у 5 (16,7%). У референтній групі про дискомфорт у грудях повідомили 16 (53,3%) пацієнток, про біль у грудях у спокої – 8 (26,7%) хворих, біль під час пальпації відчували 7 (23,3%), набряк зафіксований у 8 (26,7%) хворих (таблиця).

Отже, більш виражений регрес клінічної симптоматики спостерігали у групі дослідження, а саме: зниження питомої ваги пацієнток з дискомфортом у грудях зі 100 до 36,7%, з боєм у спокої та при натисканні – з 53,3 до 13,3% та з 33,3 до 13,3% відповідно, з набряклістю – з 46,7 до 16,7%.

Результати аналізу рівня експресії біорегулятора апоптозу p53 у біоптаті після тонкоголкової аспіраційної біопсії вогнища свідчать, що цей показник у групі дослідження становив до лікування 66,7±8,8 бала H-Score і достовірно підвищився після лікування до 94,4±4,2 бала H-Score (рис. 2).

Результати аналізу рівня експресії фактора проліферації Ki67 у біоптаті продемонстрували, що цей показник у групі дослідження становив до лікування

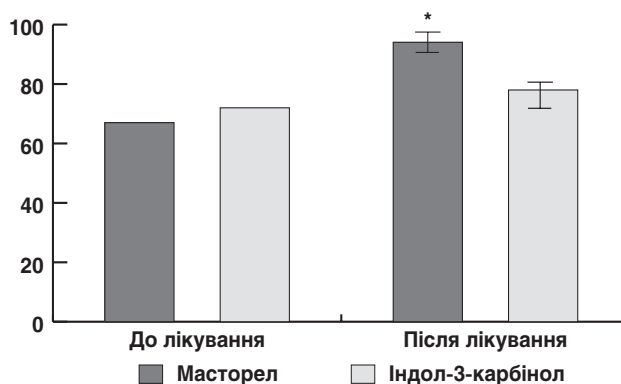


Рис. 2. Експресія проапоптотичного фактора p53 у біоптатах тканин грудної залози до та після лікування (\* – порівняно з даними референтної групи; p<0,05), бали H-Score

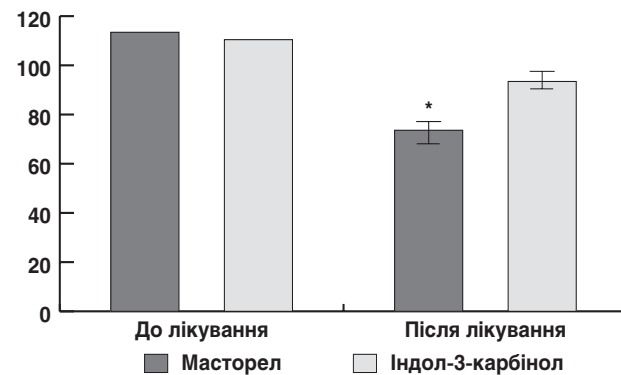
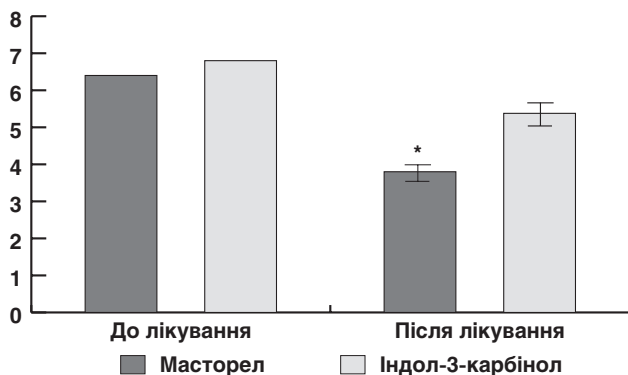


Рис. 3. Експресія фактора проліферації Ki67 у біоптатах тканин грудної залози до та після лікування (\* – порівняно з даними референтної групи; p<0,05), бали H-Score

112,2±11,3 бала H-Score і достовірно знизився після лікування до 73,3±4,6 бала H-Score; p<0,05 (рис. 3).

