

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

И. В. Кузнецова

Медицинская корпорация «РАНА», Москва

РЕЗЮМЕ

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

I. V. Kuznetsova

Medical Corporation 'RHANA', Moscow, Russia

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Патофизиология заболеваний молочной железы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ресвератрол в терапии и профилактике заболеваний молочной железы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

Список литературы / References

1. Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 311 с.
2. Kaprin A. D., Rozhkova N. I. *Mammology: a national guide*. M.: GEOTAR-Media, 2016; 311 p.
3. Керчелаяева С. Б., Сметник А. А., Беспалов В. Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. РМЖ // *Мать и дитя*. 2016; (15):1018–1025. Kerchelaeva S. B., Smetnik A. A., Bepalov V. G. Mastopathy and prevention of breast cancer as an interdisciplinary problem. *BC // Mother and child*. 2016; (15):1018–1025.
4. Weaver M., Stuckey A. Benign Breast Disorders. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2022; 49(1): 57–72. doi: 10.1016/j.ogc.2021.11.003
5. Kataria K., Dhar A., Srivastava A., Kumar S., Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian. J. Surg.* 2014;76(3):217–222. doi: 10.1007/s12262-013-0813-8
6. Рожкова Н. И., Зирияходжаев А. Д., Бурдина И. И., Ермошченкова М. В., Запирова С. П., Мазо М. Л. и др. Доброкачественные заболевания молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 272.
7. Rozhkova N. I., Ziryakhodzhaev A. D., Burdina I. I., Ermoshchenkova M. V., Zapirova S. P., Mazo M. L. and other Benign diseases of the mammary gland. Moscow: GEOTAR-Media. 2018; 272.
8. Dyrstad S. W., Yan Y., Fowler A. M., Colditz G. A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2015;149(3):569–575. doi: 10.1007/s10549-014-3254-6
9. Houghton S. C., Hankinson S. E. *Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(5):822–844. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1193
10. Щепотин И. Б., Зотов А. С., Люботя Р. В., Анискусо Н. Ф., Люботя И. И. Основные механизмы влияния метаболического синдрома на риск возникновения и прогноз течения рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013; 1–2:45–51. Schepotin I. B., Zotov A. S., Lyubota R. V., Aniskuso N. F., Lyubota I. I. The main mechanisms of the influence of the metabolic syndrome on the risk of occurrence and prognosis of the course of breast cancer (literature review). *Tumors of the female reproductive system*. 2013; 1–2:45–51
11. Liu H., Shi S., Gao J., Guo J., Li M., Wang L. Analysis of risk factors associated with breast cancer in women: a systematic review and meta-analysis. *Transl. Cancer. Res.* 2022; 11(5):1344–1353. doi: 10.21037/tcr-22-193
12. Toktaş O., Elasan S., İliklerden Ü. H., Erten R., Karayil A. R., Özdemir A. et al. Relationship Between Proliferative Breast Lesions and Breast Cancer Risk Factors. *Eur. J. Breast. Health.* 2020;17(1):15–20. doi: 10.4274/ejbh.2020.5713
13. Salamati F., Niakan B., Keshkar A., Rafeei E., Zendeheel M. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta Analyses. *Iran. J. Med. Sci.* 2018;43(4):355–364.
14. Лабазанова П. Г., Буданова М. В., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Мазо М. Л., Микушин С. Ю. и др. Маммографическая плотность – маркер повышенного риска развития рака молочной железы // *Медицинский алфавит*. 2021; 19:41–48. Labazanova P. G., Budanova M. V., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L., Mikushin S. Yu. and others. Mammographic density is a marker of an increased risk of developing breast cancer. *Medical Alphabet*. 2021; 19:41–48.
15. Kontos D., Winham S. J., Oustimov A., Pantalone L., Hsieh M. K., Gastoulioti A. et al. Radiomic Phenotypes of Mammographic Parenchymal Complexity: Toward Augmenting Breast Density in Breast Cancer Risk Assessment. *Radiology*. 2019;290(1):41–49. doi: 10.1148/radiol.2018180179
16. Lisanfi M. P., Tsirogas A., Pavlides S., Reeves K. J., Peiris-Pagès M., Chadwick A. L. et al. JNK1 stress signaling is hyper-activated in high breast density and the tumor stroma: connecting fibrosis, inflammation, and stemness for cancer prevention. *Cell. Cycle*. 2014; 13(4):580–599. doi: 10.4161/cc.27379
