DOI: https://doi.org/10.63769/2070-9781-2026-27-1-00-00

Долгосрочная профилактика новообразований у женщин: возможности и перспективы

А.Н. Комарова[1], А.В. Ледина[2]

[1]Кафедра онкологии и лучевой терапии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Россия;
[2]Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Во всем мире у женщин регистрируется высокая распространенность доброкачественных заболеваний, которые в ряде случаев могут привести к развитию злокачественных новообразований. Хорошо известна роль эстрогенов в возникновении неопластических процессов. Долгосрочная патогенетически ориентированная профилактика может способствовать регрессу заболеваний и снижению риска малигнизации.
Цель – сравнить эффективность и безопасность применения комплексного средства, содержащего ресвератрол и индол-3-карбинол (биологически активной добавки «Имастон»), в режиме одно- и двукратного применения.
Методы. В статье представлены краткие данные о молекулярных механизмах и патогенезе эстроген-ассоциированных заболеваний, а также промежуточные результаты открытого многоцентрового клинического исследования «ПРИМА-024».
Результаты. Терапия демонстрирует выраженный стартовый клинический ответ в обеих группах пациенток с доброкачественной дисплазией молочной железы.
Заключение. Растительные компоненты (ресвератрол и индол-3-карбинол) показывают высокую эффективность и безопасность как в лечении, так и в долгосрочной профилактике доброкачественных новообразований у женщин.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия молочной железы; цервикальная интраэпителиальная неоплазия; гиперпластические процессы; метаболиты эстрогенов; ресвератрол; индол-3-карбинол; полифенол; биологически активные компоненты растений.

Как цитировать: Комарова А.Н., Ледина А.В. Долгосрочная профилактика новообразований у женщин: возможности и перспективы // Андрология и генитальная хирургия 2026;27(1):00–00. DOI: https://doi.org/10.63769/2070-9781-2026-27-1-00-00

Long-term prevention of neoplasms in women: opportunities and prospects

Anna N. Komarova[1], Antonina V. Ledina[2]

[1]Department of Oncology and Radiation Therapy, Altai State Medical University, Barnaul, Russia;
[2]Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies, Lapino, Moscow Region, Russia

Abstract

BACKGROUND: Worldwide, a high prevalence of benign diseases in women is registered, which in some cases can lead to the development of malignant neoplasms. The role of estrogens in the onset of neoplastic processes is well known. Long-term pathogenetically oriented prevention can contribute to disease regression and a reduced risk of malignant transformation.
AIM: To compare the efficacy and safety of a complex product containing resveratrol and indole-3-carbinol (dietary supplement Imaston) administered in a once- and twice-daily regimen.
METHODS: The article presents brief data on the molecular mechanisms and pathogenesis of estrogen-associated diseases, as well as the interim results of the open-label, multicenter clinical study PRIMA-024.

RESULTS: The therapy demonstrates a pronounced initial clinical response in both groups of patients with benign mammary dysplasia.
CONCLUSION: Plant-derived components (resveratrol and indole-3-carbinol) show high efficacy and safety in both the treatment and long-term prevention of benign neoplasms in women.

Keywords: benign mammary dysplasia; cervical intraepithelial neoplasia; hyperplastic processes; estrogen metabolites; resveratrol; indole-3-carbinol; polyphenol; biologically active plant components.

To cite this article: Komarova A.N., Ledina V.A. Long-term prevention of neoplasms in women: options and prospects. Andrology and Genital Surgery 2026;27(1):00–00. DOI: https://doi.org/10.63769/2070-9781-2026-27-1-00-00

Обоснование

Во всем мире регистрируется высокая распространенность доброкачественных заболеваний, которые в ряде случаев могут привести к развитию злокачественных новообразований. Современное понимание молекулярных механизмов возникновения гиперпластических процессов и канцерогенеза позволяет разрабатывать не только лекарственные препараты, методики, но и пути долгосрочной профилактики этих заболеваний.

Доброкачественные заболевания молочной железы (МЖ) – широко распространенная категория заболеваний, связанных с различной степенью высокого риска развития рака МЖ (РМЖ) [1]. Патогенез этой патологии в основном связан с гормональным дисбалансом, в основном с гиперэстрогенией, которая стимулирует пролиферацию стромы МЖ и протоков, приводя к их обструкции и формированию кист. К причинам гиперэстрогении у современных женщин относят малое число родов, отсроченное материнство, производственные, бытовые вредности. Значимые факторы – метаболические нарушения, ожирение, которые способствуют стимуляции вялотекущего воспаления и окислительного стресса, сопровождающихся увеличением уровней провоспалительных цитокинов и факторов роста, повышению конверсии андрогенов в эстрогены, изменению уровня адипоцитокиновых белков, что создает эколого-репродуктивный диссонанс [2, 3], неблагоприятно воздействующий на репродуктивную функцию и повышающий риск развития гиперпролиферативных заболеваний.

