

Серии научно-практических рецензируемых журналов

Медицинский алфавит

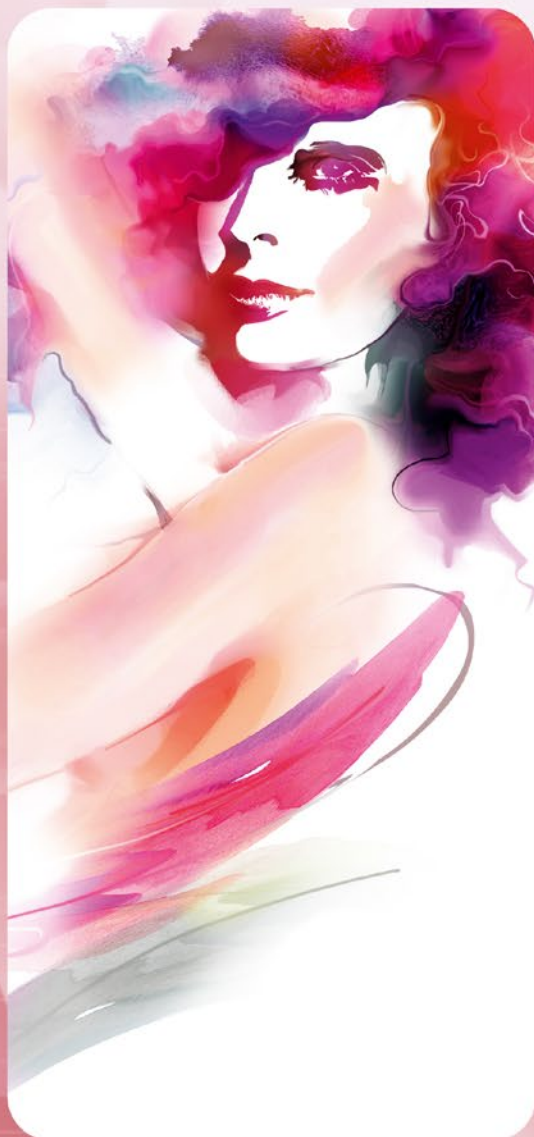
№ 24 / 2022

Современная ГИНЕКОЛОГИЯ (2)



Modern
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

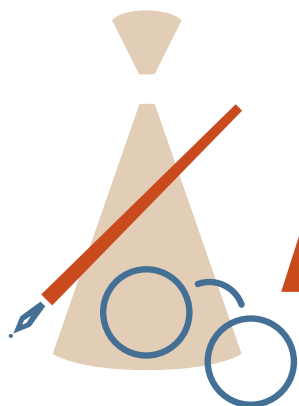


- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

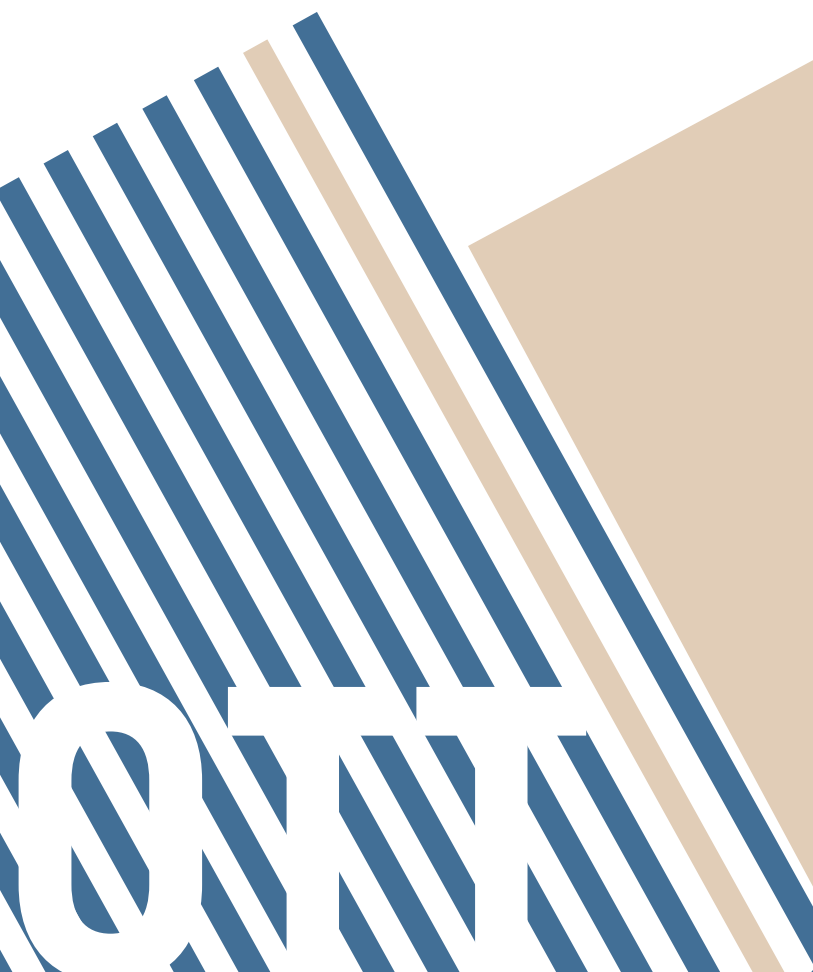
ОЧНО



IV Общероссийская
научно-практическая конференция
для акушеров-гинекологов

10–11 ноября 2022 года, Санкт-Петербург

Оттовские чтения



РУДН



МАРС

StatusPraesens
profmedia



spnavigator

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфавит»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720 Б

Главный редактор журнала

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта

«Современная гинекология»
Ирина Владимировна Климова
klimova.medalfavit@mail.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 40 номеров в год.

Подписано в печать 15.09.2022.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 8 Роль железа во время беременности и кормления грудью
С. В. Орлова, Е. А. Никитина, Н. В. Балашова
- 16 Опыт применения ангиопротекторов в терапии
синдрома задержки роста плода
О. И. Клычева, А. Б. Хурсева
- 20 Предменструальный синдром и предменструальные расстройства:
принципы диагностики и коррекции
Д. И. Бурчаков
- 27 Комбинированная гормональная контрацепция: причины отказа
и применение у женщин групп высокого риска
Е. Н. Кравченко
- 31 Растительные средства как способ лечения доброкачественной
патологии и профилактики злокачественных новообразований
молочной железы
И. В. Кузнецова
- 38 Глюкозинолаты как потенциальные факторы защиты репродуктивной
системы женщины (обзор)
*С. В. Орлова, Е. А. Никитина, Н. В. Балашова,
А. Н. Водолазкая, Е. В. Прокопенко*
- 44 Генетические маркеры синдрома поликистозных яичников:
роль в патогенезе и фенотипических проявлениях заболевания
А. Б. Хурсева, К. С. Святченко
- 48 Современное состояние проблемы хронических воспалительных
заболеваний придатков матки: диагностика и лечение
И. А. Аржаева, И. А. Салов, Д. А. Тяпкина, А. А. Бородай
- 54 Возможности агрессивной онкохирургии в лечении ПА – ПИВ стадий
рака шейки матки
*Г. А. Хакимов, М. Н. Таиметов, Г. Г. Хакимова, Х. У. Мусурмонов,
Ш. Г. Хакимова*
- 60 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень
научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Выс-
шей аттестационной комиссией Минобрнауки России для
опубликования основных научных результатов диссертаций
на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук
по специальностям:

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки),
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицин-
ские науки),
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские
науки),
- 14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки),
- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),

- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицин-
ские науки),
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотера-
пия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в между-
народном научном сообществе и расширением его ин-
дексирования в наукометрических базах данных Scopus,
Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять
ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Тапильская Н. И., Мель-
ников К. Н., Кузнецова И. А., Глушаков Р. И. Плацентар-
ная недостаточность и синдром задержки роста пло-
да: этиология, профилактика, лечение. Медицинский
алфавит. 2020; (4): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'Modern Gynecology'

Project Manager

Irina Klimova
klimova.medalfavit@mail.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office. All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher. The Editorial Office is not responsible for the content of ads. Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data. The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article. Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article. Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 40 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 15 September 2022.
© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 8 The role of iron during pregnancy and lactation
S. V. Orlova, E. A. Nikitina, N. V. Balashova
- 16 Experience of use of angioprotectors in the therapy of fetal growth retardation syndrome
O. I. Klycheva, A. B. Khuraseva
- 20 Premenstrual syndrome and premenstrual disorders: principles of diagnosis and correction
D. I. Burchakov
- 27 Combined hormonal contraception: reasons for refusal and use in high-risk women
E. N. Kravchenko
- 31 Herbal remedies as a way to treat benign pathology of the mammary gland
I. V. Kuznetsova
- 38 Glucosinolates as potential protection factors for the female reproductive system (review)
S. V. Orlova, E. A. Nikitina, N. V. Balashova, A. N. Vodolazkaya, E. V. Prokopenko
- 44 Genetic markers of polycystic ovary syndrome: role in the pathogenesis and phenotypic manifestations of the disease
A. B. Khuraseva, K. S. Svyatchenko
- 48 The current state of the problem of inflammatory diseases of the uterine appendages: diagnosis and treatment
I. A. Arzhaeva, I. A. Salov, D. A. Tyapkina, A. A. Boroday
- 54 Possibilities of aggressive oncosurgery in the treatment of IIA – IIIB stages of cervical cancer
G. A. Khakimov, M. N. Tashmetov, G. G. Khakimova, Kh. U. Musurmonov, Sh. G. Khakimova
- 60 Subscription

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.06 Psychiatry (Medical sciences),
- 14.03.09 Clinical Immunology, Allergology (Medical sciences)
- 01.14.13 Radiation Diagnostics, Radiation Therapy (Medical sciences),
- 14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences),
- 3.1.4 Obstetrics and Gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, Radiation Therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal Medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),

- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical Laboratory Diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and Maxillofacial Surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and Narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious Diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation Diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and Dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, Exercise Therapy, Balneology and Physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Tapilskaya N. I., Mel'nikov K. N., Kuznetsova I. A., Glushakov R. I. Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment. *Medical alphabet*. 2020; (4): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., Медицинская корпорация «РАНА» (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Современная гинекология»

Главный редактор серии «Современная гинекология»

Кузнецова Ирина Всеволодовна (Москва), д.м.н., проф., Медицинская корпорация «РАНА», президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов, терапевтов (МАГЭТ)

Балан Вера Ефимовна (Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, рук. научно-поликлинического отделения ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Буянова Светлана Николаевна (Москва), д.м.н., проф., врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», зав. гинекологическим отделением ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Громова Ольга Алексеевна (Москва), д.м.н., проф., клинический фармаколог, науч. рук. института фармакоинформатики при ФИЦ «Информатика и управление» РАН, проф. кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ИВГМА», зам. директора по научной работе РСЦ Института микроразделов ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Дикке Галина Борисовна (Санкт-Петербург), д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»

Зайдиева Яна Зайдиевна (Москва), д.м.н., проф., рук. отдела гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Каткова Надежда Юрьевна (г. Нижний Новгород), д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Попов Александр Анатольевич (Москва), д.м.н., проф., зав. отделением эндоскопической хирургии ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Пустотина Ольга Анатольевна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»

Роговская Светлана Ивановна (Москва), д.м.н., проф., врач высшей квалификационной категории, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

Тапильская Наталья Игоревна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., в.н.с. отдела репродуктологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ» Минздрава России

Тихомиров Александр Леонидович (Москва), д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Ткаченко Людмила Владимировна (Волгоград), д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «ВолГМУ»

Хурсева Анна Борисовна (г. Курск), д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ИНО ФГБОУ ВО «Курский ГМУ»

Чернуха Галина Евгеньевна (Москва), д.м.н., проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова»

Шукина Наталья Алексеевна (Москва), д.м.н., проф., г.н.с. гинекологического отделения ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., vice president of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., Medical Corporation 'RHANA' (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci (habil.), prof., RAS corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RAS acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci (habil.), prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Modern Gynecology' series

Editor-in-Chief of 'Modern Gynecology' series

Kuznetsova I.V., DM Sci (habil.), prof., Medical Corporation 'RHANA', president of International Association of Gynecologists, Endocrinologists, Therapists, Moscow, Russia

Balan V.E., DM Sci (habil.), prof., vice-president of the Russian Menopause Association, head of scientific and Polyclinic Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Buyanova S.N., DM Sci (habil.), prof., MD of highest qualification category in the specialty 'Obstetrics and Gynecology', head of Gynecological Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Gromova O.A., DM Sci (habil.), prof., clinical pharmacologist, scientific head of Institute of Pharmacoinformatics at the Federal Research Center 'Informatics and Control' of RAS, prof. at Dept of Pharmacology of Ivanovo State Medical Academy, deputy director for research of UNESCO Institute of Micronutrients at Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Dicke G.B., DM Sci (habil.), associate prof., prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine of Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia

Zaydieva Ya.Z., DM Sci (habil.), prof., head of Gynecological Endocrinology Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Katkova N. Yu., DM Sci (habil.), associate prof., head of Obstetrics and Gynecology Dept of Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Popov A.A., DM Sci (habil.), prof., head of Endoscopic Surgery Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Pustolina O.A., DM Sci (habil.), prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine of Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia

Rogovskaya S.I., DM Sci (habil.), prof., MD of highest qualification category, prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Tapilskaya N.I., DM Sci (habil.), prof., freelance researcher of Reproductology Dept of Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology n.a. D.O. Ott, prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Tikhomirov A.L., DM Sci (habil.), prof., prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Tkachenko L.V., DM Sci (habil.), prof., head of Obstetrics and Gynecology Dept at Faculty of Advanced Training for Doctors of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Khuraseva A.B., DM Sci (habil.), prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Chernukha G.E., DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Gynecological Endocrinology of National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Shchukina N.A., DM Sci (habil.), prof., chief researcher at Gynecological Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Роль железа во время беременности и кормления грудью

С. В. Орлова, Е. А. Никитина, Н. В. Балашова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Питание является одним из важных условий благополучных течения и исхода беременности, полноценной лактации, поддержания здоровья матери, плода и новорожденного. Развитие плода напрямую зависит от нутритивного статуса матери, и если питание неполноценно, то снабжение плода будет ограничено, что может привести к конкуренции между матерью и ребенком за пищевые вещества. Питание, обедненное микронутриентами, в первую очередь железом, может привести к его дефициту у матери и повлиять как на беременность, так и на лактационную функцию. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что несбалансированное питание и дефицит железа у плода могут оказывать негативное влияние на здоровье человека в постнатальном периоде, а также влиять на метаболический статус следующих поколений. Дефицит железа возникает в результате несоответствия между возросшей в период беременности потребностью и поступлением минерала с пищей, что приводит к нарушению работы всех органов и систем, снижает физическую и умственную работоспособность. В случае выявления латентного дефицита железа необходимо сбалансировать рацион питания и в качестве нутритивной коррекции использовать ВМК или препараты с железом. При выявлении железодефицитной анемии необходимо применение лекарственных препаратов железа вместе с комплексной диетотерапией, учитывающей влияние отдельных пищевых веществ на усвоение микроэлемента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: железо, женщина, железодефицит, анемия, беременность, кормление грудью, лактация, ВМК, препараты железа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

The role of iron during pregnancy and lactation

S. V. Orlova, E. A. Nikitina, N. V. Balashova

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

SUMMARY

Nutrition is one of the important factors for a successful pregnancy and its outcome, sufficient lactation, maintaining the health of the mother, fetus and newborn. The development of the fetus is directly dependent on the nutritional status of the mother, and if the nutrition is inadequate, the supply of the fetus will be limited, which can lead to competition between mother and child for nutrients. A diet depleted of micronutrients, primarily iron, can lead to iron deficiency in the mother and affect lactation function. Evidence suggests that unbalanced nutrition and iron deficiency in the fetus can have a negative impact on human health in the postnatal period, as well as affect the metabolic status of future generations. Iron deficiency occurs as a result of a discrepancy between the need increased during pregnancy and the intake of the mineral from food, which leads to disruption of the work of all organs and systems, and reduces physical and mental performance. If a latent iron deficiency is detected, it is necessary to balance the diet, and use IUDs or iron preparations as a nutritional correction. When iron deficiency anemia is detected, it is necessary to use iron preparations along with complex diet therapy, taking into account the effect of individual nutrients on the absorption of the microelement.

KEY WORDS: iron, woman, iron deficiency, anemia, pregnancy, breastfeeding, lactation, vitamin and mineral complexes, iron preparations.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Материнское питание является фундаментальной детерминантой для развития плода и заболеваний ребенка в раннем возрасте. Нутритивный статус матери в период эмбриогенеза [1], когда закладывается необходимая траектория фетального деления клеток, их пролиферации и дифференцировки, оказывает ключевое влияние на экстенсивное эпигенетическое программирование [2–5]. Недостаточное или избыточное питание в этот период ведет к необратимым и разрушительным изменениям гомеостаза, которые могут иметь как краткосрочные, так и долгосрочные последствия на протяжении дальнейшей жизни.

Питание кормящей матери играет важную роль как в сохранении ее здоровья, так и в формировании качественного состава грудного молока, обладающего уникальным нутритивным, иммунно-регуляторным и информационным потенциалом.

Среди факторов питания, имеющих особое значение для нормального протекания беременности и последующей лактации, важнейшая роль принадлежит регулярному снабжению организма женщины эссенциальными микронутриентами. По мнению экспертов ВОЗ, дефицит железа до настоящего времени – самая распространенная форма микронутриентной недостаточности в мире, наблюдающаяся у 2 миллиардов человек [6, 7]. На сегодняшний день анемия является проблемой мирового масштаба, имеющей серьезные социальные и экономические последствия, т. к. во всем мире анемией страдают 40 % беременных женщин и 42 % детей в возрасте до пяти лет [8–10].

Распространенность железодефицита в мире неоднородна и зависит прежде всего от социальных и экономических причин. Железодефицитная анемия более распространена в развивающихся странах, чем в развитых. В Индии, например, до 88 % беременных и 74 % небере-

менных женщин страдают анемией, в Африке – около 50 % беременных и 40 % небеременных женщин. В Латинской Америке и Карибском бассейне распространенность анемии у беременных и небеременных женщин около 40 и 30 % соответственно [11]. Повсеместно, независимо от уровня социального и экономического благополучия, железодефицитные состояния распространены в первую очередь среди беременных женщин и детей до 5 лет.

Анализ данных литературы последних лет (2017–2020) показал, что точных сведений о распространенности ЖДА в Российской Федерации нет. Тем не менее Россия относится к странам с повышенным риском железодефицитной анемии. Так, по данным Росстата, за 2019 г. анемия зарегистрирована у 1617,7 тыс. человек, а из небольшого количества опубликованных работ можно предположить, что распространенность анемии у беременных в РФ по ряду регионов достигает 30–50 % [12, 13].

Анемия возникает в результате длительного дисбаланса между поступлением железа, его потребностью и повышенным выведением [14]. Результаты широкомасштабных эпидемиологических обследований свидетельствуют о недостаточном потреблении железа значительной частью детского и взрослого населения России [15, 16].

Для человека железо является незаменимым микроэлементом, который принимает участие в регуляции более 180 биохимических реакций. Дефицит железа будет нарушать оксигенацию и энергоснабжение всех клеток и органов организма, замедлять репаративные и регенеративные процессы в тканях, негативно влиять на детоксикационную способность печени, гормональный обмен и метаболизм в целом. Наиболее сильно страдают от дефицита железа часто делящиеся клетки (эпителий кожи и слизистых, иммунные клетки) и клетки, функционирование которых напрямую зависит от постоянного поступления кислорода (нейроны, кардиомиоциты и др.) [17].

Вследствие регулярной кровопотери у менструирующих женщин потребность в железе почти вдвое выше, чем у мужчин (18 против 10 мг). Если мужчины получают

с пищей в среднем 16–18 мг железа в сутки, что полностью покрывает их потребность в этом микроэлементе, то женщины съедают в среднем 12 мг, что на треть меньше их физиологической потребности [18]. Даже в промышленно развитых странах у большинства женщин при наступлении беременности запасы железа в организме оказываются недостаточными. Необходимо учитывать, что у женщин часто выявляется дефицит не только железа, но и других микронутриентов, необходимых для кроветворения. Диета с низким содержанием белка, железа, фолиевой кислоты, витаминов А, С, меди и др. будет способствовать возникновению анемии. Женщины чаще, чем мужчины, соблюдают различные варианты ограничительных диет (низкокалорийные, безглютеновые, вегетарианские/веганские и т.д.), оказывающих негативное влияние на обмен железа и синтез гемоглобина. Содержание железа в рационе питания коррелирует с калорийностью: в среднем в 1000 килокалориях смешанного рациона содержится 6 мг железа [19]. Целенаправленно соблюдаемая или вынужденная низкокалорийная диета приводит к ограничению потребления железа [20]. Среди групп населения с низким социально-экономическим статусом именно алиментарный фактор является причиной наибольшей распространенности дефицита железа [11].

До 90 % железа, поступающего с пищей, человек получает из растительных продуктов: круп, бобовых, листовых овощей и фруктов. Ограничение потребления глютенсодержащих зерновых (пшеница, рожь, ячмень, овес) и продуктов их переработки (хлеб и другие мучные изделия) будет приводить к уменьшению потребления железа. В отсутствие истинной целиакии длительное соблюдение безглютеновой диеты нецелесообразно, поскольку будет увеличивать риск развития дефицита железа и других микронутриентов [21].

Мясо, рыба и птица вносят меньший вклад в общее потребление железа, но в них железо содержится в легкоусвояемой гемовой форме. Исключение мяса из рациона питания или замена его на молочные продукты и яйца (оволактовегетарианство) также увеличивают риск развития дефицита железа [20, 22, 23].

Таблица 1
Физиологическая потребность в железе у беременных и кормящих женщин (мг)

Женщины	Суточная потребность в железе (мг)
Женщины репродуктивного возраста	18
Беременные, I триместр	18
Беременные, II–III триместры	33
Кормящие	18

Необходимо отметить, что переедание, приводящее к ожирению, также оказывает негативное влияние на обмен железа и других микронутриентов. Исследования показали отрицательную корреляцию между ожирением и уровнем железа [24, 25]. Причины микронутриентной недостаточности во время беременности и причины ожирения по большей части являются сходными, а именно: бедный рацион питания и сниженное потребление и/или абсорбция микронутриентов в сочетании с повышенной потребностью в них, а также секвестрация жирорастворимых витаминов избыточной жировой тканью. Целый ряд исследований показал, что чем выше ИМТ, тем серьезнее может быть риск множественного дефицита микронутриентов, включая железо, фолаты, йод, цинк и витамины А, β-каротин, В12, С и D [26–28].

Фармакокинетика и фармакодинамика железа, даже при условии достаточного потребления с пищей, изменяются в зависимости от ряда условий. Антиалиментарные факторы, такие как фитаты, содержащиеся в крупах и бобовых, фенольные соединения чая или кофе, а также воспалительный процесс, приводят к снижению усвоения железа.

Беременность

Во время беременности происходит увеличение объема циркулирующей крови на 30–50% за счет увеличения объема плазмы крови на 35–47% и объема циркулирующих эритроцитов на 11–30%. Поскольку процентное увеличение объема плазмы превышает увеличение объема эритроцитов, возникает физиологическая анемия беременных. Она характеризуется снижением концентрации гемоглобина и гематокритного числа до 30% [29]. При этом цветовой показатель сохраняется в пределах 1,0–0,85 и отсутствуют изменения эритроцитов, обусловленные железодефицит-

ным состоянием (анизоцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз, гипохромия) [15, 30]. Во время беременности потребность в железе существенно возрастает. Во время беременности ежедневные затраты железа в организме матери резко увеличиваются с 1,2 мг в первом триместре до 5,6 мг в третьем. Железо расходуется на усиленный эритропоэз (до 700 мг железа), рост и развитие плода (до 500 мг железа) и формирование маточно-плацентарного комплекса (до 150 мг железа). С учетом индивидуальных ежедневных потерь всего для нормально протекающей беременности требуется дополнительно 1000–1500 мг железа [31]: 250 мг железа на базовые потери беременной, 315–450 мг – на развитие плода и плаценты, 500–700 мг – на усиление эритропоэза и 150–250 мг – кровопотеря во время родов и с плацентой [18]. Физиологическая потребность в железе, начиная со второго триместра, составляет 33 мг в сутки [32].

В I триместре источником железа для беременной является преимущественно депо: тканевой пул, гемоглобин, ферритин, гемосидерин и костный мозг. Всасывание железа в кишечнике в этот период меняется мало, обеспечивая преимущественно ежедневные потребности женщины. Но уже в начале II триместра депо железа постепенно истощается. Дальнейшее обеспечение все возрастающих потребностей в железе покрывается за счет усиления всасывания микроэлемента в кишечнике. Если усвоение железа из пищи в I триместре не отличается от усвоения до беременности, зависит от состава пищи, состояния ЖКТ и ряда других факторов и в среднем составляет 18% из смешанной пищи, то во II и III триместрах усвоение железа возрастает до 25%, а по данным некоторых авторов – до 66% [33–35].

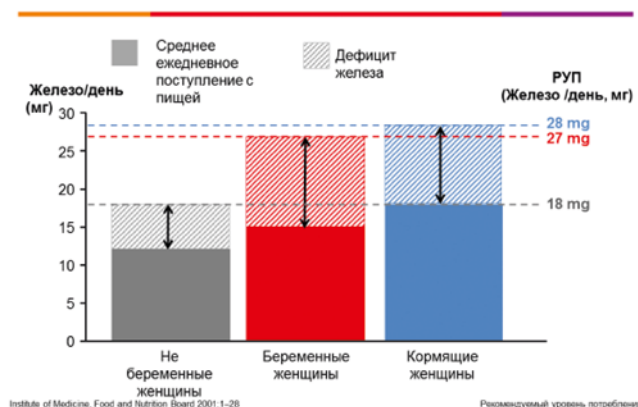
Дефицит железа оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье женщины. Имеются многочисленные данные о повышении частоты заболеваний репродуктивной системы и осложнений у беременных с дефицитом железа.

При возникновении дефицита железа у женщины создается риск неблагоприятного исхода беременности как для матери (повышается риск кровотечений, сепсиса, материнской смертности), так и для плода (увеличение риска перинатальной смертности и низкой массы тела при рождении).

Развитие железодефицитной анемии способствует увеличению частоты угрозы прерывания беременности (развитие анемии в I и II триместрах беременности ассоциируется с двукратным увеличением риска преждевременных родов), плацентарной недостаточности, преждевременных родов, слабости родовой деятельности, частоты и объема патологической кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде, инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц [36]. У 60% родильниц с концентрацией гемоглобина ниже 85 г/л наблюдается послеродовое кровотечение [37], а снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л ассоциировано с двукратным возрастанием материнской смертности [38].

Дефицит железа повышает риск развития психоэмоциональных нарушений у женщины во время и после беременности. Отмечается статистически значимая разница в показателях тревоги, депрессии и качества сна [39, 40]. Надо отметить, что железодефицит во время беременности и без анемии ассоциирован с развитием

Высокая потребность в железе во время беременности и после не может быть обеспечена только питанием



повышенной усталости, снижением качества жизни беременной и потенциально способен вызывать послеродовую депрессию у матери [37].

Поступление железа плоду происходит активным путем, против градиента концентрации. Это значит, что сам плод малочувствителен к анемическому состоянию матери, так как его рост, вес и гематологические показатели не отклоняются от нормы. При концентрации гемоглобина выше 60 г/л нет убедительных свидетельств, подтверждающих задержку роста плода [41]. Железодефицит во время беременности не позволяет создать запасы железа в организме плода и повышает вероятность развития железодефицитной анемии у ребенка на первом году жизни.

Рассматривая дефицит железа как медико-социальную проблему, необходимо оценивать потенциальные отдаленные последствия. Анемия приводит к гипоксии плода, что негативно сказывается на физическом и умственном развитии ребенка: дети рождаются недоношенными (до 37-й недели беременности), с низкой массой тела (ниже 500 г); изначально имеют низкий уровень гемоглобина, железа и ферритина в крови; медленнее развиваются и имеют сниженные умственные способности (начинают позже фиксировать взгляд на предмете, садиться и т.д.) [36, 42].

Дефицит железа, особенно в критические периоды эмбриогенеза, приводит к нарушению фетального программирования и развития мозга плода [43], что оказывает негативное влияние на формирование нервной системы. Железо принимает участие в формировании серого вещества головного мозга и миелинизации нервных волокон, синаптогенезе, синтезе нейромедиаторов (например, дофамина, серотонина и норадреналина) и образовании нейротрофина [44, 45]. Чем тяжелее железодефицитное состояние, тем серьезнее ущерб для нервной системы, который может стать необратимым [16]. Нейрональные изменения и проблемы с миелинизацией, развитием лобной

коры и базальных ганглиев [46–49] у новорожденных могут сохраняться во взрослом возрасте [50]. Исследования установили, что дефицит железа во время беременности приводит к изменениям в мозге новорожденного, что вызвано нарушением состава липидов клеточных мембран, которые необходимы для стабильности функционирования клеток мозга [44]. В ситуациях дефицита железа (без анемии) могут происходить повреждения внутриклеточных процессов в лейкоцитах и отдельных областях серого вещества мозга, которые сохраняются во взрослой жизни [51, 52]. Такие нейрональные проблемы возникают, поскольку для развития мозга, как и печени, требуется высокое содержание железа.

Такие повреждения можно объяснить измененным синтезом нейротрофина – фактора роста, зависящего от железа, который отвечает за защиту нейронов, участвующих в процессах обучения и поведенческого развития [53]. Исследование на взрослых животных, рожденных от матерей с дефицитом железа во время беременности, показали снижение памяти, что было связано с увеличением цитохромоксидазы в вентральном гиппокампе [54]. Эта область гиппокампа развивается быстрее в последнем триместре беременности и отвечает за хранение памяти (интеллектуальной и пространственной). Ее рост происходит до двухлетнего возраста, и, следовательно, это критический период для создания депо железа [50].

Дефицит железа во время беременности и низкие концентрации ферритина в пуповинной крови (менее 40–76 мкг/л) были ассоциированы со снижением опознающей памяти у новорожденных, детей в возрасте 2 месяцев и 3,5–4 лет. В работе Т. Tamura и др. (2002) было показано, что снижение концентрации ферритина в пуповинной крови ниже 76 мкг/л приводит к нарушению формирования языковых и моторных навыков, проблемам социализации у детей до 5-летнего возраста [55]. У детей, рожденных от матерей с анемией беременных, отмечено снижение со-

Таблица 2
Влияние железа на беременность и развитие плода, на рост и развитие ребенка

Основные характеристики	Влияние на беременность и развитие плода	Влияние на рост и развитие ребенка
Перенос кислорода [24, 39, 44]	Преждевременные роды или низкий вес при рождении [24, 44, 51]	Задержка речевого развития [24]
Производство эритроцитов [24, 39, 44]	Выкидыши в I триместре [60]	Задержка развития [24]
Транспорт ферментов [24, 39, 44]	Снижение роста и веса плода [39, 51]	Поведенческие расстройства [24]
Поддержание иммунной системы [44, 59, 60]	Нейрональные изменения [39, 53, 40, 61]	Ожирение у детей, нейродегенеративные заболевания [24, 62]
Синаптогенез [49]	Ассоциация отрицательна у беременных с ожирением [61]	
Синтез нейромедиаторов [49, 63]	Окислительный стресс, риск преэклампсии [58]	
Синтез нейротрофина [49, 63]	Частота инсулинорезистентности у беременных [25, 59]	
Миелинизация [49, 63]	Гестационный сахарный диабет [59, 64]	

держания железа в 2 раза ниже нормы в возрасте 9 мес. [56]. Это приводит к ухудшению психомоторного развития и может стать причиной развития депрессии и тревожного расстройства во взрослом возрасте [41].

Другие проблемы, наблюдаемые в ситуациях дефицита железа во время беременности, характеризовались повышением артериального давления у потомства и изменениями в печени [57].

Кормление грудью

В послеродовом периоде потребность женщины в железе заметно снижается. Считается, что лактационная аменорея у здоровых женщин компенсирует потери железа через грудное молоко. Однако необходимо учитывать, что кровопотеря во время родов может привести к потере от 100 до 200 мг железа. Лактирующая женщина теряет с грудным молоком в среднем 1 мг железа в сутки. У некоторых женщин дефицит железа, возникший во время беременности, может усугубиться в период лактации. Возобновляющийся через некоторое время менструальный цикл ведет к росту ежедневной потребности в железе [65].

Большой интерес для медицины имеет изучение содержания железа в грудном молоке кормящих матерей, у которых имеются железодефицитные состояния, что обусловлено большой распространенностью дефицита железа среди кормящих матерей, а также тем, что статус железа грудного молока наряду с общими запасами железа в организме детей является интегральным показателем, определяющим нормальный баланс железа. В этот период поддержание нормального баланса железа в значительной степени зависит от количества железа, поступающего с грудным материнским молоком в желудочно-кишечный тракт ребенка [66, 67].

Организм матери всегда отдает приоритет потребностям ребенка, развивается феномен метаболической автономии, гарантирующий относительно адекватный состав молока даже при низких запасах нутриентов в организме матери. Качественное и количественное влияние рациона питания матери и приема отдельных биологически активных добавок к пище на состав грудного молока изучалось в большом количестве исследований. Были получены разнообразные и порой противоречивые результаты. В недавно опубликованном систематическом обзоре влияния рациона матери на состав грудного молока [68] было обнаружено, что связь

некоторых элементов с питанием матери была сильнее, у других нутриентов менее сильная. Так, концентрация углеводов, белков, жиров, кальция и железа в молоке достаточно стабильна и независима от пищевого статуса матери. Исследования среди здоровых кормящих женщин не смогли продемонстрировать связь между потреблением железа матерью и концентрацией железа в грудном молоке [69, 70]. Большинство исследований показало, что добавление железа в питание матери существенно не меняло концентрацию железа в молоке [71]. Его прием увеличивал общее количество лигандов железа в грудном молоке, измеряемое по общей железосвязывающей способности, и долю лактоферрина в общем секретируемом белке [72]. Уровни лактоферрина в грудном молоке были выше среди женщин, принимавших биодобавки с железом [73]. Наблюдательные исследования показывают снижение уровня железа в грудном молоке анемичных матерей [74], и добавление железа женщинам с низким исходным уровнем железа увеличивало концентрацию железа в молоке [75].

В целом дефицит железа является редким расстройством у грудных детей, так как даже при низком содержании железа его всасывание из человеческого молока в пять раз превышает всасывание из коровьего и облегчается наличием лактозы и витамина С, а также низким содержанием фосфора в материнском молоке [76].

Наблюдательное исследование, проведенное в Финляндии, показало достоверную корреляцию между концентрацией железа в грудном молоке и общим потреблением энергии матерью ($r = 0,48$; $p < 0,01$) [77].

Способы коррекции

Женщина может получать железо из натуральных продуктов, обогащенных продуктов, биологически активных добавок к пище или лекарственных средств.

Здоровое сбалансированное оптимальное питание с включением всех групп пищевых продуктов и высоким содержанием витамина С способствует профилактике дефицита железа и является обязательным фоном при приеме препаратов железа [22]. Однако компенсировать развившийся дефицит железа, и особенно железодефицитную анемию, за счет натуральных продуктов невозможно. Содержание железа в них недостаточно высокое, и кроме того, употребление легкоусвояемых гемовых форм железа ассоциировано с повышением риска развития отдельных заболеваний.

Так, потребление беременными женщинами более 1,5 мг гемового железа в день (около 150 г говядины) способствует повышению риска развития гестационного диабета в 1,5–3,3 раза по сравнению с потреблением 0,5–0,6 мг гемового железа. Прием негемового железа и препаратов железа не оказывал влияния на развитие диабета [78].

Как говорилось выше, отдельные пищевые вещества (фитаты, полифенолы, соя) могут угнетать усвоение негемового железа из еды и препаратов. Напротив, стимулировать усвоение железа будут витамин С и мясо животных, рыбы и птицы. Для оптимального усвоения препараты железа рекомендуют употреблять натощак, запивая их напитком, содержащим витамин С, например половиной стакана апельсинового сока.

Поскольку дефицит железа является самым частым микроэлементозом, во всем мире разрабатываются различные программы по его коррекции. В США, Великобритании, Канаде, Австралии, большей части стран Южной Америки и Азии действуют программы по обогащению одного или нескольких видов муки, используемой для выпечки хлеба [79].

Для таких стран, как Россия, где распространенность анемии у женщин репродуктивного возраста составляет более 20 % и массовые программы обогащения пищевых продуктов железом и фолиевой кислотой не начнут проводиться в течение 1–2 лет, ВОЗ рекомендует всем девушкам и взрослым женщинам репродуктивного возраста принимать препараты железа в постоянном или интермиттирующем режиме [14]. Еженедельная доза должна содержать 60 мг элементарного железа (300 мг Fe сульфата гептагидрата, 180 мг Fe fumarата или 500 мг Fe глюконата).

Рекомендуется прием добавок чередующимися трехмесячными курсами с перерывами по 3 месяца.

При наступлении беременности ВОЗ рекомендует женщинам перейти на ежедневный прием 60 мг железа на протяжении всей беременности и в течение первых трех месяцев после родов [80, 81]. Двухвалентные соли железа обладают более высокой биодоступностью и рекомендуются к использованию большинством международных руководств [37, 44, 82–85].

Вопрос о необходимости принимать препараты железа во время беременности женщинам развитых стран без предшествующего дефицита железа остается открытым. Прием препаратов железа в такой ситуации не приводит к дополнительному положительному эффекту на исходы беременности, состояние плода или матери [22, 41, 78, 86]. Однако в случае выявления железодефицита (прелатентного, латентного или манифестного) дополнительный прием препаратов железа является обязательным.

В Федеральных клинических рекомендациях предложен алгоритм профилактики и лечения беременных и родильниц с железодефицитными состояниями, при этом дозы вводимого железа варьируются от 25 до 200 мг в зависимости от тяжести дефицита железа [87].

Учитывая высокую потребность беременных и кормящих женщин в витаминах и минеральных веществах и тот факт, что их содержание в натуральных продуктах не может полностью ее обеспечить, целесообразно использование специализированных витаминно-минеральных комплексов.

Метаболизм железа и синтез гемоглобина невозможен без ряда других микронутриентов (витамины группы В, аскорбиновая кислота, ретиноиды), из которых синтезируются соответствующие кофакторы ферментов [88]. В качестве кофакторов ферментов не менее важны ионы цинка, меди, марганца и др. Биологические функции железа осуществляются при участии синергичных железу кофакторов: ионы меди, цинка, кальция, марганца, кобальта, а также кофакторов ФАД и ФМН, образующихся из витамина В2, витамина С, ретиноидов, аминокислот, пиридоксина, хинона, НАД (образуется из витамина РР), тетрагидриобиптерина (на основе молибдена), кобаламина и фолатов [89]. Поэтому дефицит любого из этих микронутриентов будет приводить к функциональному дефициту железа [90, 91]. Приведенные факты наглядно показывают важность синергичных микронутриентов для осуществления биологических функций железа. Прием витаминно-минеральных комплексов ассоциирован с лучшими исходами беременности по сравнению с монопрепаратами фолиевой кислоты и железа: в отношении веса новорожденного, уменьшения числа мертворождений, выкидышей и тенденции к снижению неонатальной смертности [92].

Метаанализ 2017 года, объединяющий 17 исследований и 137791 беременную, показал, что в сравнении с монопрепаратами железа и/или фолиевой кислоты витаминно-минеральные комплексы способствовали снижению риска рождения маловесных детей на 12 % (RR 0,88, 95 % ДИ 0,85–0,91), детей с низким для гестационного возраста весом на 8 % (RR 0,92, 95 % ДИ 0,86–0,98). Результаты, последовательно наблюдающиеся в нескольких систематических анализах, служат основой для рекомендации замены железа и фолиевой кислоты на витаминно-минеральные комплексы, содержащие железо и фолиевую кислоту, для беременных женщин в странах с низким и средним уровнем дохода, где полимикроэлементозы распространены среди женщин репродуктивного возраста [93].

