**ЛЕДИСЕНС**

Применяется:

- при вирусе папилломы человека;

- при миоме;

- при менопаузе;

- при эндометриозе;

- при климаксе;

- для патогенетической профилактики рака репродуктивных органов у женщин.

Состав: Индол-3-карбинол

Дииндолметан

Эпигаллокатехина галлат

Экстракт цимицифуги

Ресвератрол

Сиртуин-1

Сиртуин-3

Фолиевая кислота

Изофлавоны сои

Аланин

**Применение ЛЕДИСЕНС при генитальных бородавках**

 Как известно, к настоящему времени полностью исследованы около 100 типов вируса папилломы человека, которые в свою очередь классифицированы на слизистые и кожные типы на основе анализа последовательностей и частично по клиническим проявлениям. При этом слизистые вирусы папилломы человека (вызывающие генитальные бородавки, обычно передающиеся при половых контактах) на основе ассоциации с доброкачественными и злокачественными поражениями шейки матки делят на разновидности низкого и высокого онкогенного риска. Тогда как кожные вирусы папилломы человека филогенетически более гетерогенны и подразделяются на вызывающие бородавки классические типы и кожные типы, присутствующие в нормальной коже и плоскоклеточном раке кожи.

 Указанные данные свидетельствуют и о злокачественном потенциале генитальных бородавок. При этом важно учитывать, во-первых, что фаза промоции при ВПЧ-инфекции, продолжающаяся от

1

нескольких лет до нескольких десятилетий, при иммуносупрессии укорачивается и, во-вторых, что важным условием инфицирования является проникновение вируса папилломы человека в пролифилирующие эпителиальные клетки базального слоя эпидермиса через механические и/или бактериальные микроповреждения. Эти особенности имеют весьма важное значение не только в лечении генитальных бородавок, удаление которых во избежание рецидивов должно сопровождаться элиминацией вируса из базального слоя эпидермиса, но и в связи с тем, что фактором микроповреждения слизистой оболочки мочеполового тракта могут быть инфекции, передающиеся половым путем (в том числе хронический урогенитальный хламидиоз, который часто сопровождается осложнениями и выраженными иммунными нарушениями).

 Наиболее часто генитальными бородавками являются: остроконечные папилломы, бовеноидный папулез, гигантская кондилома Бушке-Левенштейна и болезнь Боуэна. Последние два заболевания отличаются более тяжелым лечением, достигают более крупных размеров, могут сопровождаться инвазией подлежащих тканей, резистентностью к проводимой терапии и высокой частотой рецидивов. Сегодня доказано, что именно они обычно ассоциируются с ВПЧ16 и 18 и их онкогенный потенциал чаще реализуется в условиях иммуносупрессии, связанной в том числе с выработкой онкобелков Е6 и Е7, формирующих комплексы со специфическими проапоптотическими белками р53 и Rb.

 Несмотря на распространенность и высокую частоту злокачественной трансформации, лечение генитальных бородавок пока недостаточно эффективно и чаще основано на деструктивных методах. Речь прежде всего идет о крио- и лазерной деструкции, электрокоагуляции и кюретаже, которые не приводят к элиминации ДНК вируса из базального слоя эпидермиса. С другой стороны, доказано, что в излечении от них важную роль играет Т-клеточный иммунный ответ на ВПЧ, для индукции которого применяются наружные иммуномодификаторы. Однако формирование иммунного ответа и клинический ответ при этом во многом зависят от иммунного статуса пациента. Причем у пациентов с выраженным нарушением клеточного иммунитета, возможны не только неудачи в лечении, но и высок риск развития рецидива из-за неполной элиминации вируса.

 Более перспективным направлением лечения генитальных бородавок могла бы быть специфическая антивирусная терапия,

2

обеспечивающая элиминацию ДНК вируса папилломы человека без

разрушения пораженных тканей. В связи с этим особое внимание привлекает препарат ЛЕДИСЕНС, способный разрывать эстрогенную зависимость индукции онкобелка Е7 ВПЧ, и связанный с этим способ

профилактики и лечения ВПЧ-ассоциированных поражений.

 Противоопухолевая активность ЛЕДИСЕНС как средства профилактики и лечения рака шейки матки и др. была подтверждена в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. В частности, было показано, что в присутствии ЛЕДИСЕНС в ВПЧ-трансформированных клетках наблюдается:

- выраженное подавление синтеза онкобелка Е7;

- значительное ингибирование эстрогенового метаболита 16а-ОНЕ1;

- индукция апоптоза вирус-инфицированных клеток.

 ЛЕДИСЕНС эффективен и при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях аногенитальной области и назначается по 1-2 капсулы 2 раза в день ежедневно во время еды в течение 3-6 месяцев.

 Препарат не рекомендуется беременным и кормящим матерям.

 Лечение миомы нужно вести под контролем лечащего врача. Большинству пациенток рекомендован прием ЛЕДИСЕНС в количестве1-2 капсулы 2 раза в день на протяжении полугода.

 Существует три основных подхода при лечении миомы матки: хирургическое вмешательство, гормональная и негормональная терапия. На начальных этапах развития опухоли наилучшим признано негормональное лечение.

 Миомой матки именуется доброкачественное новообразование, развивающееся из мышечной маточной ткани. Обычно фиброма или фибромиома (как еще называют миому) возникает на фоне изменения баланса эстрогенов в организме, что и является основной причиной образования доброкачественной опухоли.

 Сотрудниками ООО «СОВО-СОВА» разработан инновационный подход к борьбе с данным недугом. Негормональный комплекм ЛЕДИСЕНС эффективен также на начальных стадиях фибромы. Действие его заключается в блокировке процесса деления клеток фибромиомы, что блокирует рост новообразования. Также это негормональное средство избирательно воздействует на уже существующую клеточную ткань опухоли, предотвращая образование в ней кровеносных сосудов. В свою очередь, не получая должного питания и снабжения кислородом дегенеративные клетки прекращают свое существование вплоть до полного исчезновения узелка.

3

В случае выявления миомы матки средней стадии, при которой

эффективным будет хирургическое вмешательство, препарат

позволит исключить вероятность рецидива – образования новых очагов доброкачественной опухоли.

 Поскольку фибромиома матки становится все более распространенным заболеванием, большое значение следует уделять современным методам профилактики данного заболевания. Для этого требуется в обязательном порядке каждые 12 месяцев проходить гинекологическое обследование, сопровождающееся скрининговым УЗИ. При обнаружении склонности к данному недугу рекомендуется также принимать в качестве превентивной меры ЛЕДИСЕНС.

**ЛЕДИСЕНС при мастопатии**

 Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь) – это доброкачественные изменения тканей молочной железы у женщин, которые вызываются нарушением баланса гормонов в организме и проявляются в виде патологического разрастания тканей молочной железы. По определения ВОЗ мастопатия – это фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ), характеризующаяся нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. Дисгормональные поражения молочных желез вне периода лактации и беременности – наиболее распространенная патология репродуктивных органов женщины.

 По данным различных авторов, ее частота в общей популяции составляет 30-45%, и в популяции гинекологических заболеваний – 50-60%. Наиболее часто болеют женщины в возрасте 40-50 лет, затем частота мастопатии снижается, но возрастает заболеваемость раком молочных желез. Молочные железы являются органом – мишенью для половых гормонов яичников, эстроген-гестагенные нарушения играют определенную роль в регуляции морфологических и гистологических изменений в тканях молочной железы. Еще недавно мастопатя считалась болезнью зрелого возраста, но в последнее время встречается в молодом возрасте, даже у подростков.

 Рак молочной железы возникает в 3-5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний молочной железы и в 30-40 раз чаще при некоторых формах узловой мастопатии.

 Больные с мастопатией относятся к группе высокого риска

4

возникновения раковых заболеваний. Наиболее важную роль в физиологии молочной железы играет эстрадиол. Его концентрация

в соединительной ткани молочной железы в 2-20 раз выше, чем в плазме крови. Он стимулирует дифференцировку и развитие эпителия протонов молочной железы, усиливает синтез ДНК и митотическую активность эпителия, стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани. При высоких концентрациях эстрадиол индуцирует формирование ацинуса.

 В концентрациях, соответствующих фолликулярной фазе менструального цикла, эстрадиол способствует развитию молочных протонов, стимулирует васкуляризацию и степень гидратации соединительной ткани, поэтому нарушение гормонального баланса вызывает отек и гипертрофию интралобулярной соединительной ткани, содержащей большое количество фибропластов и коллагеновых волокон.

 Простегерон, наоборот, предотвращает пролиферацию, обеспечивает дифференцировку на дольки и альвеолы, тормозит митотическую активность эпителиальных клеток, а также повышает активность 17-ОН-дегидрогеназы, которая инактивирует эстрадиол.

 Нарушение соотношения концентраций эстрадиола и прогестерона вызывает сначала функциональные (мастодинии), а затем и морфологические изменения в молочной железе. В предменструальную фазу менструального цикла больные наиболее часто жалуются на мастодинию.

 Клинико-рентгенологическая классификация позволяет выделить диффузные и узловые формы мастопатии, которые диагностируются с помощью рентгенографии, УЗИ и морфологического исследования.

 В нашей стране чаще используют клинико-морфологическую классификацию, предложенную Н.И. Рожковой и В.П. Сметник (2000 г.).

1. Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ):

- диффузная мастоптия с преобладанием фиброзного компо нента;

- диффузная мастопатия с преобразованием кистозного компонента;

- смешанная форма диффузной мастопатии;

- склерозирующий аденоз;

 2) узловая фиброзно-кистозная мастопатия.

 Диффузные и узловые дисгормональные заболевания молочной

5

железы (ДЗМЖ) могут иметь как пролиферативную так и не пролиферативную формы. При ДЗМЖ пальпаторно определяются участки уплотнений в виде тяжей, зернистости, огрубении железистых

долек, наблюдается болезненность при пальпации, появляются выделения различного характера (типа молозива, серозные, зеленоватые). Гистологическое исследование ткани молочных желез выявляет фиброзную реакцию соединительной ткани, формирующуюся пролиферацию эпителия, регрессию альвеолярнолобулярной ткани.

 Узловая форма мастопатии характеризуется наличием более четких отграниченных уплотнений, которые могут быть одиночными или множественными в одной или обеих молочных железах.

 Существуют следующие разновидности узловой мастопатии молочных желез:

- фиброаденома;

- листовидная фиброаденома;

- кисты;

- липогранулема;

- липома;

- гемартома;

- сосудистые опухоли, атерома;

- жировой некроз ткани молочной железы.

 Внутрипротоковые папилломы – это доброкачественные папиллярные разрастания в протоке молочной железы. Клинически проявляется кровянистыми, бурыми или янтарными выделениями.

 Ряд авторов придерживается классификации мастопатии по степени выраженности пролиферации:

- 1-я степень – ФКМ без пролиферации эпителия;

- 2-я степень – ФКМ с пролиферацией эпителия;

- 3-я степень – мастопатия с атипической пролиферацией эпителия.

 Две последние формы рассматривают как предопухолевые. Однако существует мнение, что и непролиферативная форма ФКМ может иметь предраковое значение.

 ФКМ является доброкачественным заболеванием – следствием дисгормональных расстройств в организме женщины. Известно, что развитие молочных желез, регулярные циклические изменения в них в постпубертатном периоде, а также в период беременности и лактации происходят под воздействием и контролем ряда гормонов: релизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ),

6

пролактина, ХГ, ТТГ, андрогенов, кортикостероидов, инсулина, эстрогенов, прогестерона. Любые нарушения баланса гормонов

сопровождается диспластическими изменениями тканей молочных желез. Самую значительную роль в этом играет дисбаланс между эстрогенами и прогестероном.

 Среди эстрогенов наиболее важное влияние на состояние и жизнедеятельность молочных желез оказывает эстрадиол.

 В развитии ФКМ немаловажную роль играет повышение уровня пролактина крови, сопровождающееся нагрубанием, болезненностью молочных желез, отеком, больше выраженным во второй фазе менструального цикла. Имеются сообщения, что у большинства больных с диффузной мастопатией уровень пролактина в крови находится на верхней границе нормы. Пролактин, вызывая активный рост эпителиальных клеток, повышает чувствительность к наиболее активной фракции эстрогенов – эстрадиолу, в связи с чем может способствовать развитию пролиферативных процессов в тканях молочной железы. Пролактин способен увеличивать число рецепторов эстрогенов в железах. Все это приводит к развитию доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез. Функциональная гиперпролактинемия обуславливает возникновение галактореи и аменореи, при этом в молочных железах развиваются инволютивные процессы. При органическом генезе гиперпролактинемии (пролактиноме) практически всегда наблюдается тотальная инволюция молочных желез.

 Причины, приводящие к дисгормональным расстройствам:

- стрессовые ситуации (бытовые конфликты, конфликты на работе, неудовлетворенность семейным положением, психические стрессы);

- гинекологические заболевания: ФКБ часто выявляется у больных с миомой матки; гиперплазией эндометрия, генитальным эндометриозом, синдромом поликистозных яичников, ановуляторным менструальным циклом, гиперпролактинемией;

- эндокринные нарушения (нарушение менструальной функции, функции щитовидной железы и других эндокринных желез);

- факторы сексуального характера;

- факторы репродуктивного характера (количество беременностей, родов, абортов, длительность лактации, время появления менархе и наступления менопаузы);

- патологические процессы в печени и желчных путях;

- наследственная (генетическая) предрасположенность.

7

Пациенты, которые обращаются на прием с жалобами, касающимися молочных желез, обычно разделяют на следующие возрастные группы:

- молодые девушки от подросткового возраста до 20 лет;

- женщины детородного возраста до 35-40 лет;

- женщины в пре-, пери- и постменопаузе.

 Обычно больные 1-й группы обращаются к врачу по поводу болей в

области молочных желез и их нагрубание на фоне предменструльного синдрома или при наличии доброкачественных опухолей в молочных железах – фиброаденом. Пациентами 2-й группы являются женщины до 35-40 лет, длительно принимающие контрацептивные препараты, у которых отмечается нагрубание молочных желез. Кроме того, у них часто наблюдаются воспалительные заболевания органов малого таза и боли в области молочных желез после перенесенных психотравмирующих ситуаций. У женщин старше 40 лет патологические состояния молочных желез выявляются в 60% случаев.

 В настоящее время в арсенале практического врача появился новый препарат ЛЕДИСЕНС, обладающий широким спектром противоопухолевой активности.

 Противоопухолевые свойства ЛЕДИСЕНС основаны на широком спектре его активностей. Это сильнейший антиэстроген, антиоксидант, лиганд к AhR-рецептору, а также блокатор фермента синтеза простагландинов, то есть обладающий мощным антипролиферативным свойством фактор. Подобное комплексное воздействие ЛЕДИСЕНС на сигнальные пролиферативные пути является его уникальным свойством. Кроме того, препарат индуцирует процессы программируемой клеточной гибели – апоптоза в опухолевых клетках эпителиального происхождения.