У той самий час у референтній групі ці результати були менш значущими: p53 до лікування становив 72,2±3,6 бала H-Score, після – 77,8±5,2 бала H-Score, Ki67 до лікування – 109,9±6,8 бала H-Score, після – 93,3±4,4 бала H-Score.

Такі результати свідчать, що препарат дослідження має більш виражену проапоптотичну дію та більш потужний антипроліферативний потенціал, що важливо для сприяння регресу клінічної симптоматики ДЗГЗ: набряку, болю, дискомфорту у грудях.



**Рис. 4. Медіани рівня ІЛ-6 у сироватці крові до та після лікування (\* – порівняно з даними референтної групи;  $p < 0,05$ ), пг/мл**

Протизапальний ефект досліджуваних препаратів оцінювали за допомогою аналізу рівня прозапального ІЛ-6 у сироватці крові. Аналізи продемонстрували, що до початку фітокорекції медіана рівня ІЛ-6 у пацієнок групи дослідження становила  $6,4 \pm 1,2$  пг/мл, натомість після лікування –  $3,8 \pm 0,7$  пг/мл; у референтній групі медіана рівня ІЛ-6 до лікування становила  $6,8 \pm 1,1$  пг/мл, після –  $5,4 \pm 0,9$  пг/мл (рис. 4).

Отже, протизапальний ефект фітокорекції був більш значущим у групі дослідження, тому що рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 у сироватці крові знизився у пацієнок цієї групи майже вдвічі.

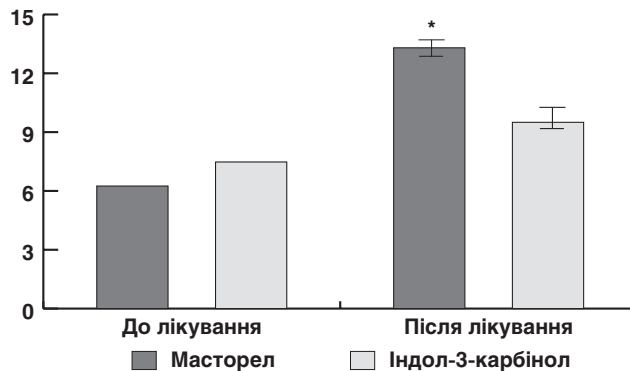
Визначний потенціал для змін у патерні якості життя пацієнок продемонстрували обидва досліджуваних препарати, однак слід зазначити, що індекс якості життя (QoL), який визначали за сумою балів анкети, що заповнювали пацієнтки самостійно, продемонстрував більш виражену тенденцію до зростання саме у групі дослідження (рис. 5).

Якщо до початку фітокорекції у цій групі QoL становив у середньому  $6,2 \pm 1,3$  бала, то після лікування –  $13,3 \pm 1,3$  бала. У той час як у референтній групі ці показники становили  $7,4 \pm 1,8$  та  $9,4 \pm 2,2$  бала відповідно. Отже, можна зробити висновок, що фітокорекція із застосуванням препарату Масторел сприяє більш значущому підвищенню індексу якості життя пацієнок із ДЗГЗ порівняно з монопрепаратом індол-3-карбінолу.

До 85% жінок з мастодинією відзначають полегшення епізодів болю після отримання запевнення у відсутності раку грудної залози [25, 26]. Решта 15% потребуватимуть лікування, крім заспокоєння, головним чином через негативний вплив на фізичну (30%) та сексуальну (до 40%) активність, а також на якість їхнього життя (10%) [27–29].

Найважливішими кроками для лікаря є виключення діагнозу раку грудної залози, встановлення правильної етіології масталгії та спрямування лікування болю відповідно до можливої причини. Знеболювальна терапія першої лінії має бути консервативною і проводитися принаймні протягом шести місяців перед переходом до терапії другої лінії [27, 29, 30].