Значимую роль в формировании гиперэстрогении играет даже незначительное повышение концентрации пролактина в крови, например, в результате стресса. Пролактин сенсибилизирует ткани к эстрогенам, способствует повышению количества как собственных, так и эстрогеновых рецепторов, активизирует пролиферативные процессы, нарушая апоптоз и стимулируя неоангиогенез. Нарушение ритма секреции гонадотропинов, относительный избыток эстрогенов и недостаток прогестерона активируют провоспалительные факторы роста. К тому же стероидные ксенобиотики, присутствующие в пище и воде, конкурируют с рецепторами гормонов, усугубляя дисбаланс, а возможные генетические факторы, ановуляция, сопутствующие заболевания и нарушения функции печени усугубляют патологические изменения и повышают риск развития пролиферативных процессов, доброкачественных и злокачественных заболеваний [4, 5].

Доброкачественные заболевания МЖ расцениваются как маркер гормонального и тканевого неблагополучия МЖ, а также как значимый фактор онкологической предрасположенности, что подтверждено многочисленными исследованиями, оценившими взаимосвязь этих заболеваний и риска развития РМЖ. В исследованиях особое внимание уделяется оценке связи этого риска с различными подтипами доброкачественных заболеваний МЖ [6].

Так, L.C. Hartmann и соавт. провели наблюдение за 9087 пациентками в течение 15 лет [7]. Данные морфологических исследований выявили поражения без признаков пролиферации у 67 % женщин, пролиферативные без атипии – у 30 %, атипическую гиперплазию – у 3–4 % [1]. Зарегистрировано 707 случаев РМЖ, при этом относительный риск (ОР) развития этой патологии для всей когорты составил 1,56 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,45–1,68), и он сохранялся по меньшей мере в течение 25 лет. Относительный риск РМЖ у женщин с пролиферацией и атипическими изменениями был в 4,24 раза выше (95 % ДИ 3,26–5,41) по сравнению с пациентками с пролиферативными изменениями без атипии (ОР 1,88; 95 % ДИ 1,66–2,12) и с непролиферативными изменениями (ОР 1,27; 95 % ДИ 1,15–1,41) [7].

S.W. Dyrstad и соавт. проанализировали данные 3409 статей и 32 исследований и выявили, что суммарный ОР развития РМЖ при непролиферативных заболеваниях составил 1,17 (95 % ДИ 0,94–1,47). При пролиферативных поражениях без атипии отмечено почти двукратное повышение риска возникновения РМЖ в будущем (ОР 1,76; 95 % ДИ 1,58–1,95). При морфологически подтвержденной атипичной

гиперплазии суммарный ОР озлокачествления был почти в 4 раза выше (ОР 3,93; 95 % ДИ 3,24–4,76) [1].

Похожие результаты представили A.C. Degnim и соавт. [8], оценившие риск развития РМЖ у 1174 женщин. В исследованиях отмечено значительное увеличение частоты возникновения данной патологии рака, при этом при атипической протоковой гиперплазии ОР для 1, 2, 3 и более очагов составил 2,65; 5,19 и 8,94 соответственно (p <0,001); при атипичной дольковой гиперплазии – 2,58; 3,49 и 4,97 соответственно (p = 0,001). Результаты многочисленных исследований подтверждают, что гистологический тип доброкачественного образования в МЖ, наличие пролиферативного процесса, и еще в большей степени атипии, являются одними из ведущих факторов риска развития РМЖ. Значимым фактором высокого риска возникновения доброкачественного перерождения ткани МЖ и канцерогенеза являются сопутствующие пролиферативные нарушения, например гиперплазия эндометрия, при которой доброкачественная дисплазия МЖ выявляется у 92 % женщин [5]

Гормональные изменения и изменения уровней факторов роста, влияющих на стромальные и эпителиальные клетки, развитие, созревание и дифференцировку тканей МЖ, происходят на протяжении всей жизни женщины [9]. Физиологическое функционирование МЖ зависит от адекватного соотношения концентраций эстрадиола и прогестерона. В случае чрезмерного воздействия эстрогенов при отсутствии или недостатке противодействующих эффектов прогестерона возникают гиперпластические процессы, повышается возможность малигнизации [10]. Помимо РМЖ эстрогены способны индуцировать гиперплазию и рак эндометрия и яичников у женщин, предстательной железы у мужчин и другие типы рака [11–13]. Это обусловлено особенностью метаболизма эстрогенов, который в норме сбалансирован, а равновесие гомеостаза поддерживается определенными активирующими и деактивирующими путями.

Известно, что метаболизм эстрогенов происходит преимущественно в печени вследствие окисления эстрона, и этот процесс может осуществляться по различным путям. Присоединение гидроксильной группы (-OH) к молекуле эстрогенов в 16-м положении кольца D приводит к образованию биологически слабого эстрогена – эстриола – и его изомеров, эпиэстриолов. Метаболиты 16α-гидроксиэстрогены (16α-OHE1) не являются агрессивными канцерогенами и не вызывают напрямую повреждение ДНК, но связываются с эстрогеновыми рецепторами прочно и надолго, побуждая клетки к быстрому делению, что повышает риск случайных ошибок и поломок ДНК.

