DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234247
УДК 612.662+618.17-008.8-053.7/.84

Сучасні підходи до лікування мастопатій та корекції гіперестрогенних станів у жінок фертильного віку

Вл.В. Подольський, В.В. Подольський
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Серед захворювань, які можуть призводити до ненастання вагітності та передчасного переривання планованої вагітності важливе місце посідають гіперестрогенні стани. Порушення синтезу метаболітів естрадіолу значною мірою впливає на розвиток мастопатії, гіперплазії ендометрія, зміни процесів імплантації запліднених яйцеклітини, розлади процесів обміну речовин в організмі жінки та є фактором ризику розвитку онкологічних захворювань органів репродуктивної системи.
На сьогодні актуальність проблеми дисгормональних захворювань жіночої репродуктивної системи, у тому числі і грудних залоз, не викликає сумнівів. При цьому дисгормональні захворювання грудної залози є відображенням гормонального неблагополуччя всього жіночого організму та слугують підґрунтям для розвитку раку грудної залози. Основним методом лікування при дисгормональних процесах залишається замісна гормонотерапія. Однак на сьогодні існує альтернатива гормональним препаратам – негормональні фітотерапевтичні комплекси, основою яких є біологічно активні речовини індол-3-карбінол, екстракт прутняка звичайного та поліфеноли. Вони нормалізують метаболізм естрогенів, володіють антипроліферативною активністю, справляють антиоксидантний ефект, реалізують протипухлинну дію.
Ключові слова: *репродуктивне здоров'я, мастопатія, передменструальний синдром, гіперплазія ендометрія, гіперестрогенія, гіперпроліферація, індол-3-карбінол, дііндолметан, екстракт прутняка, ресвератрол.*

Modern approaches to the treatment of mastopathy and correction of hyperestrogenic conditions in women of fertile age

Vl.V. Podolskyi, V.V. Podolskyi

Among the diseases that can lead to miscarriage and premature termination of a planned pregnancy, hyperestrogenic conditions play an important role. The state of impaired synthesis of estradiol metabolites significantly affects the development of mastopathy, endometrial hyperplasia, impaired implantation of fertilized eggs, metabolic disorders in women and is a risk factor for cancer of the reproductive system.
To date, the urgency of the problem of hormonal diseases of the female reproductive system, including the mammary glands, is beyond doubt. In this case, dyshormonal diseases of the breast are a reflection of hormonal disorders of the entire female body and serve as a basis for the development of breast cancer. The main method of treatment for dyshormonal processes is hormone replacement therapy, but currently there is an alternative to hormonal drugs, which include non-hormonal phytotherapeutic complexes based on the biologically active substances indole-3-carbinol, barberry extract and polyphenols that normalize estrogen antiproliferative activity, have an antioxidant effect, implement antitumor action.
Keywords: *reproductive health, mastopathy, premenstrual syndrome, endometrial hyperplasia, hyperestrogenism, hyperproliferation, indole-3-carbinol, diindolmethane, barberry extract, resveratrol.*

Современные подходы к лечению мастопатий и коррекции гиперэстрогенных состояний у женщин фертильного возраста

Вл.В. Подольский, В.В. Подольский

Среди заболеваний, которые могут препятствовать наступлению беременности и приводить к ее прерыванию, важное место занимают гиперэстрогенные состояния. Нарушение синтеза метаболитов эстрадиола в значительной степени влияет на развитие мастопатии, гиперплазии эндометрия, изменения процессов имплантации оплодотворенной яйцеклетки, расстройства процессов обмена веществ в организме женщины и является фактором риска развития онкологических заболеваний органов репродуктивной системы.
На сегодня актуальность проблемы дисгормональных заболеваний женской репродуктивной системы, в том числе и грудных желез, не вызывает сомнений. При этом дисгормональные заболевания грудной железы являются отражением гормонального неблагополучия всего женского организма и служат основой для развития рака грудной железы. Основным методом лечения при дисгормональных процессах остается заместительная гормонотерапия. Однако сегодня существует альтернатива гормональным препаратам – негормональные фитотерапевтические комплексы, основой которых являются биологически активные вещества индол-3-карбинол, экстракт прутняка обыкновенного и полифенолы. Они нормализуют метаболизм эстрогенов, обладают антипролиферативной активностью, оказывают антиоксидантный эффект, реализуют противоопухолевое действие.
Ключевые слова: *репродуктивное здоровье, мастопатия, предменструальный синдром, гиперплазия эндометрия, гиперэстрогения, гиперпролиферация, индол-3-карбинол, дииндолметан, экстракт прутняка, ресвератрол.*

Стан репродуктивного здоров'я населення – один з найважливіших показників розвитку суспільства. Серед багатьох параметрів, що характеризують стан репродуктивного здоров'я, важливим є показник народжуваності.