Біль у грудях є основним симптомом, через який пацієнтка звертається по медичну допомогу, або через



**Рис. 5. Оцінка якості життя (QoL) за спрощеною версією опитувальника QLQ-C30 (\* – порівняно з даними референтної групи;  $p < 0,05$ ), бали [24]**

страх раку грудної залози, або через його негативний вплив на повсякденну діяльність [31, 32]. Однак лише 30% жінок, які мають біль у грудях, звертаються до лікаря [33, 34]. Отже, важливо порадити жінкам із болем у грудях звернутися по медичну допомогу для збору ретельного анамнезу та проведення фізикального обстеження і, якщо необхідно, також інституціоналізувати методи візуалізації, щоб своєчасно встановити правильний і точний діагноз. Це не тільки допоможе зменшити тривожність та епізоди болю у пацієнок, але також покращить якість їхнього життя.

Безпечність фітотерапевтичної тактики лікування масталгії порівняно з іншими методиками не викликає сумнівів [20–22]. У цьому контексті натуральні рослинні засоби, які містять фітоестрогени, можуть бути обґрунтованим вибором практикуючого лікаря для усунення неприємних проявів ДЗГЗ. Увагу гінекологів та мамологів привернув інноваційний фітокомплекс Масторел, який містить збалансовану комбінацію активних інгредієнтів: 3`-діндолілметану, екстракту вітексу, епігалокатехіну та сульфорафану.

3`-діндолілметан (ДІМ) – один з активних метаболітів індол-3-карбінолу, що утворюється з двох його молекул, має більш стабільну структуру, ефективно та безпечно нормалізує метаболізм естрогенів, володіє вираженими антипроліферативними властивостями [35]. ДІМ нормалізує метаболізм естрогенів шляхом зменшення кількості 16 $\alpha$ -гідроксіестрогену, що зумовлює проліферацію, збільшення кількості 2-гідроксіестрогену, що захищає від гіперплазії, вибірково зв'язується з естрогенними рецепторами- $\beta$ , пригнічує активність естрогенових рецепторів- $\alpha$ , що перешкоджає розвитку [36]. Антипроліферативна дія компонентів пов'язана з регуляцією клітинного циклу, індукцією апоптозу та пригніченням ангиогенезу [37].

Екстракт вітексу (прутняку звичайного) знижує продукування пролактину, усуває гіперпролактинемію та нормалізує рівень статевих гормонів. Активні речовини прутняку – біциклічні дитерпени, діючи на дофамінові D-2 рецептори гіпоталамуса, справляють дофамінергічний ефект, пригнічують секрецію і вивільнення пролактину. Екстракт прутняку нормалізує співвідношення між естрогенами і прогестероном і, як

наслідок, усуває гіперестрогенію [38, 39]. Крім цього, зниження рівня пролактину приводить до зворотного розвитку патологічних процесів у грудній залозі, сприяє звуженню молочних проток та усуває напруження та дискомфорт у грудних залозах [39].

Галат епігалокатехіну – один з представників катехінів, має значну антиоксидантну активність, порівняно з 15-токоферолом, а також чинить протизапальну, антипроліферативну та антиангіогенну дію [40]. Це основний активний та водорозчинний компонент зеленого чаю, що характеризується найвищим вмістом серед чайних катехінів. Завдяки своїй своєрідній стереохімічній структурі, галат епігалокатехіну відіграє важливу роль у запобіганні раку та серцево-судинним захворюванням [40, 41].

Сульфорафан – органічна сполука, яка міститься у броколі і володіє протираковими та антибактеріальними властивостями. Дослідження демонструють високу ефективність сульфорафану у профілактиці раку шлунка, сечового міхура та грудей [42]. Сульфорафан стримує ріст ракових клітин та врешті-решт зумовлює апоптоз пухлини (самознищення). Сульфорафан активує фактор Nrf2, чим індукуює експресію білків (відновлення білків клітин організму) – захисників від канцерогенів та оксидантів (вільних радикалів) [42, 43].