17. Ziegler R. G. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids*. 2015;99(PtA):67–75. doi: 10.1016/j.steroids.2015.02.015
18. Katz V. L., Doffers D. Breast Diseases: Diagnosis and Treatment of Benign and Malignant Disease. In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, Eds., *Comprehensive Gynecology*, 6th Edition, Elsevier Mosby, Philadelphia: 2012
19. Ашрафян А. А., Бобаева Н. А., Антонова И. Б., Алешчинова О. И., Герфанова Е. В. Значение эстрогенных метаболитов в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы // *Медицинский оппонент*. 2019; 3(7): 34–39. A. A. Ashrafyan, N. A. Babaeva, I. B. Antonova, O. I. Alyoshikova, and E. V. Gerfanova, Russ. The value of estrogen metabolites in the carcinogenesis of tumors of the female reproductive system // *Medical opponent*. 2019; 3(7): 34–39.
20. Zheng R., Wang J., Wu Q., Wang Z., Ou Y., Ma L. et al. Expression of ALDH1 and TGFβ2 in benign and malignant breast tumors and their prognostic implications. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014;7(7):4173–4183.
21. Ilango S., Paital B., Jayachandran P., Padma P. R., Nirmaladevi R. Epigenetic alterations in cancer. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2020;25(6):1058–1109. doi: 10.2741/14847
22. Spitzwieser M., Holzweber E., Pfeiler G., Hacker S., Cichna-Markl M. Applicability of H1N1, MGMT and RASSF1A promoter methylation as biomarkers for detecting field cancerization in breast cancer. *Breast. Cancer. Res.* 2015; 17(1):125. doi: 10.1186/s13058-015-0637-5
23. Jin W., Li Q. Z., Liu Y., Zuo Y. C. Effect of the key histone modifications on the expression of genes related to breast cancer. *Genomics*. 2020; 112(1):853–858. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.05.026
24. Pandima Devi K., Rajavel T., Dagla M., Nabavi S. F., Bishayee A., Nabavi S. M. Targeting miRNAs by polyphenols: Novel therapeutic strategy for cancer. *Semin. Cancer. Biol.* 2017; 46:146–157. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.02.001
25. Munning C., Mokhtar N. M., Abdullah N., Muhammad R., Emran N. A., Ali S. A. et al. Exploring breast carcinogenesis through integrative genomics and epigenomics analyses. *Int. J. Oncol.* 2014;45(5):1959–1968. doi: 10.3892/ijo.2014.2625
26. Kleffel S., Schaffon T. Tumor dormancy and cancer stem cells: two sides of the same coin? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013;734:145–179. doi: 10.1007/978-1-4614-1445-2_8
27. Recasens A., Munoz L. Targeting Cancer Cell Dormancy. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2019;40(2):128–141. doi: 10.1016/j.tips.2018.12.004
28. Wong C. P., Hsu A., Buchanan A., Palomera-Sanchez Z., Beaver L. M., Houseman E. A. et al. Effects of sulforaphane and 3,3'-diindolylmethane on genome-wide promoter methylation in normal prostate epithelial cells and prostate cancer cells. *PLoS One*. 2014;9(11):e86787. doi: 10.1371/journal.pone.0086787
29. Tijhuis A. E., Johnson S. C., McClelland S. E. The emerging links between chromosomal instability (CIN), metastasis, inflammation and tumour immunity. *Mol. Cytogenet.* 2019; 12:17. doi: 10.1186/s13039-019-0429-1
30. Сотникова А. С., Голубятникова Е. В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез. Эффективная фармакотерапия. 2016; 4(31):12–21. Sotnikova L. S., Golubyatnikova E. V. To the question of the effectiveness of therapy for benign pathology of the mammary glands. *effective pharmacotherapy*. 2016; 4(31):12–21.
31. Thompson P. A., Khatami M., Bagloli C. J., Sun J., Harris S. A., Moon E. Y. et al. Environmental immune disruptors, inflammation and cancer risk. *Carcinogenesis*. 2015; 36(Suppl 1):S232–S253. doi: 10.1093/carcin/bgv038
32. Рожкова Н. И., Подзолкова Н. М., Овсянникова Т. В. О роли пролактина в генезе злокачественных опухолей // *Status Praesens*. 2016; 4(33):1–9. Rozhkova N. I., Podzolkova N. M., Ovsyanikova T. V. On the role of prolactin in the genesis of breast diseases // *Status Praesens*. 2016; 4(33):1–9.