Еще один метаанализ от 2019 года включил 20 исследований, куда вошли 141 849 беременных, из них 19 исследований были проведены в странах с низким и средним уровнем дохода. В сравнении с монопрепаратами железа и/или фолиевой кислоты витаминно-минеральные комплексы способствовали снижению риска рождения детей с низким для гестационного возраста весом на 8 % (RR 0,92, 95 % ДИ 0,86–0,97), маловесных детей на 12 % (OR 0,88, 95 % ДИ 0,85–0,91), снижению числа ранних преждевременных родов на 19 % (OR 0,81, 95 % ДИ 0,71–0,93).

В этих метаанализах было предложено сосредоточить усилия на интеграции витаминно-минеральных комплексов в программы питания матерей и дородовой помощи [94].

Прием витаминно-минеральных комплексов может оказывать положительное влияние на состав грудного молока. Сравнительные исследования показали, что дети с адекватной обеспеченностью витаминами получали грудное молоко с более высокой концентрацией витаминов по сравнению с материнским молоком, которым вскармливались младенцы с неадекватной обеспеченностью [95]. Показано, что секреция витаминов А, С, Е, В1 и В2 с молоком и его объем у женщин, принимавших витамины в период беременности и кормления грудью, выше, чем

у женщин, не принимавших ВМК [96]. Было установлено, что качественный состав грудного молока и содержание в нем витаминов и минералов достаточны для покрытия физиологической потребности в них ребенка только в том случае, если женщина принимает ВМК в течение всей беременности и во время кормления грудью [97, 98].

Таким образом, метаанализы свидетельствуют, что дополнительный прием препаратов железа, в первую очередь в составе ВМК, способствует повышению уровня гемоглобина в среднем на 10,2 г/л (95 % ДИ 6,1–14,2) у беременных и на 8,6 г/л (95 % ДИ 3,9–13,4) у небеременных женщин репродуктивного возраста. Благодаря этому можно устранить около 50 % анемий у женщин [14].

Заключение

Железо играет важную роль в жизни женщины, во многом определяя ее самочувствие, физическую и умственную трудоспособность. Особое значение обеспеченность железом приобретает во время беременности, оказывая влияние на течение беременности и родов, материнскую смертность и нутритивное программирование плода. Содержание железа в грудном молоке наряду с общими запасами железа в организме детей является важным составляющим интегральным показателем, влияющим на здоровье и развитие младенцев.

Компенсация дефицита железа с помощью ВМК является наиболее оптимальным способом диетической коррекции, а прием пероральных препаратов двухвалентного железа является основным методом лечения железодефицитной анемии.

Список литературы / References

- Ong TP, Moreno FS, Ross SA. Targeting the epigenome with bioactive food components for cancer prevention. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. 2011;4(5):275–92. doi: 10.1159/000334585
- Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update*. 2010 Jan-Feb;16(1):80–95. doi: 10.1093/humupd/dmp025
- Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Early life nutrition and metabolic programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Nov;1212:78–96. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05798.x
- Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, Bergen AW, Cox SE, Dyer RA, Fulford AJ, Guan Y, Laritsky E, Silver MJ, Swan GE, Zeisel SH, Innis SM, Waterland RA, Prentice AM, Hennig BJ. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat. Commun*. 2014 Apr 29;5:3746. doi: 10.1038/ncomms4746
- Jackson AA, Burdge GC, Lillycrop KA. Diet, nutrition and modulation of genomic expression in fetal origins of adult disease. *World Rev. Nutr. Diet*. 2010;101:56–72. doi: 10.1159/000314511
- Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. WHO. 1998.
- The global prevalence of anaemia in 2011. WHO. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Kumari R, Bharti RK, Singh K, Sinha A, Kumar S, Saran A, Kumar U. Prevalence of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anaemia in Adolescent Girls in a Tertiary Care Hospital. *J. Clin. Diagn. Res*. 2017 Aug;11(8): BC04–BC06. doi: 10.7860/JCDR/2017/26163.10325
- Chaparro C-M, Suchdev P-S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad. Sci*. 2019;1450(1):15–31. DOI: 10.1111/nyas.14092
- World Health Organization. Анемия // Информационные бюллетени. Geneva (Switzerland): WHO; 2019.
- UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/NHD/01.3). – 114 p. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en.
- Логутова Л. С. Анемия у беременных: вопросы этиологии, диагностики и лечения // РМЖ. 2016. № 5. С. 290–293. http://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Anemiya_u_beremennyh_voprosy_etiologii_dagnostiki_lecheniya/#kzz7anfMtwjg.
- Logutova L. S. Anemia in pregnant women: issues of etiology, diagnosis and treatment // *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya* [Russian Medical Journal. Mother and Child]. 2016;5:290–3 (in Russ.).
- Demikhov V. G., Morshchakova E. F., Remyantsev A. G. Pathogenesis and treatment of anemia in pregnancy. Moscow, 2015. 224 p.
- Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Aggett PJ. Iron. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:506–20.

- Murray-Kolbe LE, Beard J. Iron. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:432–8.
- Iron. Micronutrient Information Center of Linus Pauling Institute. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/iron>
- Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc*. Food and Nutrition Board. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- Bianchi VE. Role of nutrition on anemia in elderly. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2016 Feb;11: e1–e11. doi: 10.1016/j.clnesp.2015.09.003
- Nelson M, White J, Rhodes C. Haemoglobin, ferritin, and iron intakes in British children aged 12–14 years: a preliminary investigation. *Br J Nutr*. 1993 Jul;70(1):147–55. doi: 10.1079/bjn19930112
- Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin. Nutr*. 2016 Dec;35(6):1236–1241. doi: 10.1016/j.clnu.2016.05.002
- Kaletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flathkötter M, Hellmers C, Kersting M, Krawinkel M, Przyrembel H, Rasenack R, Schäfer T, Vetter K, Wahn U, Weissenborn A, Wöckel A. German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the 'Healthy Start – Young Family Network'. *Ann Nutr. Metab*. 2013;63(4):311–22. doi: 10.1159/000358398
- Hersberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public. Health Nutr*. 2001 Apr;4(2B):537–45. doi: 10.1079/phn2001139
- Vohr BR, Poggi Davis E, Wanke CA, Krebs NF. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Preconception and Pregnancy in Low-Resource Settings. *Pediatrics*. 2017 Apr;139(Suppl 1): S38–S49. doi: 10.1542/peds.2016-2828F
- Flynn AC, Begum S, White SL, Dalrymple K, Gill C, Alwan NA, Kiehl M, Latunde-Dada G, Bell R, Briley AL, Nelson SM, Oteng-Ntim E, Sandall J, Sanders TA, Whitworth M, Murray DM, Kenny LC, Poston L. SCOPE and UPBEAT Consortia. Relationships between Maternal Obesity and Maternal and Neonatal Iron Status. *Nutrients*. 2018 Jul 30;10(8):1000. doi: 10.3390/nu10081000
- Bodnar LM, Parrott MS. Intervention strategies to improve outcome in obese pregnancies: micronutrients and dietary supplementations. In: Gillman MW, Poston L, editors. *Maternal obesity*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012:199–207.
- Lefebvre P, Lefebvre F, Sultan A, Nacca D, Mura T, Gattler F. Nutrient deficiencies in patients with obesity considering bariatric surgery: a cross-sectional study. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2014 May-Jun;10(3):540–6. doi: 10.1016/j.soard.2013.10.003
- Nicoletti CF, Lima TP, Donadelli SP, Salgado W Jr, Marchini JS, Nonino CB. New look at nutritional care for obese patient candidates for bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013 Jul-Aug;9(4):520–5. doi: 10.1016/j.soard.2011.08.010
- Obstetrics: Textbook / G. M. Savelyeva, V. I. Kulakov, A. A. N. Strizhakov and others; Ed. G. M. Savelyeva. – M.: Medicine, 2000. – 816 p.
- Anemia in pregnancy. A manual for doctors and interns, Edition 2, revised and supplemented. Yaroslavl. M. V. Khitrov, M. B. Okhapkin, I. N. Ilyashenko, 2002.
- Ivanyan A. N., Nikiforovich I. I., Litvinov A. V. A modern view of anemia in pregnant women // *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. 1, 2009, p. 17–20.
- Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021. https://www.rosposhtrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
- Methodical recommendations MR 2.3.1.0253–21 “Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation”, approved by the Head of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation 22.07.2021 (in Russ.). https://www.rosposhtrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
- Hurrell R, Egli J. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am. J. Clin. Nutr*. 2010 May;91(5):1461S–1467S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28674F.
- Galan P, Vergnaud AC, Tzoulaki I, Buyck JF, Blacher J, Czernichow S, Hersberg S. Low total and nonheme iron intakes are associated with a greater risk of hypertension. *J. Nutr*. 2010 Jan;140(1):75–80. doi: 10.3945/jn.109.114082
- Monsen ER. Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. *J. Am. Diet. Assoc*. 1988 Jul;88(7):786–90. PMID: 3290310.
- DeLoughery TG. Iron deficiency anemia. *Med. Clin. North. Am*. 2017 Mar;101(2):319–32. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.004
- Pavord S, Daru J, Prasanna N, Robinson S, Stanworth S, Gilling J; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br. J. Haematol*. 2020 Mar;188(6):819–830. doi: 10.1111/bjh.16221
- Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez-Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015 Oct 19;2015(10): CD009997. doi: 10.1002/14651858.CD009997.pub2
- Murat S, Ali U, Serdar K, Süleyman D, İlknur P, Mehmet S, Bahattin A, Tunahan U. Assessment of subjective sleep quality in iron deficiency anemia. *Afr. Health Sci*. 2015 Jun;15(2):621–7. doi: 10.4314/ahs.v15i2.40
- Azami M, Badfar G, Khalighi Z, Qasemi P, Shohani M, Soleymani A, Abbaszadeh S. The association between anemia and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Caspian. J. Intern. Med*. 2019 Spring;10(2):115–124. doi: 10.22088/cjim.10.2.115
- Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. Current Concepts of Maternal Nutrition. *Obstet. Gynecol. Surv*. 2016 Aug;71(7):413–26. doi: 10.1097/OGX.0000000000000329
- Shevchenko Yu. L., Novik A. A., Melnichenko V. Ya. Anemia: a guide to diagnosis and treatment. – M.: RANS, 2012. – 350 p.
- Mihaila C, Schramm J, Strathmann FG, Lee DL, Geleim RM, Luebke AE, Mayer-Pröschel M. Identifying a window of vulnerability during fetal development in a maternal iron restriction model. *PLoS One*. 2011 Mar 15;6(3): e17483. doi: 10.1371/journal.pone.0017483
- Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2020 Oct;223(4):S16–S24. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.006
- Butte NF, Fox MK, Briefel RR, Siega-Riz AM, Dwyer JT, Deming DM, Reidy KC. Nutrient intakes of US infants, toddlers, and preschoolers meet or exceed dietary reference intakes. *J. Am. Diet. Assoc*. 2010 Dec;110(12 Suppl): S27–37. doi: 10.1016/j.jada.2010.09.004
- Blanc HM, Cogswell ME, Gillespie C, Reyes M. Iron supplement use and iron status among US adults: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005 Nov;82(5):1024–31. doi: 10.1093/ajcn/82.5.1024

47. Black MM, Quigg AM, Hurley KM, Pepper MR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia in the first two years of life: strategies to prevent loss of developmental potential. *Nutr. Rev.* 2011 Nov;69 Suppl 1: S64–70. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00435.x
48. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Mar 14;(3): CD005095. doi: 10.1002/14651858.CD005095.pub2
49. Suchdev PS, Jefferds MED, Ota E, da Silva Lopes K, De-Regil LM. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020 Feb 28;2(2): CD008959. doi: 10.1002/14651858.CD008959.pub3
50. Greminger AR, Lee DL, Shrager P, Mayer-Pröschel M. Gestational iron deficiency differentially alters the structure and function of white and gray matter brain regions of developing rats. *J. Nutr.* 2014 Jul;144(7):1058–66. doi: 10.3945/jn.113.187732
51. Rees WD, Hay SM, Hayes HE, Stevens VJ, Gambling L, McArdle HJ. Iron deficiency during pregnancy and lactation modifies the fatty acid composition of the brain of neonatal rats. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2020 Jun;11(3):264–272. doi: 10.1017/S2040174419000552
52. Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Judge TA. Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole. *Am. J. Ther.* 2012 May;19(3):185–9. doi: 10.1097/MJT.0b013e31819f6d2
53. Yusrwati Y, Defrin D, Karmia HR. Neonatal Growth, Neurotrophine, Zinc, and Ferritin Concentration in Normal and Iron Deficiency Pregnancy: An Observational Analytic Study. *Open Access Maced J. Med. Sci.* 2019 Apr 14;7(7):1114–1118. doi: 10.3889/oamjms.2019.202
54. Harvey L, Boksa P. Additive effects of maternal iron deficiency and prenatal immune activation on adult behaviors in rat offspring. *Brain Behav Immun.* 2014 Aug;40:27–37. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.005
55. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, Nelson KG. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J. Pediatr.* 2002 Feb;140(2):165–70. doi: 10.1067/mpd.2002.120688
56. Gellman PL, Meyers AF, Mehta SD, Brugnara C, Villon I, Wu YA, Bauchner H. Daily multivitamins with iron to prevent anemia in high-risk infants: a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):86–93. doi: 10.1542/peds.114.1.86
57. Cornock R, Gambling L, Langley-Evans SC, McArdle HJ, McMullen S. The effect of feeding a low iron diet prior to and during gestation on fetal and maternal iron homeostasis in two strains of rat. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013 May 1;11:32. doi: 10.1186/1477-7827-11-32
58. McKeating DR, Fisher JJ, Perkins AV. Elemental Metabolomics and Pregnancy Outcomes. *Nutrients.* 2019 Jan 2;11(1):73. doi: 10.3390/nu11010073
59. Brock JH, Mulero V. Cellular and molecular aspects of iron and immune function. *Proc Nutr Soc.* 2000 Nov;59(4):537–40. doi: 10.1017/s002966510000077x
60. WHO. Nutritional Anemias: Tools for Effective Prevention and Control; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2017; Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259425/9789241513067-eng.pdf> (accessed on 29 March 2020).
61. Viteri FE. Iron endowment at birth: maternal iron status and other influences. *Nutr. Rev.* 2011 Nov;69 Suppl 1: S3–16. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00449.x
62. Zhukovskaya, E.; Karelin, A.; Rumyantsev, A. Neurocognitive Dysfunctions in Iron Deficiency Patients. In *Iron Deficiency Anemia*; Rodrigo, L., Ed.; IntechOpen: London, UK, 2019; pp. 83–113.
63. Guo Y, Zhang N, Zhang D, Ren Q, Ganz T, Liu S, Nemeth E. Iron homeostasis in pregnancy and spontaneous abortion. *Am. J. Hematol.* 2019 Feb;94(2):184–188. doi: 10.1002/ajh.25341
64. Parisi F, di Bartolo I, Savasi VM, Cetin I. Micronutrient supplementation in pregnancy: Who, what and how much? *Obstet. Med.* 2019 Mar;12(1):5–13. doi: 10.1177/1753495X18769213
65. Encyclopedia of Iron [CD edition]. Vitar International, 2008.
66. Nagornaya N. V., Dubovaya A. V., Alferov V. V., Meshcheryakova A. V., Kharlap I. V. The value of minerals in the physiology and pathology of the child // *Health of the child.* – 2008. – No. 15. – P. 12–26.
67. Rasulov S. K. Microelementosis in children questions of rational nutrition // *Problems of biology and medicine.* – 2005. – No. 3. – P. 137–139.
68. Orlova S. V., Nikitina E. A., Prokopenko E. V., Vodolazkaya A. N. Influence of vitamin and mineral complexes on the composition of breast milk. *Medical. Alphabet.* 2021;1(11):40–49 (in Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-40-49>
69. Citrakemasari, Vonnay kalsum, Chaidir Masayhuri Majiding, Tenri Andi Ayu Rahman, Yessy Kurniati. Mineral Concentrations in Breast Milk across Infant Birth Weight. *Pak. J. Nutr.* 2020;19: 32–37. DOI: 10.3923/pjn.2020.32.37
70. Davenport C, Yan J, Taesuwan S, Shields K, West AA, Jiang X, Perry CA, Malysheva OV, Stabler SP, Allen RH, Caudill MA. Choline intakes exceeding recommendations during human lactation improve breast milk choline content by increasing PEMT pathway metabolites. *J. Nutr. Biochem.* 2015 Sep;26(9):903–11. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.03.004
71. Buss IH, McGill F, Darlow BA, Winterbourn CS. Vitamin C is reduced in human milk after storage. *Acta Paediatr.* 2001 Jul;90(7):813–5.
72. Hermoso M, Vollhardt C, Bergmann K, Koletzko B. Critical micronutrients in pregnancy, lactation, and infancy: considerations on vitamin D, folic acid, and iron, and priorities for future research. *Ann. Nutr. Metab.* 2011;59(1):5–9. doi: 10.1159/000332062
73. Berenhausen AC, Pinheiro do Prado AC, da Silva RC, Gioielli LA, Block JM. Fatty acid composition in preterm and term breast milk. *Int. J. Food. Sci. Nutr.* 2012 May;63(3):318–25. doi: 10.3109/09637486.2011.627843
74. El-Farash RA, Ismail EA, Nada AS. Cord blood iron profile and breast milk micronutrients in maternal iron deficiency anemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012 Feb;58(2):233–8. doi: 10.1002/pbc.23184
75. Dylewski ML, Picciano MF. Milk selenium content is enhanced by modest selenium supplementation in extended lactation. *J. Trace. Elem. Exp. Med.* 2002;15:191–199. DOI: 10.1002/jtra.10016
76. Bo LG, Lin Q, Ping O, Xian XR. Analysis on dietary survey and influencing factors of wet nurses during puerperal period. *Chinese J. Matern. Child. Health.* 2015;30(18):3029–31.
77. McCauley ME, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015 Oct 27;2015(10): CD008666. doi: 10.1002/14651858.CD008666.pub3
78. Domellöf M, Thorsdottir I, Thorstensen K. Health effects of different dietary iron intakes: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res.* 2013 Jul 12;57. doi: 10.3402/fnr.v57.21667
79. The Food Fortification Initiative. <https://www.ffietwork.org/>
80. Weekly dietary supplements: iron and folic acid for women of reproductive age. Role in promoting optimal maternal and child health. WHO. 2009.
81. Intermittent regimen for menstruating women taking iron and folic acid supplements. WHO guidance. 2012.
82. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2013 Jan 15;87(2):98–104.
83. Weekly iron and folic acid supplementation as an anaemia-prevention strategy in women and adolescent girls: lessons learnt from implementation of programmes among non-pregnant women of reproductive age. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/NMH/NHD/18.8).
84. Guideline: Iron supplementation in postpartum women. Geneva: World Health Organization; 2016.
85. Guideline: Daily iron supplementation in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2016.
86. Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, Blazina I, McDonagh M. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2015 Apr 21;162(8):566–76. doi: 10.7326/M14-2932
87. Federal clinical guidelines. Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency conditions in pregnant women and puerperas. 2013.
88. Gromova O. A., Tarshin I. Yu., Tomilova I. K., Fedotova L. E. Clinical pharmacology of zinc and iron interactions. *Medical business.* 2010; 1:31–41.
89. Winter WE, Bazdylo LA, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. *Lab Med.* 2014 Spring;45(2):92–102. doi: 10.1309/Imf282gimxnmhm
90. Orlova S. V. Chelate complexes MP 2nd add. Edition. Moscow, 2017.
91. Orlova S. V., Nikitina E. A., Prokopenko E. V., Vodolazkaya A. N. Iron deficiency management: diet, dietary supplements or drugs? *Therapy.* 2021;1:162–171. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.1.162-171>
92. Sunawang, Utomo B, Hidayat A, Kusharisupeni, Subarkah. Preventing low birthweight through maternal multiple micronutrient supplementation: a cluster-randomized, controlled trial in Indramayu, West Java. *Food. Nutr. Bull.* 2009 Dec;30(4 Suppl): S488–95. doi: 10.1177/15648265090304S403
93. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Apr 13;4(4): CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019 Mar 14;3: CD004905.
94. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019 Mar 14;3(3): CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub6
95. Allen LH. B vitamins in breast milk: relative importance of maternal status and intake, and effects on infant status and function. *Adv Nutr.* 2012 May 1;3(3):362–9. doi: 10.3945/an.111.001172
96. Kodentsova V. M., Vrzhesinskaya O. A. Science-based approaches to the selection and dosage of vitamin and mineral complexes. *Traditsionnaya meditsina [Traditional medicine].* 2011; Vol. 5: 351–7 (in Russ.).
97. Jasti S, Siega-Riz AM, Cogswell ME, Hartzema AG, Bentley ME. Pill count adherence to prenatal multivitamin/mineral supplement use among low-income women. *J. Nutr.* 2005 May;135(5):1093–101. doi: 10.1093/jn/135.5.1093
98. Kodentsova V. M., Gmoshinskaya O. A. Vitamin profile of breast milk and its optimization. *Doctor.* 1–2015.

Статья поступила / Received 05.08
Получена после рецензирования / Revised 11.08
Принята в печать / Accepted 11.08

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и клинической нутрициологии. E-mail: orlova-sv@rudn.ru.
ORCID: 0000-0002-4689-3591

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru.
ORCID: 0000-0003-3220-0333

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., ассистент доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии. E-mail: balashovaN77@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-0548-3414

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology. E-mail: rudn_nutr@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-4689-3591

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru.
ORCID: 0000-0003-3220-0333

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology. E-mail: balashovaN77@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-0548-3414

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В. Роль железа во время беременности и кормления грудью. *Медицинский алфавит.* 2022; (24): 8–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-8-15>.

For citation: Orlova S. V., Nikitina E. A., Balashova N. V. The role of iron during pregnancy and lactation. *Medical alphabet.* 2022; (24): 8–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-8-15>.

Опыт применения ангиопротекторов в терапии синдрома задержки роста плода

О. И. Клычева, А. Б. Хурасева

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Курск

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ фармакологической коррекции синдрома задержки роста плода с помощью монотерапии диосмином и дипиридамолом и сравнение их эффективности.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное и проспективное обследование 160 беременных с одноплодной беременностью в гестационном возрасте от 28 до 36 недель с подтвержденным диагнозом синдрома задержки роста плода 1-й или 2-й степени асимметричной формы. Был проведен расширенный сбор и анализ анамнеза, общеклиническое и акушерско-гинекологическое обследование, лабораторные и ультразвуковые методы. Новорожденных оценивали по шкале Апгар при рождении и через 5 минут. В раннем неонатальном периоде оценивали врожденные и преходящие патологические синдромы.

Результаты. В группе, где пациентки получали диосмин, не было выявлено ни одного случая плацентомегалии, отсутствовали застойные явления в межворсинчатом пространстве, что улучшило процессы микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе. Выявлено положительное влияние диосмина на внутриутробное состояние плода, которое реализуется в виде повышения его компенсаторных способностей по адаптации к хронической гипоксии в значительно большем проценте случаев по сравнению с дипиридамолом.

Вывод. Полученные данные демонстрируют разницу в фармакокинетике этих препаратов: диосмин одинаково улучшает как материнский, так и фетальный кровоток, что наиболее ценно при синдроме задержки роста плода, в то время как дипиридамолом влияет только на маточный кровоток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром задержки роста плода, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия, диосмин, дипиридамолом, ангиопротектор, ультразвуковое исследование, доплерометрия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы выражают признательность коллегам за помощь.

Experience of use of angioprotectors in the therapy of fetal growth retardation syndrome

O. I. Klycheva, A. B. Khuraseva

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

SUMMARY

Aim. The objective of our work was to analyze the pharmacological correction of fetal growth retardation syndrome by monotherapy with diosmin and dipyridamole, and to compare their effectiveness.

Materials and methods. A retrospective and prospective examination of 160 pregnant women with a single pregnancy at a gestational age of 28 to 36 weeks with a confirmed diagnosis of fetal growth retardation syndrome of 1 or 2 degrees of an asymmetric form was carried out. An extended collection and analysis of anamnesis, general clinical and obstetric-gynecological examination, laboratory and ultrasound methods were carried out. Newborns were assessed on the Apgar score at birth and 5 minutes later. In the early neonatal period, congenital and transient pathological syndromes were evaluated.

Results. In the group where patients received diosmin, not a single case of placentomegaly was detected, there were no congestion in the intervillous space, which improved microcirculation processes in the fetoplacental complex. A positive effect of diosmin on the intrauterine state of the fetus was revealed, which is realized in the form of an increase in its compensatory abilities to adapt to chronic hypoxia in a much larger percentage of cases compared to dipyridamole.

Conclusion. The data obtained demonstrate a difference in the pharmacokinetics of these drugs: diosmin equally improves both maternal and fetal blood flow, which is most valuable for fetal growth retardation syndrome, while dipyridamole affects only the uterine blood flow.

KEY WORDS: fetal growth retardation syndrome, fetoplacental insufficiency, hypoxia, diosmin, dipyridamole, angioprotector, ultrasound, Doppler.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The authors are grateful to their colleagues for their help.

Патологическое внутриутробное состояние плода, представляющее собой снижение темпов роста относительно гестационной нормы, из-за недостаточного поступления питательных веществ и кислорода – синдром задержки роста плода (СЗРП). Частота встречаемости этого синдрома неуклонно прогрессирует и в настоящее время занимает одно из ведущих мест среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. Медленное внутриутробное формирование плода в дальнейшем приводит к отставанию в психическом и соматическом развитии ребенка. Лечение и адаптация таких детей

включает в себя сложные дорогостоящие мероприятия по поддержанию основных параметров их здоровья и социализации [1–3].

Вопрос лечения и профилактики СЗРП остается актуальным, несмотря на то что многие ученые и практики не одно десятилетие активно работают в этой области. Одной из сторон этой проблемы является влияние препаратов, применяемых в терапевтических целях, на формирование плода. Проведенный статистический анализ показал, что 91 % беременных женщин получали определенные препараты в разном гестационном возрасте плода [4–6].

В клинической фармакологии представлена группа препаратов, способных улучшить маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровоток, нормализовать реологические и коагуляционные показатели крови, повысить тонус сосудистых стенок, – ангиопротекторы, которые активно используются в повседневной работе акушерами и гинекологами. Также эти препараты обладают общей спазмолитической активностью, способностью расширять сосуды и улучшать процессы микроциркуляции. Препараты из группы ангиопротекторов по происхождению подразделяются на две основные группы: растительного и синтетического происхождения. Растительные препараты являются наиболее безопасными и практически не имеют побочных эффектов, за исключением индивидуальной непереносимости, чем их синтетические аналоги [7, 8].

В акушерской практике с успехом применяется один из таких препаратов – высокоочищенный диосмин, который прошел специальную коагрегационную обработку для повышения биологической доступности и фармакоэффективности в отношении сосудов. Диосмин снижает степень проницаемости сосудистой стенки, подавляет выработку свободных радикалов, тромбксана и простагландинов, участвующих в тромбозе, и обладает противовоспалительными свойствами. Применение разрешено во время беременности, поскольку экспериментальные и клинические исследования не показали эмбриотоксического, мутагенного и тератогенного действия. Высокая степень очистки от промежуточных продуктов обеспечивает минимизацию и крайне редкое возникновение побочных эффектов терапии [2, 8].

Другим представителем ангиопротекторов, разрешенных к применению беременными женщинами, является дипиридамо́л. Основным фармакологическим эффектом является улучшение процессов микроциркуляции за счет снижения проницаемости стенки кровеносного сосуда и увеличения скорости метаболизма в нем. Также этот препарат снижает вязкость крови, предотвращает прилипание тромбоцитов и других клеток крови к эндотелию. Дипиридамо́л оказывает профилактическое действие при ишемии и гипоксии тканей, обладая сосудорасширяющей активностью [9].

Целью работы является анализ фармакологической коррекции синдрома задержки роста плода путем монотерапии диосмином и дипиридамо́лом и сравнение их эффективности.

Материалы и методы исследования

Было проведено ретроспективное и проспективное обследование 160 беременных женщин. Критериями включения пациенток в исследование были: одноплодная беременность в гестационном возрасте от 28 до 36 недель, подтвержденный диагноз хронической фетоплацентарной недостаточности, наличие СЗРП 1-й и 2-й степени и асимметричная форма задержки роста плода. Критерии исключения: многоплодная беременность, синдром задержки роста плода 3-й степени, симметричная

форма задержки роста плода, экстрагенитальная патология у беременной женщины на стадии декомпенсации, диагностированные пороки развития плода.

Пациенты были случайным образом разделены на две клинические группы. После получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании беременные женщины из I группы (80 человек) диосмин принимали внутрь по 1 таблетке (600 мг) один раз в день утром перед едой в течение 4 недель; во II группе (80 человек) – дипиридамо́л по 1 таблетке (25 мг) 3 раза в день в течение 4 недель.

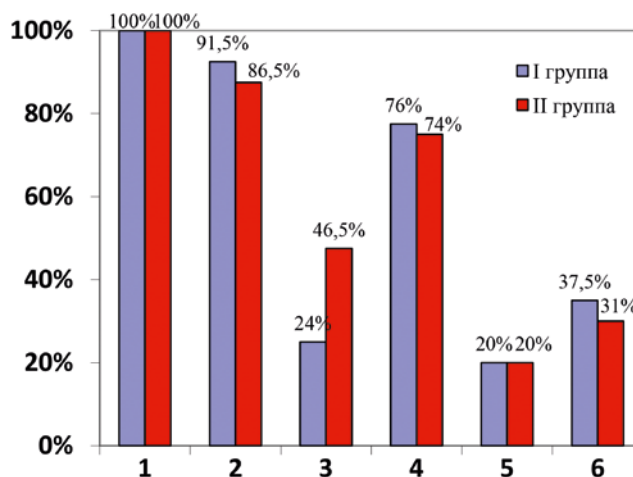
Статистическая методология включала параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (t-критерий Уилкоксона) методы, которые использовались для расчета количественных изменений, произошедших в одной группе до и после лечения. Значимость различий между группами оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Полученные результаты были выражены в виде среднего арифметического (M) $\pm$ ошибка среднего (m). Критерий значимости $p < 0,05$ считался статистически значимым для всех показателей.

Результаты и их обсуждение

Беременные женщины, принявшие участие в исследовании, составляли 77 % от среднего репродуктивного возраста (23–29 лет). Доля молодых первородящих в I группе составила 11 %, во II группе – 12 %. Возрастных первородящих в I группе 17,5 %, во II группе – 10 %. Полученные данные согласуются с литературными данными. Так, группа ученых во главе с Продановой Е. В. в 2011 году в своем исследовании получила те же возрастные группы женщин [8].

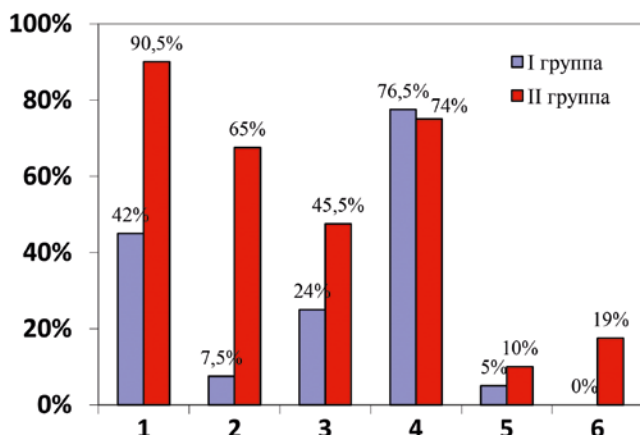
На основании анализа данных анамнеза, соматического и акушерско-гинекологического статуса пациенток исследуемые группы можно считать сопоставимыми друг с другом.

Всем пациентам в течение 28–36 недель беременности было проведено ультразвуковое исследование с интервалом в семь дней для оценки состояния фетоплацентарного комплекса. Первое исследование было проведено при поступлении в больницу (рис. 1). Оценивалось состояние



Примечание: 1 – синдром задержки развития плода; 2 – расширение межворсинчатого пространства; 3 – кальциноз плаценты; 4 – преждевременное созревание плаценты; 5 – гипоплазия плаценты; 6 – плацентомегалия.

Рисунок 1. Ультразвуковое обследование беременных женщин при поступлении в стационар



Примечание: 1 – синдром задержки развития плода; 2 – расширение межворсинчатого пространства; 3 – кальциноз плаценты; 4 – преждевременное созревание плаценты; 5 – гипоплазия плаценты; 6 – плацентомегалия.

Рисунок 2. Ультразвуковое обследование беременных женщин после терапии

плода, плаценты, околоплодных вод. Второе и последующие ультразвуковые исследования проводились каждые семь дней с целью динамического мониторинга состояния плода, плаценты и околоплодных вод на фоне фармакологической коррекции.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что пациентки сравниваемых исследуемых групп сопоставимы друг с другом по выявленным особенностям ультразвуковой диагностики состояния фетоплацентарного комплекса. Логутова Л. С., Петрухин В. А. и др. в 2010 году у всех пациенток, включенных в исследование, диагностировали расширение межворсинчатого пространства с реологическими нарушениями в нем, преждевременное старение и кальцификацию плаценты [3].

На рисунке 2 показаны результаты четвертого ультразвукового исследования, проведенного сразу после завершения фармакологической коррекции СЗРП диосмином в I группе и дипиридамолом во II группе.

Анализ полученных результатов позволил выявить положительную динамику в обеих исследуемых группах. Однако значительно лучшие результаты были получены в группе I ($p < 0,05$). У пациенток, получавших диосмин, не было выявлено ни одного случая плацентомегалии, не было застойных явлений в межворсинчатом пространстве, что улучшило процессы микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе. Нормализация основных фетометрических параметров также была диагностирована в значительно более высокой частоте случаев в группе I ($p < 0,05$).

Допплерометрия маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока проводилась всем беременным женщинам при поступлении в больницу для постановки правильного диагноза, а затем каждые семь дней, чтобы динамически отслеживать изменения кровотока в артериях матки, пуповины и плода. При первом ультразвуковом исследовании было диагностировано увеличение индекса сопротивления артерий матки и пуповины, что свидетельствует о нарушениях кровотока в фетоплацентарном комплексе. Можно говорить о внутриутробной

гипоксии плода и возможности развития СЗРП в ситуации повышения индекса сопротивления маточных артерий с обеих сторон.

При фетоплацентарной недостаточности наблюдается повышение индекса сопротивления пупочной артерии, что свидетельствует о снижении компенсаторно-приспособительных механизмов внутриутробной жизни плода. На этой стадии имеет место внутриутробная гипоксия плода, которая будет неуклонно прогрессировать без соответствующего лечения. В ходе своего исследования Проданова Е. В. и соавторы при первой доплерометрии фетоплацентарной системы у 100 % пациенток выявили нарушения гемодинамики IA, IB и II степеней, что совпадает с результатами нашей работы [8]. По данным Логутовой Л. С. и др., все плоды с СЗРП имели повышенный индекс сосудистого сопротивления пуповины до начала лечения, что совпадает с результатами нашей работы [3].

Также для оценки внутриутробного состояния плода через 30 недель использовалась антенатальная кардиотокография. Нестрессовый тест считался положительным, если были зафиксированы два или более ускорений с амплитудой не менее 15 ударов в минуту через 40 минут наблюдения. По данным кардиотокографии, плоды пациенток групп сравнения на фоне гемодинамических нарушений маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровотока в 100 % находятся в состоянии хронической внутриутробной гипоксии. После проведенного лечения была зарегистрирована положительная динамика в обеих группах, но в I группе это было зафиксировано в значительно более высоком проценте случаев ($p < 0,05$). Диосмин с доказанной надежностью улучшает компенсаторно-приспособительные механизмы плода в условиях хронической внутриутробной гипоксии.

Физиологические роды были у 57 % женщин в I группе, у 39,5 % – во II группе. Преждевременные роды составили 12 % случаев в I группе, 29 % – во II группе. Своевременные роды были у 88 % женщин в I группе, у 71 % – во II группе. Средний срок родов в I группе составил $37,5 \pm 0,5$ нед., во II группе – $35,8 \pm 0,7$ нед. Так, в результатах своего исследования Логутова Л. С. и др. сообщают о 37 % вагинальных родов, остальные женщины были доставлены абдоминальным путем в плановом и экстренном порядке. Показаниями к экстренному кесареву сечению были прогрессирующая форма фетоплацентарной недостаточности и острая внутриутробная гипоксия плода [3].

Анализ фетометрических параметров ребенка на момент рождения показал особенности, представленные в таблице.

В I группе сразу после родов 12 % новорожденных были переведены в отделение интенсивной терапии, во II группе перевод в отделение интенсивной терапии потребовался 39,2 % детей. Все остальные дети сразу после рождения были переведены в удовлетворительном состоянии, чтобы остаться с матерью, и им не потребовалась реанимация. Анализ структуры перинатальной заболеваемости показал, что большинство детей страдают

Сравнительный анализ фетометрических параметров ребенка при рождении

Параметр	Вес, г	Рост, см	Окружность головы, см	Окружность грудной клетки, см	Оценка по шкале Апгар: 1 мин.; 5 мин.
I группа (n=80)	2678,23±210,52	49,60±3,52	33,13±2,01	31,23±2,12	7,50±0,58 8,20±0,64
II группа (n=80)	2056,74±175,42	41,62±3,42	27,15±2,01	26,72±2,11	6,95±0,54 7,65±0,63
p	p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₂ <0,05

ишемией головного мозга. Это наглядная демонстрация ситуации, при которой хроническая внутриутробная гипоксия плода не была компенсирована во время беременности, а гипоксическое повреждение центральной нервной системы плода сформировалось во время родов.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, демонстрируют увеличение компенсаторных способностей плода в условиях хронической внутриутробной гипоксии в значительно большем проценте случаев после фармакологической коррекции диосмином. Это, в свою очередь, положительно сказывается на перинатальных исходах, рождении детей с большим весоростовым индексом и индексом здоровья.

Заключение

Таким образом, согласно результатам исследования, положительная динамика прослеживается у пациентов, принимающих диосмин, который улучшает гемодинамические процессы в системе «мать—плацента—плод», в равной степени улучшая кровоток в артериях матки и пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода с доказанной надежностью. Другим не менее важным клиническим эффектом этого препарата является устранение венозного застоя в межворсинчатом пространстве фетоплацентарной системы и, как следствие, увеличение доставки кислорода и питательных веществ к плоду с последующим усилением его компенсаторно-приспособительных реакций.