 В клинических испытаниях применяли ЛЕДИСЕНС у 92 больных с диффузной формой ФКМ и выраженными клиническими проявлениями (болевым синдромом, нагрубанием и набуханием молочных желез). Всем больным были проведены клинические исследования, маммография, УЗИ, пункционная биопсия с последующим цитологическим, гистологическим исследованиями. Независимо от формы мастопатии больным назначали ЛЕДИСЕНС по 2 капсулы 2 раза в день во время еды. На 2-м месяце применения препарата болевые ощущения в молочных железах исчезли или стали слабее практически у всех наблюдаемых больных. При проведении

8

контрольного УЗИ положительная динамика отмечалась у 83% больных. Таким образом, ЛЕДИСЕНС, в виду его достаточно высокой

эффективности, можно применять для лечения больных с фиброзно-кистозной мастопатией, как в виде монотерапии, так и в сочетании с лекарственной терапией.

 Лечение эндометриоза препаратом ЛЕДИСЕНС позволяет замедлить или остановить естественное прогрессирование заболевания и уменьшить долгосрочное бремя его симптомов, включая возможный риск сенситизации центральной нервной системы.

 Эндометриоз – это заболевание, при котором ткань, подобная эндометрию (внутриклеточному слою матки), разрастается за пределами матки, вызывая боль и/или бесплодие. Это вызывает хроническую воспалительную реакцию, которая может привести к образованию рубцевой ткани (спаек, фиброза) в тазу и других частях тела. Во всем мире эндометриоз поражает примерно 10% (190 миллионов) женщин и девочек? репродуктивного возраста. Это хроническое заболевание, симптомами которого являются сильная, мешающая жить боль во время менструации, полового акта, дефекации или мочеиспускания, а иногда также депрессия, тревожное расстройство и бесплодие. Описано несколько типов поражений:

- эндометриоидная киста яичников (эндометриома);

- глубокий эндометриоз в ректовагинальной перегородке, мочевом пузыре и кишечнике;

- в редких случаях эндометриоз возможен вне таза.

 Синдромы эндометриоза различаются и могут проявляться в виде сочетания следующих состояний.

- болезненная менструация;

- хроническая тазовая боль;

- боль во время и/или после полового акта;

- болезненная дефекация;

- болезненное мочеиспускание;

- повышенная утомляемость;

- депрессия или тревожное расстройство;

- вздутие живота и тошнота.

 Помимо вышеперечисленных симптомов, эндометриоз может привести к бесплодию. Бесплодие возникает из-за возможного воздействия эндометриоза на полость таза, яичники, маточные трубы или матку. Не прослеживается явной взаимосвязи между степенью

9

поражения эндометрия и серьезностью или продолжительностью симптомов: в некоторых случаях при явно более значительных

поражениях симптомы могут быть более легкими, а в других случаях симптомы могут быть более тяжелыми при небольших поражениях. Состояние больной часто улучшается после менопаузы, но в некоторых случаях болезненные симптомы могут сохраняться. Хроническая боль может быть связана с тем, что центры боли в головном мозге со временем становятся гиперчувствительными (центральная сенситизация), и боль может появиться в любой момент на всем протяжении заболевания, включая пролеченный, недостаточно пролеченный и оставленный без лечения эндометриоз, и может сохраняться даже тогда, когда очаги поражения эндометриозом больше не видны. В некоторых случаях эндометриоз протекает бессимптомно.

 Эндометриоз – это сложное заболевание, которое поражает некоторых женщин с начала первой менструации (менархе) до менопаузы, независимо от этнического происхождения или социального статуса. Точное происхождение эндометриоза считается полиэтиологическим (многофакторным), что означает, что его развитию способствует множество различных факторов. Было выдвинуто несколько гипотез, объясняющих происхождение эндометриоза. В настоящее время считается, что эндометриоз возникает по следующим причинам:

- ретрогадная менструация, когда менструальная кровь, содержащая клетки эндометрия, течет обратно по фаллопиевым трубам в полость таза, в то время как кровь вытекает из тела через шейку матки и влагалище во время менструации. Ретроградная менструация может привести к тому, что клетки, подобные эндометрию, откладываются за пределами матки, где они могут имплантироваться и расти.

- метаплазия матки, когда клетки одного типа замещаются клетками другого типа. Клетки вне матки превращаются в клетки, подобные эндометриальным, и начинают расти.

- стволовые клетки вызывают заболевание, которое затем распространяется по организму через кровеносные и лимфатические сосуды.

 Другие факторы также могут способствовать росту или персистенции эктопической ткани эндометрия. Например, известно,

эндометриоз зависит от эстрогена, который вызывает воспаления, опухоли и боли, связанные с заболеванием.

10

 Эндометриоз имеет серьезные социально-экономические последствия и последствия для общественного здравоохранения. Он

может снизить качество жизни из-за сильной боли, усталости, депрессии, тревожного расстройства и бесплодия. Некоторые люди с эндометриозом испытывают сильнейшую боль, которая мешает им работать или учиться. В этих ситуациях борьба с эндометриозом может сократить количество пропусков занятий в школе или повысить способность человека быть экономически активным. Связанные с эндометриозом болезненные ощущения при совокуплении могут привести к прерыванию или избеганию полового акта и повлиять на сексуальное здоровье людей, страдающих этим заболеванием или их партнеров. Борьба с эндометриозом с помощью препарата ЛЕДИСЕНС расширит возможности страдающих этим заболеванием этих людей, обеспечивая их право на наивысший достижимый уровень сексуального и репродуктивного здоровья, качества жизни и общего благополучия.

 Лечение эндометриоза препаратом ЛЕДИСЕНС направлено на снижение эстрогена и на повышение прогестерона, что позволяет изменить гормональную среду, способствующую эндометриозу.

**Препарат ЛЕДИСЕНС в климактерическом периоде**

 Менопауза – сложный период в жизни каждой женщины, который сопровождается угнетенным состоянием и неприятными симптомами.

 Климакс сопровождается гормональной перестройкой организма. Репродуктивная система постепенно снижает свою активность. Для поддержания организма при климаксе рекомендуется применять негормональный препарат ЛЕДИСЕНС. Его эффективность направлена на укрепление женского здоровья и нормализацию общего состояния. Применение препарата ЛЕДИСЕНС обеспечивает симптоматическое лечение, значительно уменьшая неприятные симптомы. Результат появляется не сразу, а спустя некоторое время. Самочувствие улучшается постепенно. Препарат ЛЕДИСЕНС имеет накопительный эффект, не причиняя организму вреда и эффективно устраняя проблему.

**11**

**Особенности климактерического периода**

 Существует 3 основных стадии климакса:

- Пременопауза. Начинается с 40-45 лет и длится на протяжении10 лет. Характеризуется появлением приливов, снижением полового

влечения, частыми головными болями и депрессивным состоянием.

- Менопауза. Наступает в возрасте 50-55 лет. Сопровождается прекращение работы яичников и окончанием менструаций. В этот период заметно стареет кожа, костные структуры становятся хрупкими.

- Постменопауза. Наступает в возрасте от 55 лет. Неприятная симптоматика исчезает и больше не появляется.

 Среди основных симптомов климакса следует выделить приливы (ощущение жара), чрезмерное потоотделение и изменения внешности (кожа теряет упругость и становится сухой), также характерна эмоциональная нестабильность, изменение восприятия окружающего мира и бессонница.

 Препарат ЛЕДИСЕНС является лучшим препаратом для симптоматического лечения климакса. Уменьшает частоту приливов, нормализует показатели артериального давления, уменьшает слабость и избавляет от головных болей селективный модулятор эстрогеновых рецепторов подавляет индукцию эстроген-зависимых генов. В связи с этим клетка перестает получать чрезмерную стимуляцию. Препарат ЛЕДИСЕНС – универсальный корректор,

предупреждает развитие гиперпластических процессов в тканях и органах женской репродуктивной системы. Выступает в роли природного антидепрессанта. Не вызывает побочных реакций, исключает нарушение со стороны функций внутренних органов. Негормональный препарат нового поколения ЛЕДИСЕНС незаменим на любом этапе климакса. Он заменяет заместительную гормональную терапию и отличается отсутствием побочных реакций и противопоказаний. Действие наступает постепенно.

**Препарат ЛЕДИСЕНС для патогенетической профилактики рака репродуктивных органов у женщин (рака молочной железы, рака тела матки, рака яичников, рака шейки матки и др.)**

 Сегодня на активную профилактику опухолевых заболеваний возлагаются главные надежды по борьбе с этим грозным недугом.

12

По определению, под профилактикой рака понимают использование синтетических или натуральных фармакологических агентов,

способных замедлить скорость развития опухолевого процесса, обратить его вспять или полностью подавить. При этом, если вначале данное понятие означало воздействие на ранние этапы развития опухоли, то в настоящее время оно включает в себя предотвращение как ранних, так и поздних (метастатических) стадий канцерогенеза.

 Хорошо известно, что в большинстве случае рак – это болезнь не одного года и процесс перерождения нормальной ткани в опухолевую, варьируя у разных больных в зависимости от целого ряда внутренних и внешних факторов, занимает от 3 до 20 лет. Поэтому концепция профилактики онкологических заболеваний основана, с одной стороны, на устоявшемся представлении о многостадийности процесса опухолеобразования, а с другой стороны – на общеизвестном принципе, что любое заболевание (в том числе и такое опасное, как опухолевое) проще предупредить, чем лечить. Особенно актуальным профилактический подход в онкологии представляется при борьбе с так называемыми хроническими опухолями, которые характеризуются высокой частотой возникновения и развитие которых затягивается на несколько лет, а порой и десятилетий. Именно к таким заболеваниям относится большинство видов рака репродуктивных органов. Эффективность профилактического подхода препарата ЛЕДИСЕНС в отношении предопухолевых и опухолевых заболеваний репродуктивной системы, помимо протяженности последних во времени, обуславливается характерной для них четко прослеживающейся стадийностью (предшествованием гиперпластических состояний), гормон-зависимым характером регуляции, а также хорошо изученными молекулярно-генетическими механизмами опухолевого роста и опосредующими эти механизмы белками-мишенями.

 Препарат ЛЕДИСЕНС, назначаемый с целью профилактики ингибирует диспластический и гиперпластический процессы в тканях-мишенях и предотвращают их переход в рак. В состав препарата ЛЕДИСЕНС входит группа природных соединений, блокирующих развитие гипер- и неопластичесиких процессов в эпителиальных тканях, высокая эффективность которых доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. Показано, что эти соединения, будучи нетоксичными, а, следовательно, безопасными для здоровья органов и тканей, обладают множественной противоопухолевой активностью, то есть воздействуют одновременно на несколько ключевых звеньев процесса канцерогенеза. При этом

13

происходит модулирование (как правило, ингибирование) активности широкого спектра опосредующих эти гипер- и неопластические процессы молекулярных мишеней. Особенно успешным в препарате ЛЕДИСЕНС оказывается сочетанное использование веществ, так как в этом случае отдельные составляющие их антипролиферативной (противоопухолевой) активности взаимодополняют и усиливают

действие друг друга.

 Два наиболее известных таких соединения, используемые в препарате ЛЕДИСЕНС – пищевой индол – индол-3-карбинол (I3C) и флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат(EGCG). I3C и EGCG являются поистине уникальными биологическими активными веществами, уже завоевавшими заслуженную популярность у практикующих врачей и их пациентов. Входящий в состав дииндолметан (ДИМ) усиливает I3C в 7 раз. Другие компоненты препарата ЛЕДИСЕНС также обладают онкопрофилактическими свойствами. Экспериментально и клинически обоснованная уникальность этих соединений обусловлена их способностью блокировать молекулярные механизмы, приводящие к патологической пролиферации, опухолевому неоангиогенезу и повышению инвазивной активности трансформированных клеток. К настоящему моменту идентифицировано большое число биологически активных молекулярных мишеней, ингибируемых компонентами препарата ЛЕДИСЕНС (I3C, EGCG, ДИМ, SIRT1, SIRT3 и др.) и опосредующих все основные патогенетические звенья злокачественного роста. Многие из этих мишеней блокируются одновременно всеми компонентами препарата ЛЕДИСЕНС. В экспериментальных, клинических и широкомасштабных эпидемиологических исследований противоопухолевая активность компонентов препарата ЛЕДИСЕНС установлена в отношении огромного числа предопухолевых и опухолевых заболеваний различных органов и тканей. При этом важно, что все вышеописанные противоопухолевые активности компонентов препарата ЛЕДИСЕНС проявляются независимо от гормонального статуса (наличия гормональных рецепторов) клеток-мишеней.

 Очевидно, что все эти рассуждения, в первую очередь, актуальны для врачей, занимающихся профилактикой и лечением предрака и рака репродуктивных органов, тенденция к росту заболеваемости которыми сохраняется до настоящего времени. Их предотвращение самым прямым образом связано с заботой о репродуктивном здоровье нации и решением демографической проблемы.

14

Эффективность пропагандируемого нами профилактического подхода по отношению к данным заболеваниям обусловлена хроническим характером течения большинства из них.

 Поэтому к Вам, уважаемые врачи-гинекологи, маммологии, урологи, обращен наш призыв! Ведь именно на Ваших глазах происходят начальные стадии опасных процессов опухолевого перерождения

органов и тканей репродуктивной системы, которые пока еще не являются необратимыми. Именно в Вашей власти находится возможность помочь таким пациентам вернуться к нормальной жизни и избежать, а, значит, победить один из самых страшных человеческих недугов.

 Хорошо известно, что именно при раке репродуктивных органов клиницисту нередко приходится сталкиваться с первично-множественным злокачественным процессом (синхронным или метахронным). При этом, как правило, имеют место сочетания рака молочной железы с раком тела матки (раком эндометрия) или яичников. Подобная закономерность развития злокачественных опухолей в гормон-зависимых тканях репродуктивной системы в совокупности с накопленной информацией относительно их молекулярной природы позволила сформулировать концепцию единого механизма патогенеза данных локализаций рака, что и определило общую платформу по разработке мер, направленных на их патогенетическую профилактику.

 На основании анализа современного состояния проблемы можно выделить четыре основных фактора инициации канцерогенеза в органах репродуктивной системы:

1. Пониженное (меньше 2:1) соотношение физиологического и канцерогенного метаболитов эстрогенов: 2-гидроксиэстрона

 (2-ОНЕ1) и 16-альфа-гидроксиэстрона (16альфа-OHE1), характеризующее состояние гормонального (эстрогенного) баланса в женском организме и определяющее риск развития опухолей в эстроген-зависимых органах и тканях.

1. Терминальные мутации генов BRCA1 и BRCA2 (Breast cancer Associated), обуславливающие наследственную предрасположенность к развитию ряда опухолевых заболеваний репродуктивных органов (рака молочной железы, рака яичников).
2. Эпигенетические нарушения (аномальное метилирование) в

 опухоль-супрессорных генах, возникающие на ранних стадиях

 процесса опухолеобразования и способствующие повышению

15

малигнизирующей активности клеток-мишеней.

1. Хронические воспалительные заболевания в органе-мишени как одно из наиболее ранних событий в канцерогенезе.

 К настоящему моменту в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что компоненты препарата

ЛЕДИСЕНС являются фармакологическими корректорами патологических механизмов регуляции клеточной активности в гормон-зависимых органах и тканях репродуктивной системы, направленно воздействующими на все вышеперечисленные факторы инициации канцерогенеза.