31. Salzano S., Checconi, Hanschmann E.M., Lillig C.H., Bowler L.D., Chan P. et al. Linkage of inflammation and oxidative stress via release of glutathionylated peroxiredoxin-2, which acts as a danger signal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014;111(33):12157–12162. doi: 10.1073/pnas.1401712111
32. Покуш Л.В., Чугунова Н.А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных изменений молочных желез и возможности его коррекции // *Doctor.Ru* 2016;3(120):18–24. Pokul L.V., Chugunova N.A. Oxidative stress in the genesis of benign changes in the mammary glands and the possibility of its correction // *Doctor.Ru* 2016;3(120):18–24.
33. Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Своевременное лечение диффузных гиперплазий – профилактика рака молочной железы. *Онкогинекология*. 2016; 1: 4–11. Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P., Jacobs O.E. Timely treatment of diffuse hyperplasia – prevention of breast cancer. *Oncogynecology*. 2016; 1:4–11.
34. Беспалов В.Г., Травина М.А. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(4):58–70. Bepalov V.G., Travina M.L. Fibrocystic disease and the risk of breast cancer // *Tumors of the female reproductive system*. 2015;11(4):58–70.
35. Гинекологическая эндокринология / под ред. Серова В.Н., Прилепской В.Н., Овсянниковой Т.В. М.: МЕДпресс-информ. 2017; 337–382. *Gynecological endocrinology / ed. Serova V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.V. Moscow: MEDpress-inform*. 2017; 337–382.
36. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании растительного препарата мастодинон // *Акушерство и гинекология*. 2012;8:56–59. Suturina L.V., Popova L.N. Dynamics of clinical symptoms and correction of antioxidant deficiency in women with diffuse mastopathy using the herbal preparation mastodion // *Obstetrics and Gynecology*. 2012;8:56–59.
37. Romagnolo D.F., Daniels K.D., Grunwald J.T., Ramos S.A., Propper C.R., Selmin O.I. Epigenetics of breast cancer: Modifying role of environmental and bioactive food compounds. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2016;60(6):1310–1329. doi: 10.1002/mnfr.201501063
38. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Ким Е.А., Левкина Н.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;2:45–52. Vysockaya I.V., Letagin V.P., Kim E.A., Levkina N.V. Practical recommendations for drug correction of diffuse dishormonal dysplasia of the mammary glands // *Tumors of the female reproductive system*. 2014;2:45–52.
39. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Ким Е.А., Погодина Е.М., Кирсанов В.Ю., Левкина Н.В. Рак молочной железы: от патогенеза к профилактике // *Онкогинекология*. 2018;4(28):31–38. Vysockaya I.V., Letagin V.P., Kim E.A., Pogodina E.M., Kirsanov V. Yu., Levkina N.V. Breast cancer: from pathogenesis to prevention // *Oncogynecology*. 2018;4(28):31–38.
40. Хияева В.А. Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях // *Медицинский совет*. 2019;13:154–158. Khyayeva V.A. Experience in the use of indolecarbinol in mastopathy // *Medical Council*. 2019;13:154–158.
41. Wang T.Y., Pham Q., Kim Y.S. Elucidating the Role of CD84 and AHR in Modulation of LPS-Induced Cytokines Production by Cruciferous Vegetable-Derived Compounds Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(2):339. doi: 10.3390/ijms19020339