Гидроксилирование с присоединением OH-группы к атому углерода во 2-м или 4-м положениях фенольного кольца А приводит к образованию катехолэстрогенов. Образование 2-гидроксиэстрогенов (2-OHE1/E2) – благоприятный путь, поскольку эти метаболиты обладают слабой эстрогенной активностью и практически не образуют ковалентных связей с ДНК и, соответственно, опасных в отношении стимуляции пролиферативных процессов, связей. Метаболизм эстрогенов по 4-OH-пути неблагоприятен, поскольку 4-гидроксиэстрогены (4-OHE1/E2) легко окисляются до катехолэстроген-3,4-хинонов – основных канцерогенных метаболитов эстрогенов [14]. Они связываются с ДНК, образуя нестабильные соединения (аддукты), которые через ряд механизмов могут вызывать мутации, закрепляя повреждение в последующих поколениях клеток [15]. Эти мутации способны инициировать гормонозависимые пролиферативные изменения в тканях, вплоть до развития РМЖ, рака матки и других распространенных типов рака [16, 17]. Некоторые катехолпроизводные эстрогены обладают иммунодепрессивной активностью, что также облегчает развертывание механизмов канцерогенеза [18].

Таким образом, дисбаланс метаболизма эндогенных эстрогенов играет ключевую роль в этиологии гиперпластических процессов и рака вследствие превращения гормонов из регуляторов клеточного роста в генотоксичные канцерогены [18].

Чрезвычайно важным фактором, создающим дополнительное риски, является то, что в процессе метаболизма хинонов запускается цикл окислительно-восстановительных реакций, когда постоянно генерируются активные формы кислорода (АФК), вызывающие дополнительное повреждение ДНК и белков клетки [19]. В силу влияния канцерогенных метаболитов на ткани МЖ могут развиваться доброкачественные и злокачественные новообразования.

Канцерогенез в эпителии шейки матки, за редким исключением, связан с инфицированием и персистенцией вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска, приводящей к многоэтапным генетическим изменениям – от цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) I до инвазивного рака. С онкогенным влиянием ВПЧ связывают нарушение регуляции прохождения контрольных точек клеточного цикла G1/S и G2/M [20], обусловленное сверхэкспрессией E6 и E7 этого вируса, что приводит к угнетению продукции клеточных белков семейств p53 и pRb, повреждению ядерного белка митотического аппарата (NuMA1) и сбою запуска митохондриального пути апоптоза [21]. Возникающая геномная нестабильность вызывает нарушения в процессах дифференцировки и адгезии клеток, стимулирует ангиогенез и перестройку стромальных компонентов [20, 22].

Доказано, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы главным об-

разом в эстроген-чувствительных зонах, и там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечается высокий уровень синтеза метаболита 16α-OH, сравнимый с таковым в раковых клетках МЖ. В норме эпителиальные клетки шейки матки не способны обеспечивать превращение эстрадиола в канцерогенные метаболиты, в частности в 16α-гидроксистерон, а вот активная репродукция ВПЧ может индуцировать образование агрессивных метаболитов в пораженных клетках. В.И. Киселев и соавт. выявили, что инфицированные кератиноциты человека способны проявлять пролиферативную активность *in vitro* без свойственных для опухолевого фенотипа микроскопических характеристик. Добавление в культуральную среду экзогенного 16α-OH превращает клетки в типично раковые [23], что подтверждает канцерогенные эффекты этих метаболитов эстрогенов на эпителий шейки матки. Кроме того, онкопротеины Е6 и Е7 ВПЧ играют главную роль в генерации АФК как при раке шейки матки (РШМ), так и при патологических состояниях МЖ, нарушая митохондриальный метаболизм и антиоксидантную защиту инфицированных клеток [23].

В физиологических условиях АФК являются результатом клеточного метаболизма в митохондриях, фагоцитах, играя роль регуляторов клеточного метаболизма во всем организме. Образование АФК в дыхательной цепи митохондрий, а также в реакциях с участием циклооксигеназ, NADPH-оксидаз, ксантиноксидаз и липоксигеназ обеспечивает работу важнейших внутриклеточных процессов, включая пролиферацию и дифференциацию [24]. В большом количестве АФК образуются вследствие влияния негативных факторов внешней среды, таких как ионизирующее излучение, токсины, поскольку АФК канцерогенны по своей природе, и при окислительном стрессе супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы могут вызывать повреждения ДНК, липидов и белков, способствуя гиперпролиферации, мутагенезу и прогрессии опухолей. В патогенезе развития доброкачественных заболеваний МЖ (фиброаденомы, аденоз, мастопатия), шейки матки (полипы, неоплазии) и других органов АФК усиливают хроническое воспаление и гиперплазию, повышая риск злокачественной трансформации.

Неконтролируемое накопление АФК в клетках сдерживается присутствием водо- и жирорастворимых антиоксидантов (глутатиона, витаминов А, С и Е, флавоноидов, полифенолов), а также работой ферментативных систем детоксикации АФК, включая супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу и ферменты аскорбат-глутатионового цикла, обеспечивая многоуровневую защиту клеток от окислительного стресса. Инициирующий этап развития пролиферативных процессов, гиперпролиферативных заболеваний и рака, вызываемый метаболитами эстрогенов, может быть заблокирован витаминами, рядом других биологически активных продуктов и антиоксидантами [16, 25].