Список литературы

1. Дегтярева Е. А., Захарова О. А., Куфа М. А. и др. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 6. С. 37–45. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45

2. Клычева О. И., Хурасева А. Б. Сравнительный анализ фармакологической эффективности ангиопротекторных препаратов в терапии синдрома задержки роста плода // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017. № 3. С. 43–48. doi: 10.21626/vesnik/2017-3/07
3. Логутова Л. С., Петрухин В. А., Ахвледиани К. Н. и др. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. Т. 7, № 2. С. 45–50.
4. Горюнова А. Г., Симонова М. С., Мурашко А. В. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2016. Т. 3, № 2. С. 76–80. doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80
5. Стриженов Е. А., Гудков И. В., Стречунский Л. С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9, № 2. С. 162–175.
6. Сухих Г. Т. Проблема фармакотерапии во время беременности // Федеральный справочник. Социальное развитие и демография. 2011. С. 253–256.
7. Бикметова Е. С., Тришкин А. Г., Артымук Н. В. Задержка роста плода. Частота, факторы риска // Мать и дитя в Кузбассе. 2012. Т. 1, № 1. С. 27–31.
8. Проданова Е. В., Рогожина И. Е., Чехонотская М. Л. и др. Сравнительная доплерометрическая оценка эффективности терапии беременных с фетоплацентарной недостаточностью // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11, № 2. С. 79–82.
9. Соколова Т. М., Маринкин И. О., Кулешов В. М. и др. Опыт применения дипиридамола в группе беременных высокого риска возникновения перинатальной патологии // Медицинский совет. 2018. № 7. С. 98–100. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-98-100

References

1. Degtyareva E. A., Zakharova O. A., Kufa M. A. et al. The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2018;63(6):37–45 (in Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45
2. Klycheva O. I., Khuraseva A. B. Comparative analysis of pharmacological efficacy of angioprotective agents in the treatment of fetal growth retardation syndrome. Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health». 2017;3(3):43–48 (in Russ.). doi: 10.21626/vesnik/2017-3/07
3. Logutova L. S., Petrukhin V. A., Akhvediani K. N. et al. E'fektivnost' angioprotektorov pri lechenii beremenny'x s placentarnoj nedostatochnost'yu. Rossijskiy Vestnik Akushera-Ginekologa. 2010;7(2):45–50 (in Russ.).
4. Goryunova A. G., Simonova M. S., Murashko A. V. Fetal growth retardation syndrome and adaptation of placenta. V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2016;3(2):76–80 (in Russ.). doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80
5. Strizhenok E. A., Gudkov I. V., Strachunskii L. S. Primenenie lekarstvenny'x sredstv pri beremennosti: rezul'taty mnogocentrovogo farmakoe pidemiologicheskogo issledovaniya. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2007;9(2):162–175 (in Russ.).
6. Sukhikh G. T. Problema farmakoterapii vo vremya beremennosti. Federal'ny'j spravochnik. Social'noe razvitie i demografiya. 2011:253–256 (in Russ.).
7. Bikmetova E. S., Trishkin A. G., Artyumuk N. V. Zaderzhka rosta ploda. Chastota, faktory` riska. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2012;1(1):27–31 (in Russ.).
8. Prodanova E. V., Rogozhina I. E., Chekhonatskaya M. L. et al. Sravnitel'naya dopplerometricheskaya ocenka e'fektivnosti terapii beremenny'x s fetoplacentarnoj nedostatochnost'yu. Rossijskiy Vestnik Akushera-Ginekologa. 2011;11(2):79–82 (in Russ.).
9. Sokolova T. M., Marinkin I. O., Kuleshov V. M. et al. Opy't primeneniya dipiridamola v gruppe beremenny'x vy'sokogo riska vozniknoveniya perinatal'noj patologii. Medical Council. 2018;7:98–100 (in Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-98-100

Статья поступила / Received 22.07
Получена после рецензирования / Revised 29.07
Принята в печать / Accepted 01.08

Сведения об авторах

Клычева Ольга Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии. SPIN: 1318-8058. ORCID: 0000-0002-1543-3277. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru

Хурасева Анна Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИНО. SPIN: 5905-9909. ORCID: 0000-0001-8670-4516. E-mail: anna_mail@bk.ru

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России»

Автор для переписки: Клычева Ольга Игоревна. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru

About authors

Klycheva Olga I., PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology. SPIN: 1318-8058. ORCID: 0000-0002-1543-3277. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru

Khuraseva Anna B., MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology. SPIN: 5905-9909. ORCID: 0000-0001-8670-4516. E-mail: anna_mail@bk.ru

Kursk State Medical University, Russia

Corresponding author: Klycheva Olga I. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru

Для цитирования: Клычева О. И., Хурасева А. Б. Опыт применения ангиопротекторов в терапии синдрома задержки роста плода. Медицинский алфавит. 2022; (24): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-16-19>.

For citation: Klycheva O. I., Khuraseva A. B. Experience of use of angioprotectors in the therapy of fetal growth retardation syndrome. Medical alphabet. 2022; (24): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-16-19>.

Предменструальный синдром и предменструальные расстройства: принципы диагностики и коррекции

Д. И. Бурчаков

НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва

РЕЗЮМЕ

Предменструальный синдром – собирательный термин, объединяющий несколько разных по патогенезу и степени тяжести лечения расстройств. В их числе: основное предменструальное расстройство, предменструальное обострение иного заболевания и другие. Предменструальное дисфорическое расстройство фактически является отдельным заболеванием, требующим психиатрической помощи. В данном обзоре представлена современная классификация этих расстройств, даны подробные указания по их диагностике и коррекции. Особое внимание уделено роли комбинированной оральной контрацепции с дроспиреноном (КОК-ДРСП). Эта форма терапии позволяет корректировать симптомы предменструальных расстройств независимо от глубины проведенной диагностики и подходит значительному числу женщин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: предменструальный синдром, предменструальные расстройства, дроспиренон.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Premenstrual syndrome and premenstrual disorders: principles of diagnosis and correction

D. I. Burchakov

Non-state educational private institution of additional professional education 'Higher Medical School', Moscow, Russia

SUMMARY

Premenstrual syndrome is a term that combines several disorders that are different in pathogenesis and severity of treatment. Among them: the main premenstrual disorder, premenstrual exacerbation of another disease, and others. Premenstrual dysphoric disorder is actually a separate disorder that requires mental health care. This review presents the modern classification of these disorders, provides detailed guidance on their diagnosis and correction. Particular attention is paid to the role of combined oral contraception with drospirenone (COC-DRSP). This form of therapy corrects the symptoms of premenstrual disorders, regardless of the depth of the diagnosis, and is suitable for a significant number of women.

KEY WORDS: premenstrual syndrome, premenstrual disorders, drospirenone.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Краткая история ПМС, ПМР и ПМДР

Циклические симптомы известны медицине с античности. Однако древние не практиковали вскрытие, и физиология менструации, равно как и природа связанных с циклом симптомов, оставалась для них загадкой. После цивилизационного срыва в силу распада и падения Римской империи, а также на фоне установления христианства как доминирующей религии в европейском культурном ареале, научное исследование менструации надолго остановилось. Лишь в эпоху Возрождения представления древних начали осторожно оспаривать и пересматривать, научные представления о менструации становились сложнее и глубже. И только в XX веке, с открытием эндокринной регуляции, природа менструального цикла стала известна.

Предменструальные симптомы веками считались проявлением то ли избытка крови в матке, то ли накопления менструального токсина. В XX веке стала очевидна (хотя и не ясна) роль овуляции в возникновении этих симптомов. В 1931 году было введено понятие предменструального напряжения, тогда же оно было связано с активностью

желтого тела. До, во время и после Второй мировой войны в связи с высокой потребностью в женских рабочих руках тему предменструального напряжения активно изучали, но существенного прогресса не достигли. В 1950 году появился термин «предменструальный синдром» (ПМС). В этот же период ввиду нарастающей автоматизации производства интерес к ПМС стал угасать. Следующие десятилетия прошли в баталиях нескольких крупных научных групп, каждая из которых отстаивала свою точку зрения на предменструальные симптомы. Гетерогенность критериев, отсутствие стандартизированной диагностики, бесконечные споры о валидности ретроспективных опросников – вот портрет этой научной сферы вплоть до конца XX века.

В начале 1990-х годов произошло два важных события. Во-первых, оформилось представление о предменструальном дисфорическом расстройстве (ПМДР) как тяжелой форме ПМС, для которой характерны в первую очередь психологические симптомы. Во-вторых, сложные и гро-

Таблица 1
Терминология

Русский термин	Английский термин	Содержание
Предменструальное напряжение	Premenstrual tension	Термин появился в 1931 году, его использовали для описания неспецифических симптомов, возникавших в лютеиновую фазу менструального цикла
Предменструальный синдром (ПМС)	Premenstrual syndrome (PMS)	Термин появился в 1950 году, отражая возникновение представления о циклических симптомах как о самостоятельном гинекологическом заболевании. В настоящее время обычно используется как зонтичный термин для всех видов ПМР
Предменструальное расстройство (ПМР)	Premenstrual disorder (PMD)	Общий термин для нескольких видов расстройств, проявляющихся циклическими симптомами. Введен для упорядочивания систематики, а также для разделения с феноменологически близким ПМДР. Разделяют основное (core) и варианты (variant) ПМР
Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР)	Premenstrual dysphoric disorder (PMDD)	Термин изначально обозначал тяжелую форму ПМС/ПМР с преобладанием аффективной симптоматики. Теперь означает фактически самостоятельное психическое расстройство
Предменструальное обострение	Premenstrual exacerbation (PME)	Термин, обозначающий обострения в лютеиновую фазу течения имеющегося у женщины хронического заболевания, является одним из вариантов ПМР

моздки ретроспективные диагностические опросники, созданные в 60-х и 70-х годах, стали уходить со сцены. Наступающая эра доказательной медицины требовала четких измеримых критериев.

В 2000 году появились критерии ACOG, в 2004 – ПМС вошел в МКБ-10, в 2007 появились критерии RCOG. Все они были совершеннее и точнее критериев прошлого века, но оставались гетерогенными. В 2011 году был создан Монреальский консенсус, определивший единые критерии диагностики. Термин предменструальный синдром фактически стал зонтичным термином, включающим в себя несколько видов предменструальных расстройств. Критерии диагностики относятся именно к отдельным расстройствам, а не к синдрому в целом. Схожим образом термин сахарный диабет включает в себя несколько различных по этиологии и течению заболеваний.

Также на основе Монреальского консенсуса ПМДР вошло в основной блок DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). В 2019 году ПМДР как гинекологический диагноз вошел в МКБ-11 (Международная классификация болезней). Фактически ПМДР из просто тяжелой формы предменструального расстройства превратилось в отдельное заболевание с собственным набором критериев диагностики.

К сожалению, пока рано праздновать разгадку тайн предменструального напряжения. Этиология этой группы расстройств изучена плохо, патогенез достоверно не известен. Общепринятые представления о ПМС опираются порой на устаревшие научные результаты и представления. Исследования, опубликованные до 2011 года, крайне гетерогенны по дизайну, качеству и применяемым критериям. Лабораторных методов диагностики предменструальных расстройств нет и не предвидится. Наконец, критерии диагностики ПМР и ПМДР, особенно в DSM, становятся более инклюзивными. С одной стороны, это повышает доступность помощи для страдающих женщин. С другой стороны, в этом есть риск медикализации проблемы, а также утраты значимости заболевания. Ведь если ПМС будет диагностирован «у всех», то можно ли будет его вообще считать заболеванием? В этой реальности врачебному сообществу предстоит оказывать помощь женщинам с циклическими симптомами ближайшие годы, возможно десятилетия.

Развитие представлений об этиологии ПМС

Этиология ПМС в значительной степени остается загадкой. Еще в прошлом веке было очевидно, что ПМС связан с овуляцией, но природа и механизмы этой связи изучены недостаточно. Обзор устаревших представлений об этиологии выходит за рамки настоящего обзора, поэтому перечислим основные новинки в этой сфере. Это роль нейромедиаторов и нейровоспаления.

Предменструальные симптомы – это аномальная реакция женщины на ее собственный менструальный цикл. Но какие именно системы стоят за широкой палитрой неспецифических симптомов? Судя по последним научным данным, речь идет об аномальной реакции систем нейромедиаторов в головном мозгу. Основные кандидаты: гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин, а также акторы опиоидергической и адренергической системы [1]. ГАМК – ведущий тормозной нейромедиатор мозга, который также играет роль в иммунной системе. Агонисты ГАМК attenuируют влияние воспаления, а ингибирование этой системы усиливает провоспалительные эффекты [2, 3].

В лютеиновую фазу происходит повышение системного уровня прогестерона и его метаболита аллопрегнанолон (ALLO). Исследования на животных показали, что длительная экспозиция прогестероном с последующей отменой связана с повышением тревожного поведения [4–6]. Нейровоспаление может усиливать чувствительность женщин к колебаниям прогестерона и его метаболитов, тем самым вызывая и симптомы в лютеиновую фазу. Эффективность комбинированной оральной контрацепции, которая подавляет овуляцию и оказывает дополнительное прогестагенное действие на ЦНС, подтверждает эту гипотезу. Таким образом, женщины с ПМР страдают от проявлений хронического и обостряющегося в лютеиновую фазу нейровоспаления (Nappi et al., 2022). Иными словами, ПМС существует у женщины постоянно, но манифестирует в ответ на колебания прогестерона. Это дополнительно подчеркивает ценность проспективного наблюдения для более глубокого понимания происходящего. Одновременно это позволяет дополнительно обосновать этиологически и патогенетически применение комбинированной оральной контрацепции с дроспиреноном как средством первой линии.

Проблемы проспективного обследования

Монреальский консенсус указывает, что диагноз ПМР может быть выставлен только на основании проспективного наблюдения в течение двух месяцев. Это не каприз, поскольку еще в XX веке стало ясно, что ретроспективные опросники значительно искажают реальную картину симптомов. Поэтому для более точного проспективного наблюдения создан опросник Daily Record of Severity of Problems (DRSP) [7].

Получив бланк опросника на руки, женщина должна самостоятельно ежедневно его заполнять. Через два месяца на повторном приеме врач анализирует полученные данные и только тогда может поставить диагноз. Смысл такого подхода – сократить необоснованные назначения, повысить точность диагностики и стандартизировать ее, чтобы лучше оценивать эффективность лечения. К сожалению, в реальной практике, в частности в Российской Федерации, такой подход сталкивается с препятствиями.

Основная проблема проспективной диагностики состоит в мотивации и приверженности женщины к этой процедуре. Обратившись к врачу за помощью, женщина надеется с его помощью понять, что с ней происходит и по возможности скоро получить помощь. В случае же если врач подозревает у женщины ПМР, она получает на руки бланк опросника и рекомендацию прийти повторно через два месяца. Если женщина не понимает, почему врач поступил именно так, она может решить обратиться к другому врачу, или заполнить опросник по памяти уже перед повторным визитом, или просто решить, что ее проблема не заслуживает пристального внимания. Таким образом, правильную диагностическую процедуру проходят только наиболее дисциплинированные пациенты. Вторая проблема заключается в отсутствии стандартизированного бланка DRSP на русском языке. Врачу требуется самостоятельно отыскать опросник в работах отечественных авторов, самостоятельно сверстать и подготовить его к печати и затем выдавать пациентам и проводить детальный, затратный по времени инструктаж. На практике это приводит к тому, что врач просто не использует проспективное наблюдение в диагностике.

Итак, проспективное наблюдение одновременно и трудно, и необходимо для постановки диагноза. Но всегда ли этот диагноз необходим? Объективная необходимость возникает в двух случаях: когда нужно провести дифференциальную диагностику и когда нужно обосновать

назначение рецептурного препарата. Чаще всего задача врача состоит в том, чтобы увидеть характерные признаки ПМР и учесть их при назначении терапии по поводу жалоб, с которыми женщина обратилась. Далее мы рассмотрим логику и последовательность сбора анамнеза при ПМР.

Диагностика

Монреальский консенсус определил, что в случае с ПМР врач имеет дело с крупным клиническим синдромом, который включает в себя несколько разных видов расстройств (табл. 2) (O'Brien et al., 2011). Поэтому задача врача – увидеть расстройство, распознать его по характерным признакам и подобрать соответствующее лечение. Для этого данные анамнеза и наблюдения группируются в четыре признака: циклические симптомы, симптомы в лютеиновую фазу, симптомы в фолликулярную фазу и наличие нарушения повседневного функционирования и работоспособности.

Диагностически значимые признаки

Циклическость симптомов – ключевой фактор, отличительная черта предменструальных расстройств. Подразумевается, что в рамках менструального цикла симптомы достаточно предсказуемо появляются и уходят. Отметим, что для самой женщины это может быть неочевидно. Вопрос врача «Есть ли у вас циклические симптомы?» не будет понят. Поэтому следует задавать вопросы, помогающие найти отличия в состоянии женщины в разные дни цикла: «Есть ли разница в том, как вы себя чувствуете перед менструацией и во время менструации? В первую половину цикла и во вторую половину цикла?». Если у женщины нет циклических симптомов, то направление поиска следует изменить.

Симптомы в лютеиновую фазу также являются общей чертой всех предменструальных расстройств. Они могут длиться как несколько дней, так и захватывать весь период от овуляции до менструации. Симптомы эти чрезвычайно разнообразны (табл. 3). Обязательно нужно узнать, принимает ли женщина прогестагены, поскольку они могут индуцировать симптомы даже при отсутствии менструаций.

Симптомы предменструального расстройства неспецифичны. Некоторые из них встречаются значительно чаще, например, болезненность и нагрубание молочных желез. Однако в целом *любой циклический симптом* может быть признаком предменструального расстройства.

Таблица 2
Разновидности предменструальных расстройств

	Циклические симптомы	Симптомы в лютеиновую фазу	Симптомы в фолликулярную фазу	Нарушение
Физиологические предменструальные симптомы	Есть	Есть	Нет	Нет
Основное предменструальное расстройство	Есть	Есть	Нет	Есть
Предменструальное обострение	Есть	Есть	Есть, но выражены значительно слабее	Есть
Предменструальное расстройство без менструации	Есть	Есть	Нет	Есть
Прогестаген-индуцированное предменструальное расстройство	Есть	Есть во время лечения гестагенами	Нет в интервале без прогестагенов	Есть
Иной диагноз	Нет	Есть	Есть	Есть

Симптомы могут быть преимущественно соматическими, преимущественно психологическими/поведенческими или смешанными.

Симптомы в фолликулярную фазу при большинстве предменструальных расстройств отсутствуют. У женщины должна быть как минимум одна неделя без симптомов в каждом цикле. Как правило, она приходится на первые дни нового цикла. Собирая анамнез по этому вопросу, следует учитывать два фактора. Во-первых, у многих женщин с началом менструации уходит симптоматика ПМР, но приходит симптоматика дисменореи. В результате такие женщины считают, что этот комплекс симптомов является единым целым. Поэтому следует особенно тщательно уяснить себе разницу в состоянии пациентки до и после начала менструации. Симптомы, ей предшествующие, то есть симптомы лютеиновой фазы, должны уходить, пусть даже на их место приходят похожие симптомы другой этиологии. Следует также помнить о предменструальной экзацербации, когда реакции женщины на цикл усиливает иное имеющееся у нее расстройство.

Наличие у женщины *нарушений* оценивается по влиянию симптомов на ее повседневное функционирование, работоспособность, возможность заниматься желанными и любимыми делами. Косвенным признаком значимости нарушений можно считать реакцию на симптомы со стороны окружающих – когда близкие замечают, что состояние женщины меняется. Следует также уточнить, были/есть ли похожие симптомы у матери и бабушки пациентки. Когда предменструальные симптомы встречаются у нескольких женщин в семье, они часто воспринимают их как норму, а связанное нарушение функционирования – как неизбежную часть женского опыта. Выраженность нарушений можно также оценивать с помощью дневника наблюдений за симптомами, но четкие пороговые значения установлены только для ПМДР.

Разновидности предменструальных расстройств

При *физиологических предменструальных симптомах* есть цикличность симптомов, явление их в лютеиновую фазу и угасание в фолликулярную. Однако эти симптомы не нарушают качества жизни женщины и, в сущности, ее не беспокоят. Чтобы понять, есть ли, собственно, нарушения, клиницисту приходится полагаться на собранный анамнез и, при наличии, на результаты проспективного наблюдения за симптомами. Веский довод в пользу значимости нарушений – обращение женщины к врачу по поводу этих симптомов или наличие попыток как-то их облегчить в анамнезе.

Основное предменструальное расстройство (core premenstrual disorder) отвечает основным критериям: симптомы цикличны, возникают и нарушают функционирование в лютеиновую фазу, с началом менструации проходят и как минимум неделю не беспокоят женщину.

Предменструальное обострение протекает почти так же, как основное предменструальное расстройство, но с приходом менструации облегчение оказывается неполным. В этом случае патогенетические факторы усиливают проявление уже существующего у женщины соматиче-

Таблица 3
Распространенные симптомы предменструального расстройства, возникающие в лютеиновую фазу

Соматические симптомы	Психологические и поведенческие симптомы
Боль в мышцах	Повышенный аппетит, переедание
Боль в суставах	Усталость, нехватка энергии
Боль в спине и пояснице	Чувствительность и колебания настроения
Нагрубание молочных желез	Раздражительность
Болезненность молочных желез	Нарушения сна
Проблемы с кожей	Беспокойство, сниженная концентрация
Прибавка в весе	Избегание социальных контактов
Вздутие	Растерянность
Отеки лица	Беспомощность, безнадежность
Отеки конечностей	Тревожность

Таблица 4
Сбор анамнеза при предменструальных расстройствах

Анамнез менструаций: частота, регулярность, длительность, объем кровотечения, боль, анамнез нарушений ритма, дата последней менструации
Анамнез предменструальных симптомов: какие симптомы, когда возникают, когда проходят, как давно возникли, есть ли неделя без симптомов. У кого еще в семье были или есть циклические симптомы?
Нарушения: как симптомы влияют на работу, учебу, увлечения и хобби, социальную активность, общение с партнером, общение с друзьями и коллегами по работе. Каков уровень причиненного беспокойства?
Есть ли у женщины соматическое или психическое расстройство, которое протекает тяжелее в лютеиновую фазу? Становится ли ей легче в фолликулярную фазу?
Получает ли женщина гормональную терапию прогестагенами? По какому поводу? В циклическом или в постоянном режиме? Как начало приема повлияло на симптомы?
Если циклическая симптоматика возникает в отсутствие менструаций, в чем причина их отсутствия.
Репродуктивный анамнез: количество беременностей и родов. Какие у женщины репродуктивные планы, есть ли потребность в контрацепции, какие методы использует сейчас, насколько удовлетворена?
Есть ли у женщины другие гинекологические симптомы и заболевания: обильное менструальное кровотечение, диспареуния, воспалительные заболевания, пролиферативные заболевания?
Какие методы лечения использовала раньше? С каким эффектом – помогло или нет? Получает ли постоянно какую-либо терапию? Какие методы лечения считает приемлемыми, какие нет (психофармакотерапия, гормональная терапия, хирургическое лечение, альтернативные методы лечения)?

ского или психического расстройства. Типично усугубление течения таких заболеваний, как сахарный диабет, мигрень, эпилепсия, астма, депрессивное расстройство. Здесь особенно важно тщательно собрать анамнез, чтобы хронологически разделить два процесса. Также можно оценить вклад хронического заболевания в симптоматику по его течению после подавления овуляции.

Предменструальное расстройство без менструации имеет те же признаки, что основное предменструальное расстройство. Менструация отсутствует по ятрогенным причинам: гистерэктомия с сохранением яичников, абляция эндометрия и т.д. Ввиду отсутствия менструации разница в состоянии женщины в конце лютеиновой и в начале фолликулярной фазы бывает даже более очевидна.

Прогестаген-индуцированное предменструальное расстройство возникает без овуляции в ответ на терапевтическое применение прогестагенов в циклическом режиме (комбинированная оральная контрацепция, менопаузальная гормональная терапия). Если реакция возникает на прогестагены в постоянном режиме, такое расстройство нельзя признать циклическим.

Иной диагноз следует заподозрить, если симптомы женщины не циклически. Чаще всего дифференциальную диагностику ПМР и ПМДР приходится вести с психическими расстройствами.

Подходы к коррекции предменструальных расстройств

Столкнувшись с признаками ПМР, врач должен сформулировать ответы на несколько ключевых вопросов, от которых и будет зависеть дальнейшая тактика. Разберем их, чтобы показать логику дальнейших действий.

Вопрос 1. Следует ли дать рекомендации без подтвержденного диагноза ПМР, или отложить лечение на два месяца, чтобы провести проспективное наблюдение?

Откладывая рекомендации по коррекции беспокоящих женщину симптомов, врач рискует тем, что она просто больше не обратится за помощью. Поэтому следует четко понимать, с какой целью рекомендуется проспективное наблюдение. Это может быть дифференциальная диагностика между видами предменструальных расстройств или между ПМР и другими нозологиями. Проспективное наблюдение будет особенно ценно для женщин, которые уже получали разную терапию без значимого эффекта, а также при подозрении на ПМДР. Иными словами, чем более запутанным представляется случай на этапе сбора анамнеза, тем более ценным будет дневник. Четких рекомендаций по этому вопросу нет и не предвидится, поскольку Монреальский консенсус предписывает проспективную оценку во всех случаях. Следует, однако, понимать, что документы такого рода решают в первую очередь исследовательские задачи. Поэтому врачу следует открыто объяснить женщине ситуацию и принять совместное решение о необходимости проспективного обследования.

Вопрос 2. Какие у женщины репродуктивные планы, нуждается ли она в контрацепции и приемлемо ли назначение КОК?

Если женщина репродуктивного возраста нуждается в контрацепции и сталкивается с циклическими симптомами, то ей можно предложить комплексное решение этих задач: оральную контрацепцию с дроспиреноном (КОК-ДРСП). Эти препараты обладают широким спектром действия, облегчая и психологические, и соматические симптомы. В Российской Федерации КОК с дроспиреноном представлены препаратами Мидиана© (этинилэстрадиол 30 мкг/дроспиренон 3 мг) и Димиа© (этинилэстрадиол 20 мкг/дроспиренон 3 мг) (Гедеон Рихтер, Венгрия).

КОК-ДРСП вышли на рынок в 2000 году. Дроспиренон относится к четвертому поколению прогестинов и явля-

ется его единственным представителем. Структурно он относится к группе спиролактонов, стероидов с антиминералокортикоидной (антиальдостеронной) активностью. При этом, в отличие от спиронолактона, у дроспиренона отсутствует одна группа в С7а положении, что, судя по всему, возвращает дроспиренону его прогестагенную активность [8].

Дроспиренон действует на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) подобно прогестерону. Главные функции этой системы – защита от потери натрия и регуляция артериального давления. Дроспиренон ограничивает активность альдостерона, не давая организму женщины накапливать избыток натрия и воды [9]. У женщин с ПМР это позволяет облегчить такие симптомы, как отеки и прибавка в весе в лютеиновую фазу. При этом КОК-ДРСП не влияет на артериальное давление, как у здоровых женщин, так и у женщин с гипертонзией [10–12].

Центральные эффекты дроспиренона изучены недостаточно. Судя по недавним исследованиям, дроспиренон индуцирует экспрессию $\alpha 4$ и δ -субъединиц рецепторного комплекса ГАМК [13]. Вероятно, этот механизм, а также упомянутое выше аттенуирование нейровоспаления позволяют облегчить психологические симптомы ПМР. По данным Кохрановского обзора 2012 года, женщины, принимавшие препараты с дроспиреноном, отметили более выраженный позитивный эффект на собственную продуктивность, социальную активность и отношения, то есть на сферы жизни, чаще всего страдающие при ПМР [14]. Преимущество дроспиренона над другими прогестинами также показано в рандомизированном открытом клиническом исследовании 2013 года. Женщин, страдающих от ПМС, рандомизировали в две группы: первая получала этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон 3 мг (24/4), вторая получала этинилэстрадиол 20 мкг и дезогестрел 150 мкг (24/4). В группе дроспиренона значимый эффект получили в третьем цикле, в группе дезогестрела – в шестом. В целом оба метода ослабили проявления ПМС у женщин, но дроспиренон сработал быстрее и активнее [15]. По данным отечественных авторов, КОК-ДРСП также ограничивает влияние стрессовых реакций на здоровье женщины [16], отмечают благотворное влияние на качество жизни [17].

Заключение

Предменструальный синдром – собирательный термин, объединяющий несколько разных по патогенезу и степени тяжести лечения расстройств. При этом все они имеют общую этиологию: аномальную реакцию на циклические колебания половых гормонов, в первую очередь прогестерона. Комбинированная оральная контрацепция сглаживает эти колебания, делая их более предсказуемыми и более переносимыми для организма в целом. Из доступных на рынке молекул наиболее предпочтительным следует признать дроспиренон. Препараты на его основе, в том числе Мидиана© и Димиа©, обладают наиболее представительной доказательной базой для лечения различных предменструальных расстройств.

Таблица 5
Методы лечения ПМР и ПМДР

Методы	Обоснование
Первая линия	
Физические нагрузки	Неспецифический эффект за счет благотворного влияния на соматическое и психическое здоровье
Когнитивно-поведенческая терапия	Позволяет работать с убеждениями и поведением, чтобы повысить качество жизни и оптимизировать стратегии совладания
КОК с дроспиреноном	КОК-ДРСП (Мидиана®, Димиа®) эффективно подавляют симптомы ПМР, пролонгированный режим предпочтительнее. Наиболее безопасен фармакологический метод первой линии. Может быть использован при потребности женщины с циклическими симптомами в контрацепции без подтверждения ПМР в проспективном наблюдении
СИОЗС в низких дозах	Применяются в постоянном или в циклическом (с 15-го по 28-й д.ц.) режиме. Отмена при постоянном режиме проводится путем постепенного снижения дозировки в течение 3–4 недель, при циклическом режиме в любой день цикла. Врачу следует владеть принципами подбора психофармакотерапии, учитывать риски и предупреждать женщину о побочных эффектах, а также о возможной преходящей актуализации тревоги в первые дни приема. На этапе планирования беременности отменяются. Пример: эсциталопрам 10 мг/сут.
Вторая линия	
Эстрадиол + прогестерон	Трансдермальный эстрадиол с прогестагенами в циклическом режиме (прогестерон 10–12 дней) или ЛНГ-ВМС. ЛНГ-ВМС может вызывать ПМР-подобные эффекты в начале терапии
СИОЗС в более высоких дозах	Применяются в более высоких дозах по тем же принципам, что и на первой линии. Пример: эсциталопрам 20–40 мг/сут.
Третья линия	
Агонисты ГнРГ + add-back терапия	аГнРГ угнетают продукцию стероидов яичниками и эффективно купируют основное ПМР. Снижают плотность костной ткани, требуют ее мониторинга (DEXA). При применении дольше 6 месяцев требуют add-back терапии тиболоном или менопаузальной гормональной терапией
Четвертая линия	
Хирургическое лечение	При тяжелом и не поддающемся лечению течению ПМР/ПМДР допустимо проведение гистерэктомии с двусторонней оофорэктомией, дальнейшее назначение заместительной гормональной терапии

Список литературы / References

- Жияева Т. В. Предменструальные расстройства настроения: этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Problemy Reproduktsii* 2015. Zhilyaeva T. V. Premenstrual mood disorders: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Problemy Reproductions* 2015.
- Crowley T., Cryan J. F., Downer E. J., O'Leary O. F. Inhibiting Neuroinflammation: The Role and Therapeutic Potential of GABA in Neuro-Immune Interactions. *Brain Behav. Immun.* 2016, 54, 260–277.
- Wu C., Qin X., Du H., Li N., Ren W., Peng Y. The Immunological Function of GABAergic System. *Front. Biosci.* 2017, 22, 1162–1172.
- Ossewaarde L., Hermans E. J., van Wingen G. A., Kooijman S. C., Johansson I. M., Bäckström T., Fernández G. Neural Mechanisms Underlying Changes in Stress-Sensitivity across the Menstrual Cycle. *Psychoneuroendocrinology* 2010, 35, 47–55.
- Bäckström T., Haage D., Löfgren M., Johansson I. M., Strömberg J., Nyberg S., Andrén L., Ossewaarde L., van Wingen G. A., Turkmen S. et al. Paradoxical Effects of GABA-A Modulators May Explain Sex Steroid Induced Negative Mood Symptoms in Some Persons. *Neuroscience* 2011, 191, 46–54.
- Bannister E. There Is Increasing Evidence to Suggest That Brain Inflammation Could Play a Key Role in the Aetiology of Psychiatric Illness. Could Inflammation Be a Cause of the Premenstrual Syndromes PMS and PMDD? *Post Reprod Health* 2019, 25, 157–161.
- Endicott J., Nee J., Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): Reliability and Validity. *Arch. Womens. Ment. Health* 2006, 9, 41–49.
- Nakajima S. T., Brumsted J. R., Riddick D. H., Gibson M. Absence of Progestational Activity of Oral Spironolactone. *Fertil. Steril.* 1989, 52, 155–158.
- Genazzani A. R., Mannella P., Simoncini T. Drospirenone and Its Antialdosterone Properties. *Climacteric* 2007, 10 Suppl 1, 11–18.
- de Nadai M. N., Nobre F., Ferriani R. A., Vieira C. S. Effects of Two Contraceptives Containing Drospirenone on Blood Pressure in Normotensive Women: A Randomized-Controlled Trial. *Blood Press. Monit.* 2015, 20, 310–315.
- Cagnacci A., Ferrari S., Napolitano A., Piacenti I., Arangino S., Volpe A. Combined Oral Contraceptive Containing Drospirenone Does Not Modify 24-H Ambulatory Blood Pressure but Increases Heart Rate in Healthy Young Women: Prospective Study. *Contraception* 2013, 88, 413–417.
- de Moraes T. L., Giribela C., Nisenbaum M. G., Guerra G., Mello N., Barakat E., Consolim-Colombo F. M. Effects of a Contraceptive Containing Drospirenone and Ethinylestradiol on Blood Pressure, Metabolic Profile and Neurohumoral Axis in Hypertensive Women at Reproductive Age. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014, 182, 113–117.
- El Amki M., Binder N., Steffen R., Schneider H., Luft A. R., Weller M., Imthurn B., Merki-Feld G. S., Wegener S. Contraceptive Drugs Mitigate Experimental Stroke-Induced Brain Injury. *Cardiovasc. Res.* 2019, 115, 637–646.
- Lopez L. M., Kaptein A. A., Helmerhorst F. M. Oral Contraceptives Containing Drospirenone for Premenstrual Syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, CD006586.
- Wichianpitaya J., Taneepanichskul S. A Comparative Efficacy of Low-Dose Combined Oral Contraceptives Containing Desogestrel and Drospirenone in Premenstrual Symptoms. *Obstet. Gynecol. Int.* 2013, 2013, 487143.
- Хаджиева Н. Х., Кузнецова И. В. Возможности КОК-ДРСП у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла. *Медицинский алфавит.* 2021, 26, 23–27.
- Khadzhieva N. Kh., Kuznetsova I. V. Possibilities of COC-DRSP in women with stress-related menstrual disorders. *Medical alphabet.* 2021, 26, 23–27.
- Тихомиров А. А. Комплаентность КОК: доступное повышение качества жизни. *Gynecology.* Tikhomirov A. L. Compliance with KOC: an affordable improvement in the quality of life. *Gynecology.*

Статья поступила / Received 26.08
Получена после рецензирования / Revised 05.09
Принята в печать / Accepted 05.09

Сведения об авторе

Бурчаков Денис Игоревич, к.м.н., врач-эндокринолог, доцент кафедры эндокринологии. ORCID: 0000-0001-9081-9041

НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва

Для переписки: Бурчаков Денис Игоревич. E-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com.

About author

Burchakov Denis I., PhD Med, endocrinologist, associate professor at Dept of Endocrinology. E-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9081-9041

Non-state educational private institution of additional professional education 'Higher Medical School', Moscow, Russia

For correspondence: Burchakov Denis I. E-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com.

Для цитирования: Бурчаков Д. И. Предменструальный синдром и предменструальные расстройства: принципы диагностики и коррекции. *Медицинский алфавит.* 2022; (24): 20–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-20-26>.

For citation: Burchakov D. I. Premenstrual syndrome and premenstrual disorders: principles of diagnosis and correction. *Medical alphabet.* 2022; (24): 20–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-20-26>.



Комбинированная гормональная контрацепция: причины отказа и применение у женщин групп высокого риска

Е. Н. Кравченко

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

РЕЗЮМЕ

Цель. В статье рассматриваются возможность использования комбинированной гормональной контрацепции, причины отказа и применение у женщин групп высокого риска.

Методы. Проведен обзор данных за 5 лет, проанализированы факторы, которые привели к отказу использования этого вида контрацепции. Собрана информация о руководящих принципах действий у пациентов с высоким риском появления побочных эффектов, использующих комбинированную гормональную контрацепцию.

Выводы. Страх женщин перед нежелательными явлениями и формированием проблем со здоровьем является одной из основных причин отказа от применения контрацептивов или полного прекращения их использования. Будущие исследования должны изучить предвзятость пользователей к гормональной контрацепции для лучшего понимания контроля над рождаемостью, улучшения соответствия потребностям и ожиданиям женщин и мужчин сегодня.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: комбинированная гормональная контрацепция, причины отказа, применение у женщин групп высокого риска.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combined hormonal contraception: reasons for refusal and use in high-risk women

E. N. Kravchenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Purpose: the article discusses the possibility of using combined hormonal contraception, the reasons for refusal and the use in women of high-risk groups.

Methods: a review of data for 5 years was carried out, the factors that led to the refusal to use this type of contraception were analyzed. Information has been collected on the guidelines for action in patients with a high risk of side effects using combined hormonal contraception.

Conclusions: women's fear of adverse events, the formation of health problems, are one of the main reasons for refusing to use contraceptives or completely stopping their use. Future research should explore user bias towards hormonal contraception for a better understanding of birth control, better matching the needs and expectations of women and men today.

KEY WORDS: combined hormonal contraception, reasons for refusal, use in high-risk women.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

За последние 25 лет технология контроля рождаемости сделала значительный шаг вперед, предлагая более широкий выбор безопасных и эффективных противозачаточных средств, чем когда-либо прежде. Пероральные контрацептивы с более низкими дозами, новые барьерные методы и улучшенные ВМС были важными недавними достижениями, а новые методы введения гормонов открывают перспективы на будущее. Тем не менее поиск более безопасных, более эффективных и более удобных вариантов контрацепции должен оставаться приоритетной задачей исследований [1].

Комплексные услуги по планированию семьи, включая услуги по аборт, должны быть доступны всем женщинам независимо от географического положения. Эти услуги должны быть конфиденциальными, непредвзятыми и уважительными к частной жизни людей и культурному контексту [2]. Медицинские работники должны предоставлять практическую информацию о широком спектре вариантов предохранения от беременности и их потенциальных преимуществах, не связанных с контрацепцией,

и помогать женщинам и их партнерам в выборе наиболее подходящего метода для использования [1].

Несмотря на достижения последних лет, большое число женщин проводят значительную часть своей жизни в условиях риска незапланированной беременности.

Гормональная контрацепция (ГК) доступна во всем мире в различных формах. Контрацептивными преимуществами комбинированных оральных контрацептивов (КОК) являются эффективность, удобство, обратимость эффекта. Противозачаточные таблетки являются безопасным методом контроля беременности. Он был разработан более 60 лет назад, и, несмотря на то что состав был таким же с момента его первой разработки (эстроген и прогестаген), с годами концентрация этинилэстрадиола была снижена для улучшения переносимости [3]. Хорошо известны и непротивозачаточные преимущества КОК: менее выраженные кровотечения, меньшая выраженность анемии и дисменореи, предменструального синдрома, снижение риска развития рака яичников, эндометрия, колоректального рака и другие.

Распространенность

В современных условиях оральные противозачаточные таблетки являются распространенной используемой обратимой формой контрацепции. Так, в США они назначаются в 21,9% всех случаев применения каких-либо противозачаточных средств [4]. В настоящее время имеется два вида оральных контрацептивов – это КОК, которые содержат эстроген и прогестерон, и таблетки, содержащие чисто прогестин. Оба имеют частоту отказов примерно от 7,2 до 9% при обычном использовании и безопасны для большинства пациентов [5].

Назначение контрацептива должно включать сбор анамнеза, скрининг на наличие противопоказаний, выдачу или назначение метода контрацепции, а также изучение выбора и приверженности контрацептивам в более широком контексте сексуального поведения половых партнеров, риска для репродуктивного здоровья, социальных обстоятельств и соответствующих социальных взглядов [2].

Продолжительность использования и причины отказа

За последнее десятилетие женщины в западных странах обратились к различным платформам социальных сетей, чтобы поделиться своим неудовлетворительным опытом использования гормональной контрацепции, которая выпускается в разных формах и может быть таблетками, пластырями, кольцами, инъекционными препаратами, имплантатами или гормональными внутриматочными средствами. Эти онлайн-отзывы были осуждены как распространяющие гормонофобию, то есть чрезмерный страх перед гормонами, основанный на иррациональных причинах, таких как переоценка рисков для здоровья, связанных с их использованием, что уже было вызвано повторяющимися спорами в средствах массовой информации о гормональной контрацепции. Были изучены аргументы, которые женщины и мужчины (как партнеры женщин-пользователей) недавно выдвинули против гормональной контрацепции, выяснено, связаны ли они с гормонофобией. Систематический обзор новейшей научной литературы, основанной на фактических данных, дал возможность выявить типы причин отказа от гормональной контрацепции (от жалоб до отказа использования), цитируемых в западных странах в социальных сетях. Восемь основных категорий появились в качестве причин отказа от гормональной контрацепции: проблемы, связанные с физическими побочными эффектами; измененное психическое здоровье; негативное влияние на сексуальность; опасения по поводу будущей фертильности; опасения по поводу отсутствия менструации или уменьшения количества менструальной кровопотери; страхи и беспокойство; и делегитимация побочных эффектов гормональных контрацептивов. Таким образом, аргументы против гормональной контрацепции оказались сложными и многофакторными [6].

Таким образом, эффективные методы контрацепции еще недостаточно используются женщинами, особенно среди уязвимых групп населения. В связи с этим представляется интересным обзор последних публикаций, посвященных эффективности и рискам КОК.