42. Williams D.E. Indoles Derived from Glucobrassicin: Cancer Chemoprevention by Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. *Front. Nutr.* 2021;8:734334. doi: 10.3389/fnut.2021.734334
43. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Овчинникова О.А., Аleshnikova O.I., Мошкובили Т.А., Кузнецов И.Н. Уровень баланса эстрогеновых метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(3):22–29. doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29. Ashrafyan L.A., Baboeva N.A., Antonova I.B., Ovchinnikova O.A., Aleshnikova O.I., Moshkobilii T.A., Kuznetsov I.N. The level of balance of estrogen metabolites in breast cancer and ways of its correction // *Tumors of the female reproductive system*. 2015;11(3):22–29. doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29.
44. Esteve M. Mechanisms Underlying Biological Effects of Cruciferous Glucosinolate-Derived Isothiocyanates/Indoles: A Focus on Metabolic Syndrome. *Front. Nutr.* 2020;7:111. doi: 10.3389/fnut.2020.00111
45. Fuentes F., Paredes-Gonzalez X., Kong A.N. Dietary Glucosinolates Sulforaphane, Phenethyl Isothiocyanate, Indole-3-Carbinol/3,3'-Diindolylmethane: Anti-Oxidative Stress/Inflammation, Nrf2, Epigenetics/Epigenomics and in vivo Cancer Chemopreventive Efficacy. *Curr. Pharmacol. Rep.* 2015;1(3):179–196. doi: 10.1007/s40495-015-0017-y
46. Caruso J.A., Campana R., Wei C., Su C.H., Hanks A.M., Bornmann W.G., Keyomarsi K. Indole-3-carbinol and its N-alkoxy derivatives preferentially target ERα-positive breast cancer cells. *Cell. Cycle*. 2014;13(16):2587–2599. doi: 10.4161/15384101.2015.942210
47. Maruthania V.L., Poomima J., Mirunalini S. Attenuation of Carcinogenesis and the Mechanism Underlying by the Influence of Indole-3-carbinol and Its Metabolite 3,3'-Diindolylmethane: A Therapeutic Marvel. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2014;2014832161. doi: 10.1155/2014/832161
48. Сметник А.А., Сметник В.П., Киселев В.И. Опыт применения индол-3-карбинола в лечении заболеваний молочной железы и профилактике рака молочной железы // *Акушерство и гинекология*. 2017;2:106–112. Smetnik A.A., Smetnik V.P., Kiselev V.I. Experience in the use of indole-3-carbinol in the treatment of breast diseases and the prevention of breast cancer // *Obstetrics and Gynecology*. 2017;2:106–112.
49. Semov A., Iourtchenko L., Liu L.F., Li S., Xu X. et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012;424(1) 45–51. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.06.062
50. Meng T., Xiao D., Muhammed A., Deng J., Chen L., He J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules*. 2021;26(1):229. doi: 10.3390/molecules26010229
51. Hasan M., Bae H. An Overview of Stress-Induced Resveratrol Synthesis in Grapes: Perspectives for Resveratrol-Enriched Grape Products. *Molecules*. 2017;22(2):294. doi: 10.3390/molecules22020294
52. Meng Q., Guo T., Li G., Sun S., He S., Cheng B. et al. Dietary resveratrol improves antioxidant status of sows and piglets and regulates antioxidant gene expression in placenta by Keap1-Nrf2 pathway and Sirt1. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2018;9:34. doi: 10.1186/s40104-018-0248-y
53. Nunes S., Danesi F., Del Rio D., Silva P. Resveratrol and inflammatory bowel disease: the evidence so far. *Nutr. Res. Rev.* 2018;31(1):85–97. doi: 10.1017/S095442241700021X