Противоопухолевые и противовоспалительные свойства зеленого чая (*Camellia sinensis*) хорошо известны. Катехины являются наиболее эффективными антиоксидантами среди содержащихся в нем физиологически активных соединений, они обладают способностью эффективно нейтрализовать АФК. Производное катехина зеленого чая эпигаллокатехин галлат (EGCG) имеет наибольший противовоспалительный и противораковый потенциал, в связи с чем катехины рассматриваются в качестве основных молекул при синтезе новых противораковых препаратов, а также для дальнейшего изучения их роли в качестве фармакологически активных природных адъювантов к стандартным химиотерапевтическим средствам [26].

Доказанной противоопухолевой эффективностью обладает индол-3-карбинол – фитохимическое вещество, извлекаемое из крестоцветных растений, известное своей способностью предотвращать развитие рака путем остановки клеточного цикла в фазе G1, индукции апоптоза, что было продемонстрировано на различных линиях опухолевых клеток (предстательной железы, меланомы, РМЖ, цервикального эпителия) [27]. Индол-3-карбинол защищает клетку от окислительного стресса, возникающего в результате образования АФК [28, 29]. В клинических исследованиях, посвященных изучению терапевтического потенциала индол-3-карбинола, использовалась его суточная доза от 200 до 400 мг, что является рекомендуемой дозировкой; для человека с массой тела 70 кг эффективные суточные дозы составляют от 2,9 до 5,7 мг/кг [29]. Ранее существовавшие ограничения применения индол-3-карбинола, связанные с трудностями в поддержании их эффективности во время хранения или после перорального приема этих препаратов, преодолеваются благодаря использованию современных производственных технологий.

Многообещающим фитонутриентом с антиоксидантным, противовоспалительным и антиканцерогенным потенциалами представляется ресвератрол (3,5,4-тригидрокситранс-стилбен) – полифенольное соединение, синтезируемое растениями в ответ на стрессоры, включая ультрафиолетовое излучение, экстремальные температуры, механические повреждения и воздействие различных микроорганизмов. Обнаруженный в 1940 г. в корнях растения *Veratrum album* полифенол давно привлекает внимание как активный компонент, обладающий также эстрогеноподобным, кардиопротективным и другими эффектами [30, 31]. Результаты российских и зарубежных исследований продемонстрировали его антипролиферативное действие при различных видах рака, включая РМЖ, РШМ, рак кожи, легкого, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта, а так-

же при ряде заболеваний, включая диабет, нейродегенеративные заболевания, ишемическую болезнь сердца, заболевания легких и артрит. Ресвератрол рассматривается как средство с противоположным действием: с одной стороны, он способствует выживанию клеток и предотвращает апоптоз при возрастных заболеваниях, а с другой – способствует апоптозу и предотвращает пролиферацию клеток при раке [32]. Он может подавлять пролиферацию и жизнеспособность опухолевых клеток посредством индукции апоптоза, регуляции аутофагии (как индукции, так и ингибирования), ингибирования гликолиза и подавления стволовых клеток рака. Противораковые механизмы ресвератрола включают его роль в ингибировании циклооксигеназы и модификации ферментов, участвующих в прогнозировании опухолевого роста (рибонуклеаза, РНК- и ДНК-полимеразы, рибонуклеотидредуктаза и ДНК-лигаза). Это биологически активное соединение индуцирует апоптоз, изменяя экспрессию p53, транскрипционного ядерного фактора κB (NF-κB) и Bcl-2 [33]. Кроме того, ресвератрол может действовать как фитоэстроген, оказывая либо агонистическое, либо антагонистическое действие в зависимости от линии опухолевых клеток, а также как про- и/или антиоксидант [34, 35].

В клетках РШМ ресвератрол стимулирует апоптоз поврежденных клеток, снижает экспрессию вирусных белков E6 и E7 и повышает экспрессию белка – супрессора опухоли p53, оказывает супрессивное влияние на миграцию и инвазию клеток РШМ различными путями, например посредством влияния на NF-κB. Ресвератрол оказывает целый спектр противовоспалительных эффектов, включая подавление экспрессии провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL) -1α, -1β, -6, -17 и медиаторов воспаления [36]. Современные фармацевтические технологии – создание систем доставки активных компонентов – позволили преодолеть низкую растворимость ресвератрола в воде, значительно повысив его всасываемость через слизистые желудочно-кишечного тракта, что обеспечило высокую биодоступность этого соединения.

Совместное действие ресвератрола и индол-3-карбинола проявляется широким спектром положительных терапевтических эффектов, способных значительно снизить вероятность развития и прогрессирования доброкачественных заболеваний различной локализации.

Конечно, эффективное применение биологически активных компонентов и средств не отменяет необходимость регулярного скрининга. В качестве профилактики и раннего выявления патологии МЖ обязательны маммография с 40 до 75 лет, ультразвуковое исследование (УЗИ) для женщин моложе 40 лет с наличием факторов риска и по показаниям. Первичная и вторичная профилактика РШМ предполагает широкую просветительскую деятельность и вакцинацию против ВПЧ, скрининг этой патологии у женщин с 21 года в соответствии с клиническими рекомендациями и действующими нормативными документами.