Показник народжуваності в Україні перейшов до негативного приросту, починаючи з 2013 року. Так, коефіцієнт народжуваності у 2012 році становив 1,53 дітей, народжених живими, на одну жінку, а у 2018 році цей показник знизився до 1,3. Такі самі тенденції спостерігаються і за кордоном [1, 2]. У Великій Британії, за даними Світового Банку, у 2012 році показник народжуваності становив 1,92, а у 2018 році – 1,68 дітей, народжених живими, на одну жінку. У таких умовах цінність настання вагітності, її збереження та народження здорової дитини значно зростає та виходить на перший план серед пріоритетних напрямків розвитку держави [3].

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Наявність військового конфлікту на сході нашої країни, дестабілізація вітчизняної економіки та світова пандемія коронавірусної хвороби негативним чином впливають як на економічну складову підтримання народження дітей, так і на репродуктивне і соматичне здоров'я українських жінок фертильного віку [2]. Важливими механізмами впливу на показники народжуваності в Україні є зниження материнської перинатальної захворюваності та смертності, зниження рівня постнатальної смертності, контроль показників настання непланованої вагітності.

Серед захворювань, які можуть призводити до ненастання вагітності та передчасного переривання планованої вагітності, важливе місце посідають гіперестрогенні стани [4, 5]. Порушення синтезу метаболітів естрадіолу значною мірою впливає на розвиток дисгормональної патології репродуктивних органів – зокрема, гіперплазії ендометрія, порушення процесів імплантації запліднені яйцеклітини, мастопатії, порушення процесів обміну речовин в організмі жінки – та є фактором ризику розвитку онкологічних захворювань [5].

Відомо, що естрогени як стероїдні гормони розподіляються та три типи: естрон (Е1), естрадіол (Е2) та естріол (Е3) і регулюють функцію органів репродуктивної системи, формування статури, пубертатний розвиток та настання вагітності [7]. Після синтезу естрогенів відбувається їхнє окиснення у печінці за допомогою групи ферментів цитохрому Р450, а саме – ізоферменту CYP1A1 з утворенням 2-гідроксіестрону та 2-гідроксилестрадіолу.

Завдяки 2-гідроксіестрону відбувається зниження проліферативної активності клітин [8]. При зв'язуванні естрогенів з ізоферментом CYP1B1 утворюється 4-гідроксіестрон, а при зв'язуванні з ізоферментом CYP3A4 утворюється 16-гідроксіестрон. Обидва ці метаболіти мають вплив, зворотний до впливу 2-гідроксіестрону [9]. Вони стимулюють проліферативну активність клітин органів репродуктивної системи, зокрема, можуть бути причиною розвитку раку грудної залози. Висока активність 16-гідроксіестрону також пов'язана із високою афінністю до рецепторів естрогенів. Формуючи нерозривний ковалентний зв'язок із рецептором, цей метаболіт більш активно проникає через мембрани клітин органів репродуктивної системи.

Отже, співвідношення концентрації активних метаболітів естрогенів в органах-мішенях значною мірою характеризує ризик розвитку гіперпроліферативних захворювань органів репродуктивної системи [10]. При кількості 2-гідроксіестрону вдвічі нижчій за кількість 16-гідроксіестрону ризик розвитку гіперпроліферативних захворювань буде мінімальним.

На сьогодні актуальність проблеми дисгормональних захворювань жіночої репродуктивної системи, у тому числі і грудних залоз, не викликає сумнівів. Так, за даними канцерреєстру України за 2019 рік, дисгормональні захворювання грудної залози у жінок віком 25–50 років діагностували у близько 85–90% випадків (тобто у кожної жінки протягом життя можливий розвиток мастопатії). При цьому дисгормональні захворювання грудної залози слугують підґрунтям для розвитку раку грудної залози [50].