Механизм действия и эффективность

Результативность контрацепции определяется сочетанием эффективности препарата, индивидуальной способности к оплодотворению, частоты половых актов, а также приверженности и продолжительности лечения пользователем. Механизм действия КОК в большей степени связан с предотвращением овуляции. Вторичный механизм контрацептивного действия направлен на шейечную слизь, в меньшей степени – на подавление имплантации. Все это делает комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) высокоэффективными при «идеальном» использовании. Прогестагены являются основным активным агентом гормональной контрацепции. Механизм действия прогестагенов является мультимодальным, выделяют три режима контрацептивного действия: (а) сильное антигонадотропное действие, приводящее к ингибированию овуляции. Необходимая дозировка ингибирования овуляции в день – это фиксированная дозировка, которая присуща каждому прогестагену и не зависит от дозы используемого эстрогена или частичной активности прогестагена или способа применения; (b) утолщение цервикальной слизи для ингибирования проникновения сперматозоидов и (с) десинхронизация изменений эндометрия, необходимых для имплантации. Имеющиеся прогестагены, применяемые для контрацепции, используются либо в комбинированных гормональных контрацептивах (в таблетках, пластырях или вагинальных кольцах), либо только в качестве гестагенных контрацептивов [7].

Согласно введению гестагенов на рынок, гестагенные компоненты в комбинированных гормональных контрацептивах были описаны как прогестагены 1-го, 2-го, 3-го и 4-го поколений. Различные их структуры являются производными тестостерона, прогестерона и спиронолактона. Эти различия в молекулярной структуре определяют фармакодинамические и фармакокинетические дифференциальные эффекты, которые способствуют переносимости и дополнительным полезным или терапевтическим эффектам, независимо от того, используются они в КОК или в качестве препаратов, содержащих только прогестаген. Эти различия расширяют индивидуальные возможности для разных профилей пациентов [7].

Риски и использование КОК у женщин группы высокого риска

Консультирование по вопросам контрацепции должно включать обсуждение типичных случаев отказа от использования и важности последовательного и правильного использования метода контрацепции во избежание беременности. КГК, несмотря на их высокую эффективность, связаны с рисками их применения, в частности, обсуждаются риски опухолей молочной железы, венозной тромбозмболии, сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркт миокарда и ишемический инсульт.

Риск рака молочной железы. Большинство женщин используют ГК более 30 лет, и для многих это может быть связано с воздействием в старшем репродуктивном возрасте, когда базовый риск рака молочной железы (РМЖ) резко возрастает. В целом опасность формирования РМЖ при воздействии ГК очень мала и перевешивается контрацептивными преимуществами, но, несмотря на это, все еще остаются нерешенными

вопросы для всех методов, используемых в клинической практике, из-за недостаточных доказательств полной безопасности. Это иллюстрируется следующими предположениями: таблетки только с прогестагеном и обратимые контрацептивы длительного действия являются «безопасными для груди» вариантами у женщин в перименопаузе, использование внутриматочной системы левоноргестрела для лечения патологии эндометрия у выживших после РМЖ с меньшей вероятностью будет способствовать рецидиву заболевания и пользе всех гормональных препаратов. Методы контрацепции способствуют снижению незапланированной беременности у женщин с высоким семейным риском, перевешивая риск диагностики РМЖ. Консультации врачей общей практики и специалистов по сексуальному и репродуктивному здоровью неизбежно будут акцентированы по некоторым или всем этим вопросам, и в отсутствие убедительных доказательств клинических исследований следует проявлять осторожность и надлежащим образом консультировать женщин [8].

Риск сердечно-сосудистых осложнений. КГК, несмотря на их высокую эффективность, связаны с повышенным относительным риском сердечно-сосудистых осложнений. Женщины должны быть в должной степени информированы об этих очень небольших рисках. Выбор конкретного препарата необходимо проводить с учетом индивидуального анамнеза женщины совместно с пациенткой и врачом либо другим специалистом по планированию семьи. Противозачаточный механизм действия комбинированных таблеток принципиально зависит от их прогестинового компонента [9].

Венозные тромбозы. Пользователи ГК имеют повышенный риск венозных тромбозов по сравнению с популяцией. Женщин следует информировать об этих рисках и предлагать обучение методам, основанным на осведомленности о фертильности, с сопоставимой эффективностью для планирования семьи. Венозные тромбозы в анамнезе у женщины являются абсолютным противопоказанием для применения методов контрацепции с использованием этинилэстрадиола в комбинации с прогестагеном [10].

COVID-19. В последние годы широко обсуждается возможность использования КГК во время пандемии COVID-19. Анализируются факторы риска использования этого вида контрацепции, особенно связанные с повышенным риском тромботического события, информация о руководящих принципах действий у пациентов с COVID-19, использующих КГК, показано, что мы можем продолжать назначать и использовать гормональные методы с этинилэстрадиолом [11]. Также было изучено влияние социального дистанцирования во время пандемии COVID-19 на использование ГК, их прекращение и риск незапланированной беременности. Было показано, что несколько женщин прекратили свой метод контрацепции во время пандемии, но продолжали заниматься половой жизнью и имели незапланированную беременность. Следовательно, необходимо консультировать женщин о том, что они должны обязательно использовать контрацепцию в случае возникновения мер социального дистанцирования во время будущей пандемии [12].

Мигрень. КГК противопоказаны при мигрени, особенно при мигрени с аурой, из-за риска ишемического инсульта. В настоящее время доступны более новые сочетания гормональных контрацептивов, и врачи могут без необ-

ходимости ограничивать доступ к противозачаточным средствам и медицинским терапевтическим средствам для пациентов с мигренью. Недавние результаты показали, что имеются ограниченные данные о современных формах КГК и их результатах у пациентов с мигренью. Исследования показывают, что риск ишемического инсульта может быть связан с дозой эстрогена, поскольку препараты с высокой дозой имеют самый высокий риск. Абсолютный риск ишемического инсульта при комбинированной гормональной контрацепции и мигрени низкий. Риск ишемического инсульта у пользователей комбинированных гормональных контрацептивов в связи с мигренью низкий, и индивидуальный подход может быть более тщательным с учетом конкретных данных личного анамнеза пациентки [13].

Риск депрессии. Влияние гормональных контрацептивов на риск депрессии неоднозначно. Тем не менее клинические исследования и рандомизированные плацебо-контролируемые исследования женщин с психическими расстройствами, как правило, сообщают об аналогичных или более низких показателях изменения настроения при оценке имеющихся симптомов у пользователей ГК по сравнению с теми, кто их не использует. Хотя взаимодействия между психотропными препаратами и противозачаточными средствами встречаются редко, клозапин, противосудорожные средства и зверобой являются исключениями. Упреждающее лечение психических заболеваний, контрацепция и беременность улучшают душевное состояние женщины и оптимизируют ее психическое и репродуктивное здоровье [14]. Основным путем, ответственным за изменения настроения, связанные с менструальным циклом, является путь γ -аминомасляной кислоты, который чувствителен к изменениям уровня прогестерона, его метаболитов, нейростероидов. В частности, аллопрегнанолон является потенцирующим нейростероидом с анксиолитическими и противосудорожными эффектами, уровни которых изменяются во время нормального менструального цикла вместе с уровнями прогестерона. Прогестины оказывают различное влияние на аллопрегнанолон главным образом из-за их разнообразной чувствительности к рецепторам андрогенов. Более того, они могут повлиять на структуру и функцию мозга, хотя смысл этих изменений еще предстоит выяснить. Важно определить группы женщин, у которых чаще возникают негативные расстройства настроения [15].

Влияние на сексуальность. Безопасность и эффективность контрацептивов были тщательно изучены, в то же время мало что известно об их влиянии на женскую сексуальную функцию, и доказательства по этой теме противоречивы. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что меньшинство женщин испытывают изменения в сексуальном поведении в отношении с половым партнером, желания, смазки, оргазма и удовлетворенности отношениями. Патологические механизмы, приводящие к сообщениям о сексуальных трудностях, таких как снижение желания и вульвовагинальная атрофия, остаются неясными. Недостаточно данных о корреляции между ГК и функцией тазового дна и урологическими симптомами [16].

Восстановление фертильности после прекращения контрацепции. Наряду с увеличением доступности и использования противозачаточных средств важно

также подтвердить, что влияние использования противозачаточных средств на возобновление фертильности после прекращения использования контрацепции в настоящее время неубедительно, и вопрос наступления беременности имеет большое значение для женщин, использующих контрацепцию. Этот страх оказывает негативное влияние на использование и продолжение контрацепции. Результаты двадцати двух исследований, в которых приняли участие в общей сложности 14 884 женщины, прекратившие использование противозачаточных средств, было выяснено, что совокупный показатель наступления беременности составил 83,1 % (95 % ДИ = 78,2–88 %) в течение первых 12 месяцев после отмены контрацептивов. Это не имело существенных различий для гормональных методов и пользователей ВМС. Точно так же тип прогестерона в конкретном варианте контрацепции и продолжительность использования оральных контрацептивов не оказывают существенного влияния на восстановление фертильности после прекращения контрацепции. Однако доказательств влияния паритета на наступление беременности после прекращения контрацепции получено не было. Использование контрацептивов, независимо от их продолжительности и типа, не оказывает отрицательного влияния на способность женщин к зачатию после прекращения их использования и существенно не замедляет фертильность. Поэтому важное значение имеет соответствующее консультирование, чтобы убедить женщин использовать методы в соответствии с их интересами [17].

Эндометриоз. Был проведен систематический обзор исследований применения контрацептивов у женщин с эндометриозом, чтобы изучить доказательства эффективности использования ГК для уменьшения боли, связанной с заболеванием, и снижения послеоперационного риска рецидива заболевания. КГК и прогестиновые контрацептивы эффективны для облегчения дисменореи, связанной с эндометриозом, тазовой боли и диспареунии, а также улучшают качество жизни. Некоторые КОК снижали риск рецидива заболевания после консервативной операции, но ЧПОК – нет. Однако недостаточно доказательств, чтобы сделать окончательные выводы об общем превосходстве какого-либо конкретного гормонального контрацептива [18]. Кроме того, непрерывное введение (непрерывный режим) казалось более полезным, чем циклическое введение КОК. Эффективность КГК для уменьшения боли при эндометриозе была аналогична или меньше, чем у пероральных прогестинов и агонистов ГнРГ [19].

Заключение

Страх женщин перед побочными явлениями и нежелательными эффектами, формированием проблем со здоровьем является одной из основных причин отказа от применения контрацептивов или полного прекращения их использования. Будущие исследования должны изучить отношения врачей, назначающих методы предохранения от беременности, и пациенток, гендерную предвзятость к гормональной контрацепции и требования к естественности, чтобы понять, как контроль над рождаемостью может лучше соответствовать потребностям и ожиданиям женщин и мужчин сегодня.

Список литературы / References

1. Abbe CR, Page ST, Thirumalai A. Male Contraception. *Yale J Biol Med.* 2020 Sep 30;93(4):603–613. PMID: 33005125; PMCID: PMC7513428.
2. Canadian Contraception Consensus (Part 2 of 4). *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada: JOGC.* Vol. 37, 1 (2015): 1033–9. doi:10.1016/s1701-2163 (16) 30054-8
3. Regidor Pedro-Antonio. Clinical relevance in present day hormonal contraception. *Hormone molecular biology and clinical investigation.* Vol. 37, 1 10.1515/hmbci-2018-0030. 26 Oct. 2018. doi:10.1515/hmbci-2018-0030
4. Teal S, Edelman A. Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects: A Review. *JAMA.* 2021 Dec 28;326(24):2507–2518. doi: 10.1001/jama.2021.21392. PMID: 34962522.
5. Brown EJ, Deshmukh P, Antell K. Contraception Update: Oral Contraception. *FP Essent.* 2017 Nov;462:11–19. PMID: 29172411.
6. Le Guen, Mireille et al. Reasons for rejecting hormonal contraception in Western countries: A systematic review. *Social science & medicine (1982).* Vol. 284 (2021): 114247. doi:10.1016/j.socscimed.2021.114247
7. Regidor Pedro-Antonio. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget.* Vol. 9,7734628–34638. 2 Oct. 2018. doi:10.18632/oncotarget.26015
8. Marsden Jo. Hormonal contraception and breast cancer, what more do we need to know? *Post reproductive health.* Vol. 23,3 (2017): 116–127. doi:10.1177/2053369117715370
9. Sales Vieira C, Celis C, Galán G, Hernández L, Díaz J, López J. Drospirenone: a Latin American perspective for oestrogen-free oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2021 Feb;26(1):73–78. doi: 10.1080/13625187.2020.1837364. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33155847.
10. Systematic Review of Hormonal Contraception and Risk of Venous Thrombosis. *The Lancet quarterly.* Vol. 85,4 (2018): 470–477. doi:10.1177/0024363918816683
11. Lete Iñaki. Combined hormonal contraception and COVID-19. *The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception.* Vol. 26,2 (2021): 128–131. doi:10.1080/13625187.2020.1867845
12. Caruso Salvatore et al. Sexual activity and contraceptive use during social distancing and self-isolation in the COVID-19 pandemic. *The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception.* Vol. 25,6 (2020): 445–448. doi:10.1080/13625187.2020.1830965
13. Voedisch AJ, Hindiyyeh N. Combined hormonal contraception and migraine: are we being too strict? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019 Dec;31(6):452–458. doi: 10.1097/GCO.0000000000000586. PMID: 31573998.
14. McCloskey LR, Wisner KL, Cattán MK, Betcher HK, Stika CS, Kiley JW. Contraception for Women With Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry.* 2021 Mar 1;178(3):247–255. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20020154. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33167674.
15. Frizzetti Franca and Tiziana Fidicicchi. Hormonal Contraception and Depression: Updated Evidence and Implications in Clinical Practice. *Clinical drug investigation.* Vol. 40,12 (2020): 1097–1106. doi:10.1007/s40261-020-00966-8
16. Both Stephanie et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *The Journal of sexual medicine.* Vol. 16,11 (2019): 1681–1695. doi:10.1016/j.jsxm.2019.08.005
17. Gium T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med.* 2018 Jul 23;3:9. doi: 10.1186/s40834-018-0064-y. PMID: 30062044; PMCID: PMC6055351.
18. Grandi Giovanni et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception.* Vol. 24,1 (2019): 61–70. doi:10.1080/13625187.2018.1550576
19. Jensen, Jeffrey T et al. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertility and sterility.* Vol. 110,1 (2018): 137–152.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.03.012

Статья поступила / Received 28.06
Получена после рецензирования / Revised 04.07
Принята в печать / Accepted 06.07

Сведения об авторе

Кравченко Елена Николаевна, д.м.н., проф., профессор кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: kravchenko.en@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-9481-8812

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Для переписки: Кравченко Елена Николаевна. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Для цитирования: Кравченко Е.Н. Комбинированная гормональная контрацепция: причины отказа и применение у женщин групп высокого риска. *Медицинский алфавит.* 2022; (24): 27–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-27-30>.

About author

Kravchenko Elena N., DM Sci (habil.), professor, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the 1st Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education. E-mail: kravchenko.en@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-9481-8812

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

For correspondence: Kravchenko Elena N. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

For citation: Kravchenko E.N. Combined hormonal contraception: reasons for refusal and use in high-risk women. *Medical alphabet.* 2022; (24): 27–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-27-30>.



Растительные средства как способ лечения доброкачественной патологии и профилактики злокачественных новообразований молочной железы

И. В. Кузнецова

Медицинская корпорация «РАНА», Москва

РЕЗЮМЕ

Нарушения нейроэндокринного гомеостаза в стрессовых условиях на фоне повышенного эстрогенного присутствия в тканях могут стать стимулом к развитию доброкачественной патологии молочной железы как в виде болевого синдрома – циклической масталгии, реже нециклической масталгии, так и в виде доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ), одним из симптомов которых также может стать масталгия. С 2009 г. диагностика и лечение доброкачественной патологии молочной железы находится в ведении гинеколога, и это правильно, поскольку патогенетическая общность болевых синдромов и заболеваний, связанных с аномальной пролиферацией, очевидна в гинекологической практике. Целью лечения масталгии является улучшение качества жизни пациентки, но если масталгия имеет под собой морфологический субстрат в виде ДДМЖ, то помимо обезболивания необходимо предусмотреть сдерживание прогрессии заболевания для снижения риска развития рака молочной железы. Гормональное лечение здесь имеет ограниченные возможности, и поиски терапевтических концепций обычно ведутся в направлении терапии молекулами растительного происхождения, способными оказывать влияние на метаболизм эстрогенов в тканях. Кроме этого рычага воздействия на процессы аномальной пролиферации в молочной железе, существуют иные мишени, вовлеченные в патофизиологию аномальной пролиферации и боли в молочной железе, в частности, окислительный стресс, иммунная система и др. В этой связи представляют интерес молекулы с плеiotропным биологическим действием, такие как ресвератрол, одновременно проявляющие свойства фитоэстрогена, антиоксиданта, инсулиносенситайзера и т.д. Комбинация ресвератрола и индол-3-карбинола для терапии циклической масталгии и ДДМЖ представляется привлекательным вариантом улучшения качества жизни и профилактики злокачественных новообразований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: масталгия, доброкачественная дисплазия молочной железы, риск рака молочной железы, онкопрофилактика, антиоксиданты, метаболизм эстрогенов, индол-3-карбинол, ресвератрол, транс-ресвератрол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Herbal remedies as a way to treat benign pathology of the mammary gland

I. V. Kuznetsova

Medical Corporation 'RHANA', Moscow, Russia

SUMMARY

Violations of neuroendocrine homeostasis under stressful conditions against the background of increased estrogen presence in tissues can become a stimulus for the development of benign breast pathology, both in the form of pain syndrome – cyclic mastalgia, less often non-cyclic mastalgia, and in the form of benign breast dysplasia (DMDM), one of symptoms of which can also be mastalgia. The diagnosis and treatment of benign breast pathology has been the responsibility of a gynecologist since 2009. This is correct, the pathogenetic commonality of pain syndromes and diseases associated with abnormal proliferation is obvious in gynecological practice. The goal of treating mastalgia is to improve the quality of life of the patient, but if mastalgia has a morphological substrate in the form of DMDM, then in addition to pain relief. It is necessary to provide for curbing the progression of the disease to reduce the risk of developing breast cancer. Hormonal treatment has limited possibilities here and the search for therapeutic concepts is usually carried out in the direction of therapy with plant-derived molecules that can influence the metabolism of estrogens in tissues. In addition to this lever of influence on the abnormal proliferation processes abnormal proliferation in the mammary gland, there are other targets involved in the pathophysiology of abnormal proliferation and pain in the mammary gland, in particular, oxidative stress, the immune system, etc. In this regard, molecules with pleiotropic biological effects are of interest, such as resveratrol, simultaneously exhibiting the properties of phytoestrogen, antioxidant, insulin sensitizer, etc. The combination of resveratrol and indole-3-carbinol for the treatment of cyclic mastalgia and DMDM seems to be an attractive option for improving the quality of life and preventing malignant neoplasms.

KEYWORDS: mastalgia, benign breast dysplasia, breast cancer risk, cancer prevention, antioxidants, estrogen metabolism, indole-3-carbinol, resveratrol, trans-resveratrol

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Глобальные изменения среды обитания человека, ставшие результатом его жизнедеятельности, способствуют неуклонному росту распространенности болезней цивилизации. Стрессовая адаптация нейроэндокринной и иммунной регуляции требует платы за поддержание гомеостаза, и у женщин эта аллостатическая компенсация часто обеспечивается репродуктивной системой. Патофизиологические процессы, лежащие в основе механизмов аллостаза, включают пролиферацию и воспаление. Применительно к женской репродуктивной системе груз избыточных пролиферативной и воспалительной реакций

обуславливает развитие таких заболеваний, как миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ).

Лидером среди пролиферативных заболеваний, связанных с женской репродукцией, является ДДМЖ – группа заболеваний, которая характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов. Большинство из них представлено диффузной мастопатией, или фиброзно-кистозной болезнью [1]. Частота

ДДМЖ в женской популяции достигает 50–60 % [2, 3], а главным клиническим симптомом ДДМЖ является масталгия.

Масталгия – боль в молочной железе, или мастодиния, – болезненное нагрубание молочной железы, относится к разряду доброкачественной патологии молочной железы [4]. Термин «масталгия» употребляется чаще, поскольку охватывает большее число заболеваний/состояний, связанных с молочной железой или требующих дифференциальной диагностики. Масталгия классифицируется как циклическая, нециклическая и экстрамаммарная в зависимости от клинических характеристик.

Боль в молочной железе может быть односторонней или двусторонней, иметь различную интенсивность, появляться и исчезать спонтанно или в связи с событиями менструального цикла, крайне редко приобретая характер хронического болевого синдрома. Вероятны иррадиация в подмышечную область, плечо и лопатку, ощущение нагрубания, отечность и увеличение объема груди, выделения из сосков.

Нециклическая масталгия может сопровождать физиологические состояния, например, беременность, возникать как побочный эффект приема лекарственных препаратов (антидепрессанты, спиронолактон, метилдопа, резерпин, кетоконазол, метронидазол, гестагены, кломифена цитрат, эстрогены), быть признаком мастита, воспалительных заболеваний, кист, доброкачественных и злокачественных опухолей. Нециклическая боль встречается при склерозирующем аденозе, аденоме и фиброаденоме, реактивном склерозе соединительной ткани, раке молочной железы (РМЖ).

Циклическая масталгия – обычно двусторонняя диффузная боль, возникающая в лютеиновую фазу цикла и исчезающая с началом менструации. Приблизительно 2/3 женщин испытывают циклическую масталгию на том или ином этапе репродуктивного периода жизни, чаще в возрасте 30–50 лет, и обращаются с этой проблемой за медицинской помощью. Болезненные ощущения обычно выражены слабо или умеренно, возникают перед менструацией и продолжаются 1–4 дня, однако около четверти пациенток с масталгией отмечают интенсивную продолжительную боль в течение 5 дней и более.

Циклическая боль является симптомом структурной патологии у 46–70 % женщин с ДДМЖ [4], распространенность масталгии как самостоятельного заболевания, относящегося к непролиферативной доброкачественной патологии молочной железы [3], неизвестна. Следует признать, что дифференцирование физиологических и патологических (функциональных и структурных) процессов в молочной железе затруднено, чему способствует большая вариабельность строения органа не только у разных женщин, но и у одной и той же женщины в зависимости от состояния репродуктивной системы, периода менструального цикла и возраста [5]. Это обуславливает, с одной стороны, необходимость тщательного обследования молочной железы и, с другой стороны, преимущественное назначение терапии не в связи с обнаруженными изменениями, а по наличию жалоб – масталгии.

Другим основанием для внимательного отношения к проблемам, связанным с молочной железой, является то, что и масталгия, и ДДМЖ определяют риск развития онколо-

гической патологии – рака молочной железы (РМЖ) [3, 6], который занимает первое место в онкологической заболеваемости и смертности женщин [7]. К факторам риска отнесены также семейная история РМЖ, отсутствие родов и грудного вскармливания, низкая физическая активность, регулярный прием алкоголя, ожирение в постменопаузе, поздняя менопауза и возраст женщины старше 60–65 лет [8–10]. Степень риска определяется по генетическим детерминантам, а также клиническому варианту доброкачественной патологии [3, 11] и маммографической плотности тканей [12, 13]. Последнее обосновывает участие в наблюдении женщин с ДДМЖ сертифицированных маммологов и специалистов лучевой диагностики. В то же время риск РМЖ служит поводом для вовлечения в процесс диагностики и терапии ДДМЖ онкологов. Но после того как скрининг заболеваний молочной железы и наблюдение доброкачественной патологии были вменены в обязанности акушера-гинеколога, ведение данной категории пациенток стало частью повседневной гинекологической практики.

Частичное приобщение маммологии к гинекологии вполне обоснованно. Молочная железа является частью репродуктивной системы женщины, физиология молочной железы неразрывно связана с гормональными изменениями в женском организме, включая менструальный цикл и беременность. Патофизиология процессов, развивающихся в миометрии и эндометрии, во многом идентична патогенетическим механизмам ДДМЖ. Общность патологии гормонозависимых органов зиждется на нарушенной (избыточной) пролиферации и воспалительной реакции при неадекватном гормональном и иммунном контроле. Поэтому в настоящее время большое внимание уделяется вопросам общего и локального иммунного и гормонального статуса в патогенезе ДДМЖ.

Патофизиология заболеваний молочной железы

Несколько компонентов, обуславливающих патологическую пролиферацию, рассматриваются в качестве возможных механизмов развития доброкачественной и злокачественной патологии молочной железы [14]. Поскольку молочная железа является органом-мишенью для половых гормонов, особое внимание уделяется главным митогенным и пролиферативным стероидам – эстрогенам с фокусом на их тканевой метаболизм и эффекты, реализуемые через ядерные рецепторы [15]. Эстрогенный баланс в молочной железе контролируется прогестероном, который down-регулирует рецепторы эстрогенов (ER) и экспрессирует фермент 17-гидроксистероиддегидрогеназу, конвертирующую эстрадиол в менее активный эстрон [16]. Однако молочная железа обладает всеми необходимыми для локального синтеза и метаболизма эстрогенов ферментами, и существенная часть из них не зависит от эффектов прогестерона.

Среди таких ферментов – система цитохромов P450 (CYP450), ответственных за гидроксилирование различных субстратов, как эндогенных, так и экзогенных. К метаболизму эстрогенов имеют отношение цитохромы CYP1A1 и CYP1B1, субстратом для которых является эстрон. Экспрессию изоформы CYP1B1 у женщин обеспечивают эстрогены, и даже при небольшой их концентрации инициируется гидроксилирование атома углерода молекулы эстрогена в 16 положении, что ведет к образованию 16 α -гидроксистерона (16 α -ОНЕ₁). Данный метаболит проявляет активность, в несколько раз

превышающую активность эстрадиола, что может быть сопряжено с усилением пролиферации тканей гормонозависимых органов. Изоформа CYP1A1 индуцируется только в присутствии экзогенного субстрата, в том числе молекул, попадающих в организм с пищей. Результат действия CYP1A1 выражается в гидроксировании атома углерода молекулы эстрогена в 2 положении и образовании метаболита 2-гидроксиэстрогена (2-OHE₁). Время связывания с рецептором у 2-OHE₁ мало, поэтому он, конкурируя с другими эстрогенами, оказывает антипролиферативный эффект. Для поддержания нормального баланса пролиферации без риска патологического клеточного роста соотношение между 16α-OHE₁ и 2-OHE₁ должно составлять около 2 [17]. Этот индекс можно считать универсальным биомаркером при оценке риска и прогноза развития эстроген-зависимых опухолей.

Развитие РМЖ связано с репрессией генов-супрессоров опухолевого роста [18]. Но процент наследуемых деактивирующих мутаций данных генов совсем невелик. Большее значение имеют эпигенетические факторы, которые посредством нескольких механизмов снижают синтез противоопухолевых белков [19]. Первый из механизмов эпигенетической модификации представлен метилированием дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в результате чего теряется ее способность к транскрипции [20]. Второй механизм обеспечивается модификацией гистонов, нарушающей нуклеосомную структуру и тем самым создающей препятствие на пути трансформации ДНК [21]. Третий механизм эпигенетического канцерогенеза состоит в экспрессии микроРибонуклеиновой кислоты (миРНК). Эта короткая, не кодирующая эндогенная РНК замалчивает функции генов путем дегградации или трансляции репрессии мессенджера РНК (мРНК) [22]. Эпигенетические модификации приводят к «умолчанию» генов опухолевой защиты и активации пула агрессивных опухолевых стволовых клеток [23].

Опухолевые стволовые клетки считаются главным источником злокачественного роста [24, 25], но они участвуют также в патогенезе доброкачественных пролиферативных заболеваний репродуктивной системы, включая молочную железу [26, 27]. Инициация роста опухолевых стволовых клеток возникает в условиях окислительного стресса и дисбаланса противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, а также факторов роста, таких как эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста альфа (TGF) и др. Из широкого спектра цитокинов, участвующих в развитии предраковой и злокачественной трансформации на фоне хронического воспаления или стресса [28], для патологии молочной железы имеют значение интерлейкины (ИЛ) 4 и 10, фактор некроза опухоли альфа (TNF), интерферон гамма (INFγ) [29]. В стресс-зависимой избыточной пролиферации тканей молочной железы принимают участие глюкокортикоиды и пролактин [30], но их влияние, по-видимому, опосредуется изменением эстрогенного и цитокинового баланса в тканях.

Повреждающие эффекты различных механизмов, участвующих в патогенезе доброкачественных и злокачественных заболеваний, реализуются при недостаточности защитных барьеров, включая фундаментальную молекулярную систему противодействия окислительному стрессу. Избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) в ответ на повреждение может привести к окислению

белков, липидов и дополнительному разрушению клеточных мембран, что, в свою очередь, повышает уровень воспаления [31].

Для защиты от развития окислительного стресса существует множество интегрированных систем, которые поглощают супероксиды и другие АФК. Антиоксидантная система включает в себя ферменты, витамины, флавоноиды и др. Одними из важных эндогенных антиоксидантов являются ферменты супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГТП) и каталаза. По экспрессии этих ферментов можно косвенно судить о степени антиоксидантной защиты организма.

У пациенток с ДДМЖ отмечено повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и уменьшение активности антиоксидантной системы [32], что свидетельствует о наличии окислительного стресса. Этот результат дисбаланса между продукцией АФК и антиоксидантными механизмами представляет собой неотъемлемый механизм патогенеза хронических воспалительных, метаболических и онкологических заболеваний. Повреждение клеток и тканей свободными радикалами активирует ядерный фактор каппа-В (NF-κB), который регулирует транскрипцию воспалительных генов, кодирующих цитокины и молекулы адгезии. Повышение синтеза цитокинов ведет к усилению воспалительной реакции и дополнительной продукции АФК, замыкая, таким образом, порочный круг между воспалением и окислительным стрессом.

По результатам, полученным авторами, уровни TNFα и ИЛ-4 также были выше, а продукция ИЛ-10 и INFγ снижена у пациенток с ДДМЖ по сравнению с женщинами соответствующего возраста без патологии молочной железы. Это свидетельствует о наличии у пациенток с ДДМЖ измененного состояния иммунно-воспалительного ответа. Однако цитокины обеспечивают межклеточное взаимодействие не только в иммунной, но также в эндокринной и нервной системах. В результате цитокинового дисбаланса формируется низкоуровневое воспаление, вовлекающее в себя нейрогуморальную дисфункцию. Изменения общей иммунобиологической реактивности предрасполагает к патологической пролиферации и канцерогенезу.

Индол-3-карбинол в терапии и профилактике заболеваний молочной железы

Существующие представления о патогенезе масталгии, ДДМЖ и РМЖ обосновывают необходимость лечения масталгии как самостоятельной патологии и как симптома ДДМЖ не только с целью улучшения качества жизни женщин, но и с позиций профилактики прогрессии ДДМЖ и развития РМЖ [33]. Терапия должна подбираться индивидуально, с учетом возможных причин патологии молочной железы и наличия сопутствующих заболеваний [34, 35].

Для контроля масталгии применяется несколько лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) к пище, включающих такие вещества, как аскорбат, ресвератрол, генистеин, индолы, фолаты, витамин В12 и др. [36, 37]. Те же средства можно использовать в терапии ДДМЖ при условии отсутствия показаний к хирургическому лечению или подозрения на РМЖ [38, 39].

Одним из популярных средств, используемых как в виде лекарства, так и БАД, в том числе в комплексных препаратах,

является индол-3-карбинол (I3C) [40]. Основу терапевтического эффекта I3C составляет антиэстрогенное и антипролиферативное действие. Индол-3-карбинол метаболизируется с образованием 3,3'-дииндолилметана (DIM), также имеющего выраженные антипролиферативные свойства. Обе молекулы, являясь агонистами арил-гидрокарбонового рецептора (АНР), увеличивают скорость детоксикационного каскада. Их противовоспалительное действие обусловлено снижением уровня ИЛ-1 β , что имеет значение, в числе прочего, в репрессии циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) и синтеза провоспалительных простагландинов [41]. Препятствуя связыванию с АНР углеводов, поступающих из окружающей среды, I3C противодействует как воспалению, так и избыточной пролиферации [42]. Вместе с тем лиганд-рецепторный комплекс, образованный I3C, способствует усилению экспрессии CYP1A1 – изоформы цитохрома P450, гидроксигирующего эстрон с образованием 2-ОНЕ₁, метаболита с антипролиферативными свойствами. Таким образом, I3C уменьшает потенциал клеточной пролиферации, во-первых, конкурируя с активными эстрогенами за связывание с ER, во-вторых, редуцируя долю 16 α -ОНЕ₁ среди эстрогенных метаболитов [36, 43]. В результате снижается индукция эстроген-зависимых генов и синтез их продуктов.

Активность I3C распространяется также на клетки, в которых пролиферативные каскады осуществляются без участия эстрогенов. Противоопухолевые свойства I3C обусловлены способностью блокировать эстроген-независимые сигнальные пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост. Проникая в клетку, I3C препятствует фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает каскадной передаче пролиферативных сигналов с поверхности к ядру клетки и цитокиновых сигнальных путей, стимулирующих клеточный рост в тканях молочной железы [41]. Мишенями I3C являются NF- κ B и ядерный фактор 2, связанный с эритроидом-2 (Nrf2), которые играют важную роль в контроле воспаления и окислительного стресса. Противовоспалительная активность I3C реализуется через сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK/JNK [44]. Эффекты I3C нацелены на гены, кодирующие рецепторы EGF и фактора роста кератиноцитов, регуляторы клеточного цикла – белки-циклины и циклин-зависимые киназы, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста и множество других молекул. Оказывая системные положительные эффекты на метаболизм и воспаление [44], I3C снижает общий риск формирования заболеваний, связанных с патологической пролиферацией.

Как регуляторы эпигенетической модификации I3C и DIM действуют на все три механизма, участвующие в канцерогенезе: метилирование ДНК, деацетилирование гистонов и экспрессия некодирующих проканцерогенных мРНК [45], причем влияние распространяется преимущественно на ER α -позитивные опухолевые клетки [46, 47].

Уникальной особенностью I3C является его способность избирательно индуцировать в опухолевых клетках и/или в измененных клетках с аномально высоким пролиферативным потенциалом процессы программированной клеточной гибели – апоптоза [43, 47, 48]. Добавление в среду культивирования опухолевых стволовых клеток I3C приводит к их гибели, что связывают с действием DIM [49].

В клинических исследованиях было установлено, что I3C при пероральном приеме в дозе 300–400 мг/сут в течение 1–3 месяцев оказывает выраженный антиэстрогенный эффект и стимулирует образование 2-ОНЕ₁, увеличивая тем самым соотношение 2-ОНЕ₁/16 α -ОНЕ₁. При использовании I3C в суточной дозе 400 мг на протяжении 6 месяцев наблюдались достоверное уменьшение жалоб на масталгию и ее выраженность, стабилизация кистозных образований и рост исходно низкого индекса 2-ОНЕ₁/16 α -ОНЕ₁ до нормальных значений [1, 48]. Таким образом, лекарственные препараты и БАД с I3C могут быть рекомендованы при циклической масталгии (мастодинии), в том числе на фоне ДДМЖ, с целью облегчения болезненных ощущений, а также для терапии ДДМЖ и профилактики РМЖ [47, 48].

Ресвератрол в терапии и профилактике заболеваний молочной железы

Незаслуженно менее известен в контексте терапии масталгии и ДДМЖ ресвератрол – представитель класса полифенольных соединений, объединенных названием стильбены. В природе ресвератрол продуцируется, по меньшей мере, 72 видами растений [50] в ответ на стрессовые воздействия, включая механическое повреждение, инфекцию и ультрафиолетовое излучение [51]. Биологическая активность ресвератрола охватывает широкий спектр эффектов, включая антиоксидантное, противовоспалительное и противоопухолевое действие [52–54], – все эти эффекты значимы в защите молочной железы от доброкачественной и злокачественной патологии.

Из двух описанных изоформ ресвератрола – транс-ресвератрол и цис-ресвератрол – большей биологической активностью, химической стабильностью и биодоступностью обладает транс-ресвератрол [55]. В молекулярные механизмы действия данного биологически активного соединения включены селективная модуляция ER, подавление ЦОГ-2, up-регуляция SIRT-1, ингибирование TNF α , снижение активности сигнальных путей NF- κ B и Wnt/ β -катенин, модификация мРНК [22, 56].

Структурное сходство с эстрадиолом позволяет ресвератролу связываться с ER при аффинности, существенно уступающей таковой у эстрадиола [57]. В отличие от изофлавонов сои, которые преимущественно связываются с ER β , ресвератрол взаимодействует с обоими типами ER, выступая при этом как антагонист ER α и агонист ER β , то есть представляя собой истинный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СМЭР). Аффинность ресвератрола к ER α в несколько раз выше, чем к ER β , характеристики эффекта дозозависимы: в высоких дозах ресвератрол выступает в качестве антагониста обоих типов рецепторов. В зависимости от присутствия ER α или ER β , а также от степени продукции эндогенных эстрогенов ресвератрол может проявлять не связанное с пролиферацией эстрогенное либо антиэстрогенное действие, сохраняя безопасность в отношении тканей с высокой экспрессией эстрогенов и их активных метаболитов. Истинные возможности СМЭР присущи только транс-ресвератролу, потому что цис-изомер способен лишь на слабое агонистическое действие в отсутствие эндогенного эстрадиола. Применительно к молочной железе следует особо отметить его антагонистическое влияние на ER α и обусловленный этим протективный эффект у женщин группы высокого риска РМЖ [58].

Положительное воздействие ресвератрола при доброкачественных заболеваниях молочной железы реализуется также через неспецифическое действие на болевые симптомы, улучшение общего самочувствия и качества жизни [59]. В двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании (РПКИ), проводившемся в течение 14 недель среди 80 женщин, прием ресвератрола существенно уменьшал боль, улучшал общее самочувствие, что коррелировало с положительными изменениями цереброваскулярной функции [60].

Наблюдаемые в клинике обезболивающие эффекты ресвератрола могут быть обусловлены его действием СМЭР. Антагонистический эффект ресвератрола на ER объясняет снижение активности ЦОГ, экспрессируемой эстрогенами, а также редукцию нейрональной возбудимости. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что ресвератрол подавляет возбудимость периферических нервных окончаний, ингибирует сенсорную нейротрансмиссию и уменьшает вызванную воспалением механическую гипералгезию [61]. Положительное влияние молекулы через периферические и центральные механизмы проведения болевых сигналов обеспечивает комплексный анальгетический эффект и, очевидно, включает в себя несколько путей, кроме модуляции ER.

Эстроген-независимые механизмы действия ресвератрола реализуются через тирозинкиназный каскад (аденозин монофосфат активированная протеин киназа (AMPK)-путь), eNOS и белки-сиртуины (повышение экспрессии SIRT1) [62]. Сиртуины (SIRT) – семейство белков, которые относятся к НАД⁺-зависимым деацетилазам и оказывают защитное действие при болезнях, связанных со старением. Стимулируя SIRT1, ресвератрол влияет на белки семейства FOXO (Forkhead box O), транскрипционные факторы, контролирующие экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, дифференциацию, апоптоз и реакцию на стресс. Регулируя экспрессию таргетных генов, FOXO защищают организм от неблагоприятных внешних воздействий. Считается, что именно путем активации сиртуинов ресвератрол уменьшает экспрессию NF-κB, а также редуцирует уровни TNFα.

Антиоксидантный и противовоспалительный эффекты ресвератрола обеспечиваются несколькими механизмами, такими как удаление АФК, изменение экспрессии генов провоспалительных цитокинов, липоксигеназы, синтазы оксида азота (NOS) и ЦОГ [63]. Ресвератрол индуцирует доза-зависимую супрессию продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и TNFα [64], снижение уровня последнего достигается двумя механизмами – через NF-κB и транскрипционную активность p65 [65]. Посредством влияния на каскад арахидоновой кислоты ресвератрол подавляет экспрессию ЦОГ-2 и регулирует продукцию простагландинов, снижая воспалительный потенциал [66].

В клинических исследованиях был подтвержден противовоспалительный эффект ресвератрола. В частности, его прием в суточной дозе до 2 г уменьшал уровни амилоида и матриксных металлопротеиназ, модулировал нейровоспаление и индуцировал адаптивный иммунитет у пациентов с болезнью Альцгеймера, получавших ресвератрол в течение 52 недель в рамках РПКИ [67, 68]. Противовоспалительные свойства ресвератрола полезны как с точки зрения облегчения масталгии, так и с позиций терапии и профилактики ДДМЖ и РМЖ.