54. Ramirez-Garza S.L., Laveriano-Santos E.P., Marhuenda-Muñoz M., Storniole C.E., Terrera-Rimbou A., Vallverdú-Queralt A., Lamuela-Raventós R.M. Health Effects of Resveratrol: Results from Human Intervention Trials. *Nutrients*. 2018;10(12):1892. doi: 10.3390/nu10121892
55. Kukreja A., Wadhwa N., Tiwari A. Therapeutic role of resveratrol and piceatannol in disease progression. *Blood Disord. Transfus.* 2014;5:9. doi: 10.4172/2155-9864.1000240
56. Maleki Dana P., Sadoughi F., Mansournia M.A., Mirzaei H., Asemi Z., Yousefi B. Targeting Wnt signaling pathway by polyphenols: implication for aging and age-related diseases. *Biogerontology*. 2021;22(5):479–494. doi: 10.1007/s10522-021-09934-x
57. Novakovic R., Rajkovic J., Gostimirovic M., Gokjovic-Bukarica L., Radunovic N. Resveratrol and Reproductive Health. *Life (Basel)*. 2022; 12(2): 294. doi: 10.3390/1ife12020294
58. Zhu W., Qin W., Zhang K., Rottinghaus G.E., Chen Y.C., Kliethermes B., Sauter E.R. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr. Cancer*. 2012;64(3):393–400. doi: 10.1080/101635581.2012.654926
59. Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F., Nobile V., Ferrara N., Corbi G. Influence of equal and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2017;96:77–83. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.016
60. Wong R.H., Evans H.M., Howe P.R.C. Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women. *Menopause*. 2017;24(8):916–922. doi: 10.1097/GME.0000000000000861
61. Takeda M., Takehana S., Sekiguchi K., Kubota Y., Shimazu Y. Modulatory Mechanism of Nociceptive Neuronal Activity by Dietary Constituent Resveratrol. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(10):1702. doi: 10.3390/ijms17101702
62. Pan W., Yu H., Huang S., Zhu P. Resveratrol Protects against TNF-α-Induced Injury in Human Umbilical Endothelial Cells through Promoting Sirtuin-1-Induced Repression of NF-κB and p38 MAPK. *PLoS One*. 2016;11(1): e0147034. doi: 10.1371/journal.pone.0147034
63. de Sá Coutinho D., Pacheco M.T., Frozza R.L., Bernardi A. Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol: Mechanistic Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(6):1812. doi: 10.3390/ijms19061812
64. Fuggetta M.P., Brardignon V., Cottarelli A., Macchi B., Frezza C., Cordiali-Fei P. et al. Down-regulation of proinflammatory cytokines in HTLV-1-infected T cells by Resveratrol. *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* 2016;35(11):118. doi: 10.1186/s13046-016-0398-8
65. Ren Z., Wang L., Cui J., Huoc Z., Xue J., Cui H. et al. Resveratrol inhibits NF-κB signaling through suppression of p65 and IκappaB kinase activities. *Pharmazie*. 2013;68(8):689–694. PMID: 24020126
66. Magrone T., Magrone M., Russo M.A., Jirillo E. Recent Advances on the Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Red Grape Polyphenols: In Vitro and In Vivo Studies. *Antioxidants (Basel)*. 2019;9(1):35. doi: 10.3390/antiox9010035
67. Turner R.S., Thomas R.G., Craft S., van Dyck C.H., Mintzer J., Reynolds B.A. et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*. 2015; 85(16): 1383–1391. doi: 10.1212/WNL.0000000000002035.
68. Moussa C., Hebron M., Huang X., Ahn J., Rissman R.A., Aisen P.S., Turner R.S. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation*. 2017;14(1):1. doi: 10.1186/s12974-016-0779-0
69. He S., Chen L., He Y., Chen F., Ma Y., Xiao D., He J. Resveratrol alleviates heat stress-induced impairment of intestinal morphology, barrier integrity and inflammation in yellow-feather broilers. *Anim. Prod. Sci.* 2020;60:1547. doi: 10.1071/AN19218