**Нарушение баланса физиологического и канцерогенного метаболитов эстрогенов: 2-гидроксиэстрона (2-ОНЕ1) и 16альфа-гидроксиэстрона (16альфа-OHE1)**

 Согласно современным представлениям, активным фактором, стимулирующим клетки эстроген-зависимых органов и тканей (а именно таковыми являются органы и ткани репродуктивной системы – молочные железы, эндометрий, шейка матки, вульва) к патологическому росту, является не сам уровень эстрадиола, а нарушение баланса его метаболитов – эстрогенов, имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации.

 Известно, что основной пул эндогенных эстрогенов утилизируется с помощью реакций гидроксилирования эстрона (продукта превращения эстрадиола), осуществляемых изоферментами монооксигеназной системы цитохромов Р-450. Образование гидроксипроизводных эстрогенов облегчает их растворимость и выведение с мочой. Изоферменты цитохромов Р-450 – CYP1A1 и CYP1B1 – обеспечивают конверсию эстрадиола в два ключевых его метаболита: 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1) и 16альфа-гидроксиэстрон (16альфа-ОНЕ1), цитохром CYP1A1, катализирующий 2-гидроксилирование эстрона, является индуцибельным ферментом. В больших количествах CYP1A1 локализован в микросомальной фракции печени и активируется в ответ на некоторые пищевые ингредиенты, а также на сигарный дым. Второй изофермент - CYP1B1 - катализирует

16альфа-гидроксилирование эстрона. Его активность не повышается при добавлении диетических компонентов, но стимулируется в ответ

16

на ксенобиотические канцерогены и пестициды.

 Принципиально, что 2- и 16альфа-гидроксипроизводные эстрона обладают противоположными биологическими свойствами.

2-ОНЕ1 практически не влияет на клеточную пролиферативную активность, в большинстве случаев действуя как слабый агонист

эстрадиола (низкоактивный эстроген), а в некоторых случаях – даже как антиэстроген. В отличие от него, 16альфа-ОНЕ1 является мощным агонистом эстрадиола.

 К настоящему моменту в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что в том случае, если в организме женщины имеется повышенное содержание 16альфа-ОНЕ1, патологические пролиферативные процессы в ее гормон- зависимых органах и тканях (органах и тканях репродуктивной системы) многократно усиливаются. Это происходит потому, что данный метаболит обладает особенностью химической структуры, позволяющей ему образовывать прочные ковалентные связи со специфическими эстрогеновыми рецепторами (ER), в результате чего продолжительность сигнала возрастает от нескольких часов до нескольких дней. Есть также данные о том, что метаболит

16альфа-ОНЕ1 обладает способностью вызывать различного рода генотоксические повреждения молекул ДНК и тем самым дополнительно усиливать малигнизирующие свойства клеток-мишеней

 Концепция, предполагающая, что нарушения гормонального

равновесия в организме, а именно дисбаланс 2- и

16альфа-гидроксипроизводных эстрогена, является основной причиной возникновения злокачественных гормон-зависимых опухолей, начала формироваться в начале 80-х годов прошлого века. Тогда было впервые установлено значимое 50%-ное увеличение скорости процесса 16альфа-гидроксилирования у больных с раком молочной железы по сравнению с контрольной группой. Впоследствии в расширенных клинических исследованиях на большой выборке больных с диагнозом рак молочной железы было показано, что постменопаузальные женщины с прогрессирующими опухолями

 Имели как минимум 15%-ное статистически значимое снижение

величины 2-ОНЕ1/16альфа-ОНЕ1 по сравнению с контрольной группой. Более, того, оказалось, что у пациентов с III и IV стадиями рака молочной железы определялись более низкие значения

2-ОНЕ1/16альфа-ОНЕ1, чем у пациенток с I и II стадиями заболевания.

17

Другими авторами в исследованиях, проведенных на еще более обширной выборке пациенток, наблюдавшихся в течение 5,5 лет, было установлено, что в группе пременопаузальных женщин высокий уровень 2-ОНЕ1/16альфа-ОНЕ1 коррелировал с пониженным риском возникновения рака молочной железы.

 В настоящее время считается доказанным, что для поддержания нормального гормонального баланса как у пре-, так и у постменопаузальных женщин необходимо, чтобы концентрация

2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16альфа-ОНЕ1 как минимум в 2 раза. При понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения рака молочной железы, рака шейки матки, рака тела матки (рак эндометрия) и рака гортани.

 Таким образом, соотношение метаболитов эстрадиола –

 2-ОНЕ1/16альфа-ОНЕ1 – можно считать адекватным универсальным биологическим маркером и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстроген-зависимых опухолей. Становится все более очевидно, что повышенный синтез

16альфа-ОНЕ1 – агрессивный производной эстрадиола – и возникающий вследствие этого дисбаланс женских половых гормонов является пусковым механизмом развития пролиферативных (опухолевых) процессов в гормон-чувствительных органах и тканях, каковыми являются органы и ткани репродуктивной системы.

 Можно ли каким то образом повысить в организме уровень хорошего эстрогена – 2-гидроксиэстрона и тем самым блокировать один из ключевых путей патологической пролиферации в гормон-зависимых тканях?

 Сегодня на этот вопрос можно ответить положительно. Препарат, регулирующий соотношение метаболитов эстрогенов существует. Это препарат ЛЕДИСЕНС (ООО «СОВО-СОВА» г. Санкт-Петербург). Ранее в большом количестве проведенных за рубежом экспериментальных и клинических исследований было показано, что активный действующий компонент препарата ЛЕДИСЕНС –

индол-3-карбинол, а также его физиологический метаболит – дииндолметан обладают выраженным антиэстрогенным эффектом, стимулируя образование в гормон-зависимых тканях антирполиферативного 2-гидроксиэстрона и улучшая таким образом соотношение 2-ОНЕ1/16альфа-ОНЕ1 в пользу первого.

 Имеются данные, указывающие и на прямое ингибирование со

стороны индол-3-карбинола и дииндолметана сигнальных каскадов,

18

опосредуемых эстрадиол – активируемыми эстрогеновыми рецепторами (ERL).

 К тому же, в состав препарата ЛЕДИСЕНС входит ряд компонентов онкопрофилактического действия, что выгодно отличает его от всех имеющихся аналогов!

 Таким образом, препарат ЛЕДИСЕНС можно рекомендовать в качестве средства терапии и профилактики у пациентов с повышенным уровнем агрессивного метаболита эстрогена (соотношение 2-ОНЕ1/16L-ОНЕ1 меньше 2) и имеющих пролиферативные заболевания репродуктивной сферы или входящих

 в группу риска по их появлению.

 Одной из многочисленных молекулярных мишеней компонентов препарата ЛЕДИСЕНС является опухоль-супрессорный (подавляющий опухоль) ген BRCA1. На гормон-чувствительных и гормон-резистентных опухолевых клетках женской репродуктивной системы было показано, что компоненты препарата ЛЕДИСЕНС повышают уровень экспрессии белка BRCA1, а также соответствующей и РНК.

 Таким образом, в присутствии компонентов препарата ЛЕДИСЕНС опухоль-супрессорные (подавляющие опухоли) белка BRCA1== оказываются в значительной степени восстановлены. Но прежде чем описать последовательность развивающихся при этом позитивных клеточных событий, необходимо кратко остановиться еще на одном биологическом процессе, происходящем на определенном этапе у женщин-носительниц мутантного гена BRCA1 и являющемся пусковым механизмом развития опухоли. Этот феномен носит название «потеря гетерозиготности гена» и выражается в делеции или полной утрате содержащей данный ген хромосомы.

 Примерно у половины женщин, унаследовавших мутантный ген

BRCA1, и имевших развившуюся опухоль в молочной железе или яичнике, регистрировалось полное выпадение аллеля «данного типа» гена BRCA1. Согласно двухударной модели канцерогенеза предполагается, что для перехода нормальной клетки в опухолевую необходимо два последовательных мутационных события. Первым событием является мутация, приводящая к образованию клетки, которая обладает повышенным риском возникновения опухоли. Такие мутации могут возникать как в соматических, так и в половых клетках.

Вторым событием, происходящим в соматической клетке, является мутация в неповрежденном аллеле, или потеря гетерозиготности гена,

и затем превращение этой клетки в злокачественную.

19

 Потеря аллеля «данного типа» гена BRCA1 регистрируется в клетках уже возникшей зрелой опухоли, и, следовательно, указанные два события, приводящие к блокированию активности двух копий гена

BRCA1, разнесены во времени. Потеря аллеля «данного типа»

потому, что на фоне мутации в гене BRCA1 развивается общая нестабильность генома и снижается эффективность процессов репарации ДНК.

 Поскольку под действием компонентов препарата ЛЕДИСЕНС происходит выраженное усиление экспрессии второго здорового (немутантного) аллеля гена BRCA1, длительный прием препарата ЛЕДИСЕНС способствует повышению уровня белка BRCA1, а значит, поддержанию общей стабильности генома и восстановлению процессов ДНК-репарации. Есть все основания ожидать, что начатый как можно в более ранние сроки прием препарата ЛЕДИСЕНС позволит избежать потери немутантного BRCA1 – аллеля и, следовательно, остановить развитие BRCA1 – обусловленной злокачественной опухоли.

 Стимуляция активности белка BRCA1 со стороны препарата ЛЕДИСЕНС может быть также результатом того, что при некоторых мутациях гена BRCA1 кодируемый им белок продолжает работать, но менее эффективно, то есть не полностью утрачивает свои опухоль-супрессорные функции. Такая ситуация, в частности, имеет место при контроле со стороны белка BRCA1 лиганд-независимой репрессии активности эстрогенового рецептора (ER L), когда мутантный белок

BRCA1 проявляет пониженное сродство к эстрогеновому рецептору.

В этом случае недостаточность опухоль-супрессорных функций единичной мутантной молекулы BRCA1 будет компенсироваться повышенным, в результате действия препарата ЛЕДИСЕНС, количеством образования таких «дефектных» молекул.

 Факт обнаружения стимуляции экспрессии гена/белка BRCA1 со стороны препарата ЛЕДИСЕНС имеет огромное значение с точки зрения перспективы профилактики наследственного рака молочной железы. Уникальность препарата ЛЕДИСЕНС в том, что традиционная медицина на сегодняшний день не располагает эффективными щадящими методами, предупреждающими появление семейного рака молочной железы. Его абсолютная безвредность (нетоксичность) и отсутствие противопоказаний позволяет проводить длительные курсы терапии данным препаратом.

 Таким образом, пациентка, у которой после обследования генетиком

20

и подтверждения генетического диагноза ДНК-диагностическим методом обнаружен мутантный ген BRCA, не идя на радикальные хирургические способы лечения, сегодня практически лишена возможности эффективно бороться с грозящей ей опасностью

ракового заболевания.

 Такую возможность дает женщинам, входящим в группу риска по раку молочной железы, препарат ЛЕДИСЕНС. Восстановление опухоль-супрессорных функций гена/белка BRCA1, а также множественное блокирование других патогенетических механизмов канцерогенеза дает все основания использовать эффективное профилактическое действие препарата ЛЕДИСЕНС в отношении наследственного рака молочной железы.

 Поскольку у больных спорадическими формами рака молочной железы, в большом проценте случаев наблюдается снижение уровня или полное отсутствие белка BRCA1 (и его РНК) в опухолевой ткани, использование препарата ЛЕДИСЕНС, повышающего экспрессию

BRCA1 и таким образом восстанавливающего его опухоль-супрессорные функции, будет целесообразным и для таких пациентов.

 Следовательно, можно с уверенностью говорить о препарате ЛЕДИСЕНС как об эффективном профилактическом средстве всех (наследственных и спорадических) форм рака молочной железы.

 Эпигенетические нарушения в опухоль-супрессорных генах, возникающие на ранних стадиях канцерогенеза и способствующие повышению малигнизирующей активности клеток-мишеней.

 Известно, что набор генов одного индивидуума содержит абсолютно идентичную информацию. Однако клетки различных органов и тканей, имея полученный по наследству одинаковый набор хромосом, в процессе развития и функционирования экспрессируют различные гены. Такое многообразие способов выражения генетической информации достигается, в том числе, с помощью эпигенетической регуляции.

 Можно сказать, что эпигенетическая регуляция – это эволюционный механизм, посредством которого обеспечиваются изменения в спектре экспрессии генов, возникающие в процессе развития клеток и тканей организма и не связанные с изменениями в структуре ДНК. Замечено, что изменения в спектре экспрессирующихся генов наблюдаются также по мере старения организма и при различных

патологических состояниях, что является одной из главных причин необратимости некоторых из них, в первую очередь опухолевых

21

заболеваний.

 Ключевым механизмом эпигенентической регуляции является метилирование ДНК.

 К настоящему моменту накоплена обширная информация, не только подтверждающая роль аномального ДНК-метилирования в

возникновении и прогрессии злокачественных опухолей человека, но и свидетельствующая о том, что при этом специфично повышается активность ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT 1).

 В лабораторных испытаниях была убедительно

продемонстрирована корреляция между уровнем активности DNMT и степенью злокачественности исследуемых опухолевых тканей. Таким образом, повышенный уровень DNMT-опосредованного ДНК-метилирования однозначно связывается с повышенной опухолеобразующей активностью клеток человека. Напротив, ингибирование DNMT (особенно изоформы DNMT 1) блокирует гиперметилирование вновь синтезированных ДНК-цепей, в результате чего происходит снижение общего уровня метилирования генома и реэкспрессии молчащих генов.

 Из всего вышесказанного следует, что, в отличие от истинных мутаций, процесс гиперметилирования генов, который можно рассматривать как функциональную делецию, является обратимым. В связи с этим в последнее время активно разрабатывается новое перспективное направление противоопухолевой терапии, основанное на применении специфических ингибиторов ДНК-метилтрансфераз. Первоначальные успехи, достигнутые при тестировании искусственно синтезированных ингибиторов ДНК-метилтрансфераз (аналогов нуклеотидов), все больше сменяются скептическим к ним отношением по причине высокой токсичности данных соединений и большого количества возникающих при их использовании отрицательных побочных эффектов. Поэтому в настоящее время внимание исследователей все больше сосредотачивается на получении нетоксичных и высокоэффективных ингибиторов ДНК-метилтрансфераз, к которым относится препарат ЛЕДИСЕНС.

 Известно, что тканевый ингибитор металлопротеиназы 3 (TIMP-3) может подавлять опухолевый рост, ангиогенез, инфильтрацию и метастазирование. Установлено, что аномальное метилирование соответствующего гена встречается при немелкоклеточном раке

легкого, при раке молочной железы, при раке толстой кишки, карциноме почки. Аномальное метилирование гена CDH1,

22

контролирующего клеточную адгезию, обнаруживается при раке гортани, молочной железы, предстательной железы, матки, желудка, печени, мочевого пузыря. Показано, что инактивация данного гена сопровождает острые формы миелойдного лейкоза и лимфолейкоза. Метилирование промоторной области гена CSTP1, кодирующего

фермент, участвующий в детоксикации ксенобиотиков, выявлено в самых различных опухолях, но наиболее часто встречаются в карциномах предстательной железы, молочной железы и почек.

 В 2003 году была опубликована сенсационная статья, в которой было установлено, что флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG - один из основных компонентов препарата ЛЕДИСЕНС) является эффективным ингибитором фермента ДНК-метилтрансферазы. На различных линиях опухолевых клеток человека было показано, что

EGCG эффективно подавлял активность ДНК-метилтрансферазы. При этом соответствующим образом менялись кинетические параметры процесса ингибирования. В результате происходило деметилирование

CpG-динуклеотидов и реактивация метилированных молчащих (транскрипционно неактивных) генов, вовлеченных в процессы ингибирования канцерогенеза, а именно, гена-супрессора опухолевого роста р16, гена ретинойодных рецепторов (RAR), гена метилгуанин-метилтрансферазы (MGMT) и гена hMLH1, ответственного за репарацию ДНК.