Мастопатія – це стан, який характеризується порушенням співвідношення епітеліального і сполучнотканинного компонентів, широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин грудної залози. В останні роки спостерігається стійка тенденція до зростання захворюваності на мастопатію і простежується неухильна тенденція до омолодження даного діагнозу [51, 52].

Розвиток тканини грудної залози забезпечується скоординованою дією естрогенів, прогестерону, пролактину, гормону росту, андрогенів, тироксину. У той самий час порушення нейрогуморального стану репродуктивного циклу призводить до активації гіперпроліферативних процесів у гормонозалежних органах і тканині грудної залози – мішені для стероїдних гормонів яєчників, пролактину, плацентарних гормонів та, опосередковано, гормонів інших ендокринних залоз. Гіперестрогенія і порушення метаболізму естрогенів – основна причина гормонозалежних гіперпроліферативних станів у жінок [53].

Згідно з останніми науковими публікаціями та рекомендаціями, основним методом корекції та профілактики гіперпроліферативних процесів у репродуктивний та пременопаузальний періоди є замісна гормональна терапія. Однак призначення замісної гормональної терапії обмежено певними протипоказаннями. Крім того, не всі жінки погоджуються на вживання гормонів у ці періоди життя. Оскільки до порушення балансу між чинниками, що стимулюють проліферацію та апоптоз і зумовлюють гіперплазію тканин, призводять не тільки гормони, але і фактори росту пухлин, прозапальні цитокіни, то на сьогодні гостро стає питання необхідності розроблення методів лікування, спрямованих на комплексну корекцію усього спектра патогенетичних механізмів мастопатії у жінок різних вікових груп.

Сьогодні існує альтернатива гормональним препаратам, до яких належать негормональні фітотерапевтичні комплекси. Їхньою основою є біологічно активна речовина індол-3-карбінол, який впливає одночасно на декілька ланок патогенетичних механізмів розвитку мастопатії [54]:

- метаболізм естрогенів (запобігання утворенню 16α-гідроксіестрону, який володіє канцерогенними властивостями);
- фактори росту і цитокіни, які стимулюють проліферативні процеси у тканинах грудної залози (пригнічення внутрішньоклітинної передачі сигналів проліферативних факторів);
- регуляцію здатності клітин до апоптозу (стимуляція апоптозу у неопластичних клітинах).

Окрім усього, наведеного вище, проблеми на рівні грудної залози є відображенням гормонального неблагополуччя усього жіночого організму. Так, у 60–90% випадків міома матки, ендометріоз й інша подібна патологія поєднуються з доброякісними захворюваннями грудних залоз.

Іншим важливим наслідком гіперестрогенних станів є порушення вуглеводного обміну [14, 30]. Існує як пряма, так і зворотна залежність між порушенням синтезу стероїдних гормонів та появою інсулінорезистентності. Збільшення маси тіла у жінок фертильного віку за рахунок жирової тканини призводить до появи альтернативного додаткового шляху ароматизації андростендіону у цитоплазмі зрілих адипоцитів в естрон, а потім – в естрадіол [15, 29]. Збільшення концентрації естрогенів у крові жінки може бути причиною зниження концентрації тестостерону та лютеїнізуючого гормону.

Досить частою причиною такого порушення гормонального гомеостазу є синдром полікістозних яєчників. Гіперестрогенні стани при синдромі полікістозних яєчників можуть супроводжувати атрезію фолікулів, а поєднання цього стану із метаболічним синдромом зумовлює постійне вироблення естрогенів [16, 28]. Вплив збільшеної концентрації естрадіолу також активує пентозофосфатний шлях у клітинах печінки та жирової тканини, що спричинює підвищення вироблення інсуліну та підвищення активності глюкозо-6-фосфату дегідрогенази [17, 25].