Многочисленные эффекты молекулы ресвератрола направлены на поддержку антиоксидантной системы организма. Ресвератрол действительно является мощным природным антиоксидантом, превосходящим по своей активности β-каротин в 5 раз, витамин Е – в 50 раз, витамин С – в 20 раз, коэнзим Q10 – в 17 раз. Применение ресвератрола ослабляет повреждающее действие теплового шока на функции кишечного барьера, восстанавливая его структуры, влияя на экспрессию мРНК кишечных белков теплового шока, секрецию иммуноглобулина А, гены белков плотных межклеточных соединений и ингибируя секрецию провоспалительных факторов [69].

Другие антиоксидантные механизмы, реализуемые полифенолами, представлены блокадой митохондриальной дыхательной цепи, а также репрессией аденозинтрифосфатазы и ксантиноксидазы [70]. Как и иные полифенолы, ресвератрол повышает содержание Nrf2 – транскрипционного фактора, контролирующего ферменты детоксикации, которые участвуют в клеточном ответе на окислительный стресс. В исследованиях *in vitro* было показано, что ресвератрол препятствует реакциям перекисного окисления липидов. Наконец, под влиянием ресвератрола растет синтез антиоксидантных ферментов – СОД, ГТП и каталазы [71].

В клинических исследованиях антиоксидантный эффект ресвератрола был продемонстрирован среди больных с атаксией Фредерика, когда прием 5 г препарата в течение 12 недель сопровождался редукцией маркеров стресса и клиническим улучшением [72]. Учитывая представленные выше данные о наличии окислительного стресса, снижении уровня антиоксидантной защиты и повышении уровня воспаления у пациенток с ДДМЖ [32], применение ресвератрола получает дополнительное обоснование.

Антипролиферативное действие ресвератрола опосредуется эффектами СМЭР, стимуляцией антиоксидантной защиты, апоптоза, регуляцией пролиферации, уменьшением липогенеза, снижением ангиогенеза и метастазирования. Недавние исследования показали, что онкопротективные способности ресвератрола могут быть обусловлены повышением противоопухолевого иммунитета и обратным развитием опухолевых иммуносупрессивных микрособытий, которые реализуются через стимуляцию секреции цитокинов/хемокинов и экспрессию нескольких генов, ответственных за иммунный ответ [73].

Помимо описанных выше фундаментальных эффектов, ресвератрол обладает прямыми антиканцерогенными свойствами [74]. На клеточном уровне возможный противоопухолевый механизм связан с киназами, которые играют критически важную роль в клеточном росте и пролиферации. Эффекты ресвератрола, направленные на EGF, VEGF и экстрацеллюлярные сигнал-регулирующие киназы (ЕРК), уменьшают экспрессию перечисленных факторов и приводят в результате к торможению пролиферативной активности [75]. Накоплены свидетельства способности ресвератрола индуцировать апоптоз в злокачественных клетках. Механизмы этого действия могут существенно различаться в зависимости от цитологического фенотипа, но в числе главных – ингибирование гликолиза и AMPK/mTOR сигнальный путь [76]. Важным признается также препятствие метастазированию путем снижения потен-

циала опухолевой диссеминации модуляцией факторов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом, через сигнальный путь PI3K/Akt/NF-κB [77].

Антиканцерогенные эффекты ресвератрола были подтверждены в экспериментах на моделях РМЖ [78, 79]. В исследованиях на мышах было показано, что ресвератрол сдерживает опухолевую прогрессию и метастазирование РМЖ [80]. У больных РМЖ, получавших ресвератрол в течение 12 недель, было обнаружено снижение метилиции опухоли-супрессорного гена RASSF1α [81]. В исследованиях *in vitro* использование ресвератрола помогало преодолеть резистентность клеточных линий РМЖ к химиотерапии [82].

Комплексное действие ресвератрола на гормональную и иммунную регуляцию, метаболизм, пролиферацию и воспаление делает его перспективным агентом для лечения самых разных заболеваний, включая функциональную и структурную патологию молочной железы. Ресвератрол может использоваться как в виде монодобавки, так и в комплексе с другими биологически активными молекулами. В частности, представляется интересным сочетание ресвератрола и ИЗС, которое несет в себе потенциал синергичного действия двух веществ, имеющих общие и отличающиеся мишени. Совместные, но не идентичные эффекты ИЗС и ресвератрола хорошо иллюстрируются на примере гормональной регуляции. Ресвератрол, как истинный СМЭР, модулирует активность ER, а ИЗС уменьшает экспрессию активных метаболитов эстрогенов. Такой двойной эффект может приводить к более выраженному подавлению избыточной пролиферации и профилактике заболеваний молочной железы. Аналогичный синергизм характеризует эстроген-независимые пути пролиферации, воспаления и канцерогенеза.

На отечественном фармацевтическом рынке представлен БАД, содержащий 200 мг ИЗС и 60 мг транс-ресвератрола в одной таблетке, – «Имастон». Комплексное средство «Имастон» предназначено для профилактики и вспомогательной терапии широкого круга заболеваний, связанных с избыточной пролиферацией. БАД «Имастон» целесообразно применять, в числе прочего, при масталгии – изолированном состоянии или при ДДМЖ, а также в качестве профилактики РМЖ в группах риска. Схема применения средства «Имастон» предполагает прием одной таблетки два раза в день в течение 3–6 месяцев с возможными повторными курсами терапии.

Заключение

Заболевания молочной железы остаются самой распространенной патологией, связанной с патологической пролиферацией, у женщин. Доброкачественные заболевания молочной железы не только снижают качество жизни женщин, но и предрасполагают к РМЖ, который до сих пор удерживает пальму первенства среди онкопатологии в женской популяции. Возможности лекарственной терапии масталгии и ДДМЖ ограничены, поэтому в данной области широко используются вспомогательные средства, включая БАД, имеющие потенциал контроля избыточной пролиферации и воспаления. Сочетание ресвератрола и индол-3-карбинола в этом ряду представляет несомненный интерес.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 311 с.
2. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Mammology: a national guide. M.: GEOTAR-Media, 2016; 311 p.
3. Керчелаяева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. РМЖ. Мать и дитя. 2016; (15): 1018–1025. Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bepalov V.G. Mastopathy and prevention of breast cancer as an interdisciplinary problem. BC. Mother and child. 2016; (15): 1018–1025.
4. Weaver M., Stuckey A. Benign Breast Disorders. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2022; 49(1): 57–72. doi: 10.1016/j.ogc.2021.11.003
5. 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): 217–222. doi: 10.1007/s12262-013-0813-8
6. Рожкова Н.И., Зикиряходжаев А.Д., Бурдина И.И., Ермошеченкова М.В., Запирова С.П., Мазо М.А. и др. Доброкачественные заболевания молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 272.
7. Rozhkova N.I., Zikiryakhodzhayev A.D., Burdina I.I., Ermoshchenkova M.V., Zapirova S.P., Mazo M.L. et al. Benign diseases of the mammary gland. Moscow: GEOTAR-Media. 2018; 272.
8. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. Breast. Cancer. Res. Treat. 2015; 149(3): 569–575. doi: 10.1007/s10549-014-3254-6
9. Houghton S.C., Hankinson S.E. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021; 30(5): 822–844. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1193
10. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Люботя Р.В., Анискусо Н.Ф., Люботя И.И. Основные механизмы влияния метаболического синдрома на риск возникновения и прогноз течения рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2013; 1: 2–45–51. Schepotin I.B., Zotov A.S., Lyubota R.V., Aniskuso N.F., Lyubota I.I. The main mechanisms of the influence of the metabolic syndrome on the risk of occurrence and prognosis of the course of breast cancer (literature review). Tumors of the female reproductive system. 2013; 1: 2–45–51
11. Liu H., Shi S., Gao J., Guo J., Li M., Wang L. Analysis of risk factors associated with breast cancer in women: a systematic review and meta-analysis. Transl. Cancer. Res. 2022; 11(5): 1344–1353. doi: 10.21037/tcr-22-193
12. Toktaş O., Elasan S., İliklerden Ü.H., Erten R., Karayıl A.R., Özdemir A. et al. Relationship between Proliferative Breast Lesions and Breast Cancer Risk Factors. Eur. J. Breast. Health. 2020; 17(1): 15–20. doi: 10.4274/ejbh.2020.5713
13. Salamat F., Niakan B., Keshkar A., Rafiei E., Zendehehd M. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta Analyses. Iran. J. Med. Sci. 2018; 43(4): 355–364.
14. Лабазанова П.Г., Будаanova М.В., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Микущин С.Ю. и др. Маммографическая плотность – маркер повышенного риска развития рака молочной железы. Медицинский алфавит. 2021; 19: 41–48.
15. Labazanova P.G., Budanova M.V., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Mikushin S. Yu. et al. Mammographic density is a marker of an increased risk of developing breast cancer. Medical Alphab. 2021; 19: 41–48.
16. Kontos D., Winham S.J., Oustimov A., Pantalone L., Hsieh M.K., Gastoulioti A. et al. Radiomic Phenotypes of Mammographic Parenchymal Complexity: Toward Augmenting Breast Density in Breast Cancer Risk Assessment. Radiology. 2019; 290(1): 41–49. doi: 10.1148/radiol.2018180179
17. Lisanfi M.P., Tsigros A., Pavlides S., Reeves K.J., Peiris-Pagès M., Chadwick A.L. et al. JNK1 stress signaling is hyper-activated in high breast density and the tumor stroma: connecting fibrosis, inflammation, and stemness for cancer prevention. Cell. Cycle. 2014; 13(4): 580–599. doi: 10.4161/cc.27379
18. Ziegler R.G. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. Steroids. 2015; 99(PtA): 67–75. doi: 10.1016/j.steroids.2015.02.015
19. Katz V.L., Doffers D. Breast Diseases: Diagnosis and Treatment of Benign and Malignant Disease. In: Katz V.L., Lenz G.M., Lobo R.A., Gershenson D.M. Eds., Comprehensive Gynecology, 6th Edition, Elsevier Mosby, Philadelphia: 2012
20. Ашратфян А.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Аleshikhova О.И., Герфанова Е.В. Значение эстрогенных метаболитов в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы // Медицинский оппонент. 2019; 3(7): 34–39.
21. Ashratfyan A.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., Alyoshikhova O.I., and Gerfanova E.V., Russ. The value of estrogen metabolites in the carcinogenesis of tumors of the female reproductive system. Medical opponent. 2019; 3(7): 34–39.
22. Zheng R., Wang J., Wu Q., Wang Z., Ou Y., Ma L. et al. Expression of ALDH1 and TGFβ2 in benign and malignant breast tumors and their prognostic implications. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2014; 7(7): 4173–4183.
23. Ilango S., Paital B., Jayachandran P., Padma P.R., Nirmaladevi R. Epigenetic alterations in cancer. Front. Biosci. (Landmark Ed). 2020; 25(6): 1058–1109. doi: 10.2741/4847
24. Spitzwieser M., Holzweber E., Pfeiler G., Hacker S., Cichna-Markl M. Applicability of HIN-1, MGMT and RASSF1A promoter methylation as biomarkers for detecting field cancerization in breast cancer. Breast. Cancer. Res. 2015; 17(1): 125. doi: 10.1186/s13058-015-0637-5
25. Jin W., Li Q.Z., Liu Y., Zuo Y.C. Effect of the key histone modifications on the expression of genes related to breast cancer. Genomics. 2020; 112(1): 853–858. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.05.026
26. Pandima Devi K., Rajavel T., Dagla M., Nabavi S.F., Bishayee A., Nabavi S.M. Targeting miRNAs by polyphenols: Novel therapeutic strategy for cancer. Semin. Cancer. Biol. 2017; 46: 146–157. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.02.001
27. Munning C., Mokhtar N.M., Abdullah N., Muhammad R., Emran N.A., Ali S.A. et al. Exploring breast carcinogenesis through integrative genomics and epigenomics analyses. Int. J. Oncol. 2014; 45(5): 1959–1968. doi: 10.3892/ijo.2014.2625
28. Kleffel S., Schatton T. Tumor dormancy and cancer stem cells: two sides of the same coin? Adv. Exp. Med. Biol. 2013; 734: 145–179. doi: 10.1007/978-1-4614-1445-2_8
29. Recasens A., Munoz L. Targeting Cancer Cell Dormancy. Trends. Pharmacol. Sci. 2019; 40(2): 128–141. doi: 10.1016/j.tips.2018.12.004
30. Wong C.P., Hsu A., Buchanan A., Palomera-Sanchez Z., Beaver L.M., Houseman E.A. et al. Effects of sulforaphane and 3,3'-diindolylmethane on genome-wide promoter methylation in normal prostate epithelial cells and prostate cancer cells. PLoS One. 2014; 9(1): e86787. doi: 10.1371/journal.pone.0086787
31. Tijhuis A.E., Johnson S.C., McClelland S.E. The emerging links between chromosomal instability (CIN), metastasis, inflammation and tumour immunity. Mol. Cytogenet. 2019; 12: 17. doi: 10.1186/s13039-019-0429-1
32. Сотникова А.С., Голубятникова Е.В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез. Эффективная фармакотерапия. 2016; 4(31): 12–21. Sotnikova A.S., Golubyatnikova E.V. To the question of the effectiveness of therapy for benign pathology of the mammary glands. effective pharmacotherapy. 2016; 4(31): 12–21.
33. Thompson P.A., Khatami M., Baglioni C.J., Sun J., Harris S.A., Moon E.Y. et al. Environmental immune disruptors, inflammation and cancer risk. Carcinogenesis. 2015; 36(Suppl 1): S232–S253. doi: 10.1093/carcin/bgv038
34. Рожкова Н.И., Подзолкова Н.М., Овсянникова Т.В. О роли пролактина в генезе заболеваний молочной железы. Status Praesens. 2016; 4(33): 1–9.
35. Rozhkova N.I., Podzolkova N.M., Ovsyannikova T.V. On the role of prolactin in the genesis of breast diseases. Status Praesens. 2016; 4(33): 1–9.

31. Salzano S., Checconi, Hanschmann E.M., Lillig C.H., Bowler L.D., Chan P. et al. Linkage of inflammation and oxidative stress via release of glutathionylated peroxiredoxin-2, which acts as a danger signal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(33):12157–12162. doi: 10.1073/pnas.1401712111
32. Покуль А.В., Чулунова Н.А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных изменений молочных желез и возможность его коррекции. *Doctor.Ru* 2016;3(120):18–24.
33. Pokul L.V., Chugunova N.A. Oxidative stress in the genesis of benign changes in the mammary glands and the possibility of its correction. *Doctor.Ru* 2016;3(120):18–24.
34. Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Современное лечение диффузных гиперплазий – профилактика рака молочной железы. *Онкогинекология*. 2016; 1: 4–11.
35. Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P., Jacobs O.E. Timely treatment of diffuse hyperplasia – prevention of breast cancer. *Oncogynecology*. 2016; 1:4–11.
36. Беспалов В.Г., Травина М.А. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(4):58–70.
37. Bespalov V.G., Travina M.L. Fibrocystic disease and the risk of breast cancer. *Tumors of the female reproductive system*. 2015;11(4):58–70.
38. Гинекологическая эндокринология / под ред. Серова В.Н., Прилепской В.Н., Овсянниковой Т.В. М.: МЕДпресс-информ. 2017; 337–382.
39. Gynecological endocrinology / ed. Serova V.N., Prilepenskaya V.N., Ovsyannikova T.V. Moscow: MEDpress-inform. 2017; 337–382.
40. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании растительного препарата мастодинон. *Акушерство и гинекология*. 2012;8:56–59.
41. Suturina L.V., Popova L.N. Dynamics of clinical symptoms and correction of antioxidant deficiency in women with diffuse mastopathy using the herbal preparation mastodion. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;8:56–59.
42. Romagnolo D.F., Daniels K.D., Grunwald J.T., Ramos S.A., Propper C.R., Selmin O.I. Epigenetics of breast cancer: Modifying role of environmental and bioactive food compounds. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2016;60(6):1310–1329. doi: 10.1002/mnfr.201501063
43. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Ким Е.А., Левкина Н.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;2:45–52.
44. Vysockaya I.V., Letagin V.P., Kim E.A., Levkina N.V. Practical recommendations for drug correction of diffuse dishormonal dysplasia of the mammary glands. *Tumors of the female reproductive system*. 2014;2:45–52.
45. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Ким Е.А., Погодина Е.М., Кирсанов В.Ю., Левкина Н.В. Рак молочной железы: от патогенеза к профилактике. *Онкогинекология*. 2018;4(28):31–38.
46. Vysockaya I.V., Letagin V.P., Kim E.A., Pogodina E.M., Kirsanov V. Yu., Levkina N.V. Breast cancer: from pathogenesis to prevention. *Oncogynecology*. 2018;4(28):31–38.
47. Хияева В.А. Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях. *Медицинский совет*. 2019;13:154–158.
48. Khiyaeva V.A. Experience in the use of indolecarbinol in mastopathy. *Medical Council*. 2019;13:154–158.
49. Wang T.T.Y., Pham Q., Kim Y.S. Elucidating the Role of CD84 and AHR in Modulation of LPS-Induced Cytokine Production by Cruciferous Vegetable-Derived Compounds Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(2):339. doi: 10.3390/ijms19020339
50. Williams D.E. Indoles Derived from Glucobrassicin: Cancer Chemoprevention by Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. *Front. Nutr.* 2021;8:734334. doi: 10.3389/fnut.2021.734334
51. Ашрафян Л.А., Бабоева Н.А., Антонова И.Б., Овчинникова О.А., Аleshikova O.I., Мотскобили Т.А., Кузнецов И.Н. Уровень баланса эстрогеновых метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(3):22–29. doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29.
52. Ashrafyan L.A., Baboeva N.A., Antonova I.B., Ovchinnikova O.A., Aleshikova O.I., Motksobili T.A., Kuznetsov I.N. The level of balance of estrogen metabolites in breast cancer and ways of its correction. *Tumors of the female reproductive system*. 2015;11(3):22–29. doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29.
53. Esteve M. Mechanisms Underlying Biological Effects of Cruciferous Glucosinolate-Derived Isothiocyanates/Indoles: A Focus on Metabolic Syndrome. *Front. Nutr.* 2020;7:111. doi: 10.3389/fnut.2020.00111
54. Fuentes F., Paredes-Gonzalez X., Kong A.N. Dietary Glucosinolates Sulforaphane, Phenethyl Isothiocyanate, Indole-3-Carbinol/3,3'-Diindolylmethane: Anti-Oxidative Stress/Inflammation, Nrf2, Epigenetics/Epigenomics and in vivo Cancer Chemopreventive Efficacy. *Curr. Pharmacol. Rep.* 2015;1(3):179–196. doi: 10.1007/s40495-015-0017-y
55. Caruso J.A., Campana R., Wei C., Su C.H., Hanks A.M., Bornmann W.G., Keyomarsi K. Indole-3-carbinol and its N-alkoxy derivatives preferentially target ERα-positive breast cancer cells. *Cell. Cycle*. 2014;13(16):2587–2599. doi: 10.4161/15384101.2015.942210
56. Maruthania V.L., Poomima J., Mirunalini S. Attenuation of Carcinogenesis and the Mechanism Underlying by the Influence of Indole-3-carbinol and Its Metabolite 3,3'-Diindolylmethane: A Therapeutic Marvel. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2014;2014832161. doi: 10.1155/2014/832161
57. Сметник А.А., Сметник В.П., Киселев В.И. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении заболеваний молочной железы и профилактике рака молочной железы // *Акушерство и гинекология*. 2017;2:106–112.
58. Smetnik A.A., Smetnik V.P., Kiselev V.I. Experience in the use of indole-3-carbinol in the treatment of breast diseases and the prevention of breast cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;2:106–112.
59. Semov A., Iourtschenko L., Liu L.F., Li S., Xu Y., Su X. et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012;424(1) 45–51. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.06.062
60. Meng T., Xiao D., Muhammed A., Deng J., Chen L., He J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules*. 2021;26(1):229. doi: 10.3390/molecules26010229
61. Hasan M., Bae H. An Overview of Stress-Induced Resveratrol Synthesis in Grapes: Perspectives for Resveratrol-Enriched Grape Products. *Molecules*. 2017;22(2):294. doi: 10.3390/molecules22020294
62. Meng Q., Guo T., Li G., Sun S., He S., Cheng B. et al. Dietary resveratrol improves antioxidant status of sows and piglets and regulates antioxidant gene expression in placenta by Keap1-Nrf2 pathway and Sirt1. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2018;9:34. doi: 10.1186/s40104-018-0248-y
63. Nunes S., Danesi F., Del Rio D., Silva P. Resveratrol and inflammatory bowel disease: the evidence so far. *Nutr. Res. Rev.* 2018;31(1):85–97. doi: 10.1017/S09545794221700021X
64. Ramirez-Garza S.L., Laveriano-Santos E.P., Marhuenda-Munoz M., Storniole C.E., Tresserra-Rimbou A., Vallverdú-Queralt A., Lamuela-Raventós R.M. Health Effects of Resveratrol: Results from Human Intervention Trials. *Nutrients*. 2018;10(12):1892. doi: 10.3390/nu10121892
65. Kukreja A., Wadhwa N., Tiwari A. Therapeutic role of resveratrol and piceatannol in disease prevention. *Blood Disord. Transfus.* 2014;5:9. doi: 10.4172/2155-9864.1000240
66. Maleki Dana P., Sadoughi F., Mansournia M.A., Mirzaei H., Asemi Z., Yousefi B. Targeting Wnt signaling pathway by polyphenols: implication for aging and age-related diseases. *Biogerontology*. 2021;22(5):479–494. doi: 10.1007/s10522-021-09934-x
67. Novakovic R., Rajkovic J., Gostimirac M., Gajkovic-Bukarica L., Radunovic N. Resveratrol and Reproductive Health. *Life (Basel)*. 2022; 12(2): 294. doi: 10.3390/1ife12020294
68. Zhu W., Qin W., Zhang K., Rottinghaus G.E., Chen Y.C., Klieberthermes B., Sauter E.R. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr. Cancer*. 2012;64(3):393–400. doi: 10.1080/01635581.2012.654926
69. Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F., Nobile V., Ferrara N., Corbi G. Influence of equal and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2017;96:77–83. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.016
70. Wong R.H., Evans H.M., Howe P.R.C. Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women. *Menopause*. 2017;24(8):916–922. doi: 10.1097/GME.0000000000000861
71. Takeda M., Takehana S., Sekiguchi K., Kubota Y., Shimazu Y. Modulatory Mechanism of Nociceptive Neuronal Activity by Dietary Constituent Resveratrol. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(10):1702. doi: 10.3390/ijms17101702
72. Pan W., Yu H., Huang S., Zhu P. Resveratrol Protects against TNF-α-Induced Injury in Human Umbilical Endothelial Cells through Promoting Sirtuin-1-Induced Repression of NF-κB and p38 MAPK. *PLoS One*. 2016;11(1): e0147034. doi: 10.1371/journal.pone.0147034
73. de Sá Coutinho D., Pacheco M.T., Frozza R.L., Bernardi A. Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol: Mechanistic Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(6):1812. doi: 10.3390/ijms19061812
74. Fuggetta M.P., Bordignon V., Cottarelli A., Macchi B., Frezza C., Cordiali-Fei P. et al. Down-regulation of proinflammatory cytokines in HTLV-1-infected T cells by Resveratrol. *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* 2016;35(1):118. doi: 10.1186/s13046-016-0398-8
75. Ren Z., Wang L., Cui J., Huo C., Xue J., Cui H. et al. Resveratrol inhibits NF-κB signaling through suppression of p65 and IκappaB kinase activities. *Pharmacol.* 2013;68(8):689–694. PMID: 24020126
76. Magrone T., Magrone M., Russo M.A., Jirillo E. Recent Advances on the Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Red Grape Polyphenols: In Vitro and In Vivo Studies. *Antioxidants (Basel)*. 2019;9(1):35. doi: 10.3390/antiox9010035
77. Turner R.S., Thomas R.G., Craft S., van Dyck C.H., Mintzer J., Reynolds B.A. et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*. 2015; 85(16): 1383–1391. doi: 10.1212/WNL.0000000000002035.
78. Moussa C., Hebron M., Huang X., Ahn J., Rissman R.A., Aisen P.S., Turner R.S. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation*. 2017;14(1):1. doi: 10.1186/s12974-016-0779-0
79. He S., Chen L., He Y., Chen F., Ma Y., Xiao D., He J. Resveratrol alleviates heat stress-induced impairment of intestinal morphology, barrier integrity and inflammation in yellow-feather broilers. *Anim. Prod. Sci.* 2020;60:1547. doi: 10.1071/AN19218
80. Bräunlich M., Slimstad R., Wangenstein H., Brede C., Møllerud K.E., Barseff H. Extracts, anthocyanins and procyanidins from Aronia melanocarpa as radical scavengers and enzyme inhibitors. *Nutrients*. 2013;5(3):663–678. doi: 10.3390/nu5030663
81. Xia N., Daiber A., Förstermann U., Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174(12):1633–1646. doi: 10.1111/bjph.13492
82. Yiu E.M., Tai G., Peverill R.E., Lee K.J., Craft K.D., Mori T.A. et al. An open-label trial in Friedreich ataxia suggests clinical benefit with high-dose resveratrol, without effect on frataxin levels. *J. Neurol.* 2015;262(5):1344–53. doi: 10.1007/s00415-015-7719-2
83. Chhabra G., Singh C.K., Amiri D., Akula N., Ahmad N. Recent Advancements on Immunomodulatory Mechanisms of Resveratrol in Tumor Microenvironment. *Molecules*. 2021;26(5):1343. doi: 10.3390/molecules26051343
84. Talib W.H., Alsayed A.R., Farhan F., Al Kury L.T. Resveratrol and Tumor Microenvironment: Mechanistic Basis and Therapeutic Targets. *Molecules*. 2020;25(18):4282. doi: 10.3390/molecules25184282
85. Hogg S.J., Chitchohan K., Hassan W., Sykes P.H., Garrill A. Resveratrol, Acetyl-Resveratrol, and Polydatin Exhibit Antiproliferative Activity against 3D Cell Aggregates of the SKOV-3 and OVCAR-8 Ovarian Cancer Cell Lines. *Obstet. Gynecol. Int.* 2015;2015:279591. doi: 10.1155/2015/279591
86. Liu Y., Tong L., Luo Y., Li X., Chen G., Wang Y. Resveratrol inhibits the proliferation and induces the apoptosis in ovarian cancer cells via inhibiting glycolysis and targeting AMPK/mTOR signaling pathway. *J. Cell. Biochem.* 2018;119(7):612–617. doi: 10.1002/jcb.26822
87. Li W., Ma J., Ma Q., Li B., Han L., Liu J. et al. Resveratrol inhibits the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via suppression of the PI-3K/Akt/NF-κB pathway. *Curr. Med. Chem.* 2013;20(33):4185–4194. doi: 10.2174/09298673113209990251
88. Nguyen M., Osipo C. Targeting Breast Cancer Stem Cells Using Naturally Occurring Phytoestrogens. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(12):6813. doi: 10.3390/ijms23126813
89. Wu H., Chen L., Zhu F., Han X., Sun L., Chen K. The Cytotoxicity Effect of Resveratrol: Cell Cycle Arrest and Induced Apoptosis of Breast Cancer 4T1 Cells. *Toxins (Basel)*. 2019;11(12):731. doi: 10.3390/toxins11120731
90. Castillo-Pichardo L., Cubano L.A., Dharmawardane S. Dietary grape polyphenol resveratrol increases mammary tumor growth and metastasis in immunocompromised mice. *BMC Complement. Altern. Med.* 2013;13:6. doi: 10.1186/1472-6882-13-6
91. Zhu W., Qin W., Zhang K., Rottinghaus G.E., Chen Y.C., Klieberthermes B., Sauter E.R. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr. Cancer*. 2012;64(3):393–400. doi: 10.1080/01635581.2012.654926
92. Alamolhodaei N.S., Tsatsakis A.M., Ramezani M., Hayes A.W., Karim G. Resveratrol as MDR reversion molecule in breast cancer: An overview. *Food. Chem. Toxicol.* 2017;103:223–232. doi: 10.1016/j.fct.2017.03.024

Статья поступила / Received 29.08
Получена после рецензирования / Revised 03.09
Принята в печать / Accepted 03.09

Сведения об авторе

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор. ORCID: 0000-0001-5541-3767

Медицинская корпорация «РНАН», Москва

Для переписки: Кузнецова Ирина Всеволодовна. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В. Растительные средства как способ лечения доброкачественной патологии и профилактики злокачественных новообразований молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2022; (24): 31–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-31-37>.

About author

Kuznetsova Irina V., DM Sci (habil.), professor. ORCID: 0000-0001-5541-3767

Medical Corporation 'RHANA', Moscow, Russia

For correspondence: Kuznetsova Irina V. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

For citation: Kuznetsova I.V. Herbal remedies as a way to treat benign pathology of the mammary gland. *Medical alphabet*. 2022; (24): 31–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-31-37>.

Глюкозинолаты как потенциальные факторы защиты репродуктивной системы женщины (обзор)

С. В. Орлова¹, Е. А. Никитина¹, Н. В. Балашова¹, А. Н. Водолазкая², Е. В. Прокопенко³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

² Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва

³ ООО «ИНВИТРО», Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В структуре патологии женской репродуктивной системы гиперпластические заболевания находятся на втором месте после инфекционных, а по тяжести последствий занимают первое место. Известно, что отдельные фитонутриенты обладают хемопротекторным действием в отношении органов репродуктивной системы.

Цель обзора. Оценить потенциальный защитный эффект глюкозинолатов и их производных, выделенных из крестоцветных растений, на репродуктивные органы женщины.

Материалы и методы. Проведен системный обзор литературных данных из PubMed, MEDLINE, КиберЛенинка и т.д.

Результаты и обсуждение. Заключение. Обзор показал высокий хемопротекторный потенциал глюкозинолатов в коррекции гиперпластических и пролиферативных заболеваний репродуктивной системы женщин. Производные глюкозинолатов индол-3-карбинол (ИЗК), дииндолимметан (ДИМ) и сульфорафан являются перспективными природными соединениями в отношении профилактики различных опухолевых заболеваний. Требуется дальнейшие исследования по выбору эффективной дозы активных соединений, комбинаций и рекомендаций по практическому применению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глюкозинолаты, крестоцветные, индол-3-карбинол, дииндолимметан, сульфорафан, эстрогензависимые опухоли, вирус-индуцированные опухоли, антиканцерогенный эффект.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Glucosinolates as potential protection factors for the female reproductive system (review)

S. V. Orlova¹, E. A. Nikitina¹, N. V. Balashova¹, A. N. Vodolazkaya², E. V. Prokopenko³

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

² Austrian Clinic of micronutrient therapy Biogena, Moscow, Russia

³ 'INVITRO' Limited Liability Company, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Hyperplastic diseases of the female reproductive system are localized in second place after infectious diseases, and take first place by severity. It is known that certain phytonutrients have a chemoprotective effect on the organs of the reproductive system.

The purpose of this review is to evaluate the potential protective effect of glucosinolates and their derivatives isolated from cruciferous plants on the female reproductive organs.

Material and methods. A systematic review of literature data from PubMed, MEDLINE, CyberLeninka, etc. was carried out.

Results and discussion. Conclusion. The review showed a significant potential chemoprophylactic potential of glucosinolates in the correction of hyperplastic and proliferative diseases of the female reproductive system. Glucosinolate derivatives such as indole-3-carbinol (I3C), diindolylmethane (DIM), and sulforaphane are promising natural compounds for the prevention of various tumor diseases. Further studies are required regarding dosages, combinations and recommendations for practical use.

KEY WORDS: glucosinolates, cruciferous, indole-3-carbinol, diindolylmethane, sulforaphane, estrogen-dependent tumors, virus-induced tumors, anticarcinogenic effect, cancer prevention

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Проблема состояния репродуктивной функции женщин приобретает большую актуальность в связи с омоложением гиперпластических заболеваний, с одной стороны, и поздним планированием беременности (после 40 лет) – с другой [1]. Большое значение имеют ранняя диагностика и лечение изменений в гормонозависимых тканях, в том числе в рамках комплексной прегравидарной подготовки, так как пролиферативные состояния имеют тенденцию к прогрессированию во время беременности, а рак молочной железы – самая частая злокачественная опухоль женской репродуктивной системы [2].

Рак яичников занимает шестое место среди наиболее часто диагностируемых онкозаболеваний у женщин и является второй по распространенности причиной смертности от рака женских половых органов во всем мире [3]. При планировании беременности необходимо проведение мероприятий, направленных на коррекцию гормональной дисфункции и торможение процессов гиперплазии в половых органах.

Растения семейства капустных, или крестоцветных, являются хорошим пищевым источником витамина С, кальция и серосодержащих минеральных биологически активных

веществ – глюкозинолатов. Глюкозинолаты играют важную роль в адаптационных реакциях организма и поддержании здоровья клеток и органов. В настоящее время известно более 130 глюкозинолатов, но лишь небольшая часть из них присутствует в составе продуктов, традиционно употребляемых человеком [4]. В небольших количествах глюкозинолаты обнаруживаются у представителей еще 15 семейств, относящихся к порядку капустоцветных (Brassicales). Самыми распространенными глюкозинолатами в рационе питания человека являются глюкобрассицин, синигрин, глюкоиберин и глюкорафанин.

Нативные глюкозинолаты в клетках крестоцветных не активны, но под действием фермента мирозиназы, высвобождающегося при разрушении клеток растения или синтезируемого микробиотой толстой кишки, образуются высокоактивные метаболиты. В зависимости от исходного типа глюкозинолата и условий окружающей среды формируются разные классы соединений – индолы, изотиоцианаты, тиоцианаты, нитрилы или эпитионитрилы. Наибольшей биологической активностью обладают такие производные глюкозинолатов, как индол-3-карбинол и изотиоцианаты.

Индол-3-карбинол образуется при распаде глюкобрассицина, содержащегося в большом количестве в брокколи, брюссельской, савойской, кудрявой, цветной и, в меньшей степени, белокочанной капусте [4]. В качестве индуктора ферментов метаболизма ксенобиотиков И-3-К рекомендуется взрослым для ежедневного приема в количестве 50 мг в сутки [5]. Исследования показали, что фактическое потребление глюкозинолатов с пищей в развитых странах значительно ниже. В Германии мужчины и женщины получают с пищей 3,5 и 4,2 мг глюкобрассицина соответственно [4], в Испании среднесуточное потребление всех глюкозинолатов составляет 6,5 мг [6]. В Российской Федерации, согласно опросу, основным крестоцветным растением в рационе молодых людей является белокочанная капуста [7], при этом 44 % опрошенных вообще не включали капустные в ежедневный рацион питания.

В качестве дополнительного источника индол-3-карбинола для оптимизации рациона питания могут быть использованы биологически активные добавки к пище, а при необходимости терапевтического эффекта – лекарственные препараты. В кислой среде желудка индол-3-карбинол конденсируется с образованием различных вариантов олигомеров, из которых наиболее значимым является дииндолилметан (ДИМ). Именно этот метаболит обнаруживается в моче и плазме крови человека [8].

Еще один значимый ингредиент крестоцветных – сульфорафан – образуется из глюкорафанина. Сульфорафан быстро проникает в клетки, конъюгируется с глутатионом и глутатион-S-трансферазой, что способствует его накоплению [9–10].

В настоящее время производные глюкозинолатов рассматриваются в качестве одной из основных групп минорных биологически активных веществ, обеспечивающих повышение адаптационного потенциала организма, активацию систем детоксикации ксенобиотиков и регуляцию сигнальных систем клеток, принимающих участие в защите от развития онкологических заболеваний.

Механизм действия

Производные глюкозинолатов (И-3-К, ДИМ и др.) повышают активность ферментов I и II фаз детоксикационной системы печени, принимают участие в активации антиоксидантной защиты и регуляции клеточного цикла.

Известно, что цитохромы Р-450 катализируют ключевые фазы метаболизма эстрогенов, в частности, увеличивают образование «физиологического» 2-гидроксиэстрона (2-ОНЕ1), известного своими антипролиферативными свойствами, вместо «агрессивного» 16 α -гидроксиэстрона (16 α -ОНЕ1), обладающего генотоксическими свойствами, а также образующего с эстрогеновыми рецепторами прочную ковалентную связь и, как следствие, индуцирующего пролонгированный пролиферативный сигнал [11]. 2-гидроксиэстрон известен своим защитным эффектом в отношении риска развития РМЖ, тогда как 16 α -гидроксиэстрон является выраженным митогенным и проканцерогенным метаболитом эстрона [12]. Известно, что преобладание 16 α -ОНЕ1 и снижение соотношения 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 отражает высокий риск развития рака матки и молочной железы [13]. Индол-3-карбинол, стимулируя образование антипролиферативного 2-гидроксиэстрона, изменяет соотношение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 в пользу первого, препятствует фосфорилированию цитоплазматических белков – участников каскадной передачи, индуцируемой эпидермальным фактором роста (ЭФР), стимулирует апоптоз опухолевых клеток [14].

За счет смещения соотношения метаболитов женских половых гормонов И-3-К и ДИМ приводят к торможению развития вируса папилломатоза человека (ВПЧ) и приостанавливают формирование папилломатозных образований, склонных к инфильтративному росту и малигнизации. Помимо влияния на гормональный обмен И-3-К блокирует онкобелки Е6 и Е7, препятствуя пролиферации инфицированных ВПЧ клеток и делая их доступными для действия интерферона, а также индуцирует их апоптоз [15].

Рецепторы к эстрогенам имеют решающее значение для митогенного ответа на эстрогены при большинстве злокачественных опухолей репродуктивной системы. Индол-3-карбинол и ДИМ также снижают экспрессию генов эстрогеновых рецепторов альфа [16], что приводит к сдвигу в эстроген-опосредованном клеточном и биохимическом эффектах в эстроген-чувствительных клетках и тканях [17–18].

Противоопухолевое действие И-3-К и ДИМ реализуется также за счет стимуляции апоптотической гибели опухолевых клеток, блокирования деления трансформированных клеток, торможения пролиферативных сигналов, индуцированных цитокинами и полипептидными ростовыми факторами, причем как на рецепторном уровне, так и на уровне цитоплазматических сигнальных киназ [19–21]. Воздействуя на несколько внутриклеточных сигнальных путей, И-3-К и ДИМ принимают участие в репарации поврежденной ДНК и регулировке роста и апоптоза раковых клеток [22–23]. Они подавляют активацию транскрипционного фактора NF- κ B, вызванную воздействием различных внешних стимулов [24]. Через систему микроРНК И-3-К тормозит несколько

сигнальных путей в раковых клетках, ответственных за клеточную инвазию (EGFR, MTA-2, ИЛ-1Р киназы) [17, 25]. В исследованиях *in vivo* было показано регулирующее влияние И-3-К на сигнальный путь PTEN/AKT. Ген *PTEN* является супрессором опухолевого роста, его экспрессия снижается по мере прогрессирования цервикальной неоплазии от низкой к высоким степеням и раку шейки матки. В экспериментальных исследованиях И-3-К показал способность стимулировать экспрессию *PTEN*, подавляя адгезию и инвазию опухолевых клеток [26].

Сульфорафан повышает уровень ферментов II фазы биотрансформации проканцерогенов и канцерогенов в клетках печени [27]. Сульфорафан способен ингибировать индукцию CYP1A1 и способствует замедлению транслокации NF- κ B, что блокирует передачу воспалительных сигналов ядру [28]. И-3-К и ДИМ могут действовать синергетически с сульфорафаном в передаче сигналов Nrf-2 в линии раковых клеток человека (HepG2-C8) и ингибировании клеточной пролиферации в клетках рака толстой кишки человека [29].

Наблюдательные исследования

В настоящий момент установлено наличие достоверной обратной корреляции между высоким уровнем употребления в пищу овощей семейства крестоцветных и частотой возникновения различных онкологических заболеваний, а также более низкой концентрацией маркеров оксидативного стресса [30–32]. В эпидемиологических наблюдениях было обнаружено, что употребление крестоцветных растений ассоциировано со снижением риска развития рака легких, желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, почек и мочевого пузыря [33–41]. Также было обнаружено защитное действие крестоцветных в отношении развития онкологических процессов органов репродуктивной системы: молочной железы, яичников и эндометрия у женщин и предстательной железы у мужчин. В метаанализах было показано, что высокое потребление крестоцветных ассоциировано со снижением риска развития рака молочной железы в среднем на 15 % [42], яичников – на 11 % [43]. Каждые 100 г капустных овощей в день способствовали снижению относительного риска развития рака эндометрия на 21 % [44].