 Двумя годами позже другие авторы описали молекулярный механизм этого процесса. Оказалось, что EGCG-опосредованное ингибирование ДНК-метилтрансферазы, осуществляемое по неконкурентному механизму, происходило независимо от процесса метилирования самого катехина (известно, что промежуточные метилированные продукты полифенолов сами по себе могут быть ингибиторами процесса ДНК-метилирования), а исключительно благодаря прямому взаимодействию фермента с EGCG. При этом данный процесс на порядок усиливался в присутствии катиона магния.

 Такая же концентрация EGCG в тканях и, следовательно, те же биологические эффекты, связанные с ингибированием ДНК-метилтрансферазы, достигаются при приеме терапевтических доз препарата ЛЕДИСЕНС.

 Следовательно, препарат ЛЕДИСЕНС можно рассматривать в

качестве эффективного средства регуляции (восстановления) эпигенетических нарушений, ответственных за усиление малигнизирующих свойств клеток на ранних стадиях канцерогенеза.

23

 В настоящее время считается общепризнанным, что хроническое воспаление является одним из этиологических факторов большого числа предопухолевых и опухолевых заболеваний. Наличие связи между хроническим воспалением и канцерогенезом доказано в многочисленных современных эпидемиологических и клинических

исследованиях.

 Развитию опухолевого заболевания может предшествовать длительный хронический воспалительный процесс, вызванный как инфекцией, так и патологическими внутриклеточными событиями, не связанными с прямым инфицированием. Таким образом, с точки зрения механизмов возникновения различают септическое и асептическое воспаление. Септическое воспаление имеет в своей основе некий инфекционный агент. Асептическое воспаление связано с нарушением продукции медиаторов воспаления и дисрегуляцией противовоспалительных сигнальных каскадов. Асептическое воспаление без соответствующего лечения может перейти в септическое (гнойное).

 Примеры инфицирующих организмов, способных при длительной персистенции в организме привести к развитию опухолевого заболевания, хорошо известны. Это человеческие вирусы – вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштей-Барр, вирус простого герпеса, вирус гепатита В и С, а также гельминты цитосомы и некоторые бактерии.

 При неблагоприятных обстоятельствах (сниженный иммунитет, сопутствующие хронические заболевания, другие факторы риска) инфицирование ВПЧ (точнее, вирусными онкогенами Е6 и Е7) может привести к возникновению целого ряда опухолевых заболеваний аногенитального, орофаренгиального и кожного эпителия. Наиболее распространенным из ВПЧ-ассоциированных опухолей является рак шейки матки, обуславливаемый ВПЧ высокого онкогенного риска (главным образом 16 и 18 типов).

 Хроническое воспаление, не связанное с инфицированием организма (асептическое воспаление), также может быть причиной развития опухолевых заболеваний различных органов и тканей, в том числе органов и тканей репродуктивной системы.

24

**Факторы, опосредующие связь между хроническим воспалением**

**и канцерогенезом**

На сегодняшний день выделяют четыре основных инициирующих воспаление биологических фактора, опосредующих канцерогенез, или четыре основных механизма, посредством которых реализуется связь между канцерогенезом и предшествующими ему хроническими воспалениями:

1. Повышенный общий уровень мутагенности в очаге хронического воспаления (или мутагенный потенциал воспаления) и обратимые модификации генома в очаге хронического воспаления) и обратимые модификации генома в очаге хронического воспаления;
2. Усиленное (вследствие воспаления) образование ключевых сигнальных молекул – участников провоспалительных сигнальных каскадов;
3. Участие в канцерогенезе провоспалительного клеточного микроокружения;
4. Формирование пула опухолевых стволовых клеток в результате нарушения нормальных процессов тканевой репарации в очагах хронического воспаления.

 В тканях эндометрия мощным стимулом воспалительных и

регенерационных процессов является абортивное вмешательство.

**Мутагенный потенциал воспаления**

 Главное действующее лицо, повышающее общий уровень мутагенности, это, безусловно, свободные радикалы – высокореактивные формы кислорода и азота, образуемые макрофагами и другими фагоцитами в очагах хронического воспаления. Помимо того, что свободные радикалы могут прямо или опосредованно (через образование других мутагенных агентов) реагировать с ДНК эпителиальных и стромальных клеток и вызывать различные генетические мутации и эпигенетические нарушения ее молекулярной структуры, реактивные свободные радикалы являются первичными низкомолекулярными медиаторами иммунной системы хозяина. Кроме того, они способны нарушать структуру и функциональную активность белков (в частности, важнейшего опухоль-супрессорного белка р53), а также индуцировать перекисное

25

окисление липидов.

 Процесс окисления липидов, вызванный действием свободных радикалов, имеет целый ряд негативных для клетки последствий, одним из которых является синтез простагландинов – ключевых провоспалительных медиаторных молекул. Этот процесс осуществляется через активацию фермента циклооксигеназы 2-го типа (СОХ-2), которая согласно современным представлениям, играет

важную самостоятельную роль в канцерогенезе, особенно на его ранних гиперпластических стадиях.

 В последние годы появилось немало работ, посвященных изучению эпигенетических нарушений, возникающих при хроническом воспалении и способных приводить к злокачественной трансформации органов и тканей. Результаты этих исследований убедительно свидетельствуют о том, что специфическим эпигенетическим маркером воспалительного процесса, предшествующего канцерогенезу, может быть галогенирование (бромирование или хлорирование) остатков цитозина в составе молекул ДНК. Показано также, что процесс галогенирования нуклеиновых кислот может быть одной из ключевых форм повреждения ДНК.

 К числу ключевых сигнальных молекул, опосредующих функциональную связь между воспалением и канцерогенезом, относятся:

1. Широкий спектр провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли L (TNFL), и хемокинов;
2. Ряд факторов транскрипции, основным из которых является ядерный фактор транскрипции NF-kB;
3. Индуцибельный фермент циклооксигеназа 2-го типа (СОХ-2);
4. Индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS);
5. Гипоксия-индуцибельный фактор 1L(HIF-1L).

 Участие в канцерогенезе провоспалительного клеточного микроокружения или «инь-ян»-концепция воспаления. В основе третьего фактора, определяющего переход хронического воспалительного процесса в канцерогенный, лежит предсуществующая двойственность («инь-ян») природа функциональной активности привлекающих в очаг воспаления иммуннокомпетентных и стромальных клеток хозяина, а точнее, продуцируемых ими биологически активных молекул.

26

 Дело в том, что любое воспаление можно рассматривать как биологический процесс, который возникает в ответ на внешнее воздействие (физиологический или патологический стресс), нарушающее внутриклеточный или внутритканевой гомеостаз, и интенсивность которого превышает первичные адаптивные способности клетки и всего организма к его устранению и возвращению системы в состояние равновесия. Другими словами, процесс воспаления тесно связан с процессами внутритканевой репарации и реконструкции (воссоздания ткани де ново), которые

осуществляются с привлечением большого числа окружающих воспалительный очаг клеток. Когда организм оказывается не в состоянии ликвидировать источник «нарушения спокойствия» говорят о хроническом течении процесса воспаления. Считается, что именно протяженное во времени хроническое воспаление, сопровождающееся устойчивым нарушением привычного клеточного метаболизма, может являться предпосылкой появления различных связанных с воспалением патологических состояний, в том числе опухолевых заболеваний.

 Провоспалительным стимулом может быть инфицирующий агент, рана или опухолевый очаг, точнее, секретируемые опухолевыми клетками и индуцирующие воспалительный ответ факторы роста, цитокины, хемокины, а также другие промоторы опухолевой прогрессии.

 В настоящее время изучена роль ассоциированных с опухолью иммунных (макрофагов, нейтрофилов, эозофилов, Т-лимфоцитов, миелоидных супрессорных клеток) и стромальных (тучных) клеток в процессах, опосредующих канцерогенез-патологические пролиферации, опухолевом неоангиогенезе, инвазии и метастазировании.

 В клинических исследованиях установлено, что повышенная плотность опухоль-ассоциированных макрофагов (ТАМ) коррелирует с плохим прогнозом при ряде локализаций злокачественного процесса.

 Согласно современным представлениям, опухоль-ассоциированные макрофаги способствуют усиленному опухолевому росту, начиная с самых ранних стадий канцерогенеза, используя при этом сразу несколько регуляторных механизмов. Экспериментально установлено, что опухоль-ассоциированные макрофаги:

1. Подавляют противоопухолевый иммунный ответ, продуцируя

IL-10 и простагландин Е2;

27

1. Усиливают пролиферацию и миграцию опухолевых клеток, секретируя эпидермальный фактор роста (ЕGF) и другие лиганды семейства ЕGF-рецепторов;
2. Стимулируют опухолевый неоангиогенез, инвазию и метастазирование, секретируя ангиогенные факторы (VEGF, эндотелин-2 и другие белки), матриксные мет аллопротеиназы (ММР-2, ММР-9) и урокиназу;
3. Способны индуцировать образование TNFL и iNOS – важных

связующих компонентов между воспалением и канцерогенезом, а также несколько специфических провоспалительных факторов, усиливающих онкогенез.

 Из вышесказанного следует важный практический вывод: идеальный противоопухолевый таргентный антиангиогенный препарат (препарат направленного действия с максимально выраженной антиангиогенной активностью) должен эффективно блокировать не только ангиогенные молекулярные мишени, но и молекулы, опосредующие проведение воспалительных сигналов. Показано, что некоторые известные сегодня антиангиогенные препараты в определенной степени обладают такими свойствами.

 Верно и обратное. Если препарат обладает выраженной противовоспалительной активностью (особенно, если он воздействует сразу на несколько молекулярных механизмов, обуславливающих развитие воспаления), то он с большой степенью вероятности будет обладать антиангиогенной активностью. Таким соединением является, в частности, флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) – активный компонент препарата ЛЕДИСЕНС.

 Долгое время EGCG был известен главным образом как сильнейший антиоксидант, то есть потенциальный противовоспалительный агент. Антиоксидантные свойства катехинов обусловлены самой их химической природой, а, именно, обилием в их составе гидроксильных групп, превращающих данные соединения в молекулярные ловушки реактивных свободных радикалов.

 Реактивные свободные радикалы способны вызывать необратимые (мутации) и обратимые (эпигенетические модификации) поломки ДНК, индуцировать процессы перекисного окисления липидов, а также нарушать структуру и функциональную активность важных клеточных белков.

 Позднее противовоспалительная активность EGCG была доказана в многочисленных экспериментах. Было выявлено несколько ключевых

28

молекулярных мишеней EGCG (в частности, уже упоминавшиеся ядерный фактор транскрипции NF-kB, фермент СОХ-2 и др.), участвующих в проведении провоспалительных сигнальных каскадов. Примерно в это же время было обнаружено, что EGCG способен эффективно подавлять опухолевый ангиогенез. В том числе ассоциированный с воспалением, блокируя активность ряда ключевых молекулярных мишеней (факторы роста сосудов VEGF, матриксных металлопротеиназ и др.), участвующих в его реализации.

 Большая часть современных исследований, занимающихся изучением вопроса о зарождении процессов малигнизации (озлокачествления) в репродуктивных органах, считает, что одной из первопричин этого являются нарушения в архитектонике тканей-мишеней, возникающие вследствие хронических воспалительных процессов и репарируемые за счет имеющегося в ткани пула стволовых клеток. В нормальных условиях такие стволовые клетки, представляющие малую часть эпителия, под влиянием различных ростовых стимулов превращаются в прогениторные клетки с последующей дифференцировкой в зрелые миоэпителиальные клетки. В условиях длительного тканевого повреждения, развивающегося, в частности, при хроническом воспалении, стимулируются процессы репарации тканей за счет активного деления стволовых клеток, в связи с чем, значительно повышается вероятность приобретения ими мутаций, которые переводят их в новый статус – статус опухолевых стволовых клеток (ОСК). Таким образом, на фоне длительных репаративных процессов могут образовываться мутантные раковые стволовые клетки, инициирующие процессы канцерогенеза.

 Препарат ЛЕДИСЕНС является эффективным средством направленного действия, снижающим провоспалительную активность трансформированных клеток и тканей. Сегодня на основании результатов большого количества экспериментальных и клинических исследований можно утверждать, что применение агентов препарата ЛЕДИСЕНС, модулирующих активность молекулярных мишеней – участников провоспалительных сигнальных каскадов, является важным направлением таргетной профилактики и терапии рака.

 Одними из наиболее перспективных соединений с подобными свойствами являются флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) и пищевые индолы – индол-3-карбинол (I3C) и дииндолметан (DIM) – основные действующие компоненты препарата ЛЕДИСЕНС.

29

 Антиоксидантная активность EGCG обнаруживается во всех здоровых клеток, в то же время как в предопухолевых и опухолевых клетках, наоборот, фиксируются прооксидантные эффекты, вызывающие EGCG-индуцированное повреждение ДНК и апоптоз (гибель) трансформированных клеток.

 К настоящему моменту получены неопровержимые доказательства того, что EGCG, I3C и дииндолметан (DIM) обладают способностью селективно блокировать активность широкого спектра молекулярных мишеней, участвующих в трансдукции провоспалительных сигнальных каскадов.

 Согласно имеющимся экспериментальным данным, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) обладает уникальной способностью избирательно ингибировать экспрессию циклооксигеназы второго типа (СОХ-2) в различных опухолевых клетках, в том числе в трансформированных клетках репродуктивных органов и тканей.

К настоящему моменту довольно хорошо изучен молекулярный механизм этого ингибирования. Показано, что оно имеет множественный характер и протекает не только на транскрипционном, но и на посттранскрипционном (трансляционном) уровне, а также через EGCG – опосредованное ингибирование других регуляторных внутриклеточных путей, в частности опосредованных сигнальными протеинкиназами МАРК и Р13К. В нескольких независимых исследованиях установлено, что EGCG и дииндолметан (DIM) эффективно подавляют синтез простагландинов и провоспалительных цитокинов – IL-1 бета, IL-6 и TNF альфа.

 Дииндолметан (DIM) ингибирует в макрофагах индуцированное

бактериальным липополисахаридом повышение экспрессии другой важнейшей провоспалительной молекулы – индуцибельной - IYO-синтазы (iNOS). При этом снижается уровень самого белка, количество и транскрипционная активность его мРНК, а также высвобождение продукта NOS-реакции-оксида азота.