Проведений клінічний моніторинг пацієнок із ДЗГЗ засвідчив, що інноваційний фітокомплекс, порівняно з монопрепаратом індол-3-карбінолу, завдяки ретельно підібраним дієвим фітоінгредієнтам, створює умови для більш вираженого регресу клінічної симптоматики захворювання і головне – для усунення його найбільш неприємного і травмуючого пацієнок симптому – масталгії.

Фітотерапевтична корекція при ДЗГЗ має перспективу розвитку через свій прогнозовано високий профіль безпеки та помірну регульовальну дію на мета-

болізм гормонів. У цьому контексті зміцнення зв'язку між пацієнткою і лікарем за допомогою відкритої комунікації надасть можливість медичним працівникам спонукати жінок зрозуміти природу їхнього захворювання, регулярно проводити самообстеження грудей і вчасно повідомляти про зміни, а також розглянути можливість консервативного підходу до лікування з використанням натуральних фітопрепаратів.

## ВИСНОВКИ

1. Інноваційний фітокомплекс Масторел порівняно з монопрепаратом індол-3-карбінолу продемонстрував більш високу ефективність у створенні умов для усунення клінічних проявів ДЗГЗ: дискомфорту, набряку, болю у спокої та під час пальпації.

2. Масторел має значний проапоптозичний та антипроліферативний потенціал, що підтверджується аналізом експресії маркерів p53 та Ki67.

3. Препарат Масторел реалізує виражену протизапальну дію шляхом зниження рівня прозапального цитокіну ІЛ-6.

4. Масторел порівняно з монопрепаратом індол-3-карбінолу продемонстрував більш виражену тенденцію до підвищення індексу якості життя пацієнок.

5. Інноваційний фітокомплекс Масторел може бути рекомендований як препарат для фітотерапевтичної корекції з метою сприяння зниженню інтенсивності та усуненню масталгії та інших симптомів ДЗГЗ.

**Перспективи подальших досліджень.** У перспективі інтерес представляють дослідження, присвячені циклічній масталгії у пацієнок молодого віку.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про авторів

**Литвиненко Олександр Олександрович** – д-р мед. наук, проф., хірург-онколог, Заслужений діяч науки і техніки України, керівник, відділ радіоіндукованих онкологічних захворювань, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 450-82-00. *E-mail:* litvinenko\_sun@ukr.net  
ORCID: 0000-0001-8849-3599

**Бугайцов Сергій Георгійович** – д-р мед. наук, проф., хірург-онколог, мамолог, провід. наук. співроб., відділ радіоіндукованих онкологічних захворювань, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 718-42-87. *E-mail:* s0675595855@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-0599-4025

## Information about the authors

**Lytvynenko Oleksandr O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Surgeon-Oncologist, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Radio-Induced Oncological Diseases, State Institution «National Scientific Center of Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 450-82-00. *E-mail:* litvinenko\_sun@ukr.net  
ORCID: 0000-0001-8849-3599

**Buhaitsov Serhii G.** – MD, PhD, DSc, Professor, Surgeon-Oncologist, Mammologist, Leading Researcher, Department of Radio-Induced Oncological Diseases, State Institution «National Research Center of Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (067) 718-42-87. *E-mail:* s0675595855@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-0599-4025

## ПОСИЛАННЯ

- Kravchenko O. Peculiarities of the pathogenesis and treatment of dys-hormonal dysplasia of the mammary glands in women of early reproductive age. *Women Reprod Health.* 2021;(1):80-3. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229721.
- Podolsky V. Modern approaches to the treatment of mastopathy and correction of hyperestrogenic conditions in women of childbearing age. *Women Reprod Health.* 2021;(3):65-70. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234247.
- Wang L, Zhao W, Zhou J, Ge R. Case report: Fibroadenomas associated with atypical ductal hyperplasia and infiltrating epitheliosis mimicking invasive carcinoma. *Front Oncol.* 2024;14:1354152. doi: 10.3389/fonc.2024.1354152.
- Ramala SR Jr, Chandak S, Chan-

# МАСТОРЕЛ®



HEALTH ELEMENT  
ЕЛЕМЕНТ ТВОГО ЖИТТЯ



дієва комбінація  
активних сполук  
для підсилення лікування  
гіперпроліферативних  
захворювань та профілактики  
онкопроцесів молочної залози  
і репродуктивних органів