Профилактика доброкачественных и злокачественных заболеваний также включает коррекцию модифицируемых факторов риска (гормональный дисбаланс, дефицит микронутриентов, курение), поддержание нормальной массы тела, физическую активность, применение индивидуализированных подходов к гормональной терапии и контрацепции.

Эффективная долгосрочная профилактика дисплазии МЖ и CIN возможна при интеграции усилий врачей разных специальностей и активном вовлечении пациенток в процесс сохранения здоровья.

Применение биологически активных субстанций является дополнительной профилактической стратегией, особенно для пациенток с идентифицированными факторами риска (мастопатия, персистенция ВПЧ, эндометриоз, отягощенный анамнез и др.). Целесообразно применять ресвератрол и индол-3-карбинол. На сегодняшний день эти фитохимические вещества являются доступными и хорошо переносимыми соединениями с минимальным количеством побочных эффектов, а их способность к многоцелевому воздействию делает их эффективным изученным вариантом долгосрочной профилактики развития новообразований у женщин.

Довольно часто в клинической практике доброкачественная дисплазия МЖ сочетается с эндометриозом. Это обусловлено тем, что они имеют схожие факторы риска и этиопатогенетические характеристики, негормональная поддержка при которых отражает перспективу и особую клиническую ценность комбинации индол-3-карбинола и ресвератрола в снижении оксидативного стресса и воспаления, что может быть ассоциировано и с улучшением фертильности [37].

Для пациенток с выраженным болевым синдромом, наличием сопутствующих гинекологических заболеваний, ассоциированных с последствиями гиперэстрогении (эндометриоз, миома и т. д.), наличием в анамнезе операций по поводу кист яичников, очагов эндометриоза, хирургических вмешательств на МЖ (включая биопсию, пункцию, удаление кист, фиброаденомы) клинический интерес представляет применение «Имастона» по 1 капсуле 2 раза в день на протяжении 3–6 мес, что согласуется с профильными российскими клиническими рекомендациями, регламентирующими назначение производных индолкарбинола в дозе 200 мг 2 раза в день на протяжении 6 мес для пациенток с циклической масталгией, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии МЖ [38].

При этом на сегодняшний день имеется сравнительно небольшое количество клинических исследований эффективности и безопасности применения

комбинации ресвератрола и индол-3-карбинола, что ограничивает наши представления об их фармакодинамике, метаболизме и вероятных нежелательных явлениях. В связи с этим целесообразны дальнейшее изучение результатов использования такой терапии в условиях реальной клинической практики. Актуальным является ступенчатый анализ данных открытого параллельного многоцентрового исследования «ПРИМА-024», направленного на сравнение эффективности и безопасности применения биологически активной добавки (БАД) «Имастон» в режиме одно- и двукратного применения. Это исследование выполняется в соответствии с актуальными руководящими принципами Международного совета по гармонизации (International Council on Harmonisation), надлежащей клинической практики, Хельсинкской декларацией (Шотландия, 2000 г., с уточнением в 2002 г.), национальными и местными этическими и правовыми требованиями Российской Федерации.

В рамках исследования «ПРИМА-024» проводятся обследование и лечение 130 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 53 лет) с сохраненной менструальной функцией.

Задачи исследования:

1) изучить динамику купирования болевого синдрома по субъективным жалобам и данным инструментальных методов исследования;
2) провести сравнение результатов эффективности между группами с различными режимами дозирования;
3) определить частоту развития и тяжесть нежелательных явлений в группах различных режимов дозирования;
4) сравнить результаты оценки безопасности между группами различных режимов дозирования [39].

Методы

Пациентки рандомизированы в соотношении 1:1 со стратификацией по 1 признаку. Стратификация проведена по наличию в анамнезе хотя бы одной операции на органах малого таза или МЖ. В группе 1 БАД «Имастон» применялся по 1 капсуле 2 раза в день, в группе 2 – по 1 капсуле 1 раз в день. Длительность терапии – до 6 мес.

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Исходный расчет объема выборки проводили с учетом ожидаемой клинически значимой разницы между группами. Для обеспечения статистической мощности исследования запланировано включение не менее 58 пациенток в каждую группу. Фактический набор 130 больных позволил дополнительно увеличить статистическую мощность выборки.