 Чрезвычайно важно, что активные компоненты препарата ЛЕДИСЕНС – I3C, DIM и EGCG – способны подавлять в опухолевых клетках различного происхождения как конститутивную, так и индуцированную активность ядерного фактора транскрипции NF-kB – ключевой сигнальной молекулы, опосредующей проведение провоспалительных сигналов, и, как следствие, ингибировать транскрипцию регулируемых данным фактором генов. При этом следует подчеркнуть, что на различных типах опухолевых клеток

30

обнаружен не только сам факт I3C-, DIM- и EGCG-опосредованного ингибирования активности NF-kB, но и установлен молекулярный механизм этого процесса. Показано, что данные соединения блокируют первую фазу активации фактора – его фосфорилирование специфической I-kB-киназой. Кроме того, в присутствии I3C, DIM и EGCG наблюдается ингибирование других многочисленных сигнальных белков (рецепторных и цитоплазматических протеинкиназ), являющихся компонентами вышележащих по отношению к фактору NF-kB эффекторных механизмов P13K/Aкt- и МАР-киназных каскадов. При этом EGCG-опосредованное ингибирование указанных киназ четко коррелирует с понижением степени фосфорилирования их целевых субстратов, а также с изменением активности регуляторных белков клеточного цикла.

 Помимо NF-kB, DIM, I3C и EGCG ингибируют активность и других, участвующих в воспалительном клеточном ответе факторов транскрипции, в частности белков STAT и AP-1.

 Еще одна молекулярная мишень, имеющая отношение одновременно и к воспалению, и к канцерогенезу, это – гипоксия-индуцибельный фактор HIF-1L – сильнейший стимулятор опухолевого неоангиогенеза. Показано, что дииндолметан (DIM) в опухолевых клетках, находящихся в условиях гипоксии, существенно понижает уровень фактора HIP-1L и его транскрипционную активность. Установлено также, что DIM подавляет экспрессию HIF-1L-респонсивных генов, что приводит к ингибированию экспрессии ключевых гипоксия-респонсивных факторов, таких как фактор VEGF, енолаза-1, глюкозный транспортер-1, фосфофруктокиназа и др. уменьшение уровня HIF-1L в гипоксичных опухолевых клетках сопровождается увеличением скорости его ферментативной и протеосомной деградации, а также снижением скорости генной транскрипции.

 Таким образом, препарат ЛЕДИСЕНС является сильнейшим средством профилактики и лечения провоспалительных состояний, приводящих к развитию предопухолевых и опухолевых процессов в органах и тканях репродуктивной системы.

 Очевидно, что любая медицинская профилактика лучше, чем лечение уже возникшей болезни. Но, к сожалению, чаще всего медики не знают или не располагают возможностью использовать прямых профилактических мер, способных обеспечить надежное предупреждение того или иного заболевания.

 Вместе с тем, уже сегодня фундаментальная медицинская и

31

биологическая наука располагают знаниями, проясняющими глубинные молекулярные и субмолекулярные механизмы опухолевой клеточной трансформации. Эти знания создают реальную основу для

формирования патогенетического профилактического подхода в онкологии, особенно актуального для предопухолевых и опухолевых заболеваний репродуктивной системы, большинство из которых отличаются хроническим характером течения.

 Профилактические мероприятия в онкологии подразделяются на первичные и вторичные.

 Первичная онкологическая профилактика – это действия, направленные на то, чтобы на основе комплекса определенных лечебных мероприятий замедлить или остановить развитие опухолевого заболевания. По существу, вторичная онкологическая профилактика представляет собой лечение факультативного или облигатного предрака.

 В особую группу выделяют профилактические мероприятия по предотвращению рецидивов и метастаз злокачественной опухоли (профилактика метастатической болезни).

 Особенно ответственным и важным является первый этап, требующий совершенно нового подхода к отбору лиц, которым показано профилактическое лечение. Фактически, это формирование группы риска, на основе конкретных и значимых признаков (предвестников) злокачественного процесса. С учетом всего вышесказанного, к числу таких лиц необходимо отнести:

- женщин, имеющих отягощенный наследственный онкологический анамнез;

- пациенток с признаками факультативного или облигатного предрака, имеющих, по данным генетического обследования, мутацию генов BRCA или низкий коэффициент соотношения «физиологического» и «канцерогенного» метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1/16альфа-ОНЕ1;

- женщин после 50 лет с высоким индексом массы тела при низком коэффициенте 2-ОНЕ1/16альфа-ОНЕ1.

**Первичная патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов на примере профилактики рака шейки матки**

 Возможность профилактики рак шейки матки появилась благодаря достоверно установленному этиологическому фактору, вызывающему рак шейки матки – инфицированию вирусом папилломы человека

32

(ВПЧ), а также хорошо изученному механизму патогенеза данного заболевания. Результатом усилий, предпринятых в этом направлении, стала разработка препарата ЛЕДИСЕНС.

 Общеизвестно, что рак шейки матки является одной из наиболее распространенных форм рака у женщин. По данным ВОЗ, ежегодно выявляется около 500 тысяч новых случаев данного заболевания. Рак шейки матки – это ведущая злокачественная опухоль в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся странах и важнейшая медицинская и социальная проблема во всех экономически развитых государствах.

 К ключевым этиологическим факторам возникновения рака шейки матки является инфицирование цервикальных тканей вирусом папилломы человека, главным образом типами вируса папилломы человека высокого онкогенного риска. ДНК вируса папилломы человека высокого онкогенного риска, преимущественно 16 и 18 типов, обнаруживают в 50-80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки, более чем в 70% образцов цервикальной карциномы и в 90-95% случаев инвазивного рака. В доброкачественных поражениях детектируется в основном вирус папилломы человека 6 и 11 типов.

 Повышенная продукция вирусных онкогенов Е6 и Е7 через модуляцию активности широкого спектра внутриклеточных сигнальных белков приводит к активации патологической пролиферации (и, соответственно, снижению апоптоза), усилению клеточного деления, неоангиогенеза и инвазии, то есть основных биологических событий, опосредующих канцерогенез. Плюс к этому, индуцируются процессы хромосомной нестабильности (нарушения геномной целостности). В ДНК хозяина возникают генетические мутации и эпигенетические модификации (аномальное метилирование), результатом которых является усиленная опухолевая трансформация вирус-инфицированных клеток. С течением времени в результате последовательной селекции клеточных клонов, содержащих интегрированную вирусную ДНК и обладающих повышенной малигинизирующей активностью, формируется злокачественная опухоль.

 Таким образом, экспрессия онкогенов Е6 и Е7 вирус-инфицированными эпителиальными клетками шейки матки – это фактически инициация их опухолевой трансформации.

 Итак, вирусные онкобелки являются ключевыми факторами

33

развития патологических пролиферативных процессов в ВПЧ-инфицированных клетках. Их постоянный синтез необходим для поддержания опухолевого фенотипа инфицированных клеток, а их ингибирование приводит к регрессии ВПЧ-обусловленного заболевания. Согласно современным представлениям, онкобелок Е7, экспрессирующийся высокоонкогенными типами ВПЧ, считается общепризнанным специфическим опухолевым маркером (маркером неопластических процессов) в тканях шейки матки. Его повышенная экспрессия, определяемая иммуногистохимическими методами, регистрируется практически во всех (98,3%) биопсийных образцах рака шейки матки, в то время как в нормальных эпителиальных клетках цервикальной зоны онкобелок Е7 не синтезируется.

 Примечательно, что у пациентов с папилломавирусной инфекцией отмечается выраженный скачок экспрессии онкобелка Е7 (определяемого в мазке из цервикального канала при переходе от стадии интраэпителиальной неоплазии низкой степени к интраэпителиальной неоплазии высокой степени.

 Таким образом, становится понятно, почему основные усилия исследователей, занятых разработкой инновационных методов лечения папилломавирусной инфекции сводятся, в основном, к попыткам ингибирования синтеза ВПЧ-онкобелков.

 К настоящему моменту достигнуты значительные успехи в изучении патогенеза папилломавирусной инфекции. Стало ясно, что при инфицировании эпителиальных тканей вирус папилломы человека использует целый набор молекулярных механизмов, подчиняющих своим интересам жизнедеятельность инфицированной клетки.

 Критическим событием, определяющим перерождение ВПЧ-инфицированной клетки в злокачественный опухолевый клон, является интеграция ДНК высокоонкогенных типов ВПЧ в геном клетки-хозяина и гиперэкспрессия вирусных онкобелков Е6 и Е7. Доказана и гиперэкспрессия вирусных онкобелков Е6 и Е7. Довольно хорошо изучены механизмы, посредством которых онкобелки Е6 и Е7 реализуют свою малигнизирующую активность. Доказано, что данные онкобелки отличаются плейотропностью (множественностью) онкогенных функций.

 Индуцируемые вирусными онкогенами/онкобелками процессы генетической нестабильности, приводящие к резкому ускорению процессов малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток, носят не

единичный, а массовый характер.

34

Вирусные онкобелки Е6 и Е7 участвуют в развитии цервикальных опухолей. Однако, помимо них, важнейшее влияние на развитие ВПЧ-обусловленных канцерогенных процессов шейки матки оказывает гормональный фактор.

 Было замечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы главным образом в эстроген-чувствительных зонах. Активная репродукция ВПЧ способна индуцировать образование в вирус-инфицированных клетках агрессивного метаболита 16альфа-гидроксиэстрона (16альфа-OHE1). В исследованиях ВПЧ-инфицированных клеток, несмотря на высокую пролиферативную активность, при микроскопическом исследовании данные клетки не имели опухолевого фенотипа. Однако добавление в культуральную среду экзогенного 16альфа-OHE1 превращало их в типично раковые. Заметим, что в норме эпителиальные клетки шейки матки не способны обеспечивать превращение эстрадиола в

16L-гидроксиэстрон. Отсюда следует, что активная репродукция ВПЧ в инфицированных клетках индуцирует образование агрессивного метаболита эстрогенов – 16альфа-гидроксиэстрона.

 В итоге всех этих событий формируется некий порочный патогенетический круг, при котором вирус папилломы человека через образование агрессивной формы эстрадиола (16альфа-OHE1) создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка Е7. В свою очередь, онкобелок Е7, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, а с другой – блокирует противовирусную иммунологическую защиту.

 Подводя итог всему вышесказанному, подчеркнем, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ является необходимым, но недостаточным фактором для их малигнизации. Для формирования необратимой ВПЧ-обусловленной неоплазии необходимы:

1. Индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в канцерогенный метаболит 16альфа-OHE1, играющий ключевую роль в раковом перерождении ВПЧ-инфицированных клеток;
2. Активная экспрессия онкогенов Е6 и Е7 вируса, стимулируемая взаимодействием комплекса гормон-рецептор с промотором ДНК ВПЧ;
3. Индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, завершающая процесс опухолевой

трансформации.

35

 ВПЧ-носительство в аногенитальной области свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом или о его неминуемом переходе в рак, а о многократно повышенном риске возникновения последнего.

**Патогенетическая профилактика рака органов женской репродуктивной системы на примере рака шейки матки препаратом ЛЕДИСЕНС**

 Знак равенства между носительством (инфицированием) ВПЧ и диагнозом рак шейки матки ставить нельзя. Важнейшими патогенетическими факторами папилломавирусной инфекции, определяющими возможность ее злокачественной трансфориации, являются экспрессия вирусных онкобелков/онкогенов (Е6 и Е7), которая происходит в результате интеграции вирусной ДНК в геном хозяина, а также гормональный (эстроген-зависимый) фактор, повышающий малигнизирующую активность виру-инфицированных клеток вследствие усиленного образования ими агрессивного метаболита эстрогенов – 16альфа-гидроксиэстрона.

 Препарат ЛЕДИСЕНС является способом фармакологической коррекции данных патогенетических механизмов. Препарат ЛЕДИСЕНС способен воздействовать не на симптомы, а на причины заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, и, следовательно, обладает профилактической активностью в отношении данных патологий.

 Вначале мы расскажем о том, как с помощью препарата ЛЕДИСЕНС можно проводить первичную профилактику предраковых дисплазий и рака шейки матки, а затем остановимся на вопросе вторичной профилактики рака шейки матки (а также рака тела матки) с помощью препарата ЛЕДИСЕНС.

 Прежде всего, необходимо отметить, что подходы к лечению диспластических процессов шейки матки стали меняться с появлением вирусной концепции цервикального канцерогенеза.

 В итоге хирургические методы (по причине высокого процента рецидивов после их применения) постепенно стали отходить на второй план, а основное внимание врачей начала привлекать этиопатогенетическая терапия, проводимая по двум направлениям:

1. Воздействие на этиологический фактор – ВПЧ;
2. Блокирование ключевых механизмов канцерогенеза.

 Однако, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в данной

области, приходится признать, что лекарственных средств, напрямую

36

воздействующих на вирус папилломы человека, до сих пор не существует. Чаще всего для лечения папилломавирусной инфекции используется препараты интерферона (ИФН) (белка-цитокина, вырабатываемого клетками иммунной системы в ответ на стимуляцию вирусными антигенами) или его индукторов. При этом в большинстве случаев даже длительная ИФН-терапия не приводит к стойкому клиническому улучшению. Как отмечалось выше, невосприимчивость к действию интерферона ВПЧ-инфицированных цервикальных клеток объясняется повышенным уровнем экспрессии ими онкобелка Е7, инактивирующего интерферон-зависимую защитную систему посредством ингибирования активности опухоль-супрессорного транскрипционного регуляторного фактора IRF-1. Данный фактор отвечает за транскрипцию генов, кодирующих синтез противовирусных белков.

 Уже говорилось о том, что антимитотическая активность индол-3-карбинола (I3C) и дииндолметана (DIM) была установлена в отношении огромного числа предопухолевых и опухолевых заболеваний различных органов и тканей. Одними из первых экспериментальных и клинических моделей такого рода были дисплазии и неоплазии шейки матки.

 Первые многообещающие результаты в этом направлении были получены в 1999 году группой американских исследователей на модели трансгенных мышей, содержащих в геноме интегрированную форму высокоонкогенного ВПЧ-16. Ранее было установлено, что содержание этих мышей на диете, в состав которой входит 17-бета-эстрадиол, приводит к развитию у них рака шейки матки. В эксперименте участвовали две группы животных – опытная (получавшая в течение 60 дней I3C и DIM в физиологических дозах) и контрольная. Было показано, что на фоне профилактического приема

I3C и DIM только двух мышей из 24-х развился рак шейки матки, тогда как в контрольной группе через 6 месяцев от начала эксперимента рак шейки матки имели 19 животных из 25, а остальные 6 – выраженную дисплазию цервикального эпителия.

 В дальнейших исследованиях, в том числе проведенных нами, удалось достоверно подтвердить многообразие противоопухолевых активностей I3C и DIM в ВПЧ-трансформированных клетках цервикального эпителия. В итоге было показано, что комплекс

I3C и DIM:

37

1. Снимает эстрадиол-зависимую индукцию онкогена Е7, резко снижая таким образом уровень экспрессии онкобелка Е7 и препятствуя гормон-зависимой пролиферации вирус-инфицированных клеток;
2. Нормализует метаболизм эстрадиола в клетках, инфицированных ВПЧ, препятствуя образованию канцерогенного метаболита – 16альфа-ОНЕ1), стимулирующего экспрессию онкогенов ВПЧ;
3. Индуцирует апоптотические процессы ВПЧ-инфицированных клеток, вызывая избирательную гибель клеток с опухолевыми свойствами.

Противоопухолевая активность комплекса индол-3-карбинола и дииндолметана как средства профилактики и лечения рака шейки матки была подтверждена другими авторами в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. У пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией II и III степени (CIN II-III), ежедневно принимавших комплекс I3C и DIM, наблюдалась полная регрессия опухолевых очагов в 47% случаев, тогда как в контрольной группе не было зафиксировано ни одного случая опухолевой регрессии.