## НОРМАЛІЗУЄ

метаболізм естрогенів, підвищує співвідношення «хорошого» метаболіту естрогену (2-ОН-Е) до «поганого» (16-ОН-Е)

## БЛОКУЄ

дію факторів росту і прозапальних цитокінів, що стимулюють проліферацію клітин

## ПРИГНІЧУЄ

неоангіогенез (патологічний ріст пухлинних судин)

## ЗАПОБИГАЄ

малігнізації (детоксикація канцерогенів, реактивує гени-супресори пухлин)

## ІНДУКУЄ

апоптоз трансформованих (пухлинних) клітин

### Склад 1 капсули, вагою нетто 345,40 мг (mg):

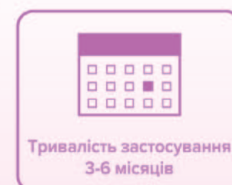
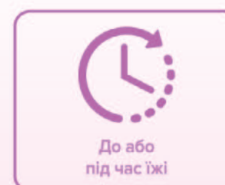
3,3'-диіндолілметан	200,0 мг (mg)
екстракт прутняка	100,0 мг (mg)
галлат епігаллокатехіну	45,0 мг (mg)
екстракт броколі стандартизований за вмістом сульфорафану не більше 20 %	0,4 мг (mg)

Без ГМО

### Показання до використання

Рекомендується як додаткове джерело 3,3'-диіндолілметану (димерна форма індол-3-карбінолу), епігаллокатехін галлату, сульфорафану, а також комплексу біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутняка звичайного з метою нормалізації функціонального стану молочних залоз у жінок при фіброзно-кістозній мастопатії, циклічній масталгії, передменструальному синдромі, а також з метою попередження розвитку гіперп-

### Рекомендації щодо застосування



ластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах, що потребують зниження рівня пролактину, нормалізації метаболізму естрогенів.

### Застереження щодо застосування

Індивідуальна чутливість до компонентів продукту.

**Застереження:** вагітним, жінкам що годують немовля та дітям застосовувати тільки за рекомендаціями та під наглядом лікаря.

Не є лікарським засобом. Без ГМО. Дієтична добавка згідно ТУ У 10.8-384-05950-007:2017

Більше інформації в інструкції для застосування Mastorel. Інформація для спеціалістів МОЗ: лікарів, фармацевтів

Виробник: ТОВ «ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ЕЛЕМЕНТ ЗДОРОВ'Я», Україна, 03062, м. Київ, вул. Естонська, буд. 120

На замовлення: Ледьбйорд Біотех с.р.о. Прага, Чеська республіка / Ladybird Biotech s.r.o. Prague, Czech republic