Также заслуживают интереса данные об эффективности применения состава, который содержит И-3-К в сочетании с аскорбином. Аскорбин – это природное соединение, главный продукт трансформации алкалоида глюкобрасцина, содержащегося в высоких концентрациях в овощах семейства крестоцветных [57], в частности, в капусте брокколи. Аскорбин усиливает активность ферментов, принимающих участие в метаболизме ксенобиотиков, и ослабляет токсические эффекты ряда веществ [57]. Исследование, проведенное на животных, показало, что применение состава, содержащего как И-3-К, так и аскорбин, лучше активировало работу кишечных многофункциональных оксидаз (80-кратное увеличение), чем каждое из этих веществ по отдельности [58]. Напомним, что многофункциональные оксидазы – одна из главных ферментных детоксикационных систем организма.

Сегодня на фармацевтическом рынке есть препараты российского производства, в состав которых входит не только высокоочищенный И-3-К, но и концентрат капусты брокколи – естественный источник аскорбигена.

Исследования *in vivo*

В экспериментальных моделях было показано, что И-3-К повышает 2-гидроксилирование эстрогена и снижает вероятность развития рака эндометрия у генетически предрасположенных к нему животных [45].

В клинических исследованиях кратковременный прием И-3-К приводил к повышению содержания в моче 2-ОНЕ1 в среднем на 91 % и снижению содержания 16 α -ОНЕ1 на 45 % у здоровых добровольцев [46]. У женщин из группы высокого риска развития рака груди прием И-3-К на протяжении нескольких недель также показал способность стимулировать образование 2-ОНЕ1, при этом эффект наблюдался при использовании не менее 300 мг И-3-К, а максимальное увеличение соотношения 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 наблюдалось при приеме 400 мг И-3-К [47–48]. Прием И-3-К способствовал повышению активности ферментов антиоксидантной системы: активность глутатионтрансферазы лимфоцитов увеличивалась на 69 % [48].

Повышение соотношения ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 наблюдалось также на фоне дополнительного приема ДИМ у женщин, получавших тамоксифен по поводу рака груди. Также прием ДИМ способствовал повышению концентрации глобулина, связывающего половые гормоны в сыворотке [49]. У мужчин с раком простаты прием ДИМ оказывал антиандрогенный эффект [50].

В клинических исследованиях индол-3-карбинол и ДИМ показали высокую эффективность и хороший профиль безопасности при различных гинекологических заболеваниях, включая предраковые состояния [29].

У женщин с гистологически подтвержденной цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) II–III степени пероральный прием И-3-К в дозе 200 или 400 мг приводил к полной регрессии неоплазии у 50 % и 44 % женщин соответственно. В группе плацебо случаев полной регрессии неоплазии зарегистрировано не было [51]. ДИМ в форме вагинальных суппозиториев в дозе 100 и 200 мг также способствовал исчезновению CIN I–II степени у 90,5 % и 100 % женщин соответственно по сравнению с 61,1 % в группе плацебо [52].

При гистологически подтвержденной интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) высокой степени злокачественности прием И-3-К в течение 6 месяцев способствовал увеличению соотношения ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 в моче и улучшению клинической симптоматики. У женщин наблюдалось уменьшение боли, зуда и размеров неоплазии без изменения степени VIN [53].

Прием И-3-К способствовал снижению рецидива доброкачественных узловых образований молочных желез после их оперативного удаления у 97,2 % пациенток [54]. И-3-К также показал способность предупреждать рецидив кист яичников (фолликулярных, желтого тела). Прием И-3-К на протяжении 3 месяцев после цистэктомии предупреждал повторное образование кист, сравнимо с эффектом от приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

При этом частота наступления беременности в следующие 6 месяцев была достоверно выше (53,0%) в группе женщин, принимавших И-3-К, по сравнению с 26,7% среди женщин, получавших КОК [55].

Прием И-3-К на протяжении 6 месяцев способствовал улучшению самочувствия или полному исчезновению симптомов у 90% женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. Регресс уплотнений и объемных образований различной степени наблюдался у 63% женщин [56].

У женщин с миомой матки малых размеров, имевших различные нарушения менструального цикла, прием И-3-К способствовал уменьшению диаметра миомы в среднем на 10% через 6 месяцев и также улучшал репродуктивную функцию. У 34,5% женщин наступила запланированная беременность [1].

Прием И-3-К снижал вероятность рецидива, прогрессирования и появления новых остроконечных кондилом аногенитальной области, а также способствовал более эффективной элиминации ВПЧ из организма [15].

Заключение

Участие производных глюкозинолатов в метаболизме половых гормонов и ксенобиотиков, в регуляции воспаления, апоптоза, деления клеток и ангиогенеза позволяет отнести этот класс биологически активных веществ к перспективным средствам профилактики онкологических заболеваний. Проведенные на данный момент наблюдательные и клинические исследования указывают на потенциальный антиканцерогенный эффект глюкозинолатов и их отдельных производных, таких как И-3-К, ДИМ и сульфорафан. Учитывая низкое потребление крестоцветных с пищей, не позволяющее удовлетворить физиологическую потребность организма в глюкозинолатах, необходимо рассмотреть возможность более широкого использования биологически активных добавок к пище – источников И-3-К, ДИМ и сульфорафана для оптимизации рациона питания, в первую очередь женщин репродуктивного возраста.

Сегодня на фармацевтическом рынке есть препараты российского производства, в состав которых входит не только И-3-К, но и экстракт брокколи – естественный источник аскорбингена.

Вместе с тем необходимо отметить, что большинство проведенных клинических исследований включали небольшие группы пациентов, а средняя продолжительность приема производных глюкозинолатов не превышала 3–6 месяцев. Для разработки оптимальных схем применения И-3-К, ДИМ и др. необходимо проведение крупных клинических исследований в разных возрастных группах.

Список литературы / References

1. Трубинова Л.И., Баратюк Н.Ю., Вознесенская Н.В., Албутова М.А. Использование индола-3-карбинола в комплексной прегравидарной подготовке женщин с гиперпластическими процессами репродуктивных органов и молочных желез // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009;6:76–84. <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-indol-3-karbinola-v-kompleksnoy-pregravidarnoy-podgotovke-zhenschin-s-giperplasticheskimi-protsessami-reproduktivnyy-trubnikova-l-i-baratyuk-n-yu-voznensenskaya-n-v-albutova-m-a-the-use-of-indole-3-carbinol-in-the-complex-pregravid-preparation-of-women-with-hyperplastic-processes-of-the-reproductive-organs-and-breast-Vestnik-Rossiyskogo-Universiteta-Druzhby-Narodov-Bulletin-of-the-Peoples-Friendship-University-of-Russia-Series-Medicine-2009-6-76-84> (in Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-indol-3-karbinola-v-kompleksnoy-pregravidarnoy-podgotovke-zhenschin-s-giperplasticheskimi-protsessami-reproduktivnyy>

2. Farvid MS, Chen WY, Rosner BA, Tamimi RM, Willett WC, Eliassen AH. Fruit and vegetable consumption and breast cancer incidence: Repeated measures over 30 years of follow-up. *Int J. Cancer*. 2019 Apr 1;144(7):1496–1510. doi: 10.1002/ijc.31653
3. Mokbel K, Mokbel K. Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review. *In Vivo*. 2019 Jul-Aug;33(4):983–997. doi: 10.21873/in vivo.11568
4. Steinhilber A, Linseisen J. Dietary intake of individual glucosinolates in participants of the EPIC-Heidelberg cohort study. *Ann Nutr. Metab*. 2009;54(2):87–96. doi: 10.1159/000209266
5. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021. https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
6. Agudo A, Ibañez R, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer A, Dolores Chirlaque M, Dorronsoro M, Jakšyn P, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, Pera G, Quirós JR, Sánchez MJ, Tormo MJ, González CA. Consumption of cruciferous vegetables and glucosinolates in a Spanish adult population. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2008 Mar;62(3):324–31. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602750
7. Денисова Е.Л., Королев А.А., Никитенко Е.И., Кирпиченкова Е.В., Фетисов Р.Н., Козлов В.В., Онищенко Г.Г. Гигиеническая оценка содержания индолов в рационе студентов медицинского университета // Вопросы питания. 2018. Т. 87. № 6. С. 22–27. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10063 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763487/>
8. Denissova E.L., Korolev A.A., Nikitenko E.I., Kirpichenkova E.V., Fetisov R.N., Kozlov V.V., Onishchenko G.G. Hygienic assessment of indoles in the diet of medical students. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018;87(6):22–27. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10063 (in Russ.). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763487/>
9. Reed GA, Ameson DW, Putnam WC, Smith HJ, Gray JC, Sullivan DK, Mayo MS, Crowell JA, Hurwitz A. Single-dose and multiple-dose administration of indole-3-carbinol to women: pharmacokinetics based on 3,3'-diindolylmethane. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Dec;15(12):2477–81. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0396
10. Zhang Y, Talalay P. Mechanism of differential potencies of isothiocyanates as inducers of anticarcinogenic Phase 2 enzymes. *Cancer Res*. 1998 Oct 15;58(20):4632–9.
11. Zhang Y, Callaway EC. High cellular accumulation of sulforaphane, a dietary anticarcinogen, is followed by rapid transporter-mediated export as a glutathione conjugate. *Biochem. J*. 2002 May 15;364(Pt 1):301–7. doi: 10.1042/bj3640301
12. Опыт применения индинола при папилломавирусной инфекции: сб. статей. – М., 2011. – 50 с. https://indol.ru/assets/files/Sbornik_VPH_A4_out.pdf
13. Szafer H, Licznarska B, Krajca-Kuźniak V, Bartoszek A, Baer-Dubowska W. Modulation of CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 expression by cabbage juices and indoles in human breast cell lines. *Nutr. Cancer*. 2012 Aug;64(6):879–88. doi: 10.1080/01635581.2012.690928
14. Zhang F, Chen Y, Pisha E, Shen L, Xiong Y, van Breemen RB, Bolton JL. The major metabolite of equilin, 4-hydroxyequilin, autooxidizes to an o-quinone which isomerizes to the potent cytotoxin 4-hydroxyequilin-o-quinone. *Chem. Res. Toxicol*. 1999 Feb;12(2):204–13. doi: 10.1021/tx980217v
15. Katz E, Nisani S, Chamovitz DA. Indole-3-carbinol: a plant hormone combatting cancer. *F1000Res*. 2018 Jun 1;7: F1000 Faculty Rev-689. doi: 10.12688/f1000research.14127.1
16. Бердникова Н.Г., Фартух Д.А., Иванова В.Н., Сорокин В.Г. Новые клинико-фармакологические подходы к лечению эпидермальных проявлений папилломавирусной инфекции. *Биомедицина*. 2010;1:56–68. <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-kliniko-farmakologicheskie-podhody-k-lecheniyu-epidermalnyh-proyavleniy-papillomavirusnoy-infektsii/viewer>
17. Berdnikova N.G., Fartukh D.A., Ivanova V.N., Sorokin V.G. New clinical-pharmacology methods in therapy of epidermal manifestation of human papilloma viral skin infection. *Biomedicine*. 2010;1:56–68 (in Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-kliniko-farmakologicheskie-podhody-k-lecheniyu-epidermalnyh-proyavleniy-papillomavirusnoy-infektsii/viewer>
18. Wang TT, Milner MJ, Milner JA, Kim YS. Estrogen receptor alpha as a target for indole-3-carbinol. *J. Nutr. Biochem*. 2006 Oct;17(10):659–64. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.10.012
19. Ashok BT, Chen YG, Liu X, Garikapaty VP, Sepulowitz R, Tschorn J, Roy K, Mittelman A, Tiwari RK. Multiple molecular targets of indole-3-carbinol, a chemopreventive anti-estrogen in breast cancer. *Eur. J. Cancer. Prev*. 2002 Aug;11 Suppl 2: S86–93.
20. Meng Q, Yuan F, Goldberg ID, Rosen EM, Auborn K, Fan S. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor- α signaling in human tumor cells. *J. Nutr*. 2000 Dec;130(12):2927–31. doi: 10.1093/jn/130.12.2927
21. Meng Q, Qi M, Chen DZ, Yuan R, Goldberg ID, Rosen EM, Auborn K, Fan S. Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2000;78(3):155–65. doi: 10.1007/s001090000088
22. Riby JE, Feng C, Chang YC, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF. The major cyclic trimeric product of indole-3-carbinol is a strong agonist of the estrogen receptor signaling pathway. *Biochemistry*. 2000 Feb 8;39(5):910–8. doi: 10.1021/bi9919706
23. Zhang X, Malejka-Giganti D. Effects of treatment of rats with indole-3-carbinol on apoptosis in the mammary gland and mammary adenocarcinomas. *Anticancer Res*. 2003 May-Jun;23(3B):2473–9.
24. Rogan EG. The natural chemopreventive compound indole-3-carbinol: state of the science. *In vivo*. 2006 Mar-Apr;20(2):221–8.
25. Przysupski D, Niemczura MJ, Górka A, Supliński S, Kotowski K, Wawryka P, Rozborska P, Woźniak K, Michel O, Kiełbik A, Bartosik W, Sacko J, Kulbacka J. In Search of Panacea-Review of Recent Studies Concerning Nature-Derived Anticancer Agents. *Nutrients*. 2019 Jun 25;11(6):1426. doi: 10.3390/nu11061426
26. Maruthanala VL, Poornima J, Mirunalini S. Attenuation of Carcinogenesis and the Mechanism Underlying by the Influence of Indole-3-carbinol and Its Metabolite 3,3'-Diindolylmethane: A Therapeutic Marvel. *Adv Pharmacol. Sci*. 2014;2014:832161. doi: 10.1155/2014/832161

25. Li Y, Vandenboom TG 2nd, Wang Z, Kong D, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. miR-146a suppresses invasion of pancreatic cancer cells. *Cancer Res.* 2010 Feb 15;70(4):1486–95. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2792
26. Melkamu T, Zhang X, Tan J, Zeng Y, Kassie F. Alteration of microRNA expression in vinyl carbamate-induced mouse lung tumors and modulation by the chemopreventive agent indole-3-carbinol. *Carcinogenesis.* 2010 Feb;31(2):252–8. doi: 10.1093/carcin/bgp208
27. Kolm RH, Danielson UH, Zhang Y, Talalay P, Mannervik B. Isothiocyanates as substrates for human glutathione transferases: structure-activity studies. *Biochem J.* 1995 Oct 15;311 (Pt 2):453–9. doi: 10.1042/bj3110453
28. Heiss E, Herhaus C, Klimo K, Bartsch H, Gerhäuser C. Nuclear factor kappa B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms. *J. Biol. Chem.* 2001 Aug 24;276(34):32008–15. doi: 10.1074/jbc.M104794200
29. Williams DE. Indoles Derived From Glucobrassicin: Cancer Chemoprevention by Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. *Front. Nutr.* 2021 Oct 1;8:734334. doi: 10.3389/fnut.2021.734334
30. Sarkar FH, Li Y. Indole-3-carbinol and prostate cancer. *J. Nutr.* 2004 Dec;134(12 Suppl):3493S–3498S. doi: 10.1093/jn/134.12.3493S
31. Fuentes F, Paredes-Gonzalez X, Kong AN. Dietary Glucosinolates Sulforaphane, Phenethyl Isothiocyanate, Indole-3-Carbinol/3,3'-Diindolylmethane: Anti-Oxidative Stress/Inflammation, Nrf2, Epigenetics/Epigenomics and In Vivo Cancer Chemopreventive Efficacy. *Curr Pharmacol Rep.* 2015 May;1(3):179–196. doi: 10.1007/s40495-015-0017-y
32. Terry P, Wolk A, Persson I, Magnusson C. Brassica vegetables and breast cancer risk. *JAMA.* 2001 Jun 20;285(23):2975–7. doi: 10.1001/jama.285.23.2975
33. Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, Shiels K, Hammond E, Tao XG, Chen L, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guller E, Alberg AJ. Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009 Jan;18(1):184–95. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0710
34. Liu B, Mao Q, Cao M, Xie L. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J. Urol.* 2012 Feb;19(2):134–41. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02906.x
35. Liu B, Mao Q, Lin Y, Zhou F, Xie L. The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *World J. Urol.* 2013 Feb;31(1):127–33. doi: 10.1007/s00345-012-0850-0
36. Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, Wang J, Han LH, Li HL, Xiang YB. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):1079–87. doi: 10.1093/annonc/mds601
37. Wu QJ, Yang Y, Wang J, Han LH, Xiang YB. Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer. Sci.* 2013 Aug;104(8):1067–73. doi: 10.1111/cas.12195
38. Wu QJ, Xie L, Zheng W, Vogtmann E, Li HL, Yang G, Ji BT, Gao YT, Shu XO, Xiang YB. Cruciferous vegetables consumption and the risk of female lung cancer: a prospective study and a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013 Jul;24(7):1918–1924. doi: 10.1093/annonc/mdt119
39. Zhao J, Zhao L. Cruciferous vegetables intake is associated with lower risk of renal cell carcinoma: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2013 Oct 28;8(10):e75732. doi: 10.1371/journal.pone.0075732
40. Li LY, Luo Y, Lu MD, Xu XW, Lin HD, Zheng ZQ. Cruciferous vegetable consumption and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2015 Feb 12;13:44. doi: 10.1186/s12957-015-0454-4
41. Xu C, Zeng XT, Liu TZ, Zhang C, Yang ZH, Li S, Chen XY. Fruits and vegetables intake and risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(17):e759. doi: 10.1097/MD.0000000000000759
42. Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast.* 2013 Jun;22(3):309–13. doi: 10.1016/j.breast.2012.07.013
43. Hu J, Hu Y, Hu Y, Zheng S. Intake of cruciferous vegetables is associated with reduced risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2015;24(1):101–9. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.1.22
44. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF, Gifkins DM, McCullough ML. Fruits and vegetables and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Nutr. Cancer.* 2007;58(1):6–21. doi: 10.1080/01635580701307929
45. Kojima T, Tanaka T, Mori H. Chemoprevention of spontaneous endometrial cancer in female Donryu rats by dietary indole-3-carbinol. *Cancer Res.* 1994 Mar 15;54(6):1446–9.
46. Michnovicz JJ, Adlercreutz H, Bradlow HL. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1997 May 21;89(10):718–23. doi: 10.1093/jnci/89.10.718
47. Wong GY, Bradlow L, Sepkovic D, Mehl S, Mailman J, Osborne MP. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J. Cell. Biochem. Suppl.* 1997;28–29:111–6. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(1997)28/29<111::aid-jcb12-3.0.co;2-k
48. Reed GA, Peterson KS, Smith HJ, Gray JC, Sullivan DK, Mayo MS, Crowell JA, Hurwitz A. A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Aug;14(8):1953–60. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0121
49. Thomson CA, Chow HHS, Wertheim BC, Roe DJ, Slopeck A, Maskarinec G, Altbach M, Chalasani P, Huang C, Strom MB, Galons JP, Thompson PA. A randomized, placebo-controlled trial of diindolylmethane for breast cancer biomarker modulation in patients taking tamoxifen. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2017 Aug;165(1):97–107. doi: 10.1007/s10549-017-4292-7
50. Hwang C, Sethi S, Heilbrun LK, Gupta NS, Chitale DA, Sakr WA, Menon M, Peabody JO, Smith DW, Sarkar FH, Heath EL. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane in prostatectomy patients. *Am. J. Transl. Res.* 2016 Jan 15;8(1):166–76.
51. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, Sepkovic DW, Schmidt-Grimminger D, Howell P, Mayeaux EJ, Tucker A, Turbat-Herrera EA, Mathis JM. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol. Oncol.* 2000 Aug;78(2):123–9. doi: 10.1006/gyno.2000.5847
52. Ashrafian L, Sukhikh G, Kiselev V, Paltsev M, Druk V, Kuznetsov I, Muzhnek E, Apolikhina I, Andrianova E. Double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention. *EPMA J.* 2015 Dec 21;26:25. doi: 10.1186/s13167-015-0048-9
53. Naik R, Nixon S, Lopes A, Godfrey K, Hatem MH, Monaghan JM. A randomized phase II trial of indole-3-carbinol in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006 Mar-Apr;16(2):786–90. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00386.x
54. Филатов А. С., Усманова Т. Э. Профилактика послеоперационных рецидивов фиброаденом молочной железы // Research'n Practical Medicine Journal. 2016; Спецвыпуск: 174. <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-posleoperatsionnyh-retsidivov-fibroadenom-molochnoy-zhelezy/viewer>
55. Филатов А. С., Усманова Т. Э. Профилактика послеоперационных рецидивов фиброаденом молочной железы // Research'n Practical Medicine Journal. 2016; Спецвыпуск: 174 (in Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-posleoperatsionnyh-retsidivov-fibroadenom-molochnoy-zhelezy/viewer>
56. Кадешикова Ю. А., Петров И. А., Окорок А. О., Тихоновская О. А., Петрова М. С. Роль препарата, содержащего индол-3-карбинол, в комплексном лечении кист яичников // СМЖ. 2008; 4–1:80–81. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-preparata-soderzhashego-indol-3-karbinol-v-kompleksnom-lechenii-kist-yaichnikov/viewer>
57. Зилькарнаева Э. Т., Хакимова Р. Х., Лапан Е. И., Благодетелев И. Л. Индол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 3:50–54. <https://cyberleninka.ru/article/n/indol-3-karbinol-v-lechenii-dobrokachestvennyh-zabolevaniy-molochnoy-zhelezy/viewer>
58. Zulkarnayeva E. T., Hakimova R. H., Lapan Ye. A., Blagodetev I. L. Indol-3-carbinol in the treatment of benign breast disorders. *Tumors of female reproductive system.* 2008; 3: 50–54. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/indol-3-karbinol-v-lechenii-dobrokachestvennyh-zabolevaniy-molochnoy-zhelezy/viewer>
59. Переверзева Э. Р., Трещалин М. И., Трещалин И. Д. Аскорбинген – модификатор токсичности рифабутина. Антибиотики и химиотерапия. 2020; 65 (9–10): 13–20.
60. Pereverzeva E. R., Treschalin M. I., Treschalin I. D. Ascorbigen is a rifabutin toxicity modifier. *Antibiotics and chemotherapy.* 2020; 65(9–10): 13–20.
61. McDaniel R., McLean A.E.M., Hanley A.B. et al. Differential induction of mixed-function oxidase (MFO) activity in rat liver and intestine by diets containing processed cabbage: Correlation with cabbage levels of glucosinolates and glucosinolate hydrolysis products. *Food and Chemical Toxicology.* 1987; 25 (5): 363–368. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(87\)90170-0](https://doi.org/10.1016/0278-6915(87)90170-0).

Статья поступила / Received 29.07
Получена после рецензирования / Revised 04.08
Принята в печать / Accepted 05.08

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., ассистент, доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: balashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-диетолог³. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, ведущий менеджер проектов медицинского департамента². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

² ООО «ИНВИТРО», Москва

³ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В., Водолазкая А.Н., Прокопенко Е.В. Глюкозинолаты как потенциальные факторы защиты репродуктивной системы женщины (обзор). *Медицинский алфавит.* 2022; (24): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-38-43>.

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: balashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Vodolazkaya Angelina N., dietitian³. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Prokopenko Elena V., endocrinologist, dietitian, Project Manager of Medical Department². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

² 'INVITRO' Limited Liability Company, Moscow, Russia

³ Austrian Clinic of micronutrient therapy Biogena, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Orlova S. V., Nikitina E. A., Balashova N. V., Vodolazkaya A. N., Prokopenko E. V. Glucosinolates as potential protection factors for the female reproductive system (review). *Medical alphabet.* 2022; (24): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-38-43>.



Генетические маркеры синдрома поликистозных яичников: роль в патогенезе и фенотипических проявлениях заболевания

А. Б. Хурасева¹, К. С. Святченко²

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

² ООО Медицинский центр «Живица», Курск

РЕЗЮМЕ

Синдром поликистозных яичников в настоящее время рассматривается как мультифакторное заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующееся широкой вариабельностью клинических проявлений, затрагивающих репродуктивную, эндокринную и метаболическую функции женского организма. Несмотря на большой научный интерес к данной патологии, причины и механизмы развития остаются до конца не изученными. В данной статье мы провели обзор наиболее актуальных исследований генетических маркеров синдрома поликистозных яичников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперандрогения, инсулинорезистентность, наследственность, генетические маркеры.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic markers of polycystic ovary syndrome: role in the pathogenesis and phenotypic manifestations of the disease

A. B. Khuraseva¹, K. S. Svyatchenko²

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²Zhivitsa Medical Center, Kursk, Russia

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome is currently regarded as a multifactorial disease with a genetic predisposition, characterized by a wide variability in clinical manifestations that affect the reproductive, endocrine and metabolic functions of women. Despite the great scientific interest in this pathology, the causes and mechanisms of development remain not fully understood. In this article, we reviewed the most current research on the genetic markers of PCOS.

KEY WORDS: polycystic ovary syndrome (PCOS), hyperandrogenism, insulin resistance, heredity, genetic markers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, так как данное заболевание диагностируется почти у каждой десятой женщины репродуктивного возраста, более того, формирование СПКЯ нередко начинается уже с пубертатного периода и его маркеры определяются у 47 % девочек подросткового возраста [1, 2].

Научные достижения последних лет привели к пересмотру мнений об этиопатогенезе и клинических проявлениях СПКЯ. Принципиально новая ключевая позиция заключается в том, что СПКЯ ошибочно считать изолированным гинекологическим заболеванием и на смену ранее существовавшей интерпретации СПКЯ – как нарушению исключительно репродуктивной функции – пришло новое представление о синдроме как о проблеме соматического здоровья в целом. Однако пока не существует единой точки зрения среди ученых о первопричине, запускающей каскад эндокринно-метаболических расстройств. В основном современные воззрения о СПКЯ сводятся к тому, что это

многофакторная патология, генетически детерминированная, вызванная первичными или вторичными нарушениями регуляции в системе «гипоталамус–гипофиз», а также местными яичниковыми факторами и эндокринно-метаболическими нарушениями [1, 3, 4, 5].

В пользу ведущей роли генетических причин развития СПКЯ говорят всем уже известные исследования, проведенные в группе женщин из моно- и дизиготных двоен. Согласно данным, полученным J. M. Vink (2006) при изучении близнецов голландской популяции, наследуемость СПКЯ достигает 79 %, остальные 21 % – влияние окружающей среды и образа жизни, то есть эпигенетических факторов [6].

Несмотря на то что в последние годы идет активный поиск полиморфизма генов, ассоциированных с СПКЯ, вопрос о роли генетических факторов в развитии заболевания и его клинического течения остается актуальным. В 2015 г. ученые из Индии – Joseph S., Barai R. S., Bhujbalrao R., Idicula-Thomas S. – создали масштабную базу данных о СПКЯ (PCOSKB, <http://pcoskb.bicnirrh.res.in>). Она со-

держит информацию о генах, связанных с СПКЯ, а также данные об ассоциированных с ним заболеваниях [7]. Генетические исследования продолжаются по сей день, в основном принимая направленность на изучение фенотипических особенностей СПКЯ, молекулярных механизмов формирования метаболических нарушений, овulatoryной дисфункции и гиперандрогении.

Учитывая тесную взаимосвязь репродуктивных и метаболических нарушений, неудивительно, что изначально область научного поиска охватывала гены, играющие роль в развитии сахарного диабета 2 типа. В настоящее время широко признано, что инсулинорезистентность (ИР), проявляющаяся прежде всего у женщин с нарушением жирового и углеводного обмена, является одним из ключевых факторов патогенеза СПКЯ. У пациенток с СПКЯ инсулинорезистентность выявляют чаще, чем в популяции, независимо от массы тела женщин. Однако преобладание эндокринных изменений и висцерального ожирения у женщин с СПКЯ все же способствует усугублению ИР [4, 5, 8]. Наиболее изучены гены, участвующие в реализации инсулинового сигнала: ген инсулина – *INS*, ген инсулинового рецептора – *INSR*, субстратов инсулинового рецептора – *IRS*. При изучении связи полиморфизма гена *INS* с СПКЯ наибольший интерес для исследователей представляет VNTR-полиморфизм в промоторной области. Число повторов в составе VNTR может варьировать от 26 до 209, в связи с чем было выделено 3 типа аллелей. Аллели I класса содержат от 26 до 63 VNTR, аллели класса II содержат от 64 до 140 VNTR, а аллели III класса соответственно от 141 до 209 повторяющихся единиц. Доказано, что число повторов в гене прямо пропорционально влияет на его активность. У носителей аллелей III класса вырабатывается значительно большее количество инсулина в связи с усиленной экспрессией гена, чем у носителей аллелей I класса, которые не влияют на активность гена. В связи с этим носители гомозиготного генотипа III/III имеют гиперинсулинемию и компенсаторную инсулинорезистентность, что способствует стимуляции избыточного синтеза андрогенов в яичниках. Таким образом, у женщин носительство данных аллелей предрасполагает к развитию СПКЯ. Так, в исследовании наших соотечественников, проведенном в ЭНЦ РАМН в 2003–2005 гг. (Андреева Е. Н. и соавторы), частота генотипа III/III у больных СПКЯ превышала таковую в контрольной группе практически в 8 раз, и при сравнительном анализе клинических показателей выявлено, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия натощак обнаруживались достоверно чаще у пациенток с генотипом *INS* VNTR III/III, чем у женщин с *INS* VNTR I/I [4, 9, 10]. Метаанализ, проведенный Song L. и соавторами, включающий 13 исследований случай-контроль, не выявил значимую связь между *INS* VNTR-полиморфизмом и риском развития СПКЯ в общей популяции, но статистически значимая связь была установлена в группе женщин с ановуляцией [11].

Маркером развития ИР может служить полиморфизм гена субстрата рецептора инсулина-1 (*IRS-1*). Среди многочисленных полиморфизмов, идентифицированных в *IRS-1*, Gly972Arg (rs1801278) является наиболее изученным,

ассоциированным как с сахарным диабетом 2 типа, так и СПКЯ. Dilek S. с соавторами выявил в своем исследовании, что вариант Gly972Arg встречается чаще у женщин с синдромом поликистозных яичников. Кроме того, было обнаружено, что женщины-носители Gly972Arg имели больший вес, чем женщины контрольной группы, а также имели более высокие уровни инсулина натощак [12]. Проведенный Ioannidis A. и соавторами метаанализ свидетельствует о том, что *IRS-1* Gly972Arg полиморфизм в значительной степени связан с риском развития СПКЯ, главным образом опосредованно, через увеличение уровня инсулина натощак [13].

Другим потенциальным генетическим маркером сахарного диабета 2 типа, ИР и риском развития метаболических нарушений при СПКЯ является ген, ассоциированный с ожирением – *fat mass and obesity associated gene*, *FTO*. Так как ожирение часто, от 40 до 80 %, является сопутствующим состоянием при СПКЯ, возможно, существует совместная генетическая предрасположенность к обоим заболеваниям. Вероятно, изучение гена *FTO* позволит ответить на вопрос, является ожирение следствием или причиной СПКЯ [2, 14]. Attaoua R. и соавторы отмечают связь между данным геном и СПКЯ, но лишь у пациенток, страдающих ожирением [15]. Контраверсией этому в исследовании Li T. и соавторов сделан вывод, что вариант полиморфизма rs9939609 связан с формированием СПКЯ независимо от массы тела [16].

Актуальным является изучение роли генов, отвечающих за стероидогенез и индивидуальную чувствительность тканей к андрогенам. Избыточное воздействие андрогенов может осуществляться за счет повышения функциональной активности рецептора андрогенов (AR) даже при нормальных уровнях мужских половых гормонов в сыворотке крови. Ген рецептора андрогенов – *AR* – располагается в прицентромерном районе длинного плеча хромосомы X (локус Xq12) в относительной близости от области ее инактивации (Xq13). VNTR-полиморфизм, состоящий из (CAG)*n*-повторов, кодирует полиглутаминовый участок в N-концевом трансактивирующем домене белка AR. Чем меньше количество повторов, тем большую активность проявляют андрогены на уровне клетки, что является причиной гирсутизма у пациенток с нормальным или даже низким уровнем андрогенов [4, 10, 17]. Одним из механизмов андрогенизации является снижение продукции глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ, SHBG). Гликопротеин, синтезируемый в печени, осуществляет в связанном виде транспорт андрогенов – тестостерона и дигидротестостерона, а также эстрадиола. При снижении уровня ГСПГ происходит повышение свободного тестостерона, что соответственно ведет к гиперандрогении. Сниженная продукция ГСПГ при СПКЯ может быть как следствием ИР, развившейся под воздействием средовых факторов, так и результатом генетического детерминирования [17, 18]. N. Xita и соавторы в своем исследовании показали взаимосвязь длинных (более 8) VNTR (TAAAA)*n* в промоторе гена SHBG с повышенным риском СПКЯ. Однако, вероятнее всего, полиморфизм

гена SHBG влияет лишь на фенотипические проявления СПКЯ путем изменения биодоступного уровня андрогенов [10, 18, 19].

Большое внимание в настоящее время исследователи уделяют системе цитокинов, которые обеспечивают согласованное действие эндокринной, иммунной и нервной систем в ответ на стресс. Усиление продукции провоспалительных цитокинов может лежать в основе ряда заболеваний, в том числе СПКЯ. Научные исследования, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ФНО- β , ИЛ-6, а также С-реактивного белка, позволили предположить, что воспаление участвует в патогенезе инсулинорезистентности. Были изучены такие гены, как фактор некроза опухолей альфа ФНО- α (TNF- α), интерлейкины: ИЛ-1 альфа (IL-1A), ИЛ-1 бета (IL-1B), ИЛ-6 (IL-6), ИЛ-10 (IL-10), ИЛ-18 (IL-18), однако убедительных данных за их прямую взаимосвязь с СПКЯ не получено [17, 20, 21].

В наибольшей степени убедительные данные о генетических маркерах развития СПКЯ получены в ходе полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS). Проведенные исследования в китайской, корейской и европейской популяциях дали новые представления о молекулярно-генетических аспектах формирования СПКЯ. В первом исследовании в популяции китайских женщин Chen Z. J. и соавторами было заявлено о трех локусах, локализованных на хромосомах 2p16.3, 2p21 и 9q33.3, соответствующих генам рецептора ЛГ/ХГ (LHCGR), тиреоидассоциированного протеина (THADA) и DENND 1A, ассоциированных с риском развития СПКЯ [22]. Во втором GWAS было включено большее количество женщин и выявлено, помимо предыдущих, еще 8 локусов генов, взаимосвязанных с развитием СПКЯ: 9q22.32, 11q22.1, 12q13.2, 12q14.3, 16q12.1, 19p13.3, 20q13.2. [23]. Часть из них расположена в интронах или поблизости с генами, ответственными за действие гонадотропинов (LHCGR, FSHR), сигнальных путей инсулина (INSR), генами, ассоциированными с развитием сахарного диабета 2 типа (THADA, HMG2), регулирующими рост органов и клеточную пролиферацию (YAP1, SUMO1P1), ответственными за дисфункцию теломеров и ремоделирование хроматина (TOX3), а также ассоциированными с развитием сахарного диабета 1 типа (область, содержащая гены RAB5B, SUOX, ERBB3). Для большинства указанных генов ассоциация с СПКЯ была установлена впервые. Первое исследование в популяции европейских женщин выявило три локуса. Два новых локуса – 8p32.1 и 11p14.1, и 9q22.32, о чем ранее сообщалось при исследовании китайской популяции. 8p32.1 соответствует GATA4/NEIL2, 9q22.32 соответствует c9orf3/FANCC и 11p14.1 соответствует FSHB/ARL14EP. Второе исследование идентифицировало 6 локусов, 3 из них новые. Первый из них 2q34 соответствует гену ERBB4/HER4, который является рецептором эпидермального фактора роста и может играть ключевую роль в патогенезе СПКЯ через регулирование уровня ЛГ и созревание фолликулов. Также обнаружен локус 5q31.1, сопоставленный

с геном RAD50, который участвует в восстановлении двухцепочечного разрыва ДНК, и 12q21.2, который близок к гену KRR1 [24, 25].

Таким образом, обзор научных публикаций позволяет сделать вывод, что роль большинства генов, ассоциированных с СПКЯ, несмотря на многочисленные исследования, остается не до конца определенной. Генетические исследования открывают широкие возможности для проведения последующих научных работ, направленных на изучение молекулярных механизмов формирования клинических проявлений заболевания, расширение представлений об этиопатогенезе. Определение генетических маркеров СПКЯ внесет существенный вклад в совершенствование методов диагностики и лечения заболевания.