 Одновременно у всех больных, участовавших в данном исследовании, измеряли соотношение метаболитов 2-ОНЕ1 и

16альфа-OHE1 в моче. Оказалось, что у женщин с выраженной регрессии дисплазии наблюдалось значительное изменение концентраций метаболитов эстрадиола в сторону физиологического эстрогена – 2-ОНЕ1. У больных с отсутствием положительной клинической динамики не отмечалось изменения уровня метаболитов, что, по мнению авторов, свидетельствовало об их принадлежности к иной генетической группе, характеризующейся MSP-1-полиморфизмом (частота которого, однако, была невелика), а, именно, определенными структурными особенностями генов цитохромов Р-450, не чувствительных к действию индолов.

 Из всего вышесказанного следует, что комплекс индол-3-карбинола и дииндолметана, то есть препарат ЛЕДИСЕНС, активным компонентом которого он является, можно использовать как эффективное средство при лечении папилломавирусной инфекции аногенитальной области вообще и цервикальной зоны в частности, и, следовательно, и как средство первичной патогенетической профилактики дисплазий и рака шейки матки.

 Блокируя основные звенья вирусного канцерогенеза, препарат

ЛЕДИСЕНС не только оказывает самостоятельное терапевтическое

38

действие, но и повышает эффективность ИФН-терапии, делая опухолевые клетки более восприимчивыми к ней.

 Препарат ЛЕДИСЕНС с лечебной целью, а также с целью первичной патогенетической профилактики цервикальных дисплазий и рака шейки матки следует назначать по 2 капсулы 2 раза в день до еды, непрерывным курсом в течение 3 месяцев.

 Первичная патогенетическая профилактика цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки и других заболеваний с помощью препарата ЛЕДИСЕНС показана женщинам –носителям латентной формы ВПЧ-инфекции, особенно в тех случаях, когда в цервикальном материале определяется онкобелок Е7. Последнее обстоятельство может свидетельствовать о том, что на биохимическом уровне процесс малигнизации уже запущен и требует в отношении таких пациенток активной тактики, а не пассивного наблюдения. Контроль за экспрессией онкобелка Е7 необходимо проводить перед началом лечения, после 1-го и 3-го месяцев приема и через 1 месяц после окончания лечения. На фоне снижения уровня Е7 на втором этапе лечения (спустя 1-2 месяца от начала лечения) целесообразно назначение иммуномодуляторов, в том числе препаратом СИЛАОРГ.

**Препарат ЛЕДИСЕНС,**

**вторичная профилактика рака репродуктивных органов**

**(на примере профилактики рака шейки матки и рака тела матки)**

 Вторичная профилактика в онкологии – это комплекс лечебных мероприятий (чаще всего инвазивных) по отношению к функциональному или облигатному предраку. При этом для каждой локализации злокачественной опухоли (в нашем случае – каждого вида репродуктивного рака) вторичная профилактика означает лечение своих, предшествующих ему гипер- и диспластических заболеваний. Так, например, вторичная профилактика рака шейки матки – это лечение эндоцервикозов и цервикальныз дисплазий. Вторичная профилактика рака тела матки (рака эндометрия) – это лечение гиперпластических процессов и атипической гиперплазии эндометрия. Вторичная профилактика рака молочной железы – это лечение мастопатий и внутрипротокового папилломатоза.

 Большую часть лечебных мероприятий в рамках вторичной

профилактики составляют инвазивные хирургические методики, суть

39

которых сводятся к удалению пораженного опухолью органа или его части. И, на первый взгляд, с точки зрения реального предотвращения

(устранения угрозы) развития злокачественного процесса, ситуация абсолютно ясна и понятна. Однако, при более внимательном ее анализе становится очевидно, что это не совсем так. Из общей медицинской практики, да и просто из здравого смысла следует, что даже самая совершенная и успешная хирургическая манипуляция, направленная на ликвидацию предопухолевого очага вместе с частью пораженного органа, не может на 100% гарантировать от возможности возникновения в будущем в том же органе злокачественной опухоли. Другими словами, при частичном удалении органа сохраняется высокая вероятность дальнейшего прогрессирования опухолевого заболевания, и, следовательно, вторичная онкологическая профилактика не способна обеспечить надежную и длительную противоопухолевую защиту.

 Что же касается проверенного в рамках вторичной профилактики хирургического вмешательства с удалением целиком пораженного органа, то в этом случае при устранении угрозы развития опухоли в данном органе сохраняется возможность инициации злокачественного процесса в других органах-мишенях. А, кроме того, необходимо иметь в виду, что отсутствие четких прогностических критериев канцерогенеза на этапе облигатного (а тем более факультативного) предрака зачастую приводит к необоснованному хирургическому вмешательству, так, в 80-х годах прошлого столетия в США с целью профилактики рака тела матки (рака эндометрия) ежегодно выполнялось более 300 тысяч гистерэктомий (удалений матки). Однако, в итоге, этот подход не привел к снижению заболеваемости данным видом рака, поскольку хирургической операции в большом числе случаев подвергались женщины, у которых, как оказалось впоследствии, вероятность развития злокачественного процесса была минимальна.

 Отсюда следует, что, во-первых, эффективная и обоснованная вторичная профилактика рака репродуктивных органов должна, прежде всего, опираться на диагностические показатели, касающиеся конкретных маркеров раннего канцерогенеза. А во-вторых, что после радикального лечения уже состоявшегося опухолевого процесса, с целью предупреждения рецидива заболевания, необходимо обязательно проводить курсы профилактической патогенетической терапии. Только при одновременном соблюдении этих условий можно

40

вести речь о надежной и эффективной патогенетической вторичной онкологической профилактике.

 С нашей точки зрения, идеальным средством вторичной патогенетической профилактики рака репродуктивных органов, в частности рака шейки матки, рака молочной железы и рака тела матки (рака эндометрия), является препарат ЛЕДИСЕНС.

 Ранее мы говорили о том, при доброкачественных пролиферативных заболеваниях шейки матки, обусловленных вирусом папилломы человека, когда ключевыми факторами патогенеза являются экспрессируемый вирус-инфицированными клетками онкобелка Е7 и эстрогенов – 16альфа-гидроксиэстрона, в качестве средства патогенетической терапии и одновременно первичной патогенетической профилактики цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки (в комплексе с иммуномодуляторами, например, СИЛАОРГ) целесообразно применять препарат ЛЕДИСЕНС. Однако в том случае, если у пациентки уже диагностируются начальные стадии цервикальной дисплазии и, следовательно, актуализируется проблема предупреждения рака шейки матки, препаратом выбора (то есть фармакологической профилактики), по нашему мнению, должен стать препарат ЛЕДИСЕНС. И вот почему.

 Известно, что согласно статистике, приблизительно у 50-60% больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией в течение трех лет после постановки диагноза отмечается спонтанная регрессия заболевания. Однако оставшиеся 40-50% - это случаи высокой вероятности прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии в цервикальные дисплазии средней и тяжелой степени, а также в рак шейки матки.

 Согласно современным представлениям, основанным на большом количестве экспериментального и клинического материала, именно на этом начальном этапе развития цервикального предрака инициируются, а затем все больше усиливаются процессы малигнизации вирус-инфицированных клеток, обусловленные рассмотренными нами выше молекулярными факторами канцерогенеза и сопряженными с ними аномальными механизмами клеточной регуляции. При этом нарастающая экспрессия вирус-инфицированными клетками ВПЧ-онкобелков/онкобелков Е6 иЕ7 на фоне повышенного уровня образования агрессивного эстрогена –

16альфа-гидроксиэстрона – приводит к дисрегуляции (блокированию

41

G1-остановки) клеточного цикла, снижению общего и местного иммунного статуса организма-хозяина, а также многократно усиленной под действием вирусных онкогенов генетической нестабильности – мутациям (делециям) и эпигенетическим модификациям (аномальному промоторному метилированию опухоль-супрессорных генов).

 К настоящему моменту за рубежом опубликовано в общей сложности более десятка работ. В которых на различных линиях гормон-зависимых и гормон-независимых эпителиальных опухолевых клеток с использованием самых современных (в том числе молекулярно-генетических) методов показано, что одним из ключевых противоопухолевых свойств индол-3-карбинола, дииндолметана и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG) – является их способность останавливать клеточный цикл в фазе G1. Этот эффект достигается в результате того, что данные соединения осуществляют множественное антимитотическое воздействие на ключевые белки-рецепторы клеточного цикла. При этом наблюдается ингибирование экспрессии/активности циклинов D1 и E и циклин-зависимых киназ CDK2, CDK4 и CDK6, а также стимуляция активности эндогенных CDK-ингибиторов – белков р15, р16, р18, р21 и р27. Циклин-зависимые киназы (CDK) общепризнанно считаются «движущей силой» клеточного цикла, а искусственно полученные ингибиторы, блокирующие их активность, стоят под номером 1 в списке таргентных ингибиторов клеточного цикла.

 CDK-ингибиторный белок является непосредственной мишенью высокоонкогенного онкобелка 16Е7, и его активность подавляется при прямом воздействии с последним.

 Показано также, что I3C/DIM и EGCG –опосредованная остановка клеточного цикла сопровождается повышением степени гипофосфорилирования (понижением степени гиперфосфорилирования), и, следовательно, усилением активации белка ретинобластомы рRb, а также модуляцией активности ряда других белков и ферментов, контролирующих клеточное деление.

 Измененный (под воздействием интегрированной в геном вирусной ДНК) спектр экспрессии генов, контролирующих рост и выживаемость инфицированных клеток, а также опухолевый неоангиогенез, инвазию и провоспалительные механизмы, способствует резкому ускорению процессов клеточной неопластической трансформации и прогрессии.

 Дополнительным фактором, активирующим канцерогенез на стадии

цервикальной интраэпителиальной неоплазии, является активация

42

пула опухолевых стволовых клеток, которые считаются скрытым резервом растущей злокачественной опухоли.

 Ранее рассмотрено три важнейших сигнальных белка, опосредующих проканцерогенные биологические процессы, и рассказано о том, как их экспрессия меняется под влиянием вирусных онкогенов. Это протеинкиназа Akt, фосфатаза PTEN и циклооксигеназа-2 (COX-2). Белки Akt и PTEN являются участниками сигнального каскада, индуцированного полипептидными ростовыми факторами (фактором EGF). Один из механизмов активации индуцибельной COX-2 – ключевого фермента, опосредующего провоспалительные внутриклеточные функции, также осуществляются через EGF-зависимый сигнальный путь.

 В многочисленных экспериментах достоверно установлено, что в различных типах опухолевых клеток активность всех трех вышеназванных ферментов, а также вышестоящих в сигнальных каскадах рецепторных (EGFR) и цитоплазматических (MAPK) протеинкиназ подвергается положительной фармацевтической коррекции со стороны компонентов препарата ЛЕДИСЕНС – I3C, DIM EGCG.

 Чрезвычайно важным моментом является тот факт, что противоопухолевая активность I3C и DIM в отношении ВПЧ-инфицированных цервикальных клеток была продемонстрирована и в экспериментах in vivo на модели трансгенных мышей, содержащих в геноме интегрированную форму ВПЧ-16. Позднее было показано, что I3C, а также его физиологический метаболит – DIM в условиях in vitro и in vivo проявляют выраженную проапоптотическую активность в отношении трансформированных цервикальных клеток и пренеопластических очагов цервикального эпителия. В работе, проведенной на животной модели ВПЧ-16-трансгенных мышей и на тканевых биоплатах у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени в цервикальную интраэпителиальную неоплазию высокой степени, происходит подавление экспрессии опухоль-суперссорной фосфатазы PTEN. В то же время при пероральном приеме I3C и DIM (опыты in vivo) в образцах цервикального эпителия наблюдался противоположный эффект – статистически достоверно повышался уровень экспрессии PTEN.

 Таким образом, можно заключить, что компоненты препарата ЛЕДИСЕНС - I3C, DIM и EGCG – проявляют таргентную

(направленную на определенные белки-мишени) противоопухолевую

43

активность в отношении трансформированных клеток и тканей шейки матки.

 Противоопухолевая активность I3C и DIM, как средств профилактики и лечения рака шейки матки была подтверждена и в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. У пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией II и III степени, ежедневно принимавших 1-2 капсулы препарата ЛЕДИСЕНС (опытная группа), наблюдалась полная регрессия опухолевых очагов в 47% случаев, тогда как в контрольной группе не было зафиксировано ни одного случая регрессии.

 Примечательно, что несколько лет тому назад появились данные, указывающие на то, что протективным эффектом в отношении цервикальных дисплазий и неоплазий обладает также и флавоноид эпигаллоеатехин-3-галлат (EGCG) – еще один активный компонент препарата ЛЕДИСЕНС. В 2003 году группой авторов была опубликована работа, в которой на клеточной культуре цервикальной карциномы, обусловленной ВПЧ-16, было продемонстрировано выраженное дозо-зависимое подавление роста опухолевых клеток в присутствии EGCG был установлен теми же авторами в условиях клиники на пациентах с ВПЧ-ассоциированными патологиями цервикальной зоны. EGCG применялся в виде капсул (200 мг), перорально, ежедневно, в течение 12 недель. Всего в исследовании участвовала 51 пациентка с диагнозами: хронический цервицит, легкая дисплазия шейки матки. Контрольную группу составляли 39 пациенток. В результате было показано, что EGCG оказывал выраженный терапевтический эффект. Эффективность (% ответа на лечебное воздействие) составляла от 60% до 75%. Средний показатель эффективности при этом составил 69% (35 пациенток из 51) против 10% в контрольной группе (4 пациентки из 39), что несомненно, говорит о высокой противоопухолевой активности компонента препарата ЛЕДИСЕНС – эпигаллокатехин-3-галлата - в отношении ВПЧ-обусловленных цервикальных диспластических состояний.

 Ранее обсуждались вопросы аномального метилирования опухоль-супрессорных генов в трансформированных клетках и приведены доказательства того, что препарат ЛЕДИСЕНС можно рассматривать в качестве эффективного средства восстановления ранних

эпигенетических нарушений, ответственных за усиление

малигнизирующих свойств эпителиальных клеток шейки матки,

эндометрия и молочных желез.

 Нам представляется, что с учетом этих, а также многочисленных других данных, свидетельствующих о нейтрализации всех основных факторов раннего канцерогенеза со стороны компонентов препарата ЛЕДИСЕНС не только в клетках шейки матки, но и в трансформированных тканях эндометрия, можно рекомендовать данный препарат в качестве средства вторичной патогенетической профилактики рака тела матки (рака эндометрия). Патогенетическая профилактика с помощью препарата ЛЕДИСЕНС (2 капсулы 2 раза в день до еды в течение 6 месяцев) показана при рецидивирующей гиперплазии эндометрия, также при гиперплазии эндометрия с клеточной атипией. Также весьма целесообразно назначение профилактических курсов препарата ЛЕДИСЕНС при использовании метода гормональной аблации, так как известно, что негативным результатом такого лечения является атрофические изменения эпителиальных клеток эндометрия, активирующие пул опухолевых стволовых клеток и, как следствие, резко ускоряющие опухолевый рост.

**Профилактика опухолевых рецидивов и метастазов**

 Еще один вид онкологических профилактических мероприятий - действия, направленные на предупреждение появления рецидивов опухоли, а также ближних отдаленных метастазов, возникающих после радикального лечения.