Захисним механізмом клітини до настання інсулінорезистентності є вироблення специфічного протеїну – сиртуїну 1 [18, 27]. Цей протеїн знаходиться переважно у ядрі клітини, запускаючи реакції деацитилювання транскрипційних факторів регуляції метаболізму клітини. Епігенетичний вплив цього протеїну описаний у формі пригнічення рекомбінації рибосомальної ДНК [19, 24]. Але основною

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

його перевагою є зниження активності клітин із високою інсулінорезистентністю та підвищення чутливості клітин до інсуліну за рахунок деацетилювання транскрипційних факторів, які регулюють метаболічні процеси, а саме – ядерних естрогенових рецепторів альфа та пероксисомальних рецепторних комплексів [20].

Прямий зовнішній активатор сиртуїну 1 – речовина ресвератрол, яка є поліфенольним фітоалексином [21, 26]. Опосередкований вплив на продукування сиртуїну 1 ресвератрол чинить завдяки підвищенню вироблення окисленої форми нікотинаміддинуклеотиду (НАД+), адже процес деацетилювання сиртуїном відбувається за наявності НАД+ [22]. З іншого боку, ресвератрол стимулює вироблення ендотеліальної NO-синтетази, яка справляє судинорозширювальний ефект, що позитивно впливає на відновлення метаболічної активності клітин [23].

Ще одним проявом дисгормональних процесів в організмі жінки є передменструальний синдром. На сьогодні відомо, що цей стан не розвивається до початку менструального періоду, у менопаузі та у жінок, які перенесли операцію з видалення обох яєчників. Тим не менш під час вагітності при високому рівні вироблення гормонів яєчників також не спостерігається симптомів передменструального синдрому [31]. Відсутність достатньої кількості досліджень, що підтверджують роль змін гормонального гомеостазу у виникненні передменструального синдрому, змусила дослідників звернути увагу на активність метаболітів гормонів, зокрема прогестерону.

Так, алопрегнанолон та прегнанолон є речовинами, які утворюються з прогестерону у клітинах головного мозку [32]. Ці речовини реагують з А-рецепторами гамма-аміномасляної кислоти на постсинаптичній мембрані ГАМК-ергічних нейронів, які забезпечують реалізацію механізмів гальмування передачі імпульсів у центральній нервовій системі [33]. Цей вид рецепторів також тропний до взаємодії із хімічними сполуками, що входять до складу антидепресантів. Структура рецептора є складним поєднанням протеїнових комплексів, які регулюють трансмембранний транспорт іонів, що, у свою чергу, впливає на характер зміни мембранного потенціалу нервових клітин та особливості передачі нервових імпульсів, а отже, і на реакцію пацієнтки на передменструальний дисфоричний розлад [34].

Передменструальний синдром – це складний симптомокомплекс, який проявляється у другій фазі менструального циклу. Сукупність симптомів, що передують менструації та спричинюють зниження якості життя жінки, виділяють в окрему нозологію, а саме – передменструальний дисфоричний розлад. Більшість клінічних настанов виділяють основними підходами до терапії передменструального синдрому зміну стилю життя, відмову від шкідливих звичок, зайняття спортом та боротьбу зі щоденним стресом [35]. Фармакотерапевтичне пригнічення функції яєчників призначенням гормональної терапії або зменшення вираженості передменструального дисфоричного розладу шляхом призначення інгібіторів зворотного захоплення серотоніну у клінічних настановах рекомендується лише у разі неефективності підходів до зміни стилю життя.

Зважаючи на результати досліджень щодо позитивного впливу лікування гормональних змін в організмі жінки препаратами, які містять біофлавоноїди, важливим є визначення можливості застосування таких препаратів при лікуванні передменструального синдрому та передменструального дисфоричного розладу [36].

За літературними даними, для визначення ефективності призначення препаратів та комплексів, які містять екстракт Vitex agnus-castus L. (прутняка звичайного) проведено 12 подвійних сліпих рандомізованих досліджень [37–48]. Результати цих досліджень демонструють однаковий ефект від лікування передменструального синдрому та передменструальних дисфоричних розладів препаратами, які містять Vitex agnus-castus L., порівняно з агоністами рецепторів дофаміну та з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну.