Методы статистического анализа данных – накопление, корректировку и систематизацию исходной информации – осуществляли в электронных таблицах. Статистический анализ данных проводили в программной среде R (версия 4.5.2). Для проверки гипотезы о нормальности распределения количественных признаков применяли критерий Шапиро–Уилка. В связи с отклонением большинства показателей от нормального распределения количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Q_1; Q_3]. Категориальные переменные представлены абсолютными числами и процентами (*n*, %). Сравнение непрерывных величин между 2 независимыми группами проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки категориальных переменных применяли χ^2-критерий, а при ожидаемой частоте <5 хотя бы в одной ячейке – точный тест Фишера. Анализ

Таблица 1. *Исходная характеристика пациентов (сбалансированность групп)*

Table 1. *Baseline characteristics of the patients (group balance)*

Показатель Parameter	**Группа 1 (назначение препарата «Имастон» 2 раза в день)** Group 1 (prescription of Imaston medication 2 times a day)	**Группа 2 (назначение препарата «Имастон» 1 раз в день)** Group 2 (prescription of Imaston medication 1 time a day)	***p***
Демографические показатели и анамнез Demographic characteristics and anamnesis			
Возраст, лет, среднее ± стандартное отклонение Age, years, mean ± standard deviation, mean ± standard deviation	38,5 ± 15,9	41,7 ± 6,6	0,1630
Сопутствующие гинекологические заболевания, *n* (%) Concomitant gynecological disorders, *n* (%)	21 (35,0)	22 (35,5)	1,0000
Категория риска 2 по шкале Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS), *n* (%) Risk category 2 per the Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS), *n* (%)	59 (98,3)	62 (100)	0,4918

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель **Parameter**	**Группа 1 (назначение препарата «Имастон» 2 раза в день)** **Group 1 (prescription of Imaston medication 2 times a day)**	**Группа 2 (назначение препарата «Имастон» 1 раз в день)** **Group 2 (prescription of Imaston medication 1 time a day)**	***p***
Клинические данные **Clinical data**			
Интенсивность боли по цифровой рейтинговой шкале по оценке врача, баллы, среднее ± стандартное отклонение Pain intensity per digital rating scale according to the doctor's evaluation, points, mean ± standard deviation	4,2 ± 1,2	4,3 ± 1,3	0,5486
Интенсивность боли по цифровой рейтинговой шкале по данным дневника, баллы, среднее ± стандартное отклонение Pain intensity per digital rating scale according to the dairy, points, mean ± standard deviation	2,2 ± 1,4	2,1 ± 1,7	0,7231
Наличие отека молочных желез, *n* (%) Breast edema, *n* (%)	60 (100)	62 (100)	1,0000
Данные ультразвукового исследования **Ultrasound examination data**			
Максимальный диаметр кист, мм, среднее ± стандартное отклонение Maximal cyst diameter, mm, mean ± standard deviation	13,1 ± 6,2	14,5 ± 4,7	0,1942
Диаметр млечных протоков справа, мм, среднее ± стандартное отклонение Diameter of lactiferous ducts on the right, mm, mean ± standard deviation	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,7	0,7685
Диаметр млечных протоков слева, мм, среднее ± стандартное отклонение Diameter of lactiferous ducts on the left, mm, mean ± standard deviation	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,7	0,9512
Толщина паренхимы справа, мм, среднее ± стандартное отклонение Parenchyma thickness on the right, mm, mean ± standard deviation	16,1 ± 3,1	15,9 ± 2,8	0,6566
Толщина паренхимы слева, мм, среднее ± стандартное отклонение Parenchyma thickness on the left, mm, mean ± standard deviation	16,2 ± 3,2	15,9 ± 2,8	0,6156
Максимальный диаметр очагов, мм, среднее ± стандартное отклонение Maximal lesion diameter, mm, mean ± standard deviation	26,9 ± 6,7	21,0 ± 9,0	0,2029
Максимальный диаметр фиброаденом, мм, среднее ± стандартное отклонение Maximal fibroadenoma diameter, mm, mean ± standard deviation	12,0 ± 3,4	11,0 ± 1,3	0,3936

первичной конечной точки эффективности выполняли на популяции полного анализа (full analysis set, (FAS). Полный анализ данных – принцип в биостатистике, предполагающий включение всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу лечения. Для компенсации пропущенных значений (not available – нет данных) применяли методы импутации BOCF (baseline observation carried forward – перенос исходного значения для пациенток, выбывших из-за нежелательных явлений) и LOCF (last observation carried forward – перенос последнего наблюдения для прочих причин).

С целью проверки устойчивости результатов дополнительно проведен анализ чувствительности на выборке пациенток, строго следовавших протоколу (Per Protocol (PP) – по протоколу). Для учета фактора стратификации (наличие/отсутствие оперативных вмешательств) в качестве дополнительного метода оценки применяли критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля (Cochran–Mantel–Haenszel, CMH). Различия считали статистически значимыми при уровне p <0,05.

Результаты

Группы статистически сопоставимы по всем демографическим характеристикам, исходной выраженности болевого синдрома и морфологическим показателям по данным УЗИ. Отсутствие статистически значимых различий (p >0,05) подтверждает эффективность рандомизации.

К 3-му месяцу терапии более 50 % пациенток (55 % в группе 1 и 62,9 % в группе 2) достигли главной цели исследования – клинически значимого снижения интенсивности боли на ≥2 балла. Однако на данном промежуточном этапе статистически значимых различий между режимами дозирования (1 или 2 капсулы в день) не выявлено (p = 0,4619).

Результаты применения препарата «Имастон» представлены в табл. 2 и на рис. 1.