70. Bräunlich M., Slimestad R., Wangensteen H., Brede C., Møllerud K.E., Barseff H. Extracts, anthocyanins and procyanidins from *Aronia melanocarpa* as radical scavengers and enzyme inhibitors. *Nutrients*. 2013;5(3):663–678. doi: 10.3390/nu5030663
71. Xia N., Daiber A., Förstermann U., Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174(12):1633–1646. doi: 10.1111/bjph.13492
72. Yiu E.M., Tai G., Peverill R.E., Lee K.J., Craft K.D., Mori T.A. et al. An open-label trial in Friedreich ataxia suggests clinical benefit with high-dose resveratrol, without effect on frataxin levels. *J. Neurol.* 2015;262(5):1344–53. doi: 10.1007/s00415-015-7719-2
73. Chhabra G., Singh C.K., Amiri D., Akula N., Ahmad N. Recent Advancements on Immunomodulatory Mechanisms of Resveratrol in Tumor Microenvironment. *Molecules*. 2021;26(5):1343. doi: 10.3390/molecules26051343
74. Talib W.H., Alsayed A.R., Farhan F., Al Kury L.T. Resveratrol and Tumor Microenvironment: Mechanistic Basis and Therapeutic Targets. *Molecules*. 2020;25(18):4282. doi: 10.3390/molecules25184282
75. Hogg S.J., Chitcholtan K., Hassan W., Sykes P.H., Garrill A. Resveratrol, Acetyl-Resveratrol, and Polydatin Exhibit Antiproliferative Activity against 3D Cell Aggregates of the SKOV-3 and OVCAR-8 Ovarian Cancer Cell Lines. *Obstet. Gynecol. Int.* 2015;2015:279591. doi: 10.1155/2015/279591
76. Liu Y., Tong L., Luo Y., Li X., Chen G., Wang Y. Resveratrol inhibits the proliferation and induces the apoptosis in ovarian cancer cells via inhibiting glycolysis and targeting AMPK/mTOR signaling pathway. *J. Cell. Biochem.* 2018;119(7):6162–6172. doi: 10.1002/jcb.26822
77. Li W., Ma J., Ma Q., Li B., Han L., Liu J. et al. Resveratrol inhibits the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via suppression of the PI-3K/Akt/NF-κB pathway. *Curr. Med. Chem.* 2013;20(33):4185–4194. doi: 10.2174/09298673113209902051
78. Nguyen M., Ospico C. Targeting Breast Cancer Stem Cells Using Naturally Occurring Phytoestrogens. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(12):6813. doi: 10.3390/ijms23126813
79. Wu H., Chen L., Zhu F., Han X., Sun L., Chen K. The Cytotoxicity Effect of Resveratrol: Cell Cycle Arrest and Induced Apoptosis of Breast Cancer AT1 Cells. *Toxins (Basel)*. 2019;11(12):731. doi: 10.3390/toxins11120731
80. Castillo-Pichardo L., Cubano L.A., Dharmawardhane S. Dietary grape polyphenol resveratrol increases mammary tumor growth and metastasis in immunocompromised mice. *BMC Complement. Altern. Med.* 2013;13:6. doi: 10.1186/1472-6882-13-6
81. Zhu W., Qin W., Zhang K., Rottinghaus G.E., Chen Y.C., Kliethermes B., Sauter E.R. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr. Cancer*. 2012;64(3):393–400. doi: 10.1080/101635581.2012.654926
82. Alamolhodaie N.S., Tsatsakis A.M., Ramezani M., Hayes A.W., Karimi G. Resveratrol as MDR reversion molecule in breast cancer: An overview. *Food. Chem. Toxicol.* 2017;103:223–232. doi: 10.1016/j.fct.2017.03.024

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

Сведения об авторе

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

Медицинская корпорация «РАНА», Москва

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

About author

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

Medical Corporation 'RHANA', Moscow, Russia

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