Детальна  
інформація  
на сайті виробника



- dak MS, Annareddy S. A Comprehensive Review of Breast Fibroadenoma: Correlating Clinical and Pathological Findings. *Cureus*. 2023;15(12):e49948. doi: 10.7759/cureus.49948.
5. Kudva YC, Reynolds C, O'Brien T, Powell C, Oberg AL, Crotty TB. «Diabetic mastopathy,» or sclerosing lymphocytic lobulitis, is strongly associated with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(1):121-6. doi: 10.2337/diacare.25.1.121.
6. Guzik P, Geça T, Topolewski P, Harpula M, Pirowski W, Koziellek K, et al. Diabetic Mastopathy. Review of Diagnostic Methods and Therapeutic Options. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):448. doi: 10.3390/ijerph19010448.
7. JieLan K, Sekine C, Kurozumi S, Matsuoka R, Komuta M, Shiomi T, et al. Fibrocystic breast disease with pleomorphic calcifications and segmental distribution: A case report. *Radiol Case Rep*. 2023;18(11):3828-30. doi: 10.1016/j.radcr.2023.08.010.
8. Pandit P, Murkey SP, Agarwal A, Jaiswal A, Agrawal S. Understanding Fibroadenoma of the Breast: A Comprehensive Review of Pre-operative and Post-operative Clinicopathological Correlations. *Cureus*. 2023;15(12):e51329. doi: 10.7759/cureus.51329.
9. Goehring C, Morabia A. Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. *Epidemiol Rev*. 1997;19(2):310-27. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a017960.
10. Chen HY, Chung JY, Lin SC. Risk analysis of breast cancer and breast fibrocystic change in female primary Sjögren's syndrome patients. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(51):e36769. doi: 10.1097/MD.00000000000036769.
11. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg*. 2014;76(3):217-22. doi: 10.1007/s12262-013-0813-8.
12. Cohen MA, Newell MS. Radial scars of the breast encountered at core biopsy: review of histologic, imaging, and management considerations. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209:1168-77.
13. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985;312(3):146-51. doi: 10.1056/NEJM198501173120303.
14. Groen JW, Grosfeld S, Wilschut JA, Bramer WM, Ernst MF, Mullender MM. Cyclic and non-cyclic breast-pain: A systematic review on pain reduction, side effects, and quality of life for various treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:74-93. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.10.018.
15. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast*. 2007;16(5):503-12. doi: 10.1016/j.breast.2007.03.003.
16. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(3):569-75. doi: 10.1007/s10549-014-3254-6.
17. Farshid G, Buckley E. Meta-analysis of upgrade rates in 3163 radial scars excised after needle core biopsy diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(1):165-77. doi: 10.1007/s10549-018-5040-3.
18. Calhoun BC, Collins LC. Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. *Histopathol*. 2016;68(1):138-51. doi: 10.1111/his.12852.
19. Sharma AA, Kumar A, Pasi DK, Dhamija P, Garry GK, Saini A, et al. Mastalgia – The Burden Beneath. *Eur J Breast Health*. 2023;20(1):15-8. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-3-10.
20. Mirzaee F, Fakari FR, Babakhanian M, Roozbeh N, Ghazanfarpour M. The Effectiveness of Herbal Medicines on Cyclic Mastalgia: A Systematic Review on Meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(10):972-85. doi: 10.1055/s-0042-1755456.
21. Kenda M, Glavač NK, Nagy M, Sollner DM, On Behalf Of The Oeconom. Herbal Products Used in Menopause and for Gynecological Disorders. *Molecules*. 2021;26(24):7421. doi: 10.3390/molecules26247421.
22. Niazi A, Rahimi VB, Hatami H, Shirazinia R, Esmailzadeh-Dizaji R, Askari N, et al. Effective Medicinal Plants in the Treatment of the Cyclic Mastalgia (Breast Pain): A Review. *J Pharmacopuncture*. 2019;22(3):131-9. doi: 10.3831/KPI.2019.22.017.
23. Howell A, Howell SJ. Tamoxifen evolution. *Br J Cancer*. 2023;128(3):421-5. doi: 10.1038/s41416-023-02158-5.
24. de Ligt KM, Aaronson NK, Liegl G, Nolte S; EORTC Quality of Life Group. Updated normative data for the EORTC QLQ-C30 in the general Dutch population by age and sex: a cross-sectional panel research study. *Qual Life Res*. 2023;32(9):2477-87. doi: 10.1007/s11136-023-03404-2.