Таблица 2. *Первичная эффективность препарата «Имастон» (оценка врача), n (%)*

Table 2. *Primary efficacy of Imaston medication (doctor's evaluation), n (%)*

Показатель Parameter	**Группа 1 (назначение препарата 2 раза в день)** Group 1 (medication prescribed 2 times a day)	**Группа 2 (назначение препарата 1 раз в день)** Group 2 (medication prescribed 1 time a day)	***p***
Снижение интенсивности боли на ≥2 балла через 1 мес от начала терапии Decrease in pain intensity by ≥2 points 1 month after the start of therapy	17 (28,3)	24 (38,7)	0,2539
Снижение интенсивности боли на ≥2 балла через 3 мес от начала терапии – первичная оценка Decrease in pain intensity by ≥2 points 3 months after the start of therapy – primary endpoint	33 (55,0)	39 (62,9)	0,4619
Полное купирование боли через 1 мес от начала терапии Complete pain relief 1 month after the start of therapy	2 (3,3)	1 (1,6)	0,6157
Полное купирование боли через 3 мес от начала терапии Complete pain relief 3 months after the start of therapy	0	1 (1,6)	1,0000
Купирование всех симптомов мастопатии через 1 мес от начала терапии Relief of all mastopathy symptoms 1 month after the start of therapy	1	1 (1,6)	1,0000
Купирование всех симптомов мастопатии через 3 мес от начала терапии Relief of all mastopathy symptoms 3 months after the start of therapy	0	1 (1,6)	1,0000
Улучшение ультразвуковой картины по шкале Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) (переход из категории BI-RADS 2 в категорию BI-RADS 1 и ниже) Improved ultrasound picture per the Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) (transition from BI-RADS category 2 to BI-RADS category 1 or lower)	0	0	–

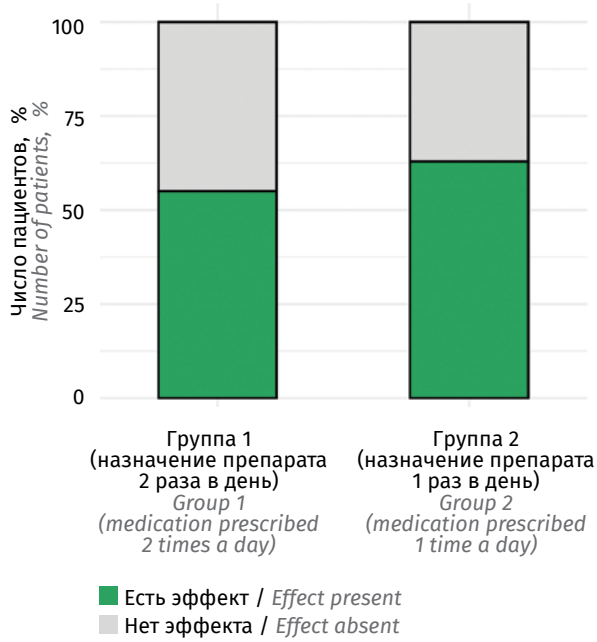


Рис. 1. *Результаты терапии препаратом «Имастон» (full analysis set, FAS)*
Fig. 1. *Results of therapy with Imaston medication (full analysis set, FAS)*

Результаты первичной конечной точки на сроке 3 мес демонстрируют выраженный стартовый ответ на терапию в обеих группах. Поскольку данный срез является промежуточным, а протокол предусматривает пролонгацию лечения до 6 мес при сохранении симптомов, ожидается, что терапевтическое преимущество интенсифицированного режима (группа 1 – прием препарата по 2 капсулы в день) в полной мере реализуется и будет статистически подтверждено по итогам полного курса лечения.

Результаты анализа чувствительности пациенток к терапии в популяции Per Protocol полностью соответствуют данным основного анализа (FAS), что доказывает надежность сделанных выводов.

Субъективная оценка интенсивности боли пациентками подтверждает объективные данные врача (рис. 2, табл. 3). Наблюдается планомерное снижение боли к 3-му месяцу терапии.

Качественный анализ категориального сдвига отчетливо показывает переход пациенток из категорий «Умеренная боль» и «Сильная боль» в категории «Слабая боль» и «Нет боли» (табл. 4).

Изменение размеров и количества кистозных образований, а также диаметра млечных протоков указывает на то, что терапия начинает оказывать патогенетическое воздействие на структуру тканей МЖ в первые 3 мес ее применения (табл. 5). Отмечено уменьшение диаметра протоков на 56,7 % в группе 1 и на 58,5 % в группе 2.