Проведені дослідження щодо вивчення механізму дії Vitex agnus-castus L. встановили його взаємодію із мю-опіоїдними рецепторами; дані щодо афінності цього опіоїдного ліганду до опіоїдних рецепторів дельта і каппа різняться [38]. Найбільш добре вивченим є механізм пригнічення попередника циклічного аденозинмонофосфату – аденілатциклази та блокування кальцієвих каналів у пресинаптичному нейроні, що зменшує транспорт через мембрану пресинаптичного нейрона глутамінової кислоти та подібних до неї медіаторів [39]. З іншого боку, опіоїдні мю-рецептори, активовані лігандом Vitex agnus-castus L., у постсинаптичному нейроні активують калієві канали, що призводить до зміни потенціалу дії цієї клітини та гіперполяризації мембрани [40]. Такий стан мембрани постсинаптичного нейрона зменшує кількість медіаторів болю, які можуть потрапити у цитоплазму постсинаптичного нейрона [41].

Отже, вплив Vitex agnus-castus L. на симптоми передменструального синдрому та передменструального дисфоричного розладу подібні до ефекту від ендогенного опіоїда β-ендорфіну [42]. Дія β-ендорфіну пов'язана з інгібуванням вивільнення гонадотропін-рилізинг-гормону в гіпоталамусі, що у свою чергу пригнічує вивільнення лютеїнізуючого і фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів з передньої долі гіпофіза, та впливом на вироблення естрогенів і прогестерону у клітинах яєчників [43].

Ураховуючи наведені вище дисгормональні та метаболічні зміни у жіночому організмі, застосування сучасного фітокомплексу Індомірол-М може бути патогенетично обґрунтованим для пацієнток, які страждають від дисгормональної патології та мають протипоказання або упередження до застосування гормональних методів лікування.

До складу Індоміролу-М входять: 150 мг 3,3'-дііндолілметану, 50 мг індол-3-карбінолу, 100 мг екстракту прутняка звичайного і 25 мг ресвератролу.

Активний метаболіт індол-3-карбінолу 3,3'-дііндолілметан у дослідах на клітинних лініях онкологічних клітин демонструє антипроліферативний ефект, зіставний з дією цитостатичних препаратів [7, 11, 12]. Результати досліджень, проведених на клітинних лініях лабораторних тварин, свідчать про антипроліферативний ефект цієї речовини як у гормонозалежних, так і у гормононезалежних пухлинах [13].

Саме вплив індол-3-карбінолу та дііндолілметану нормалізує метаболізм естрогенів шляхом збільшення кількості так званого хорошого естрогену – 2-гідроксіестрону та зменшення кількості «агресивного» естрогену – 16α-гідроксіестрону, який зумовлює надмірну проліферацію. Окрім цього, у численних дослідженнях доведено, що дані сполуки селективно зв'язуються з естрогеновими β-рецепторами, інгібують α-рецептори естрогенів, чинять антипроліферативну дію, справляють антиоксидантний ефект, реалізують протипухлинну активність. Іншою перевагою дііндолілметану є те, що цей компонент не потребує додаткового метаболічного перетворення в організмі жінки та позитивно впливає на зниження атипової проліферативної активності клітин органів репродуктивної системи, а його комбінація з індол-3-карбінолом дає можливість пролонгувати антипроліферативний ефект.

Наступним важливим компонентом препарату Індомірол-М є екстракт прутняка звичайного, який має доведений ефект при передменструальному синдромі, мастопатії та інших гіперпроліферативних станах, оскільки нормалізує рівень статевих гормонів, знижує продукування пролактину.

Ключовою відмінністю препарату Індомірол-М від інших фітокомплексів є наявність ресвератролу, який є потужним природним антиоксидантом, потенціює антипроліферативну та антиоксидантну дію індол-3-карбінолу, справляє протипухлиний ефект шляхом пригнічення неоангіогенезу [49] та володіє протизапальними властивостями за рахунок блокади медіатора запалення PGE_2.

Усе зазначене вище робить Індомірол-М сучасним інноваційним комплексом, який нормалізує метаболізм естрогену, рівень пролактину, володіє антипроліферативними та антиоксидантними властивостями. Важливим є те, що цей фітокомплекс містить тільки природні компоненти, які вироблені зі стандартизованих рослинних екстрактів EUSA-Франція відповідно до міжнародних стандартів ISO/HACCP. Індомірол-М може бути ефективним при лікуванні циклічних масталгій та мастодемії, застосовується залежно від вираженості клінічних симптомів від одного до двох вживань на добу по 1 капсулі протягом 3–6 міс.