Список литературы / References

- Кулаков В. И. Гинекология: национальное руководство / под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1088 с. ISBN 978-5-9704-1897-0.
Kulakov V. I. Gynecology: national leadership (in English) / ed. V. I. Kulakov, I. B. Manukhin, G. M. Savelyeva. – M.: GEOTAR-Media, 2011. – 1088 p. ISBN 978-5-9704-1897-0.
- Молекулярно-генетические аспекты формирования фенотипов синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков / Д. М. Лукьянова, Е. П. Хашченко, Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 5. – С. 46–55.
Molecular-genetic aspects of the formation of polycystic ovary syndrome phenotypes in adolescent girls (in English) / D. M. Lukyanova, E. P. Khashchenko, E. V. Uvarova // Reproductive health of children and adolescents. – 2015. – No. 5. – P. 46–55.
- Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джабова, З. Э. Рахимова, М. Ю. Герасимович. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 112 с. ISBN 978-5-9704-1393-7.
Hyperandrogenism syndrome in the practice of an obstetrician-gynecologist, dermatologist and endocrinologist: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy (in English) / Yu. E. Dobrokhotova, E. M. Dzhabova, Z. E. Rahimova, M. Yu. Gerasimovich. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 112 p. ISBN 978-5-9704-1393-7.
- Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте: современные воззрения на патогенез и клинические проявления / О. В. Парамонова, Е. Г. Коренская, А. С. Трофименко, И. А. Зборовская // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 74–80.
Polycystic ovary syndrome in reproductive age: modern views on the pathogenesis and clinical manifestations (in English) / O. V. Paramonova, E. G. Korenskaya, A. S. Trofimenko, I. A. Zborovskaya // Problems of Women's Health. – 2013. – V. 8, No. 2. – P. 74–80.
- СПКЯ: от пересмотра представлений к новым терапевтическим стратегиям. Современные научные данные и клинические рекомендации МЗ РФ 2015 года. Информационный бюллетень / под ред. Е. Н. Андреевой, М. Б. Хаммошиной. – М.: Редакция журнала Status Praesens. – 2016. – 28 с.
PCOS: from reconsideration to new therapeutic strategies. Modern scientific data and clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 2015. Newsletter (in English) / ed. E. N. Andreeva, M. B. Khamoshina. – M.: Editorial office of the journal Status Praesens. – 2016. – 28 p.
- Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study / Vink J. M., Szdraeche S., Lambalk C. B., Boomsma D. I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, No. 6. – P. 2100–2104. DOI: 10.1210/jc.2005-1494
- Joseph S., Barai R. S., Bhujbalrao R., Idicula-Thomas S. / PCOSKB: A KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with Polycystic Ovary Syndrome // Nucl. Acids Res. – 2015. <http://pcoskb.bicnirh.res.in>. doi: 10.1093/nar/gkv1146
- Эндокринно-метаболические особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Г. Т. Сухих, А. М. Бирюкова, Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуринян // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 45–49.
Endocrine-metabolic features in patients with polycystic ovary syndrome (in English). / G. T. Sukhikh, A. M. Biryukova, T. A. Nazarenko, E. R. Durinyan // Obstetrics and Gynecology. – 2011. – No. 4. – P. 45–49.
- Молекулярно-генетические аспекты патогенеза СПКЯ / Е. Н. Андреева, Т. В. Семичева, А. Ф. Веснина и др. // Пробл. репрод. – 2007. – Т. 13, № 6. – С. 29–35.
Molecular genetic aspects of the pathogenesis of PCOS (in English). / E. N. Andreeva, T. V. Semicheva, A. F. Vesnina et al., Probl. reprod. – 2007. – T. 13, No. 6. – P. 29–35.
- Роль полиморфных генов в развитии синдрома поликистозных яичников / С. С. Шулунов, В. А. Шенин, Л. И. Колесникова // Сиб. мед. журн. – 2011. – № 7. – С. 5–8.
The role of polymorphic genes in the development of polycystic ovary syndrome (in English) / S. S. Shulunov, V. A. Sherin, L. I. Kolesnikova // Sib. med. Magazine. – 2011. – No. 7. – P. 5–8.
- Lack of association of INS VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis / Song L., Luo J., Peng Q. et al. // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2014. Vol. 31, No. 6. – P. 675–681. doi: 10.1007/s10815-014-0211-6
- Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 with metabolic features in women with polycystic ovary syndrome / Dilek S., Ertunc D., Tok E. C., Erdal E. M., Aktas A. // Fertil Steril. – 2005. – Vol. 84. – P. 407–412. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.01.133
- Polymorphisms of the insulin receptor and the insulin receptor substrate genes in polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization meta-analysis / Ioannidis A., Ikonomi E., Dimou N. L. et al. // Mol. Genet. Metab. – 2010. – Vol. 99, No. 2. – P. 174–183. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.10.013

14. Association between fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / Liu A. L., Xie H. J., Xie H. Y. et al. // BMC Med. Genet. 2017;18(1):89. doi.org/10.1186/s12881-017-0452-1
15. FTO gene associates to metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / Altaoua R., Ail El Mkaad S., Radian S. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2008. – Vol. 373, No. 2. – P. 230–234. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.06.039
16. Common variant rs9939609 in gene FTO confers risk to polycystic ovary syndrome / Li T., Wu K., You L. et al. // PLoS One. – 2013;8(7). doi: 10.1371/journal.pone.0066250
17. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей / под. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 368 с.
Polycystic Ovary Syndrome: A Guide for Physicians (in English) / Ed. ed. I. I. Dedova, G. A. Melnichenko. – M.: ООО «Medical Information Agency», 2007. – 368 p.
18. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников / А. А. Найдук, Е. К. Каприна, А. Е. Донников, Г. Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 16–22.
Genetic aspects of the formation of polycystic ovary syndrome (in English) / A. A. Naidukova, E. K. Kaprina, A. E. Donnikov, G. E. Chernukha // Obstetrics and Gynecology. – 2016. – No 3. – P. 16–22.
19. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome / Xita N., Georgiou I., Lazaros L. et al. // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23. – P. 693–698. DOI: 10.1093/humrep/dem382
20. Клебанова Е. М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа / Е. М. Клебанова, М. И. Балаболкин // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 27–33.
21. Ковалева Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю. В. Ковалева // АГ. – 2015. – № 4. – С. 356–370.
Kovaleva Yu. V. Hormones of adipose tissue and their role in the formation of hormonal status and the pathogenesis of metabolic disorders in women (in English) / AG. – 2015. – No. 4. – P. 356–370.
22. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3 / Chen Z. J., Zhao H., He L. et al. // Nat. Genet. – 2011. – Vol. 43, No. 1. – P. 55–59. DOI: 10.1038/ng.732
23. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome / Shi Y., Zhao H., Cao Y. et al. // Nat. Genet. – 2012. – Vol. 44, No. 9. – P. 1020–1025. DOI: 10.1038/ng.2384
24. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome / Day F. R., Hinds D. A., Tung J. Y. et al. // Nat. Commun. 2015; 6. DOI: 10.1038/ncomms9464
25. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations / Hayes M. G., Urbanek M., Ehrmann D. A. et al. // Nat. Commun. – 2015;6:7502. DOI: 10.1038/ncomms8502

Статья поступила / Received 30.06
Получена после рецензирования / Revised 05.07
Принята в печать / Accepted 06.07

Сведения об авторах

Хурасева Анна Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИНО¹. E-mail: anna_mail@bk.ru. ORCID: 0000-0001-8670-4516

Святченко Ксения Сергеевна, врач акушер-гинеколог².
E-mail: ksenia.ksmu@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1999-3519

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

² ООО Медицинский центр «Живица», 305021, Россия, Курск, проспект Победы, д. 50

Автор для переписки: Хурасева Анна Борисовна. E-mail: anna_mail@bk.ru

Для цитирования: Хурасева А. Б., Святченко К. С. Генетические маркеры синдрома поликистозных яичников: роль в патогенезе и фенотипических проявлениях заболевания. Медицинский алфавит. 2022; (24): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-44-47>.

About authors

Khuraseva Anna B., DM Sci (habil.), professor, Department of Obstetrics and Gynecology Institute of Continuing Education¹. E-mail: anna_mail@bk.ru. ORCID: 0000-0001-8670-4516

Svyatchenko Ksenia S., obstetrician-gynecologist². E-mail: ksenia.ksmu@gmail.com ORCID: 0000-0003-1999-3519

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

² Zhivitsa Medical Center, Kursk, Russia

Corresponding author: Khuraseva Anna B. E-mail: anna_mail@bk.ru

For citation: Khuraseva A. B., Svyatchenko K. S. Genetic markers of polycystic ovary syndrome: role in the pathogenesis and phenotypic manifestations of the disease. Medical alphabet. 2022; (24): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-44-47>



Современное состояние проблемы хронических воспалительных заболеваний придатков матки: диагностика и лечение

И. А. Аржаева, И. А. Салов, Д. А. Тяпкина, А. А. Бородай

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»
Минздрава России, г. Саратов

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить современный взгляд на проблему диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний придатков матки (ХВЗПМ). **Материалы и методы.** Был выполнен поиск в электронных базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, «КиберЛенинка» с использованием терминов «хронические воспалительные заболевания придатков матки», «хронический сальпингоофорит», «воспаления органов малого таза», «диагностика», «лечение» в различных сочетаниях. Было получено 130 ссылок, отобрано 50 статей на английском, французском и русском языках.

Результаты. К дополнительным методам диагностики относится оценка иммунологических биомаркеров воспаления (интерлейкинов 1 β , 4, 6; фактора некроза опухоли α) в крови. Была обнаружена повышенная экспрессия фактора активации В-клеток в образцах цельной ткани пациенток с ХВЗПМ. Средний объем тромбоцитов значительно снижен у пациенток с ХВЗПМ, поэтому данный показатель может служить более ценным маркером, чем количество лейкоцитов. У больных с ХВЗПМ отмечается значительное повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов. Включение иммуномодулятора аминодигидрофтазазидиона натрия в лечение ХВЗПМ позволяет восстановить нарушенный иммунологический баланс. Терапия с включением бовгиалуронидазы азоксимера приводит к улучшению реологических свойств крови. Через 1 месяц после лечения антиоксидантами отмечаются нормальные показатели перекисного окисления липидов. Показана эффективность использования плазмафереза, ультрафиолетового освещения крови, лазерной терапии и озона. Гипербарический кислород оказывает бактерицидное действие.

Выводы. Проблема ХВЗПМ остается одной из актуальных в настоящее время. Поэтому достаточно актуальны современные аспекты диагностики (определение иммунологических биомаркеров воспаления, экспрессии фактора активации В-клеток, среднего объема тромбоцитов, уровня промежуточных продуктов перекисного окисления липидов) и лечения (использование иммуномодуляторов, антиоксидантов, плазмафереза, ультрафиолетового освещения крови, озонотерапии, лазерной терапии и гипербарической оксигенотерапии) ХВЗПМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические воспалительные заболевания придатков матки, хронический сальпингоофорит, воспаления органов малого таза, диагностика, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The current state of the problem of inflammatory diseases of the uterine appendages: diagnosis and treatment

I. A. Arzhaeva¹, I. A. Salov², D. A. Tyapkina³, A. A. Boroday³

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

SUMMARY

Objective. To evaluate the current view on the problem of diagnosis and treatment of chronic inflammatory diseases of uterine adnexa (CIDUA). **Materials and methods.** A search was performed in PubMed electronic databases, eLIBRARY.RU, «CyberLeninka» using the terms «chronic inflammatory diseases of the uterine adnexa», «chronic salpingoophoritis», «pelvic inflammatory diseases», «diagnosis», «treatment» in various combinations. 130 references were received, 50 articles in English, French and Russian were selected.

Results. Additional diagnostic methods include the assessment of immunological biomarkers of inflammation (interleukins 1 β , 4, 6; tumor necrosis factor α) in the blood. An increased expression of the B-cell activation factor was found in whole tissue samples of patients with CIDUA. The average platelet volume is significantly reduced in patients with CIDUA, so this indicator can serve as a more valuable marker than the number of white blood cells. In patients with CIDUA, there is a significant increase in the level of lipid peroxidation products. The inclusion of the immunomodulator aminodihydrophthalazinedione sodium in the treatment of CIDUA allows you to restore the disturbed immunological balance. Therapy with the inclusion of bovine azoximer hyaluronidase leads to an improvement in the rheological properties of blood. 1 month after treatment with antioxidants, normal indicators of lipid peroxidation are noted. The effectiveness of the use of plasmapheresis, ultraviolet illumination of blood, laser therapy and ozone is shown. Hyperbaric oxygen has a bactericidal effect.

Conclusions. The problem of CIDUA remains one of the most urgent at the present time. Therefore, modern aspects of diagnosis (determination of immunological biomarkers of inflammation, expression of B-cell activation factor, average platelet volume, the level of intermediate products of lipid peroxidation) and treatment (use of immunomodulators, antioxidants, plasmapheresis, ultraviolet illumination of blood, ozone therapy, laser therapy and hyperbaric oxygen therapy) are quite relevant.

KEY WORDS: chronic inflammatory diseases of the uterine adnexa, chronic salpingoophoritis, pelvic inflammatory diseases, diagnosis, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность проблемы

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) на сегодняшний день остаются одними из распространенных в гинекологии, диагностируются поч-

ти у одной трети пациенток и служат наиболее частой причиной госпитализаций [1, 2]. Согласно сведениям Всемирной организации здравоохранения, в мире каждый год фиксируется примерно 448 миллионов новых

случаев ВЗОМТ, что составляет около 60 % от общего числа гинекологических заболеваний [2, 3]. ВЗОМТ представляют серьезную проблему здравоохранения, так как могут оказывать существенное влияние на репродуктивное здоровье женщин [2, 4]. Среди заболеваний ВЗОМТ ключевое место занимают хронические воспалительные заболевания придатков матки (ХВЗПМ) [1]. Чаще всего ХВЗПМ встречаются у женщин в возрасте 17–28 лет, причем более 60 % из них не имеют в анамнезе роды [1, 2, 5].

В настоящее время остается актуальным вопрос ранней диагностики и лечения ХВЗПМ [6]. В последние годы увеличивается количество случаев бессимптомного течения ХВЗПМ, что определяет важность и необходимость своевременной постановки диагноза [7, 8]. Стандартные методы обследования не всегда могут выявить ХВЗПМ, поэтому альтернативные методы обследования заслуживают особого внимания [9]. Стандартная медикаментозная терапия в настоящее время при ХВЗПМ не всегда достигает желаемого результата: нестойкость ремиссий, возможность возникновения осложнений, бесплодия или нарушений функций репродуктивной системы [10]. ХВЗПМ способны вызывать различные бактерии, вирусы например, стафилококки, стрептококки, кишечная палочка и другие. Однако данные возбудители выработали устойчивость ко многим антибактериальным и противовирусным препаратам, что делает актуальными и востребованными немедикаментозные методы лечения [11].

Материалы и методы

В данном обзоре мы рассмотрели статьи, посвященные проблеме ХВЗПМ, их диагностике и лечению. Был выполнен поиск в электронных базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и «КиберЛенинка», использовались следующие термины: «хронические воспалительные заболевания придатков матки», «хронический сальпингоофорит», «воспаления органов малого таза», «диагностика», «лечение». В общей сложности было получено 130 ссылок. Для написания данной статьи было отобрано 50 статей на английском, французском и русском языках.

Цель обзора: оценить современный взгляд на проблему диагностики и лечения ХВЗПМ.

Результаты

Диагностика ХВЗПМ

Диагностика ХВЗПМ может составить определенные трудности в практической деятельности акушеров-гинекологов, что может быть обусловлено многообразием клинических форм со сходными симптоматикой и проявлениями. За последнее время были установлены значительные изменения в клиническом течении ХВЗПМ. Также определенные трудности в постановке диагноза ХВЗПМ возникают у пациенток, у которых клинические проявления заболевания выражены незначительно и отсутствуют значимые нарушения общего состояния. Повышение температуры тела, болезненность при пальпации нижних отделов живота, повышение острофазовых показателей крови в настоящее время возможно отнести

к дополнительным симптомам, которые могут наблюдаться не у каждой пациентки [12]. Болезненность органов малого таза любого рода обладает высокой чувствительностью (> 95 %) к ВЗОМТ, но обладает низкой специфичностью. Обнаружение воспаления нижних отделов половых путей повышает специфичность диагноза [13].

К сожалению, клинический диагноз ХВЗПМ неточен. Только около 75 % женщин, получивших данный клинический диагноз, основанный на симптомах болезненности органов малого таза и воспаления нижних отделов половых путей, имеют лапароскопическое подтверждение сальпингита (визуализация воспаления маточных труб и матки, экссудата, спаек или абсцесса) [14]. И хотя лапароскопия обладает определенной ценностью в диагностике ХВЗПМ [15], она имеет высокую изменчивость [16], и с помощью данного метода можно не обнаружить эндометрит или раннее воспаление маточных труб [17]. Кроме того, лапароскопия – это инвазивная хирургическая процедура, которая не всегда доступна во многих медицинских учреждениях [16, 17], и рутинное применение лапароскопии не рекомендовано пациенткам с ХВЗПМ [15].

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография, с помощью которых можно выявить утолщенные и заполненные жидкостью трубы, увеличенные и измененные яичники, доступны для диагностического обследования и очень специфичны для сальпингита и сальпингоофорита. Чувствительность УЗИ для диагностики ХВЗПМ справедлива, а вот магнитно-резонансная томография, хотя и обладает высокой чувствительностью, является достаточно дорогостоящим и не всегда доступным методом исследования [18]. Утолщение стенок маточных труб – это специфический и чувствительный ультразвуковой признак ХВЗПМ при условии, что стенки маточных труб могут быть оценены, то есть, когда присутствует жидкость в просвете маточных труб (100 % чувствительность). Симптом «зубчатого колеса» также относится к одним из специфических признаков ХВЗПМ (специфичность 95–99 %), однако данный симптом обладает более низкой чувствительностью (чувствительность 80–86 %). При данном симптоме наблюдаются утолщенные, отечные продольные складки маточных труб при визуализации в поперечном сечении. К достоверным признакам ХВЗПМ относятся: придатки с обеих сторон в виде небольших твердых масс или множественных жидкостных структур с утолщенными стенками и симптом «зубчатого колеса» (чувствительность 82 %, специфичность 83 %) [19]. Кроме того, при отсутствии двусторонних придаточных масс вероятность сальпингита умеренной или тяжелой степени тяжести снижается более чем в 20 раз, в то время как легкий сальпингит не может быть исключен. Эта информация, полученная с помощью трансвагинального УЗИ, поможет в принятии решения о том, следует ли проводить диагностическую лапароскопию у пациенток с симптомами и признаками, указывающими на ХВЗПМ, и, если лапароскопия не выполняется, для выбора лечения и планирования последующего наблюдения. Кроме того, с помощью УЗИ возможно проводить дифференциальную диагностику между ХВЗПМ и аппендицитом, кистами яичников, включая эндометриомы и перекрут придатков матки [20].

К одним из дополнительных методов диагностики ХВЗПМ относится оценка иммунологических биомаркеров воспаления – интерлейкинов (IL) 1 β , 4, 6 и фактора некроза опухоли α (FNO α) в культуре цельной крови и периферической крови. Используя данные показатели, можно определять эффективность лечения и течения ХВЗПМ, индивидуальный прогноз пациентки. Вялотекущие ХВЗПМ можно диагностировать благодаря оценке уровня спонтанного синтеза FNO α , IL-1 β , IL-6, IL-4. Однако при ХВЗПМ возможны определенные трудности, которые обусловлены непременным периодом полужизни цитокинов, то есть с помощью анализа концентрации цитокинов в сыворотке крови невозможно провести достаточную оценку состояния клеточного иммунитета. Так, IL-1 β снижен в 1,5 раза, а IL-6, IL-4 и FNO α не изменены, что обусловлено неполным сохранением резервных возможностей клеток-продуцентов и отражает слабую интенсивность воспалительного ответа. А вот у пациенток с обострением ХВЗПМ можно наблюдать снижение индуцированных уровней IL-1 β , IL-6 и IL-4 более чем в 1,5–2 раза, что обусловлено истощением резервных возможностей клеток иммунной системы в результате повышения концентрации медиаторов воспаления и скорости потребления факторов иммунной защиты. [21].

В другом исследовании было установлено, что в процессе перехода острых процессов в ХВЗПМ в фаллопиевых трубах возникает иммунологическая дисфункция, происходит повышение активности неспецифического иммунного ответа, концентрации IL-1 β , FNO α , IL-6, IL-8 и интерферона γ в тканях маточных труб. Также при ХВЗПМ в фаллопиевых трубах происходит снижение активности специфического клеточного иммунитета за счет его переключения с Т-хелперов 1 на Т-хелперы 2 (с клеточного на гуморальный иммунитет), на что указывает снижение концентрации IL-2 и увеличение уровня IL-10. Кроме иммунологических нарушений, в маточных трубах возможно повышение образования коллагена, что подтверждается ростом уровня фактора роста фибробластов [22]. В некоторых исследованиях была обнаружена повышенная экспрессия фактора активации В-клеток (BAFF) в образцах цельной ткани и высокие сывороточные уровни BAFF, фактора некроза опухоли α и IL-6 (оценка производилась с использованием иммуноферментного анализа) у пациенток с сальпингитом и трубной беременностью по сравнению с контрольной группой. На основании результатов установили, что высокая экспрессия гена BAFF может индуцировать воспаление в фаллопиевой трубе, предполагая его возможную роль в процессе возникновения трубной беременности [23]. Таким образом, исследование уровня BAFF в будущем может стать перспективным методом диагностики ХВЗПМ.

Было установлено, что средний объем тромбоцитов был значительно снижен у пациенток с ХВЗПМ, поэтому данный показатель может служить дополнительным и даже более ценным маркером, чем количество лейкоцитов в диагностике ХВЗПМ [24].

У больных с обострением ХВЗПМ отмечается значительное повышение уровня промежуточных продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах, недостаточность составляющих антиоксидантной системы крови, о чем свидетельствовало уменьшение активности витамина Е,

каталазы и уровня сульфгидрильных групп. Таким образом, у пациенток с обострением ХВЗПМ наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов. При обострении ХВЗПМ о прогностически неблагоприятных метаболических сдвигах могут свидетельствовать повышение концентрации промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и недостаточность антиоксидантной системы крови [25].

Лечение ХВЗПМ

Медикаментозные методы. Лечение ХВЗПМ носит эмпирический характер и включает использование комбинированных схем противомикробных препаратов широкого спектра действия для воздействия на вероятные патогены. Лечение должно охватывать основные патогенные микроорганизмы, в том числе *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, независимо от результатов лабораторной диагностики. Британская ассоциация для сексуального здоровья и ВИЧ рекомендует вводить однократную дозу цефалоспоринов III поколения (цефтриаксона) внутримышечно как дополнение к антибиотикам группы тетрациклина (доксциклину)/противопроtoзойным препаратам с антибактериальной активностью (метронидазолу). В некоторых исследованиях было показано, что отсутствие цефалоспоринов III поколения в схеме лечения не повлияло на результаты выздоровления. В то же время включение цефалоспоринов подтверждается необходимостью охватить спектр бактерии, которые вызывают ХВЗПМ. Цефалоспорины III поколения обеспечивают соответствующую активность против широкого спектра аэробных и анаэробных бактерий, кроме *N. gonorrhoeae*. Напротив, спектр действия антибиотиков группы тетрациклина/противопроtoзойных препаратов с антибактериальной активностью ограничен и в настоящее время считается, что лечение данными препаратами следует сочетать с цефалоспорином III поколения [26].

Было проведено исследование, направленное на изучение клинически значимой разницы между антибиотиками группы макролидов (азитромицином) и антибиотиками группы тетрациклина (доксциклином). Достоверной разницы в использовании данных препаратов в качестве лечения ХВЗПМ легкой, средней и тяжелой степени тяжести получено не было. Анализ показывает, что нет клинически значимых различий между хинолонами и цефалоспорином и между терапией с добавлением противопроtoзойного препарата с антибактериальной активностью (метронидазола) и без него. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что не было отмечено различий в побочных эффектах вышеупомянутых препаратов, приводящих к прекращению лечения. Однако авторы не получили достоверных доказательств того, что хинолоны практически не влияют на выздоровление пациенток с легкой и умеренной степенью тяжести ХВЗПМ по сравнению с антибиотиками группы линкозамидов (клиндамицином) в сочетании с аминогликозидами. Исследователи предполагают, что возможны незначительные или отсутствующие различия между хинолонами и антибиотиками группы линкозамидов в сочетании с аминогликозидами при тяжелых формах ХВЗПМ. Не было получено достоверных различий между терапией антибиотиками группы линкозамидов в сочетании с аминогликозидами по сравнению с цефалоспорином и между возникающими побочными эффектами при использовании данных препара-

ратов. Макролиды (азитромицин) улучшают эффективность лечения легкой и умеренной степени ХВЗПМ по сравнению с тетрациклинами (доксциклином) [27]. Однако данные, полученные в этом исследовании, требуют подтверждения, также необходимо дальнейшее изучение данного направления для выдвижения верных выводов.

Необходимость охвата анаэробов не была определена в ходе рандомизированных клинических испытаний. Но поскольку бактериальный вагиноз обычно встречается у женщин с ВЗОМТ, а анаэробы часто обнаруживаются в образцах верхних отделов половых путей, противомикробные препараты с анаэробными эффектами рекомендуются к использованию. Большинство штаммов *M. genitalium* устойчивы к антибиотикам группы тетрациклина (доксциклину) и не устойчивы к антибактериальным препаратам группы фторхинолонов (моксифлоксацину) [28]. Однако *N. gonorrhoeae* приобрел устойчивость к хинолонам, и монотерапия данными препаратами при ХВЗПМ больше не рекомендуется [29].

Среди женщин с ХВЗПМ легкой и средней степени тяжести эффективность терапии цефалоспорином II поколения (цефокситина) в сочетании с антибиотиками группы тетрациклина (доксциклином) в отношении как краткосрочных, так и долгосрочных осложнений была одинаковой в стационарных и амбулаторных условиях [30]. Причины госпитализации по поводу ХВЗПМ в настоящее время включают беременность, неспособность исключить конкурирующие диагнозы, тяжелое заболевание в сочетании с неспособностью принимать пероральные лекарства, абсцесс маточных труб. Большинство пациенток успешно лечатся амбулаторно однократным внутримышечным введением цефалоспоринов III поколения – цефтриаксона, цефокситина, цефотаксима или цефтизоксима, за которым следует пероральный прием антибиотиков группы тетрациклина (доксциклина) с противопротозойным препаратом с антибактериальной активностью (метронидазолом) или без него в течение 2 недель. Для госпитализированных пациенток рекомендуется терапия цефалоспорином II поколения (цефотетаном или цефокситином), которые вводятся парентерально до 24–48 часов после клинического улучшения, вместе с антибиотиками группы тетрациклина (доксциклином), а затем в сочетании с противопротозойными препаратами с антибактериальной активностью (метронидазолом) или без него в течение 2 недель лечения.

Дополнительные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не улучшают клинический исход [31]. Однако в другом исследовании сообщалось, что использование НПВП улучшает проходимость труб, уменьшает спайки в области таза и надлобковую боль, но данные исследования были низкого качества с высоким риском смещения. Недостаточно данных, подтверждающих или опровергающих эффективность НПВП в профилактике краткосрочных или долгосрочных осложнений ХВЗПМ [32], что требует дальнейшего изучения.

В 2019 году было проведено исследование, в котором показано, что включение иммуномодулятора аминокислот гидрофталазиндиона натрия в комплексное лечение при ХВЗПМ способствует нормализации иммунологического дисбаланса, который развивается в тканях при остром и хроническом воспалительном процессе. Назначение

данного препарата повышает активность местного иммунитета, устойчивость организма, ускоряет регресс патологических изменений в тканях. Таким образом, улучшаются результаты лечения, уменьшается количество дней лечения и реабилитации, снижается вероятность обострений и нарушений репродуктивной функции женщин [33].

В 2020 году авторы показали, что проводимая комплексная терапия с включением бовгиалуронидазы азоксимера пациенткам с ХВЗПМ приводит к снижению патологически повышенной агрегации тромбоцитов, нормализации измененной коагуляции, повышению активности антитромбина III, уменьшению степени тромбинемии, купированию сладж-феномена и улучшению микроциркуляции, что обусловлено антикоагулянтным (фибринолитическим) действием препарата [34]. В другом исследовании также была продемонстрирована эффективность терапии ХВЗПМ с использованием бовгиалуронидазы азоксимера. Данный препарат благодаря многофункциональности является патогенетически обоснованным средством комбинированной терапии ХВЗПМ. Исследование показало, что назначение бовгиалуронидазы азоксимера с первого дня лечения позволяет значительно раньше улучшить клинический статус больных, ускоряя процесс лечения [35].

При ХВЗПМ отмечается активация процессов перекисного окисления липидов, недостаточность антирадикальной защиты, которые относятся к одним из основных патогенетических факторов потенцирования альтеративно-некротических процессов в области воспаления. В ходе исследования эффективности добавления антиоксидантов в качестве комплексной терапии отмечено сокращение сроков лечения в стационаре и улучшение отдаленных результатов лечения пациенток (обострения наблюдались у 8 % пациенток основной группы и у 24 % пациенток группы сравнения). Через 1 месяц после лечения с использованием антиоксидантов отмечалась нормализация показателей перекисного окисления липидов, что не было зафиксировано у пациенток группы сравнения [25].

Немедикаментозные методы лечения. В настоящее время активно изучается вопрос комплексного лечения ХВЗПМ с применением методов немедикаментозного лечения. Так, в 2018 году проведено исследование, в котором 102 женщинам с рецидивирующими ХВЗПМ была проведена сочетанная терапия с использованием плазмафереза и ультрафиолетового освечения крови. Авторы показали эффективность использования данной методики в качестве комплексной терапии благодаря объединению механизмов воздействия на различные звенья патогенеза ХВЗПМ. В ходе одновременного применения данных методов лечения у пациенток улучшились лабораторные показатели, общее состояние, ремиссии стали длительнее, а обострения реже, а также повысилась частота наступления беременности [36]. Плазмаферез и ультрафиолетовое освечение крови в настоящее время успешно применяются и по отдельности в качестве комплексного лечения, однако сочетание их также возможно в практике акушеров-гинекологов [37].

В качестве дополнительной альтернативной терапии ХВЗПМ возможно применение озона, который обладает антиоксидантной активностью [38, 39]. Благодаря сравнительным исследованиям на животных установлено, что озон

может ингибировать некроз эпителиальных клеток эндометрия и снижать воспалительную реакцию, что позволяет рекомендовать его в составе комплексного лечения ХВЗПМ [40]. Озонотерапия становится новой адъювантной терапией для женского репродуктивного здоровья [41]. В другом исследовании эффективности комплексной озонотерапии при ХВЗПМ установлено, что у пациенток, которым применялся данный метод, через 3 суток после начала лечения отмечаются достоверное увеличение показателей оксиметрии и нормализация показателей азотистого баланса и коэффициента эндогенной интоксикации по сравнению с группой сравнения (стандартная терапия ХВЗПМ). Авторы доказали эффективность и патогенетическую целесообразность включения озонотерапии в комплекс мероприятий при лечении ХВЗПМ [42].

За последние несколько десятков лет была достаточно изучена эффективность лазерной терапии в медицине. Воздействие лазерной терапии зависит от многих параметров лазерного излучения (длины волны, частоты, дозы излучения, времени воздействия, методики воздействия на органы и ткани, общего курса лазерной терапии) [43]. В качестве комплексной терапии пациенток с ХВЗПМ используется низкоинтенсивное лазерное излучение – красный и инфракрасный спектры. В последние годы достаточно часто стали использовать комбинации различных видов лазерного излучения, которые потенцируют лечебные эффекты друг друга [44]. Наиболее эффективно комбинировать внутривенное лазерное облучение крови и местную магнитолазерную терапию (на проекции матки и придатков через переднюю брюшную стенку и трансвагинально с использованием различных насадок), что способствует улучшению метаболических процессов, усиливающих фагоцитарную и выделительную функции печени, и благоприятно сказывается на иммунной системе. Лазерное излучение действует на такие звенья патогенеза, как гематогенный, лимфогенный, контактный путь, и способствует непрямо стимуляции иммунитета [45]. Инфракрасное лазерное излучение оказывает гормонокорректирующее, гипоаллергическое, противовоспалительное, вазоактивное и иммуномодулирующее воздействие, то есть обуславливает многофакторное влияние на основные патогенетические механизмы развития ХВЗПМ, что способствует повышению эффективности проводимой комплексной терапии ХВЗПМ и повышает вероятность наступления беременности [46].

Гипербарическая оксигенотерапия может способствовать повышению содержания кислорода в крови и парциального давления кислорода и улучшению состояния системных органов, что может быть использовано для лечения гинекологических заболеваний [47]. Исследования показали, что гипербарический кислород оказывает бактерицидное действие, особенно на анаэробные бактерии, и может подавлять рост аэробных бактерий. Другие исследования показали, что гипербарический кислород играет роль в лечении ХВЗПМ путем снижения регуляции С-реактивного белка и воспалительных цитокинов [48]. Гипербарический кислород также может улучшить иммунитет организма и уменьшить рецидивы и осложнения ХВЗПМ [49]. Во многих работах сообщалось, что гипербарический кислород в сочетании с лекарственными препаратами может усилить их эффект, что заслуживает дальнейшего клинического применения [50].

Выводы

Таким образом, проблема ХВЗПМ остается одной из актуальных в настоящее время. ХВЗПМ являются самыми распространенными среди ВЗОМТ и могут приводить к возникновению акушерско-гинекологических и перинальных осложнений, что определяет необходимость особого внимания к данной группе заболеваний. Поэтому достаточно актуальны современные аспекты диагностики (определение иммунологических биомаркеров воспаления, экспрессии фактора активации В-клеток, среднего объема тромбоцитов, уровня промежуточных продуктов перекисного окисления липидов) и лечения (использование иммуномодуляторов, антиоксидантов, плазмафереза, ультрафиолетового облучения крови, озонотерапии, лазерной терапии и гипербарической оксигенотерапии) ХВЗПМ. Мы надеемся, что применение данных методов диагностики и лечения может помочь тысячам женщин, страдающим ХВЗПМ.

Список литературы / References

1. Абрамова С.В., Коробков Д.М. Современный взгляд на проблему вспомогательных репродуктивных технологий // Бюллетень науки и практики. 2017;8(21):120–127. doi: 10.5281/zenodo.842907
Abramova S.V., Korobkov D.M. Survey look at the problem of subsidiary reproductive technologies. Bulletin of Science and Practice. 2017;8(21):120–127. doi: 10.5281/zenodo.842907 (in Russ.).
2. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020. 1056 с.
Savelyeva G.M., Sukhoy G.T., Serov V.N. et al. Gynecology: national guide. M.: GEOTAR-Media. 2020. 1056 p. (in Russ.).
3. Шляпников М.Е., Белоконов В.И., Прохорова Л.В. и др. Клинико-микробиологическая характеристика пациенток с воспалительными деструктивными опухолями придатков матки. Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: Материалы XVIII Межрегиональной научно-практической конференции ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России [Электронный ресурс]. Пенза, 27 октября 2016 года. – Пенза: Пензенский государственный университет. 2016;288–291.
Shlyapnikov M.E., Belokonev V.I., Prokhorova L.V. et al. Clinical and microbiological characteristics of patients with inflammatory destructive tumors of the uterine appendages. Topical issues of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients: Materials of the XVIII Interregional Scientific and Practical Conference of the Penza Institute of Advanced Training of Doctors of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Penza, October 27, 2016. – Penza: Penza State University. 2016;288–291 (in Russ.).
4. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections – Management and treatment of specific syndromes – Pelvic Inflammatory Disease (PID). 2016.
5. Гаспарян А.С., Капринин В.М., Сидорчук А.В. Современные методы диагностики и лечения урогенитальной хламидиоза // Акушерство и гинекология. 2017;1:159–160.
Gasparyan A.S., Kaprinin V.M., Sidorchuk A.V. Modern methods of diagnosis and treatment of urogenital chlamydia. Obstetrics and gynecology. 2017;1:159–160 (in Russ.).
6. Schalkwyk J., Yudin M.H. Infectious disease committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015;37(3):266–274. doi: 10.1016/S1701-2163 (15) 30316-9
7. Аккер Л.В. Диагностика гинекологической патологии, сопровождающейся хроническими тазовыми болями. 18 Всероссийский научный форум с международным участием «Мать и здоровый ребенок»: материалы. Москва. 2016;317–318.
Akker L.V. Diagnosis of gynecological pathology accompanied by chronic pelvic pain. 18 All-Russian Scientific Forum with international participation «Mother and healthy child»: materials. Moscow. 2016;317–318 (in Russ.).
8. Аксененко В.А., Жихарева И.В., Лавриненко Е.Б. Особенности лапароскопического лечения воспалительных заболеваний придатков матки хламидийной этиологии. Эндоскопия в гинекологии / под ред. Л.В. Адамьян. М., 2015;448–449.
Aksenenko V.A., Zhikhareva I.V., Lavrinenko E.B. Features of laparoscopic treatment of inflammatory diseases of the uterine appendages of chlamydial etiology. Endoscopy in gynecology / edited by L.V. Adamyan. M., 2015;448–449 (in Russ.).
9. Сивакова С.Д. Возможности ультразвукового метода исследования в диагностике хронического эндометрита // Science Time. 2021;9(93):35–39.
Sivakova S.D. The possibilities of the ultrasound method of investigation in the diagnosis of chronic endometritis. Science Time. 2021;9(93):35–39. (in Russ.).
10. Юдина Е.А., Конопля А.А., Лазарев А.И. и др. Использование лонгидазы в лечении обострений хронического сальпингоофорита. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2008;3:104–110.
Yudina E.A., Konoplya A.A., Lazarev A.I. et al. The use of longidase in the treatment of exacerbations of chronic salpingoophoritis. Kursk scientific and practical bulletin Man and his health. 2008;3:104–110 (in Russ.).
11. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Сапрыкина О.А. ВПЧ-ассоциированные поражения кожи и слизистых оболочек женских половых органов. Возможности локальной терапии // РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):57–61.
Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V., Saprykina O.A. HPV-associated lesions of the skin and mucous membranes of the female genital organs. Possibilities of local therapy, breast cancer. Mother and child. 2018;1(1):57–61 (in Russ.).
12. Юрасов И.В. Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Волгогр. гос. мед. ун-т. Волгоград. 2015;45.
Yurasov I.V. Modern aspects of tactics in inflammatory diseases of the pelvic organs in women. abstract of the dissertation. ... Doctors of Medical Sciences. Volgograd State Medical University. Volgograd. 2015;45 (in Russ.).
13. Taylor-Robinson D., Jensen J.S., Svenstrup H. et al. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease. Int J. STD AIDS. 2012;23(1):18–24. doi: 10.1258/ijsa.2011.011066

14. Zhao W., Hao M. Pelvic inflammatory disease: a retrospective clinical analysis of 1,922 cases in North China. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014;77(3):169–75. doi: 10.1159/000358393
15. Ross J., Guaschino S., Cusini M. et al. 2017. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int. J. STD AIDS.* 2018;29(2):108–114. doi: 10.1177/0956462417744099
16. Derniaux E., Lucereau-Barbier M., Graesslin O. Follow-up and counselling after pelvic inflammatory disease. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2012;41(8):922–9. doi: 10.1016/j.jgyn.2012.09.023
17. Gremeau A.S., Girard A., Lambert C. et al. Benefits of second-look laparoscopy in the management of pelvic inflammatory disease. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2019;48(6):413–417. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.03.020
18. Li W., Zhang Y., Cui Y. et al. Pelvic inflammatory disease: evaluation of diagnostic accuracy with conventional MR with added diffusion-weighted imaging. *Abdom. Imaging.* 2013;38(1):193–200. doi: 10.1007/s00261-012-9896-0
19. Romanos G., Valentin L. The sensitivity and specificity of transvaginal ultrasound with regard to acute pelvic inflammatory disease: a review of the literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2014;289:705–714. doi: 10.1007/s00404-013-3091-6
20. Romanos G., Bjartling C., Skoog L. et al. Ultrasound for diagnosing acute salpingitis: a prospective observational diagnostic study. *Human. Reproduction.* 2013;28(6):1569–1579. <https://doi.org/10.1093/humrep/det065>
21. Степанова Ю.В., Шатунова Е.П. Клинико-иммунологическая характеристика воспалительных заболеваний придатков матки // *Практическая медицина.* 2012;9(65):65–68. Stepanova Yu.V., Shatunova E.P. Clinical and immunological characteristics of inflammatory diseases of uterine appendages I. *Practical medicine.* 2012;9(65):65–68 (in Russ.).
22. Чеботарев В.В., Павлов Р.В., Аксененко В.А. Особенности микрофлоры и продукции отдельных цитокинов в ткани маточных труб при хроническом воспалении // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2013;8(2):72–74. Chebotarev V.V., Pavlov R.V., Aksenenko V.A. Features of microflora and production of individual cytokines in fallopian tube tissue in chronic inflammation. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2013;8(2):72–74 (in Russ.).
23. Xu J., Luo X., Qu S. et al. B cell activation factor (BAFF) induces inflammation in the human fallopian tube leading to tubal pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):169. doi: 10.1186/s12884-019-2324-5
24. Incebiyik A., Seker A., Vural M. et al. May mean platelet volume levels be a predictor in the diagnosis of pelvic inflammatory disease? *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126(13–14):422–6. doi: 10.1007/s00508-014-0560-2
25. Марзиева Т.А., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. О целесообразности использования антиоксидантов в комплексной терапии острого сальпингоофорита // *Лечащий врач.* 2021;3(24):26–28. doi: 10.51793/OS.2021.24.3.005 Marzieva T.A., Rogozhina I.E., Glukhova T.N. On the expediency of using antioxidants in the complex therapy of acute salpingoophoritis. *The Attending Physician.* 2021;3(24):26–28. doi: 10.51793/OS.2021.24.3.005 (in Russ.).
26. Brunham R.C., Gottlieb S.L., Paavonen J. Pelvic Inflammatory Disease. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2039–48. doi: 10.1056/NEJMa141126
27. Ross J., Roads P.M., Ross J. Can ceftriaxone be omitted in the treatment of non-gonococcal pelvic inflammatory disease? *Int. J. STD AIDS.* 2021;32(10):981–982. doi: 10.1177/09564624211004415
28. Jensen J., Salado-Rasmussen K. Sexually transmitted *Mycoplasma genitalium* infection is difficult to treat. *UgeskrLaeger.* 2018;180(20): V01180038.
29. Kirkcaldy R.D., Bolan G.A., Wasserheit J.N. Cephalosporin-resistant gonorrhea in North America. *JAMA.* 2013;309:185–7. doi: 10.1001/jama.2012.205107
30. Haggerty C., Totten P., Tang G. et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *SexTransmInfect.* 2016;92(6):441–6. doi: 10.1136/sextrans-2015-052285
31. Dhasmana D., Hathorn E., McGrath R. et al. The effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory agents in the treatment of pelvic inflammatory disease: a systematic review. *SystRev.* 2014;3:79. doi: 10.1186/2046-4053-3-79
32. Savaris R., Fuhrich D., Maissiat J. et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8): CD010285. doi: 10.1002/14651858.CD010285.pub3
33. Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // *Гинекология.* 2019;21(3):30–34. doi: 10.26442/20795696.2019.3.190465 Ziganshin A.M., Mudrov V.A. Optimization of complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs in women. *Gynecology.* 2019;21(3):30–34. doi: 10.26442/20795696.2019.3.190465 (in Russ.).
34. Асранкулова Д.Б., Ахмедова Н.М., Камилджанова Г.И. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки. *Re-health Journal.* 2020;1(5):4–7. doi: 10.24411/2181-0443/2020-10002 Asrankulova D.B., Akhmedova N.M., Kamilidzhanova G.I. Features of vascular-platelet and coagulation hemostasis in women with inflammatory diseases of the uterine appendages. *Re-health Journal.* 2020;1(5):4–7. doi: 10.24411/2181-0443/2020-10002 (in Russ.).
35. Хасанова В.В., Кукарская И.И., Шевлюкова Т.П. и др. Современный подход к комбинированной терапии пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // *Пермский медицинский журнал.* 2021;38(2):45–55. doi: 10.17816/pmj38245-55 Khasanova V.V., Kukarskaya I.I., Shevlyukova T.P. et al. A modern approach to the combination therapy of patients with inflammatory diseases of the pelvic organs. *Perm. Medical Journal.* 2021;38(2):45–55. doi: 10.17816/pmj38245-55 (in Russ.).
36. Федорова Т.А., Стрельникова Е.В. Сочетанное применение плазмафереза и ультрафиолетового освещения крови в лечении пациенток с хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом // *Вестник новых медицинских технологий.* 2018;25(1):29–43. doi: 10.24411/1609-2163-2018-15961 Fedorova T.A., Strelnikova E.V. Combined use of plasmapheresis and ultraviolet blood screening in the treatment of patients with chronic recurrent salpingoophoritis. *Bulletin of New Medical Technologies.* 2018;25(1):29–43. doi: 10.24411/1609-2163-2018-15961 (in Russ.).
37. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». М., Тверь: ООО «Издательство «Трида». 2016. 896 с. Moskvina S.V. Fundamentals of laser therapy. Series «Effective laser therapy». Moscow, Tver: LLC «Publishing House «Triada». 2016. 896 p. (in Russ.).
38. Barone A., Otero-Losada M., Grangeat A.M. et al. Ozonotherapy protects from in-stent coronary neointimal proliferation. Role of redoxins. *International Journal of Cardiology.* 2016;223:258–261. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.177
39. Merhi Z., Garg B., Moseley-LaRue R. et al. Ozone therapy: a potential therapeutic adjunct for improving female reproductive health. *Medical Gas Research.* 2019;9(2):101–105. doi: 10.4103/2045-9912.260652
40. Wei A., Feng H., Jia X.M. et al. Ozone therapy ameliorates inflammation and endometrial injury in rats with pelvic inflammatory disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018;107:1418–1425. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.137
41. Wang D., Jiang Y., Feng J. et al. Evidence for the Use of Complementary and Alternative Medicine for Pelvic Inflammatory Disease: A Literature Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;1364297. doi: 10.1155/2022/1364297
42. Гайдуков С.Н., Воробцова И.Н., Коновалова М.В. Эффективность комплексной озонотерапии при воспалительных заболеваниях придатков матки // *Вестник Новгородского государственного университета.* 2021;1(122):117–120. doi: 10.34680/2076-8052. Gaidukov S.N., Vorobtsova I.N., Kononova M.V. Effectiveness of complex ozone therapy in inflammatory diseases of the uterine appendages. *Bulletin of the Novgorod State University.* 2021;1(122):117–120. doi: 10.34680/2076-8052 (in Russ.).
43. Цамалогова Л.В., Майсурадзе Л.В., Магаева Ф.Ю. Эффективность применения немедикаментозных методов лечения хронических воспалительных заболеваний придатков матки // *Курортная медицина.* 2015;1:56–60. Tsalalagova L.V., Maisuradze L.V., Magaeva F.Yu. The effectiveness of non-drug methods of treatment of chronic inflammatory diseases of the uterine appendages. *Spa medicine.* 2015;1:56–60 (in Russ.).
44. Хутиева С.В., Майсурадзе Л.В., Цамалогова Л.В. Опыт использования комплексного восстановительного лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;24(4):146–149. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-146-149> Khutueva S.V., Maisuradze L.V., Tsalalagova L.V. Experience of using complex restorative treatment of patients with chronic inflammatory diseases of the uterine appendages. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;24(4):146–149. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-146-149> (in Russ.).
45. Гусак Ю.К., Ришук С.В., Тарасов В.Н. и др. Инфекционные заболевания влагалища. Поиски оптимального решения в их терапии. Защита или нападение? (Обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий.* 2019;4:22–40. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16485 Gusak Yu.K., Rischuk S.V., Tarasov V.N. et al. Infectious diseases of the vagina. The search for the optimal solution in their therapy. Defense or attack? (Literature review). *Bulletin of New Medical Technologies.* 2019;4:22–40. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16485 (in Russ.).
46. Айламазан Э.К., Пономаренко Г.Н., Кондрина Е.Ф. Инфракрасная лазеротерапия в комплексном лечении больных с хроническим сальпингоофоритом // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2015; 6:20–23. Aylamazyan E.K., Ponomarenko G.N., Kondrina E.F. Infrared laser therapy in the complex treatment of patients with chronic salpingoophoritis. *Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture.* 2015; 6:20–23 (in Russ.).
47. Liu J.Y. Therapeutic effect of hyperbaric oxygen adjuvant therapy on 29 cases of premature ovarian failure. *Chinese Journal of Nat. Med High Press Medicine.* 2020; 27:510–512.
48. Lou W.G., Ai L.L., Lin Y.T. Clinical efficacy and mechanism of hyperbaric oxygen combined with drugs in the treatment of chronic pelvic inflammation. *Chinese Journal of Nat. Med High Press Medicine.* 2016; 23:312–314.
49. Li S.G. Effect of hyperbaric oxygen on treatment of chronic pelvic inflammation in 56 cases. *Chinese Journal of Nat. Med High Press Medicine.* 2015; 22: 503–504.
50. Han Q.S. Clinical observation of 66 cases of chronic pelvic inflammatory diseases treated by hyperbaric oxygen combined with traditional Chinese and western medicine. *Chinese Journal of Nat. Med High Press Medicine.* 2016; 23:239–240.