 Прежде всего, необходимо сказать, что любое рецидивирование опухолевого заболевания свидетельствует о том, что изначально объем (или границы) лечения не соответствовали истинному распространению злокачественного процесса. Поскольку данное явление чрезвычайно широко распространено во врачебной практике, можно заключить, что существующие методы визуализации, используемые в современной онкодиагностике, не в состоянии выявить в полной мере все опухолевое поле. Действительно, по данным многочисленных исследований, уже на этапе раннего злокачественного процесса (заболевание в пределах I стадии) у части больных имеются регионарные метастазы и множественные очаги опухоли.

 Эти результаты нашли подтверждение в недавних работах, где в

качестве метода уточняющей диагностики при I стадии рака шейки

45

матки использовалась позитронно-эмиссионная томография. Было показано, что в 15% наблюдений раннего рака шейки матки имелись регионарные метастазы и в 6% - метастазы в парааортальных лимфатических узлах.

 Какова же причина рецидивов, возникающих после радикального лечения у больных с неглубоко зашедшими, начальными стадиями опухолевого заболевания?

 Ответ очевиден. У части больных (иногда весьма значительной) объем оказанных им врачебных мер не способен полностью ликвидировать пул имеющихся и/или потенциальных (формирующихся из генерации упоминавшихся нами выше опухолевых стволовых клеток) опухолевых клеток и обеспечить полное излечение от онкологического заболевания. Понимание этого факта с неизбежностью выдвигает на первый план вопрос о профилактическом лечении. Нам представляется, что с этих позиций есть все основания (особенно в группе больных с местнораспространенными вариантами опухолевого процесса) рассматривать в качестве перспективных варианты патогенетической онкологической профилактики – ни варианты патогенетической онкологической профилактики с помощью препарата ЛЕДИСЕНС.

 Ранее мы подробно обсуждали молекулярные механизмы действия и возможности клинического применения препарата ЛЕДИСЕНС. Отмечалось, что препарат ЛЕДИСЕНС адресован пациентам, проходящим химиотерапевтическое лечение в связи с имеющимся у них опухолями репродуктивной системы независимо от гормонального статуса последних, а также пациентам, находящимся в послеоперационном периоде с целью профилактики последующего процесса метастазирования. Теоретически и экспериментально обоснована возможность успешного применения препарата ЛЕДИСЕНС в качестве вспомогательного средства при адьювантном лечении и патогенетической профилактике гормон-чувствительных и гормон-резистентных опухолей молочной железы, а также опухолевых заболеваний других органов репродуктивной системы.

 Уникальность активных компонентов препарата ЛЕДИСЕНС – веществ природного происхождения – индол-3-карбинола (I3C), дииндолметана (DIM) и эпигаллокатехина-3-галлата (EGCG) – обусловлена доказанной способностью данных соединений к множественному блокированию молекулярных механизмов гормон-

зависимого и гормон-независимого канцерогенеза. К настоящему

46

времени идентифицировано большое число биологически активных молекулярных мишеней, ингибируемых I3C, DIM и EGCG и опосредующих гиперпластические и неопластические процессы в эпителиальных тканях. Помимо вышеуказанных активностей, в основе которых лежит анитангиогенный и антиинвазивный потенциал компонентов препарата ЛЕДИСЕНС, а также присущая им способность специфически преодолевать опухолевую лекарственную устойчивость, данный препарат обладает целым рядом других важнейших противоопухолевых свойств, а именно, блокирует все основные (в том числе гормон-независимые) сигнальные пути, приводящие к патологической клеточной пролиферации; стимулирует избирательную апоптическую гибель трансформированных клеток, а также повышает естественную противоопухолевую защиту организма не только на молекулярном и надмолекулярном (повышение иммунного статуса), но и на субмолекулярном генетическом уровне в результате эпигенетической регуляции транскрипционной активности генов, ответственных за опухоль-супрессорные клеточные функции.

 Таким образом, есть все основания применять препарат ЛЕДИСЕНС не только в качестве средства вторичной патогенетической профилактики рака репродуктивных органов, но и для предупреждения (профилактики) процесса метастазирования после проведенного радикального лечения опухолевого заболевания.

 Общепризнано, что прогресс в любой области медицины в значительной мере определяется уровнем внедрения новых теоретических разработок в повседневную практику. Временная дистанция от момента фундаментальных разработок до их практической реализации в среднем составляет от 10 до 25 лет. На длительность этого процесса влияет целый ряд различных факторов. Прежде всего – это готовность первичного или специализированного кадрового звена, то есть собственно тех людей, которые будут трансформировать научную мысль в конкретный лечебный или диагностический продукт, а именно, уровень подготовки среднестатистического специалиста, материально-техническая оснащенность, финансовое обеспечение и т. д.. Но главный фактор – это, безусловно, актуальность и социальная значимость той или иной конкретной задачи.

 В этом смысле проблема профилактики онкологических заболеваний, безусловно, является сверх актуальной и повышенно социально значимой. В течение последних двух десятилетий в

47

фундаментальной онкологии с очевидностью обозначились два

важнейших момента, позволяющих сделать такое утверждение. С одной стороны, мы являемся свидетелями роста онкологической заболеваемости различными видами рака репродуктивных органов, а также четко выраженной тенденции к увеличению смертности и

омоложению таких онкологических больных. А с другой стороны,

достигнутый к настоящему моменту существенный прогресс в генетике, молекулярной биологии, биохимии и вирусологии позволил прояснить многие, до этого не известные, аспекты раннего канцерогенеза. В результате обнаружился ряд общих факторов, предопределяющих единый патогенетический механизм возникновения и развития опухолей репродуктивной системы (именно последним обстоятельством можно объяснить часто наблюдающийся в медицинской практике феномен первично-множественного рака репродуктивных органов.

 Принято считать, что в онкологии снижение показателя смертности сопряжено с реализацией трех основных направлений врачебной деятельности:

- профилактики;

- скрининга и ранней диагностики;

- адекватной терапии.

 Однако до последнего времени вся история развития отечественной клинической онкологии формировалась преимущественно в направлении лечения уже диагностированных опухолевых заболеваний. Достигнутые к настоящему моменту успехи в терапии солидных злокачественных новообразований, к сожалению, мало повлияли на показатели онкологической смертности, и это, прежде всего, относится к раку репродуктивных органов. Основная причина столь неутешительных результатов – низкий удельный вес больных, поступающих в распоряжение врачей-онкологов, с ранними, поддающимися успешному лечению стадиями опухолевого процесса. К тому же, даже тогда, когда у пациента диагностируется ранний рак, в большом числе случаев опухолевый процесс уже выходит за рамки локального.

 Отсюда следует, что решить проблему репродуктивного рака или хотя бы приблизиться к этому абсолютно невозможно без активного развития и внедрения в широкую медицинскую практику первых двух направлений – профилактики и ранней диагностики опухолевых

заболеваний репродуктивной системы. Только с их помощью можно

48

достичь реальных успехов по снижению онкологической заболеваемости и смертности.

 Вначале мы всесторонне и аргументировано рассмотрели четыре ключевых фактора инициации опухолевых процессов в органах репродуктивной системы, а именно:

1. Пониженное (меньше 2:1) соотношение физиологического и

канцерогенного метаболитов эстрогенов: 2-гидроксиэстрона

(2-ОНЕ1) и 16альфа-гидроксиэстрона (16альфа-ОНЕ1), характеризующее состояние гормонального (эстрогенного баланса) в женском организме и определяющее риск развития опухолей в эстроген-зависимых органах и тканях;

1. Наличие герминальных мутаций генов BRCA (Breast Cancer Accociated), в частности гена BRCA1, обуславливающих наследственную предрасположенность к развитию ряда опухолевых заболеваний репродуктивных органов (рака молочной железы, рака яичников).
2. Наличие эпигенетических нарушений (метилирования) в опухоль-супрессорных генах, возникающих на ранних стадиях процесса опухолеобразования и способствующих повышению малигнизирующей активности клеток-мишеней.
3. Хронические воспалительные заболевания в органе-мишени как одно из наиболее ранних событий в канцерогенезе.

 Очевидно, что на основании этих факторов можно вычленить группу специфических лабораторных параметров (маркеров), позвоялющих, с одной стороны, совершенно на новой основе, максимально приближенной к патогенетической сути канцерогенеза, формировать группы пациентов повышенного риска, а, с другой стороны – осуществлять комплексную раннюю диагностику того или иного вида репродуктивного рака. Современная лабораторная диагностика позволяет максимально точно и с большей степенью достоверности диагностировать эти параметры и таким образом информировать о существующей или возможной угрозе развития неопластических процессов задолго до их клинической манифестации.

 Помимо перечисленных маркеров, до начала проведения профилактических мероприятий имеет смысл также провести комплексное обследование всех пациенток, входящих в группу повышенного риска рака репродуктивных органов, по следующим позициям:

- маммография;

49

- цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала;

- трансвагинальная сонография (ультразвуковое исследование) органов малого таза (при показаниях – аспирационная биопсия эндометрия или пункция заднего свода влагалища);

- колоноскопия;

- лабораторное определение уровня органоспецифических (характерных при данном заболевании) молекулярных опухолевых маркеров (СА-125, СА15-3, РЭА и др.);

 Комплекс вышеперечисленных диагностических мероприятий направлен на обнаружение возможного раннего злокачественного процесса в наиболее проблемных органах-мишенях и, по сути, может рассматриваться как скрининговый этап. Одновременно с этим врач-клиницист получает информацию (данные о пониженном соотношении метаболитов эстрогенов, наличии эпигенетических аномалий и мутаций в гене BRCA, активации провоспалительных процессов), являющуюся основанием для последующего профилактического патогенетического лечения.

 Предлагаемый новый подход к профилактике и терапии предопухолевых и опухолевых патологий репродуктивной системы основан на применении безопасных соединений с таргентным противоопухолевым механизмом действия – индол-3-карбинола (I3C),

дииндолметана (DIM) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG). К настоящему моменту накоплен огромный фактический материал,

свидетельствующий о том, что соединения природного происхождения I3C, DIM и EGCG – активные компоненты препарата ЛЕДИСЕНС – являются эффективными фармакологическими корректорами патологических механизмов регуляции клеточной активности, направленно воздействующим на все вышеперечисленные факторы инициации канцерогенеза, единые для большинства видов рака репродуктивных органов.

 С нашей точки зрения, есть все основания рекомендовать использование данного препарата при указанных патологических процессах индивидуально или в сочетании со средствами гормональной или другой стандартной терапии пациентам с диагнозами «цервикальная интраэпителиальная неоплазия I-III», «рецидивирующая гиперплазия эндометрия», «гиперплазия эндометрия с клеточной атипией», а также женщинам с отягощенным онкологическим анамнезом (случаями онкологических заболеваний в

50

семье).

 Несмотря на то, что молекулярно-генетические подходы, активно развиваемые в последние 15-20 лет, позволили уже сегодня во многом изменить принципиальные позиции в диагностике и лечении ряда злокачественных опухолевых заболеваний и наметить

конкретные перспективы по их предотвращению, все эти достижения,

к сожалению, почти не отразились на реальных показателях онкологической заболеваемости и смертности. Представленная инструкция является не только результатом осмысления современных достижений в фундаментальной онкологии, но и попыткой заглянуть в ее завтрашний день, обозначив наиболее оптимальные пути профилактики рака репродуктивных органов, отличающегося хроническим характером течения.

 Предотвращение данных предопухолевых и опухолевых заболеваний, значительный рост которых отмечается в последнее время, самым прямым образом связано с заботой о репродуктивном здоровье нации и решением демографической проблемы.

 Долгие годы профилактика в онкологии рассматривалась как некое аморфное, непонятное, а главное – малоэффективное мероприятие. Отсутствие четких принципов и способов профилактики, по сути, дискредитировало это важнейшее направление противораковой борьбы. И хотя сегодня реальная первичная и вторичная профилактика в онкологии находится в начальной стадии своего развития и пока еще трудно представить и до конца оценить ее потенциальные возможности, ясно одно – современному специалисту, занимающемуся лечением и профилактикой опухолевых заболеваний, необходимо умело владеть не только традиционными методами борьбы с ними. В равной степени ему необходимы знания по молекулярной биологии, генетике, вирусологии, биохимии и эндокринологии, раскрывающие и объясняющие молекулярную природу опухолевой прогрессии и своеобразия течения каждого конкретного злокачественного процесса. Есть все основания полагать, что эти знания помогут не только оптимизировать уже существующие методы лечения рака, но и бросить настоящий вызов этому опаснейшему из человеческих недугов, попытавшись прервать, а еще лучше, полностью предотвратить канцерогенез, возвратив его в русло нормального физиологического процесса.

 Препарат ЛЕДИСЕНС:

- блокирует все основные пути патологической клеточной

пролиферации;

51

- нормализует метаболизм эстрогенов и восстанавливает соотношение физиологического 2-ОНЕ1 и канцерогенного

16альфа-ОНЕ1;

- ингибирует метилирование опухоль-супрессорных генов;

- увеличивая экспрессию гена BRCA1 в 2 раза, восстанавливает

опухоль-супрессорные функции белка BRCA;

- блокирует пролиферацию опухолевых стволовых клеток через эмбриональные сигнальные каскады, что препятствует накоплению пула опухолевых стволовых клеток.

 Препарат ЛЕДИСЕНС рекомендуется назначать:

- для патогенетической профилактики рака молочной железы, тела матки, яичников и др.;

- при дисплазии шейки матки для патогенетической профилактики рака шейки матки.

**Компоненты препарата ЛЕДИСЕНС**

Индол-3-карбинол

Диинолметан

Эпигаалокатехин-3-галлат

Экстракт цимицифуги

Ресвератрол

Сиртуин-1

Сиртуин-3

Изофлавоны сои

Мg 2+

Аланин

**Индол-3-карбинол**

Это вещество растительного происхождения, эффективность и безопасность которого подтверждена результатами клинических исследований. Является универсальным негормональным корректором патогенетических гиперпластических процессов в органах и тканях женской репродуктивной системы (молочная железа, эндометрий, миометрий, шейка матки, яичники). Нормализует баланс эстрогенов в организме и подавляет их негативное стимулирующее влияние, а также блокирует другие (гормон-независимые) механизмы,

активирующие патологический клеточный рост в тканях молочной

52

железы и матки. Обладает способностью вызывать избирательную гибель клеток с аномально высокой пролиферативной активностью.

 Индол-3-карбинол обладает выраженной противоопухолевой активностью и антиоксидантным действием. Он способствует активации особых ферментов, которые связываются с ксенобиотиками

(чужеродными веществами в организме) и нейтрализуют их.

Гормоноподобные ксенобиотики опасны тем, что они провоцируют развитие злокачественных новообразований. Индол-3-карбинол тормозит формирование опасных метаболитов (продуктов обмена веществ), которые возникают при трансформации эстрогена и подавляет индукцию эстрогензависимых генов, таким образом, клетка перестает получать чрезмерную эстрогензависимую стимуляцию. Некоторые из этих метаболитов относятся к канцерогенным и стимулируют разрастание, перерождение тканей матки, яичников и молочных желез. Также индол-3-карбинол способен замедлять рост сосудов в образованиях, не влияя при этом на здоровые ткани, и усиливает эффективность естественной системы детоксикации организма, замедляет окислительные процессы, приводящие к старению организма.