Наш досвід свідчить про те, що Індомірол-М може з успіхом використовуватись і при інших патологічних станах у гінекології, таких, як дисплазія шийки матки, ендометріоз та аденоміоз, лейоміома матки та кісти яєчників, передменструальний синдром.

Відомості про авторів

Подольський Володимир Васильович – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-62-43

Подольський Василь Васильович – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-62-43

Information about the author

Podolskyi Volodymyr V. – SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology, named after academician H.M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine», 04050, Kyiv, st. P. Mayboroda, 8; tel.: (044) 483-62-43

Podolskyi Vasyl V. – SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology, named after academician H.M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine», 04050, Kyiv, st. P. Mayboroda, 8; tel.: (044) 483-62-43

Сведения об авторах

Подольский Владимир Васильевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-62-43

Подольский Василий Васильевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-62-43

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1., Podolsky W. Psychosomatic characteristics of the implementation of mechanisms of psychological protection in women of childbearing age. Women's Health.2018;3(129):114-7.

2. Podolsky VIV. Clinical features of the state of health of women with changes in reproductive health against the background of disorders of autonomic homeostasis. Reproductive health. Eastern Europe.2017;7(6):1172-9.

3. Podolsky VIV, Karpenko OP, Podolsky W. Treatment of secondary oligomenorrhea with electroacupuncture after artificial abortion. Reproductive endocrinology.2017;1(33):43-7.

4. Podolsky W, Podolsky VIV. Correction of pathology of hormonal support of menstrual function in women with disorders of autonomic homeostasis and changes in reproductive health. Information letter. Kyiv; 2016. 4 p.

5. Podolsky VIV. Features of menstrual function and its correction in women with changes in reproductive health and disorders of autonomic homeostasis. Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology.2015;2:150-3.

6. Garcia HH, Brar GA, Nguyen DHH, Bjeldanes LF & Firestone GL. Indole-3-Carbinol (I3C) Inhibits Cyclin-dependent Kinase-2 Function in Human Breast Cancer Cells by Regulating the Size Distribution, Associated Cyclin E Forms, and Subcellular Localization of the CDK2 Protein Complex. Journal of Biological Chemistry. 2004.;280(10):8756–64. DOI:10.1074/jbc.m407957200

7. Howells LM, Gallacher-Horley B, Houghton CE, Manson MM, Hudson EA. Indole-3-carbinol inhibits protein kinase B/Akt and induces apoptosis in the human breast tumor cell line MDA MB468 but not in the nontumorigenic HBL100 line. Mol Cancer Ther. 2002 Nov;1(13):1161-72. PMID: 12479697.

8. Lee S-H, Kim J-S, Yamaguchi K, Eling TE & Baek SJ. Indole-3-carbinol and 3,3 -diindolylmethane induce expression of NAG-1 in a p53-independent manner. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2005;328(1):63–9. DOI:10.1016/j.bbrc.2004.12.138

9. Oganesian A, Hendricks JD, Williams DE. Long term dietaryindole-3-carbinol inhibits diethylnitrosamine-initiated hepatocar-cinogenesis in the infant mouse model, Cancer Lett. 1997;118:87–94.

10. Yoshida M, Katashima S, Ando J, Tanaka T, Uematsu F, Nakae D, Maekawa A. Dietary indole-3-carbinol promotes endo-metrial adenocarcinoma development in rats initiated withN-ethyl-N0-nitro-N-nitrosoguanidine, with induction of cytochromeP450s in the liver and consequent modulation of estrogenmetabolism, Carcinogenesis. 2004.

11. Rahman KM, Li Y, Sarkar FH. Inactivation of akt and NF-kappaB play important roles during indole-3-carbinol-inducedapoptosis in breast cancer cells, Nutr. Cancer. 2204;48:84-94.

12. Chang YC, Riby J, Chang GH, Peng BC, Firestone G, Bjeldanes LF. Cytostatic and antiestrogenic effects of 2-(indol-3-ylmethyl)-3,30-diindolylmethane, a major in vivo product ofdietary indole-3-carbinol. Biochem. Pharmacol. 1999;58:825-34.

13. Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, Hallden G, Kim GS, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol inhibits the expres-sion of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G1 cell cyclearrest of human breast cancer cells independent of estrogenreceptor signaling. J. Biol. Chem. 1998;273:3838–47.

14. Li H, Xia N, Hasselwander S, Daiber A. Resveratrol and Vascular Function. Int J Mol Sci. 2019 Apr 30;20(9):2155. DOI: 10.3390/ijms20092155. PMID: 31052341; PMCID: PMC6539341.

15. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. Nat. Rev. Drug Discov. 2006;5:493-506. DOI: 10.1038/nrd2060

16. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Resveratrol: French paradox revisited. Front. Pharmacol. 2012;3:141. DOI: 10.3389/fphar.2012.00141.

17. Pirola L, Frojdo S. Resveratrol: One molecule, many targets. IUBMB Life. 2008;60:323-32. DOI: 10.1002/iub.47

18. Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol: A multitargeted agent for age-associated chronic diseases. Cell Cycle. 2008;7:1020-35. DOI: 10.4161/cc.7.8.5740

19. Hubbard BP, Gomes AP, Dai H, Li J, Case AW, Considine T, Riera TV, Lee JE, Lamming DW, et al. Evidence for a common mechanism of SIRT1 regulation by allosteric activators. Science. 2013;339:1216–9. DOI: 10.1126/science.1231097

20. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, et al. Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan. Nature. 2003;425:191-6. DOI: 10.1038/nature01960

21. Alexander SP, Fabbro D, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Sharman JL, Southan C, et al. The Concise Guide to Pharmacology 2015/16: Enzymes. Br. J. Pharmacol. 2015;172:6024-109. DOI: 10.1111/bph.13354

22. Park SJ, Ahmad F, Philp A, Baar K, Williams T, Luo H, Ke H, Rehmann H, Taussig R, Brown AL, et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. Cell. 2012;148:421-33. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.017

23. Liu B, Ghosh S, Yang X, Zheng H, Liu X, Wang Z, Jin G, Zheng B, Kennedy BK, Suh Y, et al. Resveratrol rescues SIRT1-dependent adult stem cell decline and alleviates progeroid features in laminopathy-based progeria. Cell Metab. 2012;16:738–50. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.11.007

24. Xia N, Strand S, Schlufter F, Siuda D, Reifenberg G, Kleinert H, Forstermann U, Li H. Role of SIRT1 and FOXO factors in