25. Zhu L, Zeng X, Jiang S, Ruan S, Ma H, Li Y, et al. Prevalence of breast fibroadenoma in healthy physical examination population in Guangdong province of China: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2022;12(6):e057080. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057080.
26. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(3):e36905. doi: 10.1097/MD.00000000000036905.
27. Peng Y, Xie F, Zhao Y, Wang S; Chinese Society of Breast Surgery. Clinical practice guideline for breast fibroadenoma: Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS) practice guideline 2021. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(9):1014-6. doi: 10.1097/CM9.0000000000001462.
28. Thapa S, Phulware RH, Kumar A, Kishore S. Cytomorphological Features of Complex Fibroadenoma Breast. *J Cytol*. 2023;40(4):220-2. doi: 10.4103/joc.joc.58.23.
29. Chen Z, Zhang Y, Li W, Gao C, Huang F, Cheng L, et al. Single cell profiling of female breast fibroadenoma reveals distinct epithelial cell compositions and therapeutic targets. *Nat Commun*. 2023;14(1):3469. doi: 10.1038/s41467-023-39059-3.
30. Nassar A, Visscher DW, Degnim AC, Frank RD, Vierkant RA, Frost M, et al. Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153(2):397-405. doi: 10.1007/s10549-015-3535-8.
31. Pruthi S, Jones KN. Nonsurgical management of fibroadenoma and virginial breast hypertrophy. *Semin Plast Surg*. 2013;27(1):62-6. doi: 10.1055/s-0033-1343997.
32. Brahmachari S, Bhagat V, Patil P, Vasuniya V. Evaluating the Effect of Ormeloxifene on Multiple Fibroadenomas and Mastalgia. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021;13(2):1386-9. doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_222\_21.
33. Dhande AN, Sinai Khandeparkar SG, Joshi AR, Kulkarni MM, Pandya N, Mohanapure N, et al. Stromal expression of CD10 in breast carcinoma and its correlation with clinicopathological parameters. *South Asian J Cancer*. 2019;8(1):18-21. doi: 10.4103/sajc.sajc\_56\_18.
34. Myers DJ, Walls AL. Atypical Breast Hyperplasia [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470258/>.
35. Reyes-Hernández OD, Figueroa-González G, Quintas-Granados LI, Gutiérrez-Ruiz SC, Hernández-Parra H, Romero-Montero A, et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):180. doi: 10.1186/s12935-023-03031-4.
36. Tucci P, Brown I, Bewick GS, Per-twee RG, Marini P. The Plant Derived 3-3'-Diindolylmethane (DIM) Behaves as CB2 Receptor Agonist in Prostate Cancer Cellular Models. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3620. doi: 10.3390/ijms24043620.
37. Baruch Y, Golberg K, Sun Q, Yew-Hoong Gin K, Marks RS, Kushmaro A. 3,3'-Diindolylmethane (DIM): A Potential Therapeutic Agent against Carcinogenic *Streptococcus mutans* Biofilm. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(6):1017. doi: 10.3390/antibiotics12061017.
38. Höller M, Steindl H, Abramov-Sommermariva D, Kleemann J, Loleit A, Abels C, Stute et al. Use of Vitex agnus-castus in patients with menstrual cycle disorders: a single-center retrospective longitudinal cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309(5):2089-98. doi: 10.1007/s00404-023-07363-4.
39. Puglia LT, Lowry J, Tamagno G. Vitex agnus castus effects on hyperprolactinaemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1269781. doi: 10.3389/fendo.2023.1269781.
40. Mokra D, Joskova M, Mokry J. Therapeutic Effects of Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in Relation to Molecular Pathways Controlling Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):340. doi: 10.3390/ijms24010340.
41. Taliib WH, Awajan D, Alqudah A, Al-sawwaf R, Althunibat R, Abu AlRoos M, et al. Targeting Cancer Hallmarks with Epigallocatechin Gallate (EGCG): Mechanistic Basis and Therapeutic Targets. *Molecules*. 2024;29(6):1373. doi: 10.3390/molecules29061373.
42. Baralić K, Živanović J, Marić Đ, Božić D, Grahovac L, Antonijević Miljaković E, Čurčić M, et al. Sulforaphane-A Compound with Potential Health Benefits for Disease Prevention and Treatment: Insights from Pharmacological and Toxicological Experimental Studies. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(2):147. doi: 10.3390/antiox13020147.
43. Zhang F, Wan X, Zhan J, Shen M, Li R. Sulforaphane inhibits the growth of prostate cancer by regulating the microRNA-3919/DJ-1 axis. *Front Oncol*. 2024;14:1361152. doi: 10.3389/fonc.2024.1361152.

Стаття надійшла до редакції 14.05.2024. – Дата першого рішення 21.05.2024. – Стаття подана до друку 19.06.2024