Статья поступила / Received 04.07
Получена после рецензирования / Revised 11.07
Принята в печать / Accepted 13.07

Сведения об авторах

Аржаева Инга Аркадьевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета. E-mail: inga_arzhaeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8903-7525

Салов Игорь Аркадьевич, д.м.н., заслуженный врач России, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета. E-mail: salov.i.a@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3438-7859

Тяпкина Дарья Андреевна, студентка. E-mail: orchidaceae.2017@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7886-1175

Бородай Александра Александровна, студентка. E-mail: alexandra.108@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6632-5110

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия

Автор для переписки: Аржаева Инга Аркадьевна. E-mail: inga_arzhaeva@mail.ru

Для цитирования: Аржаева И.А., Салов И.А., Тяпкина Д.А., Бородай А.А. Современное состояние проблемы хронических воспалительных заболеваний придатков матки: диагностика и лечение. *Медицинский алфавит.* 2022; (24): 48–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-48-53>.

About authors

Arzhaeva Inga A., PhD Med, associate professor at Dept of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty. E-mail: inga_arzhaeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8903-7525

Salov Igor A., DM Sci (habil.), Honored Doctor of Russia, professor, head of Dept of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty. E-mail: salov.i.a@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3438-7859

Tyapkina Daria A., student. E-mail: orchidaceae.2017@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7886-1175

Boroday Alexandra A., student. E-mail: alexandra.108@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6632-5110

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Corresponding author: Arzhaeva Inga A. E-mail: inga_arzhaeva@mail.ru

For citation: Arzhaeva I.A., Salov I.A., Tyapkina D.A., Boroday A.A. The current state of the problem of inflammatory diseases of the uterine appendages: diagnosis and treatment. *Medical alphabet.* 2022; (24): 48–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-48-53>.

Возможности агрессивной онкохирургии в лечении IIA – IIIB стадий рака шейки матки

Г. А. Хакимов^{1, 2}, М. Н. Ташметов¹, Г. Г. Хакимова^{1, 2}, Х. У. Мусурмонов^{1, 2}, Ш. Г. Хакимова^{2, 3}

¹ Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Несмотря на существующий стандарт в лечении местно-распространенных форм рака шейки матки (РШМ) (IIA – IIIB стадий), в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России за последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком шейки матки. Предложенная нами методика хирургического лечения является методом выбора хирургического лечения пациенток с местно-распространенными формами РШМ.

Цель. Внедрение в клиническую практику метода хирургического лечения IIA – IIIB стадий рака шейки матки.

Материалы и методы. Исследованы отдаленные результаты лечения 155 пациенток с морфологически верифицированным раком шейки матки (IIA – IIIB). Больным проводили неоадъювантную химиотерапию (НАХТ) (n=110) и химиолучевую терапию (ХЛТ) (n=45). При достижении резектабельности больным проводили хирургическое лечение по новой методике. Оценивали результаты общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Результаты. В период с 2017 по 2020 г. 155 больным раком шейки матки (IIA – IIIB) после НАХТ (n=110) – 1 группа и ХЛТ (n=45) – 2 группа выполнена комбинированно-расширенная экстирпация матки с придатками по запатентованному нами методу. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями были нарушение мочеиспускания у 106 (67 – 60,9% и 19 – 42,2%) больных, лимфатические кисты у 30 (20 – 18,2% и 10 – 22,2%) больных и пузырно-вагинальный свищ у 7 больных (5 – 4,6% и 2 – 4,4%) соответственно. По результатам патоморфологического исследования наиболее частым ответом опухоли на НАХТ была III степень лечебного патоморфоза (ЛП) у 44 больных (40%) 1-й группы и у 21 больной

(2-й группы) – IV степень ЛП, составив 46,6%. Медиана наблюдения составила 28,7 мес. (от 3,6 до 51,1 мес.). За это время в обеих группах умерли 30 больных (17 – 15,5% и 13 – 28,9%) (p=0,047). Прогрессирование заболевания наступило у 16 (10,3%) больных (6 – 5,5% и 10 – 22,2%) (p=0,004) соответственно. Показатель 3-летней ОВ составил 83,8±3,7 и 71,0±6,8 (p=0,131), ВБП – 93,5±2,6 и 77,7±6,6 (p=0,006).

Заключение. Предлагаемая нами методика хирургического лечения IIA – IIIB стадий РШМ обладает новизной и может быть использована в практической деятельности онкогинекологов для хирургического лечения онкологических заболеваний при раке шейки матки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: местно-распространенный рак шейки матки, расширенная экстирпация матки с придатками, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской помощи.

Вклад авторов. Г. А. Хакимов: разработка дизайна исследования. М. Н. Ташметов, Х. У. Мусурмонов, Г. Г. Хакимова: получение данных для анализа, анализ полученных данных. Г. Г. Хакимова, Ш. Г. Хакимова: написание текста рукописи. Ш. Г. Хакимова: обзор публикаций по теме статьи.

Possibilities of aggressive oncosurgery in the treatment of IIA – IIIB stages of cervical cancer

G. A. Khakimov^{1, 2}, M. N. Tashmetov¹, G. G. Khakimova^{1, 2}, Kh. U. Musurmonov^{1, 2}, Sh. G. Khakimova^{1, 2}

¹ Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³ P. A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Arming gynecological oncology with modern chemotherapy schemes, elements of aggressive oncosurgery, it is possible to achieve an increase in the number of cured patients with locally advanced forms of cervical cancer (CC), providing an improvement in the immediate and long-term results of treatment. The proposed method of surgical treatment is the method of choice for the surgical treatment of patients with locally advanced forms of cervical cancer (stages IIA – IIIB).

Purpose. Introduction into clinical practice of the method of surgical treatment of IIA – IIIB stages of cervical cancer.

Material and methods. Long-term results of treatment of 155 patients with morphologically verified stage IIA – IIIB cervical cancer were studied. The patients underwent neoadjuvant chemotherapy (NACT) (n=110) and chemoradiotherapy (CRT) (n=45). When resectability was achieved, the patients underwent surgical treatment using a new technique. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) outcomes were assessed.

Results. In the period from 2017 to 2020, 155 patients with stage IIA – IIIB cervical cancer after NACT (n=110) and CRT (n=45) underwent combined-extended extirpation of the uterus with appendages according to our patented method. The most frequent postoperative complications were urination disorders in 106 (67 – 60.9% and 19 – 42.2%) patients, lymphatic cysts in 30 (20 – 18.2% – and 10 – 22.2%) patients and vesicovaginal fistula in 7 patients (5 – 4.6% and 2 – 4.4%), respectively. According to the results of a pathomorphological study, the most frequent tumor response to NACT was III degree of therapeutic pathomorphosis (TP) in 44 patients (40%) of group 1 and in 21 patients – IV degree TP, amounting to 46.6%.

The median follow-up was 28.7 months. (from 3.6 to 51.1 months). During this time, 30 patients died in both groups (17 – 15.5% – and 13 – 28.9%) ($p=0.047$). Disease progression occurred in 16 (10.3%) patients (6 – 5.5% – and 10 – 22.2%) ($p = 0.004$) respectively. The 3-year OS was 83.8 ± 3.7 and 71.0 ± 6.8 ($p=0.131$), PFS – 93.5 ± 2.6 and 77.7 ± 6.6 ($p=0.006$).

Conclusion. The proposed method of surgical treatment of IIA – IIIB stages of cervical cancer has a novelty and can be used in practical medicine for the surgical treatment of oncology diseases in cervical cancer.

KEY WORDS: locally advanced cervical cancer, extended extirpation of the uterus with appendages, overall survival, disease-free survival.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Authors' contributions. G. A. Khakimov: study design development. M. N. Tashmetov, H. U. Musurmonov, G. G. Khakimova: obtaining data for analysis, analysis of the received data. G. G. Khakimova, Sh. G. Khakimova: writing the text of the manuscript. Sh. G. Khakimova: a review of publications on the topic of the article.

Введение

Рак шейки матки занимает четвертое место по распространенности среди злокачественных новообразований (6,5%) среди женщин в мире. Несмотря на достижения в области профилактики, скрининга, диагностики и лечения при РШМ, данное заболевание остается одной из важных проблем здравоохранения [1–3]. По данным GLOBOCAN2020, заболеваемость РШМ составляет 3,1% (604 новых случая) в мире, смертность – 3,4% (341 случай). В России за последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком шейки матки (111,6 на 100 тыс. населения в 2009 г., 126,8 – в 2019 г.) (А. Д. Каприн, 2019). В России ранний РШМ встречается у 15,8% первичных больных, местно-распространенные и метастатические формы РШМ – у 39,5% соответственно. Стандартом лечения местно-распространенных и метастатических форм РШМ (IIA – IVA) является химиолучевая терапия, улучшающая 5-летнюю выживаемость с 60 до 66%. При этом, согласно ряду публикаций, посвященных местно-распространенному РШМ, подтверждается актуальность хирургического лечения в составе комбинированного лечения данной патологии [4]. В исследовании Gong L. et al. с включением 800 больных РШМ, получивших неоадъювантную химиотерапию (НАХТ) с последующим хирургическим лечением (1-я группа) и получивших только хирургическое лечение (2-я группа), 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 80,30 и 81,00% против 81,10 и 78,50% соответственно ($p>0,05$). Следует отметить, что во 2-й группе количество послеоперационных осложнений было в 2 раза больше (13,62% против 7,30%, $p=0,002$) [5]. В метаанализе 6 исследований III фазы с включением 1036 пациенток отмечено увеличение БРВ при проведении неоадъювантного лечения (95% доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,94; $p=0,01$), что подтверждает преимущества НАХТ с последующим хирургическим лечением по сравнению только с хирургическим лечением [6, 7]. При анализе 333 больных РШМ (IIA, IIB стадий) 1-й и 2-й групп (НАХТ + хирургическое лечение; ХЛТ), БРВ 1-й группы выше в сравнении со 2-й ($p=0,0001$) [8]. Соответственно пациенты с оптимальным ответом после НАХТ и хирургического лечения рака шейки матки II стадии по FIGO не нуждаются в дальнейшем лечении. Дополнительные циклы химиотерапии могут быть полезны для пациентов с субоптимальным ответом и остаточным внутришейным поражением шейки матки. Кроме того, G. Ferrandina и соавт. в своем клиническом исследовании подтвердили

безопасность и эффективность химиолучевой терапии как 1-го этапа в мультимодальном подходе в лечении местно-распространенного РШМ. Таким образом, представленный краткий обзор основных публикаций, посвященных комбинированному лечению РШМ, подтверждает вопрос о целесообразности сочетания различных методов лечения у данной категории больных. Разработанные нами методологические подходы хирургического лечения рака шейки матки как компонента комбинированного лечения обеспечивают высокую степень радикализма и являются одним из возможных вариантов увеличения показателей выживаемости пациенток.

Цель исследования – увеличение показателей выживаемости путем повышения степени радикальности хирургического лечения у больных РШМ (IIA – IIB).

Материалы и методы

В исследование включено 155 больных РШМ (IIA – IIB), проходивших лечение в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (ТГФ РСНПМЦОиР) в период с 2017 по 2020 г. В исследование вошли пациентки в возрасте от 26 до 73 лет (средний возраст $51,3 \pm 9,9$ года, медиана 51 год). 71 (45,8%) пациентка находилась в возрасте до 50 лет и 84 (54,2%) пациентки – старше 50 лет (рис. 1).

Сопутствующая патология в виде ишемической болезни сердца (ИБС) выявлена у 22 (14,2%) больных с досто-

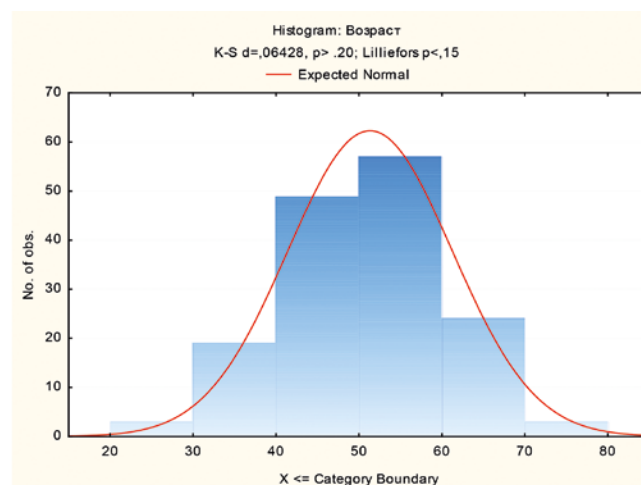


Рисунок 1. Распределение больных раком шейки матки по возрасту

Таблица 1
Сопутствующая патология в зависимости от возрастной группы

Сопутствующая патология	Возраст ≤50 лет (n=71)	Возраст >50 лет (n=84)	P – value	Всего (n=155)
ИБС	6 (13,1%)	16 (29,5%)	0,048	22 (14,2%)
Сахарный диабет I типа	2 (4,4%)	–	–	2 (1,3%)
Сахарный диабет II типа	2 (4,4%)	7 (13%)	–	9 (5,8%)
Ожирение 1-й ст.	2 (4,4%)	2 (3,7%)	–	4 (2,6%)
Ожирение 2-й ст.	4 (8,7%)	5 (9,2%)	–	9 (5,8%)
Ожирение 3-й ст.	–	3 (5,5%)	–	3 (1,9%)

верным преобладанием у пациенток старшей возрастной группы – 16 (19,1%) против 6 (8,5%) пациенток до 50 лет ($p=0,048$). Сахарный диабет встречался у 11 (7,1%) пациенток, ожирение – у 16 (10,3%) без существенного различия между возрастными группами (табл. 1).

Стадирование рака шейки матки осуществлялось на основании классификации TNM (8-е издание, 2016 г.). Всем больным проведено комплексное обследование: оценка жалоб, сбор анамнеза, гинекологический осмотр, морфологическое и ультразвуковое исследование (УЗИ), цистоскопия, ректоскопия, магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и малого таза, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.

Больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе ($n=110$) больным на 1-м этапе проведено 2–3 курса химиотерапии с внутривенной инфузией цитостатиков (паклитаксел в дозе 175 мг/м²) внутривенно капельно на фоне стандартной премедикации; карбоплатин (AUC 6) внутривенно капельно каждые 21 день. При достижении эффекта больным выполняли хирургическое лечение. Во 2-й группе ($n=45$) больным проводили химиолучевую терапию (дистанционная лучевая терапия до суммарной очаговой дозы (СОД) 14–50 Гр – в среднем $45,2 \pm 5,2$ Гр на точку А с радиомодификацией цисплатином 1 раз в неделю в дозе 40 мг/м²) с последующим хирургическим лечением. Возраст пациенток двух групп статистически не отличался ($51,9 \pm 10,3$ и $49,9 \pm 8,9$ года соответственно, $p=0,262$). У большинства больных – 139 (89,7%) – гистологически РШМ представлен плоскоклеточным неороговевающим раком (99 – 90% и 40 –

88,9% соответственно), у 16 (10,3%) пациенток – аденокарциномой. По степени дифференцировки в 70 (45,1%) случаях встречался умеренно-дифференцированный тип (48 – 43,6% и 22 – 48,9% соответственно). В 1-й группе в 2 раза преобладали высокодифференцированные опухоли, составив 29 (26,4%) и 6 (13,3%) в обеих группах соответственно, с тенденцией к достоверности ($p=0,057$). РШМ ПА стадии был диагностирован у 35 (22,5%) больных (20 – 12,9% и 15 – 9,6%), ПВ – у 102 (65,8%) (78 – 50,3% и 24 – 15,5%), ПША – 16 (10,3%) (12 – 7,7% и 4 – 2,6%) в обеих группах, ПВ у 2 (1,3%) больных из 2-й группы соответственно, т.е. преобладали стадии ПВ и ПША. Оценку эффекта осуществляли по окончании 2–3 курсов ПХТ по системе RECIST1.1. Критерием резектабельности считали достижение регрессии опухоли более 60%, отсутствие инфильтрации в параметрии и уменьшение парааортальных лимфатических узлов до 1 см. Далее пациентки в обеих группах были прооперированы в объеме расширенной экстирпации матки с придатками по запатентованному нами методу. Ниже приводятся основные этапы хирургического лечения. Рассекая брюшину под круглой связкой матки выполняется ее мобилизация на всем протяжении. Далее выполняется иссечение клетчатки с лимфатическими узлами и сосудами по ходу круглой связки матки, где нижней границей диссекции является нижняя надчревная артерия. Круглая связка матки пересекается и лигируется. Острым путем рассекается поддерживающая связка яичника и широкая связка матки для доступа к забрюшинному пространству. Выполняется поэтапная диссекция клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами с наружной и внутренней поверхности подвздошных артерий и вен (рис. 2). Воронко-тазовая связка яичника мобилизуется на всем протяжении, пересекается и лигируется. Далее приступают к диссекции поясничной, парааортальной клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами (рис. 3). При этом обнажается левая подвздошная артерия, нижняя брыжеечная артерия, левый мочеточник, большая поясничная мышца, левая почечная вена. Острым путем выполняется лимфодиссекция клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами по ходу внутренней подвздошной артерии и вены. Выполняется диссекция в области запирающей ямки, латерально-крестцовой, окологреческой, паравагинальной, верхней и нижней ягодичной клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами (рис. 4).



Рисунок 2. Вид после диссекции клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами с наружной и внутренней поверхностей подвздошных сосудов слева

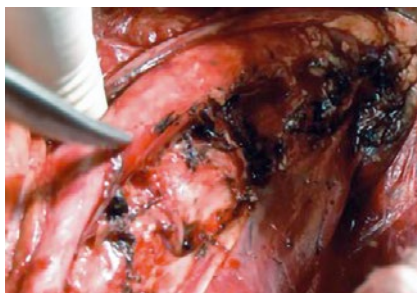


Рисунок 3. Вид после парааортальной диссекции клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами слева

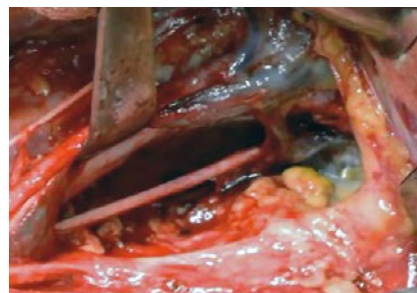


Рисунок 4. Вид после диссекции клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами запирающей ямки слева

Кардинальная связка непосредственно у стенок таза коагулируется и пересекается. Маточная артерия у места отхождения от внутренней подвздошной артерии пересекается и лигируется. Выполняется дальнейшая мобилизация мочеточника до места впадения в мочевой пузырь с одномоментным иссечением окружающей клетчатки. Острым путем рассекается брюшина по пузырно-маточной складке и выполняется отсепаровка мочевого пузыря до нижней трети влагалища. Далее матку отводят к лону, рассекается задний листок широкой маточной связки, острым путем отсепаровывается передняя стенка прямой кишки. При этом хорошо визуализируется параректальное пространство, которое с латеральных сторон ограничено крестцово-маточными связками. Затем выполняется аналогичный объем диссекции справа. Отличительной особенностью справа является диссекция поясничной и паракавальной клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами, покрывающей общую подвздошную и нижнюю полую вены. По завершении этапа диссекции справа и слева накладываются швы на боковые стенки нижней трети влагалища для окончательного гемостаза из ветвей влагалищной артерии. Выполняется экстирпация матки с придатками на границе средней и нижней трети влагалища. Перитонизация культи влагалища осуществляется с использованием заднего листка широкой маточной связки и брюшины мочевого пузыря. Средняя продолжительность операции и госпитализации составила 168 ± 30 минут и 10 ± 5 дней. Эффективность предоперационного лечения оценивали по степени лечебного патоморфоза в операционном материале. Послеоперационная химиотерапия проведена 90 (58,1 %) из 155 больных РШМ – 61 больной 1-й группы (39,4 %) в рамках периперационной химиотерапии (3–4 курса по прежней схеме, общее число курсов 6) и 29 больным 2-й группы (18,7 %) (6 курсов адъювантной химиотерапии).

Статистическая обработка результатов исследования. Полученные результаты обрабатывали стандартным пакетом STATISTICA v.10 и SPSSv.21. Непрерывные переменные представляли как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, качественные – в виде абсолютных значений и %. Анализ распределений изучаемых признаков проводили с помощью критерия согласия Колмогорова – Смирнова. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по *t*-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Меру линейной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции рангов Спирмена. Показатели выживаемости пациентов оценивали по методу Kaplan – Meier, различия выживаемостей в группах определяли с помощью log-rank теста. Показатели выживаемости рассчитывали от начала лечения до момента завершения исследования или смерти для общей выживаемости, а также до регистрации прогрессирования заболевания для выживаемости без прогрессирования.

Результаты и обсуждение

Время наблюдения за пациентами составило в среднем $27,4 \pm 10,1$ года (от 3,6 до 51,1 мес., медиана 28,7 мес.). Прогрессирование заболевания наступило у 16 больных (10,3 %), составив 6 (5,5 %) больных в 1-й группе и 10 (22,2 %) больных во 2-й группе ($p=0,004$) соответственно. Среди наиболее частых послеоперационных осложнений у пациенток наблюдались осложнения мочевыделительной системы, лимфатические кисты и свищи. Нарушения мочеиспускания наблюдалось у 78 (50,3 %) и 31 (20 %) в 1-й и 2-й группах соответственно. Лимфокисты встречались у 20 (18,2 %) больных 1-й группы и 10 (22,2 %) больных 2-й группы соответственно. Пузырно-влагалищный свищ зарегистрирован у 7 больных, в 1-й группе – у 5 (4,6 %); во 2-й группе – 2 (4,4 %). Лимфорея наблюдалась у 2 больных (1 – 0,9 % и 1 – 2,2 %) соответственно. Длительность лимфореи в среднем составила $23,1 \pm 4,9$ дня и продолжалась от 5 до 35 дней (в 1-й группе $22,8 \pm 5,2$, во 2-й группе – $23,5 \pm 4,2$, $p=0,432$). Во 2-й группе встречались специфические осложнения после ХЛТ, такие как цистит у 15 (33,3 %) и ректит у 8 (17,8 %) соответственно. Указанные осложнения купировались и не влияли на последовательность этапов лечения и сроки госпитализации. После неoadъювантного лечения при оценке степени лечебного патоморфоза в удаленном гистопрепарате чаще отмечена III и IV степень лечебного патоморфоза. У 44 (40 %) и 17 (37,8 %) 1-й и 2-й групп зарегистрирована III степень ЛП; у 36 (32,7 %) и 21 (46,6 %) обеих групп – IV степень ЛП соответственно. Эффективность различных вариантов лечения ПА – ПИВ стадии РШМ оценена на основании показателей ОВ, ВБП. За время наблюдения умерли 30 (19,4 %) больных РШМ. Причем 1/3 из них – 10 (33,3 %) – умерли от осложнений хирургического этапа лечения, составив 7 (41,2 %) и 3 (23,1 %) больных в обеих группах соответственно. Осложнениями, приведшими к летальному исходу, явились: ТЭЛА у 2 (1,8 %) и 1 (2,2 %), некроз мочевого пузыря у 1 (0,9 %) больного 1-й и 2-й групп, кишечный свищ у 1 (2,2 %) больного 2-й группы, перфорация прямой кишки, перитонит у 1 (2,2 %) больного 1-й группы, тромбоз нижних конечностей у 1 (0,9 %) больного 2-й группы, сепсис у 3 (2,7 %) 1-й группы. На рисунках 5 и 6 приведены общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных ПА – ПИВ стадий РШМ.

3-летняя ОВ больных РШМ хуже во 2-й группе в сравнении с 1-й группой, составляет $83,80 \pm 3,7$ % и $71,0 \pm 6,8$ %, однако различия достоверно не значимы ($p=0,131$).

В исследовании Оводенко Д. Л. и др. с включением 173 пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки стадий IB2, IIB и IIIB, 3-летняя ВБП достоверно ниже у больных ПА – ПИВ стадий РШМ, получавших ХЛТ с последующим хирургическим лечением, составив $77,7 \pm 6,6$ % в сравнении с пациентами после НАХТ и хирургического лечения, составив $93,5 \pm 2,6$ ($p=0,006$). Радикальные операции после НАХТ выполнены 160 (92,5 %) пациенткам. У 55 (34,4 %) больных адъювантная лучевая терапия не проводилась в связи с отсутствием факторов высокого и среднего риска при патоморфологическом исследовании. Это позволяет сохранить возможность

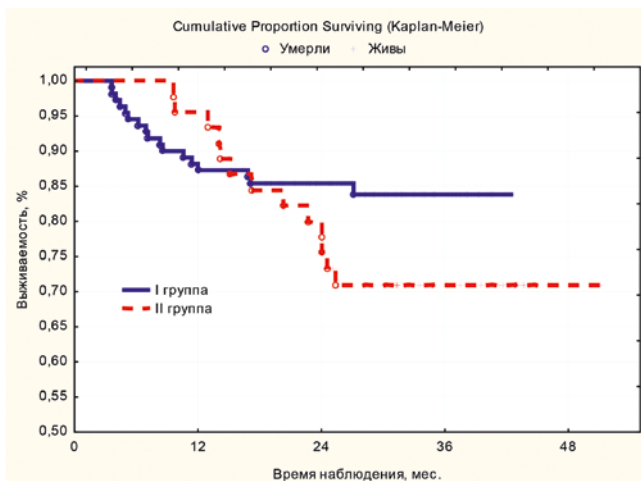


Рисунок 5. ОВ больных раком шейки матки

ее применения при рецидиве заболевания. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 79,6% [9]. Пилотное исследование в оценке осложнений больных РШМ после операции Вертгейма – Мейгса опубликовано в 1994 г. Показанием к выполнению данной операции является инвазивная карцинома шейки матки IB, IIA стадии. В исследовании Jesus P. et al. 168 женщинам после операции Вертгейма – Мейгса у 19 пациенток (11,3 %) были обнаружены метастазы в тазовые лимфатические узлы и у 149 лимфатические узлы были интактными. Частота рецидивов составила 21 % в «положительных» лимфатических узлах и 6 % у пациентов с «отрицательными» лимфатическими узлами. Осложнения возникли у 35 пациенток (20,83 %) и составили: атония мочевого пузыря у 9,52 %; свищи у 5,59 %; недержание мочи – 4,76 %; стеноз мочеточника у 2,97 %; расхождение у 2,38 % и лимфедема у 1,19 %. Интраоперационные осложнения возникли в 4,76 % случаев и включали повреждения мочевого пузыря, мочеточника и магистральных сосудов [10]. В работе С. Frutuoso et al. 58 больным (I – 94,8 %; II – 5,2 %) была выполнена операция Вертгейма – Мейгса, где тазовая лимфаденэктомия была выполнена у 70 % пациентов, а парааортальные узлы были иссечены у остальных 30 %. Среднее количество иссеченных лимфатических узлов составило 17 ± 9 . Инвазия тазовых узлов была обнаружена в 9 % парааортальных [11]. В нашем исследовании всем 155 больным выполнялась диссекция тазовых и парааортальных лимфатических узлов, тогда как пораженные парааортальные лимфатические узлы были у 47 (30 %) больных, составив 17 (11 %) и 30 (19 %) больных в обеих группах (IIA – 5 (3,2 %) и 3 (1,9 %) в 1-й и 2-й группах, IIB – 12 (7,8 %) в 1-й группе, IIIA – 27 (17,1 %) во 2-й группе) соответственно. Пораженные тазовые лимфатические узлы были у 62 (40 %) больных, составив 25 (16 %) и 37 (24 %) больных в обеих группах (IIA – 4 (2,6 %) и 10 (6,5 %) в 1-й и 2-й группах, IIB – 12 (7,7 %) и 21 (13,6 %) в 1-й группе, IIIA – 9 (5,7 %) и 4 (2,6 %) в 1-й и 2-й группах, IIIB – 2 (1,3 %) во 2-й группе соответственно). Количество исследованных лимфатических узлов доходило от 42 до 68. При этом лимфодиссекция при операции Вертгейма – Мейгса заключается

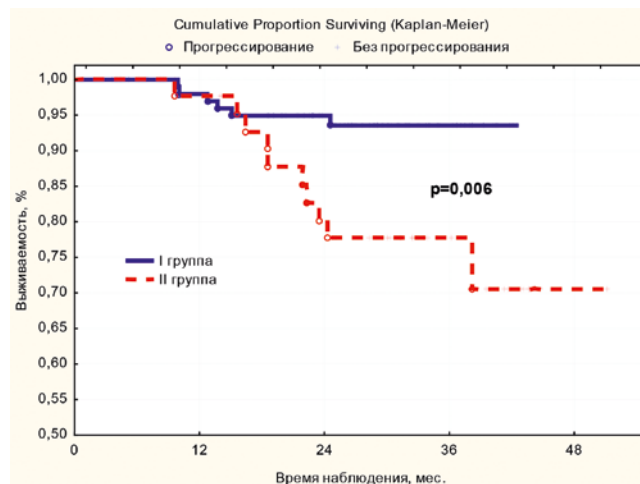


Рисунок 6. БП больных раком шейки матки (p=0,006)

в иссечении пораженных лимфатических узлов. Основной задачей разработанного нами метода хирургического лечения является тотальное иссечение тазовой клетчатки, парааортальной клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами у всех больных с IIA – IIIB стадиями РШМ. Таким образом, данная методика позволила выполнить радикальную онкологическую операцию с точки зрения онкохирургии и расширила показания к ее проведению. Данный способ комбинированного лечения местно-распространенных форм рака шейки матки № FAP01612 зарегистрирован в государственном реестре полезных моделей Республики Узбекистан от 24.04.2021.

Заклучение

Краткий анализ работ, посвященных комбинированному лечению больных РШМ (IIA – IIIB), и собственные клинические наблюдения позволяют сделать вывод о его эффективности и безопасности. Предложенная нами методика хирургического лечения позволяет радикально оперировать больных РШМ даже при местно-распространенных формах, тогда как классическая операция Вертгейма – Мейгса применяется при ранних стадиях.

Список литературы / References

1. Moshkovich O., Lebrun-Harris L., Makaroff L. et al. Challenges and Opportunities to Improve Cervical Cancer Screening Rates in US Health Centers through Patient-Centered Medical Home Transformation. *Adv. Prev. Med.* 2015; 2015: 182073. doi: 10.1155/2015/182073
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer.* 2019 Apr 15; 144(8):1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). М., 2018. 250 p.
4. Рейес Сантьяго Д.К., Хаджимба А.С., Соболев И.В. и др. Результаты комбинированного лечения рака шейки матки IIA–IIIB стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2018; 14(4):50–5. Ryeyes Santiago D.K., Khadzhibba A.S., Sobolev I.V. et al. Results of combined treatment of cervical cancer uterus stages IIA–IIIB. *Tumors of the female reproductive system* 2018; 14(4):50–5.
5. Gong Lin M.D., Zhang Jia-Wen M.D., Yin Ru-Tie M.D. et al. Safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus radical surgery alone in locally advanced cervical cancer patient. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2016; 26(4):722–8. PMID: 26905330. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000658.
6. Park J. Y., Kim D. Y., Kim J. H. et al. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2012; 23(4):226–34. PMID: 23094125. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.4.226

7. Katsumata N., Yoshikawa H., Kobayashi H. et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br. J. Cancer.* 2013;108(4):1957–63. PMID: 23640393. DOI: 10.1038/bjc.2013.179
8. Landoni F., Sartori E., Maggino T. et al. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage Ib2–IIB cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study. *Gynecol. Oncol.* 2014;132(3):611–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.010.
9. Оводенко Д. А., Хабас Г. Н., Крейнина Ю. М. и др. Рак шейки матки стадий IB2 – IIB: неоадьювантная химиотерапия, радикальные операции и выживаемость пациенток // Сибирский онкологический журнал. 2021;20(3):82–89. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89

Ovodenko D. A., Khabas G. N., Kreinina Yu. M. et al. Cervical cancer stages IB2 – IIB: neoadjuvant chemotherapy, radical surgery and patient survival. *Siberian journal of oncology.* 2021;20(3):82–89. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89

10. Sao Paulo Medical Journal/RPM 112(2) Apr/May/Jun 1994.
11. Frutuoso C., Amaral N., Marques C. et al. [Wertheim-Meigs procedure. 10-year results]. *Acta Med Port.* 1997 Oct;10(10):631–6. Portuguese. PMID: 9477585

Статья поступила / Received 04.07
Получена после рецензирования / Revised 11.07
Принята в печать / Accepted 13.07

Сведения об авторах

Хакимова Гулноз Голибона, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии¹, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии². E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429

Хакимов Голиб Абдуллаевич, д.м.н., профессор, директор¹, заведующий кафедрой онкологии, детской онкологии². E-mail: khakimov_g@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9686-9346

Ташметов Мурод Насруллаевич, врач-онколог отделения онкогинекологии¹. E-mail: m.88tashmetov@gmail.com

Мусурмонов Хаёт Улугбекович, врач-онколог отделения онкогинекологии¹. E-mail: hayot.musurmonov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6984-4389

Хакимова Шахноз Голибона, к.м.н., стажер отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи³, доцент кафедры онкологии, детской онкологии². E-mail: shahnoz_hakimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9491-0413

¹ Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. Ташкент, Узбекистан

² Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Хакимова Гулноз Голибона. E-mail: hgg_doc@mail.ru

Для цитирования: Хакимов Г. А., Ташметов М. Н., Хакимова Г. Г., Мусурмонов Х. У., Хакимова Ш. Г. Возможности агрессивной онкохирургии в лечении IIA – IIB стадий рака шейки матки. *Медицинский алфавит.* 2022; (24): 54–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-54-59>.

About authors

Khakimova Gulnoz G., PhD Med, oncologist at Dept of Chemotherapy¹, assistant of Dept of Oncology, Pediatric Oncology². E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429

Khakimov Golib A., DM Sci (habil.), professor, director¹, head of Dept of Oncology, Pediatric Oncology². E-mail: khakimov_g@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9686-9346

Tashmetov Murod N., oncologist at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: m.88tashmetov@gmail.com

Musurmonov Khaet U., oncologist at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: hayot.musurmonov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6984-4389

Khakimova Shakhnoz G., PhD Med, intern at Dept of Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin Cancer³; associate professor of Dept of Oncology, Pediatric Oncology². ORCID: 0000-0002-9491-0413

¹ Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³ P. A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Khakimova Gulnoz G. E-mail: hgg_doc@mail.ru

For citation: Khakimov G. A., Tashmetov M. N., Khakimova, G. G., Musurmonov Kh. U., Khakimova Sh. G. Possibilities of aggressive oncosurgery in the treatment of IIA – IIB stages of cervical cancer. *Medical alphabet.* 2022; (24): 54–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-54-59>.