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

eNOS transcriptional activation by resveratrol. Nitric Oxide. 2013;32:29–35. DOI: 10.1016/j.niox.2013.04.001
25. Dasgupta B, Milbrandt J. Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007;104:7217–22. DOI: 10.1073/pnas.0610068104
26. Alcaín FJ, Villalba JM. Sirtuin activators. Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2009 April;19(4):403–14. DOI:10.1517/13543770902762893. PMID 19441923. S2CID 20849750
27. Kaeberlein M, McDonagh T, Heltweg B, Hixon J, Westman EA, Caldwell SD, Napper A, Curtis R, DiStefano PS, Fields S, Bedalov A, Kennedy BK. Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol. The Journal of Biological Chemistry. 2005 April;280(17):17038–45. DOI:10.1074/jbc.M500655200. PMID 15684413
28. Beher D, Wu J, Cumine S, Kim KW, Lu SC, Atangan L, Wang M. Resveratrol is not a direct activator of SIRT1 enzyme activity. Chemical Biology & Drug Design. December 2009;74(6):619–24. DOI:10.1111/j.1747-0285.2009.00901.x. PMID 19843076. S2CID 205913187
29. Lakshminarasimhan M, Rauh D, Schutkowski M, Steegborn C. Sirt1 activation by resveratrol is substrate sequence-selective. Aging. 2013 March;5(3):151-4. DOI:10.18632/aging.100542. PMC 3629287. PMID 23524286.
30. Hubbard BP, Gomes AP, Dai H, Li J, Case AW, Considine T, Riera TV, Lee JE, E SY, Lamming DW, Pentelute BL, Schuman ER, Stevens LA, Ling AJ, Armour SM, Michan S, Zhao H, Jiang Y, Sweitzer SM, Blum CA, Disch JS, Ng PY, Howitz KT, Rolo AP, Hamuro Y, Moss J, Perni RB, Ellis JL, Vlasuk GP, Sinclair DA. Evidence for a common mechanism of SIRT1 regulation by allosteric activators. Science. 2013 March;339(6124):1216-9. Bibcode:2013Sci...339.1216H. DOI:10.1126/science.1231097. PMC 3799917. PMID 23471411
31. Ajami M, Pazoki-Toroudi H, Amani H, Nabavi SF, Braidy N, Vacca RA, Atanasov AG, Mocan A, Nabavi SM. Therapeutic role of sirtuins in neurodegenerative disease and their modulation by polyphenols. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2016 November;73:39–47. DOI:10.1016/j.neubiorev.2016.11.022. PMID 27914941. S2CID 3991428
32. Rapkin A.J. & Akopians A.L. Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Menopause International. 2012;18(2):52-9. DOI:10.1258/mi.2012.012014
33. Webster DE, He Y, Chen SN, et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L. Biochemical Pharmacology. 2011 Jan;81(1):170-177. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.09.013
34. Alan F. Schatzberg, Charles B. Nemeroff. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. The American Psychiatric Publishing. 2009. P. 32. 1648p. ISBN 9781585623099.
35. Bertram G. Katzung. Basic & clinical pharmacology. 10th edition. McGraw-Hill Medical. 2007. P.492.1200 p. ISBN 0071604057.
36. Milewicz A, Jedrzejak J. Premenstrual syndrome: From etiology to treatment. Maturitas.2006;55S:S47-S54.
37. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ. 2001; 322:134-7.
38. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of Vitex agnus castus in patients with premenstrual syndrome. Acta Med Iran. 2012;50:101-6.
39. Turner S, Mills SY. A double-blind clinical trial on a herbal remedy for premenstrual syndrome: a case study. Complement Ther Med. 1993;1:73-7.
40. Ma L, Lin S, Chen R, Wang X. Treatment of moderate to sever premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. Gynaecol Endocrinol. 2010;26:612-6.
41. Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2010;50:189-93.
42. He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, Yao Y, Lu J, Lin S. Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China.Maturitas. 2009;63:99-103.
43. Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T, Erkanli S, Aslan E, Ozsahin K, Kuscu E. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. Int J Gynaecol Obstet.2004;85:292-3.
44. Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Bohnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus – Controlled, double-blind study versus pyridoxine. Phytomedicine. 1997;4:183-9.
45. Pakgohar M, Moradi M, Jamshidi AH, Mehran A. Assessment of Vitex agnus-castus L. extract effect on treatment of premenstrual syndrome. J Med Plants. 2009;8:98-107, 185.
46. Di Pierro F, Prazzoli R, Candidi C, Attolico M. Premenstrual syndrome: Controlled clinical trial with a fast acting form of a highly standardized extract of Vitex agnus castus. Giorn It Ost Ginecol. 2009;31:153-7.
47. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Hum Psychopharmacol. 2003;18:191-5.
48. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, Schmitz H. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomizedplacebo-controlled double-blind study. Arzneimittelforschung. 1993.
49. Mozhgan Rezaie Kanavi et a/. The Sustained Delivery of Resveratrol or a Defined Grape Powder Inhiblts New 8/ood Vesse/ Formation in a Mouse Made/ of Choroida/ Neovascu/arization. 201 s.
50. National Cancer Registry of Ukraine for 2019.
51. Andreeva E.N., Rozhkova N.I., Sokolova D.A. Benign dysplasia of the mammary glands: a pathogenetic vector of treatment. Research Review, Clinical Guidelines: Fact Sheet. M.: Editorial office StatusPraesens. 2016:24.
52. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013;40(3):459-73.
53. Tatarchuk T.F., Kalugina L.V. On the prevention and treatment of hormone-dependent hyperproliferative diseases in women. WOMEN'S HEALTH. 2013;7(83).
54. Smolanka Il, Lyashenko AO. Fibrous-cystic mastopathy. Reproductive Endocrinology. 2014 September;4(18). ISSN 2309-4117.

Статья надійшла до редакції 30.04.2021

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)