**Дииндолметан**

Дииндолметан является средством, стимулирующим апоптоз инфицированных вирусом папилломы человека и трансформированных клеток, а также стимулятором экспрессии рецепторов к гамма-интерферону. Тем самым, в основе терапевтического эффекта дииндолметана лежит его способность ускорять элиминацию инфицированных вирусом папилломы человека и трансформированных клеток и усиливать неспецифический иммунный ответ на инфекцию. Кроме того, дииндолметан нормализует метаболизм эстрадиола в ВПЧ- инфицированныхклетках, препятствуя образованию канцерогенного метаболита эстрогена (16альфа-гидроксиэстрона), стимулирующего экспрессию онкогенов ВПЧ. Подавляя экспрессию Е7 ВПЧ, дииндолметан блокирует гормонзависимую патогенетическую пролиферацию ВПЧ-инфицированных клеток. Восстанавливает гормональный фон женщин, эффективен при эндометрите, миоме и мастопатии. Помогает женщинам справиться ПМС.

53

**Эпигаллокатехина галлат**

 Обладает множественным этиопатогенетическим действием в отношении гиперпластических процессов репродуктивной системы. Подавляет патологический рост и деление клеток в органах и тканях женской репродуктивной системы, обусловленные негормональными стимулами. Снижает инвазивную активность клеток эндометрия. А также вызывает избирательную гибель (апоптоз) клеток с повышенной пролиферативной активностью. Эпигаллокатехин галлат обладает выраженным антиангиогенным действием (подавляет патологический рост новых сосудов) и, таким образом, препятствует росту новообразований. Является эффективным противовоспалительным средством, подавляя активность циклооксигеназы второго типа, простагландинов и синтез провоспалительных цитокинов, а, кроме этого, усиливает действие антибиотиков и повышает чувствительность резистентных микроорганизмов к действию антибактериальных агентов. Обладает выраженным антиоксидантным

действием, нейтрализуя образование свободных радикалов.

**Экстракт цимицифуги**

 Издавна экстракт растения использовался в народной медицине как обезболивающее, успокоительное и противовоспалительное средство. Ученые полагают, что полезные свойства растения были известны еще индейским племенам. Позже, в начале XIX века медики заметили благотворное влияние цимицифуги на состояние и самочувствие женщин в период гормональных изменений и при проблемах с гинекологией. Экстракт цимицифуги - вещество растительного происхождения нестероидной природы. Экстракт цимицифуги помогает женщинам лучше и увереннее чувствовать себя во время предменструального синдрома и в климактерический период. Экстракт цимицифуги обладает эстрогеноподобным эффектом и является природным антидепрессантом, оказывая стабилизирующее воздействие на вегетативную нервную систему. Фитоэстрогены, которые содержатся в экстракте корня растения, проявляют свойства селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, оказывают успокаивающее и противотревожное действие, помогают снять спазмы и предотвращать судороги, благотворно влияют на общее женское здоровье, благотворно сказываются на репродуктивной функции, препятствуют развитию

54

проблем с сосудами, сердечной мышцей и истощению скелетной

мускулатуры, препятствуют снижению иммунитета, препятствуют воздействию свободных радикалов на клетки.

 Экстракт корней цимицифуги помогает устранить неприятные симптомы во время менопаузы и дисбаланса гормонов. Способствует:

- снижению частоты приливов;

- уменьшению потливости;

- профилактике приступов учащенного сердцебиения и частых головокружений;

- повышению работоспособности;

- расслаблению гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей;

- налаживанию работы желез пищеварительной системы;

- стабилизации психоэмоционального состояния;

- улучшению качества сна, а также поддержанию когнитивных (умственных) функций на прежнем уровне;

- профилактике сердечно-сосудистых нарушений;

- нормализации жирового обмена;

- поддержанию оптимальной минеральной плотности костной ткани и

увлажненности слизистых оболочек.

**Ресвератрол**

 Помогает активировать ген долголетия SIRT1 и стимулирует возобновление клеток, обеспечивает важную защиту антиоксидантов. Различные исследования продемонстрировали преимущества ресвератрола для лечения климактерического синдрома, а также его антиканцерогенную, нейропротекторную и кардиопротекторную активность, а также положительное влияние на костную ткань. Ресвератрол связывается с рецепторами эстрогенов человека и повышает эстрогенную активность в организме. Данные свидетельствуют о том, что ресвератрол может быть альтернативой медикаментам для кардиопротекции и профилактики остеопороза, а также может принести другие потенциальные преимущества для здоровья женщины. Ресвератрол помогает устранить дисбаланс гормонов у женщины. Самое главное – ресвератролу удается подавить рост тканей эндометрия и увеличить экспрессию апоптотических генов (TP53, Bax, caspase 3, Sirt1). Эндометриоз – это хроническое эстроген-зависимое заболевание, которое связано с

55

ангиогенезом, воспалением и окислительным стрессом. Ресвератрол защищает ткани женской репродуктивной системы от повреждений.

Ресвератрол - фитоэстроген – обладает противовоспалительным, антиэстрогенным, антиангиогенным и антиоксидантным действием в отношении эндометриоза.

**Сиртуин 1**

Сиртуин1 воздействует на активность процессов внутриклеточной сигнализации, имеющих отношение к динамике клеточного цикла. Это позволяет использовать его при доброкачественных и злокачественных пролиферативных заболеваниях женской репродуктивной системы.

**Сиртуин 3**

 Его недостаток вызывает доброкачественное и злокачественное разрастание клеток. Сиртуин 3 играет центральную роль в предотвращении аномально агрессивного роста клеток рака.

 Сиртуин 3 оказывает положительное влияние на выживаемость онкогенных больных. Является супрессором доброкачественных и злокачественных опухолей. Значительная часть опубликованной литературы свидетельствует о сильной механистической связи между функцией митохондрий, старением и канцерогенезом. Сиртуин 3 ингибирует рак. Сиртуин 3 функционирует как митохондриальный супрессор опухолевого белка. Хотя некоторые данные приписывают активность Сиртуина 3 в обходе прекращения роста раковых клеток путем регуляции р53 в митохондриях, нарушенная и аномальная функция митохондрий может быть ранним событием, которое в конечном итоге приводит к раку. В образцах опухолей женщин с раком молочной железы экспрессия Сиртуина 3 была снижена по сравнению с нормальной тканью молочной железы.

**Магний**

 Магний – важный биофактор для женского здоровья. Биофакторы –железо, фолиевая кислота и магний являются особенно важными для женщин, поскольку они поддерживают многие функции в женском организме. Препарат ЛЕДИСЕНС помогает предотвратить их

56

дефицит и позволяет чувствовать женщине себя энергичной и

здоровой. Биологическая роль магния велика. Он является универсальным регулятором обменных процессов в организме и одним из ключевых элементов метаболизма. Магний часто выступает как естественный антагонист кальция, принимая участие в расслаблении мышечных волокон. Недостаток магния, соответственно, проявляется в мышечных спазмах, напряжении, судорогах – такие симптомы особенно нежелательны во время менструаций. В последнее время в развитии предменструального синдрома важное значение придается дефициту магния. Дефицит магния во время менструации усиливает менструальную боль, спазмы в животе и предменструальный синдром.

**Фолиевая кислота**

 Фолиевая кислота пользуется широким спросом среди женщин благодаря своим полезным и незаменимым свойствам. Не зря же ее второе название – «витамин красоты». Она не только помогает предотвратить преждевременное старение, но и организовать полноценную работу всех органов. Эндокринная, сердечно-сосудистая, и костно-мышечная система будут работать в нормальном режиме, если своевременно предотвращать ее дефицит. К тому же, фолиевая кислота замечательно справляется с задачей блокировки веса. Благодаря регулярному восстановлению запаса фолиевой кислоты женщина может надолго сохранить, а, главное, продлить свою молодость. Этот волшебный витамин регенерирует появление новых клеток и обеспечивает сохранение старых. Как результат, кожа надолго остается свежей и гладкой, волосы становятся густыми и блестящими, а ногти – крепкими. Регулярное пополнение запаса фолиевой кислоты повышает женское настроение. Особенно это помогает при ПМС и климаксе. Именно в этот период женское состояние отличается повышенной нервозностью и перевозбудимостью. Женщинам после 40 лет особенно важно регулярно принимать «витамин красоты», который помогает нормализовать работу желудка и кишечника и ускоряет обмен веществ. Благодаря фолиевой кислоте улучшается всасываемость полезных веществ. Очень ценная функция фолиевой кислоты заключается в предотвращении возникновения нежелательных симптомов, которые возникают в результате гормональных

57

перестроек при наступлении климакса. Фолиевая кислота помогает в профилактике рака органов женской репродуктивной системы и укрепляет здоровье мозга. Необходима для нормального функционирования кровеносной и иммунной систем.

 Фолиевая кислота критически важна для широкого спектра функций в организме:

- производство и поддержание здоровых новых клеток;

- процесс репликации ДНК;

- деление клеток;

- метаболизм нуклеиновых и аминокислот;

- созревание эритроцитов.

 С момента своего открытия фолиевая кислота считалась в первую очередь женским витамином. Она играет важную роль в созревании яйцеклеток, нормализации менструального цикла, развитии плода. Однако дальнейшие медицинские исследования показали, что у этого вещества есть множество полезных для всех свойств. Фолиевая кислота помогает в профилактике рака. В конце 80-х годов появились данные о том, что диета на основе продуктов с зелеными листьями, богатых фолатами может предотвращать рак. В те годы стало популярным понятие «фолиевая противораковая диета». Также с

помощью фолата можно замедлить процесс роста доброкачественной и злокачественной опухоли, если она уже появилась. Фолиевая кислотаукрепляет здоровье мозга. Низкий уровень фолата в крови связан с нарушениями функций мозга и повышенным риском развития деменции. У пожилых людей даже низкие уровни фолиевой кислоты в пределах нормы связаны с повышенным риском психических нарушений. Фолиевая кислота может улучшать работу мозга, помогает замедлять прогрессирование болезни Альцгеймера. Фолиевая кислота борется с депрессией. Снижает риск заболеваний сердца. При недостаточности фолатов отмечаются слабость, головная боль, обмороки, бледность кожи, красный язык, диарея. Фолат играет важную роль в метаболизме гомоцистеина. Избыток гомоцистеина повышает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ученых, фолиевая кислота может снизить общий риск развития болезней сердца на 40% и инсульта на 10%. Прием фолиевой кислоты связывают с улучшением кровотока и снижением высокого кровяного давления. Оба фактора позитивносказываются на здоровье сердечно-сосудистой системы.

58

**Изофлавоны сои (агликон) для женского здоровья**

 Изофлавоны сои предназначены для всех женщин, кто заботится о себе и хочет оставаться молодой, здоровой и женственной как можно дольше. Изофлавоны – это природные фитоэстрогены, их молекула очень похожа на молекулу женского гормона – эстрогена. После 45 лет количество эстрогенов в женском организме начинает снижаться. Многие женщины испытывают головные боли, приливы, проблемы со сном, постоянную усталость, снижение либидо, резкие перемены настроения, что заметно ухудшает качество жизни.

 Существует два типа изофлавонов сои: гликозидный и агликоновый, используемый в препарате ЛЕДИСЕНС. Гликозидный тип имеет большую молекулярную массу благодаря связыванию с сахаром, и для его поглощения требуется большая способность к усвоению. Агликоновый тип имеет небольшой молекулярный вес, поскольку сахарный фрагмент исключен. Поэтому он легко усваивается.

 Прием фитоэстрогенов способен значительно улучшить состояние кожи, замедлить процессы старения. Изофлавоны влияют на многие

метаболические процессы. На уровне кожи доказана способность

изофлавонов замедлить разрушения коллагеновых волокон и снижать уровень потери воды, возвращая его к показателям, характерным для нормальной кожи. Таким образом, они оказывают укрепляющее воздействие на кожу. Изофлавоны также обладают антиоксидантными свойствами. Изофлавоны снижают уровень холестерина, препятствуя развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Клинические испытания показали, что изофлавоны снижают и риск развития некоторых онкологических заболеваний.

 Соевые изофлавоны способствуют сохранению кальция в организме и снижают риск развития остеопороза, предупреждая истончение и ломкость костей.

 Изофлавоны очень хороши для поддержания женского здоровья, особенно для облегчения самочувствия в предменструальный период и в период менопаузы, и продления женской молодости:

- для сохранения женственности, активности и молодости;

- при климаксе (приливы и другие проявления);

- профилактика и лечение остеопороза;

- нарушения менструального цикла (аменорея, дисменорея и др.).

 Итак, агликоновые фитоэстрогены сои (генистеин, дайдзеин, эквол и др.) устраняют сухость и дряблость кожи, повышает ее упругость, замедляют старение, благотворно влияют на кожу и волосяные

59

фолликулы, предотвращают развитие сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороз и даже болезни Альцгеймера.

 Изофлавоны сои оказывают балансирующее действие на обмен эстрогенов. Самый существенный вклад в эстрогенное действие сои вносит эквол – продукт дальнейшего превращения дайдзеина. По структуре он больше всего напоминает эстрадиол. Изофлавоны сои препятствуют развитию раннего климакса.

 Улучшают репродуктивную функцию. Употребление агликоновых изофлавонов сои уменьшает частоту горячих приливов у женщин на 65%. Изофлавоны сои влияют на профиль липидов плазмы, снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также замедляют развитие остеопороза. Все изофлавоны являются антиоксидантами, то есть могут нейтрализовать свободные раликалы. Фитоэстрогены сои способны замедлять рост злокачественных опухолей и уменьшать вероятность ракового перерождения клеток.

 Фитоэстрогены сои действуют также как слабые антиандрогены, то есть уменьшают влияние мужских половых гормонов. Это делает их

полезными при гормонзависимом облысении.

 Фитоэстрогены ингибируют фермент, стимулирующий продукцию кожного сала.

 Фитоэстрогены сои оказывают общее благотворное действие на организм женщины.

**Бета-аланин**

 Эта аминокислота для женщин ценна тем, что она способна буквально за несколько минут купировать приступ прилива, характерного для менопаузального перехода, а при регулярном приеме – снизить частоту проявлений этого основного симптома климакса. Аминокислота бета-аланин противодействует резкому высвобождению гистамина, но не обладает антигистаминной активностью, так как не вызывает блокаду гистаминовых Н1-рецепторов.

 Бета-аланин оказывает прямое воздействие на расширение периферических кожных сосудов, которое лежит в основе вегетативных реакций при климаксе (приливы, ощущение тепла, головную боль). Эти вазомоторные реакции обусловлены активностью терморегуляторных центров в гипоталамусе вследствие нарушений баланса церебральных нейротрансмиттеров, возникающих при прекращении секреции гормонов яичниками. Бета-аланин

способствует насыщению периферических рецепторов нейротрансмиттерами.

 Препарат ЛЕДИСЕНС является комплексным препаратом для здоровья женщины с поливалентным механизмом действия.

Женское здоровье – это самое ценное, что есть у каждой представительницы прекрасной половины человечества. Сохранение психологического и физического здоровья является самым важным и жизненно необходимым приоритетом для любого современного человека.

**Для женщины здоровье – это возможность сохранить молодость на долгие годы!**