Серьезных нежелательных явлений при лечении препаратом «Имастон» зарегистрировано не было (табл. 6). Обе схемы приема (1 и 2 раза в день) показали отличную переносимость. При этом профиль безопасности в группе 1 выглядит более благоприятным. Стоит отметить, что данные промежуточного анализа безопасности демонстрируют парадоксальный для интенсифицирован-

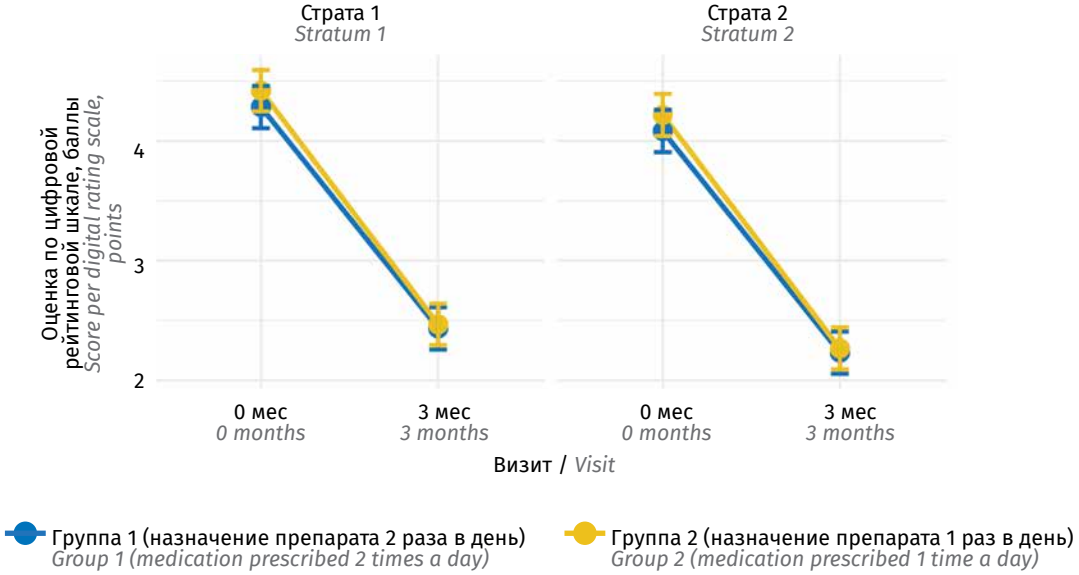


Рис. 2. *Динамика болевого синдрома (оценка врача, средние значения)*
Fig. 2. *Dynamics of pain syndrome (doctor's evaluation, mean value)*

Таблица 3. *Оценка боли по данным ежедневных дневников пациенток*

Table 3. *Pain evaluation per the patients' daily diaries*

Показатель Parameter	**Группа 1 (*n* = 64)** Group 1 (*n* = 64)	**Группа 2 (*n* = 65)** Group 2 (*n* = 65)	***p***
Исходно (среднее значение за 3 дня), среднее ± стандартное отклонение Baseline (mean value for 3 days), mean ± standard deviation	2,2 ± 1,4	2,1 ± 1,7	0,7231
Через 1 мес (среднее значение за 7 дней), среднее ± стандартное отклонение After 1 month (mean value for 7 days), mean ± standard deviation	1,6 ± 1,1	1,6 ± 1,1	0,8334
Через 3 мес (среднее значение за 7 дней), среднее ± стандартное отклонение After 3 months (mean value for 7 days), mean ± standard deviation	1,7 ± 1,1	1,5 ± 0,9	0,3718

Таблица 4. *Распределение пациенток в зависимости от интенсивности боли по 4-уровневой шкале через 3 мес от начала лечения*

Table 4. *Patient distribution per pain intensity according to 4-level scale 3 months after the start of treatment*

Подгруппа Subgroup	**Нет боли (0 баллов)** No pain (0 points)	**Слабая боль (1–3 балла)** Weak pain (1–3 points)	**Умеренная боль (4–7) баллов** Moderate pain (4–7 points)	***p***
Все пациентки All patients				
Группа 1 Group 1	0	52	8	0,4018
Группа 2 Group 2	1	49	12	
Страта 1 Stratum 1				
Группа 1 Group 1	0	26	4	0,7201
Группа 2 Group 2	1	25	6	
Страта 2 Stratum 2				
Группа 1 Group 1	0	26	4	0,7306
Группа 2 Group 2	0	24	6	

Таблица 5. *Динамика ультразвуковой картины*

Table 5. *Dynamics of ultrasound data*

Показатель Parameter	**Группа 1 до лечения** Group 1 prior to treatment	**Группа 2 до лечения** Group 2 prior to treatment	**Группа 1 через 3 мес от начала лечения** Group 1 3 months after the start of treatment	**Группа 2 через 3 мес от начала лечения** Group 2 3 months after the start of treatment	**Группа 1 – % снижения** Group 1 – % reduction	**Группа 2 – % снижения** Group 2 – % reduction	***p***
Количество кистозных образований, *n* Number of cystic lesions, *n*	7,3	7,3	6,7	6,7	–7,8	–8,1	0,6910
Максимальный диаметр кист, мм Maximal cyst diameter, mm	13,1	14,5	11,0	11,9	–15,8	–18,8	0,2156
Количество очаговых образований, *n* Number of lesions, *n*	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	–
Максксимальный диаметр очагов, мм Maximal lesion diameter, mm	26,9	21,0	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	–
Количество фиброзных образований, *n* Number of fibrous lesions, *n*	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	–
Максимальный диаметр образований, мм Maximal diameter of fibrous lesions, mm	12,0	11,0	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	–
Толщина паренхимы справа, мм Parenchyma thickness on the right, mm	16,1	15,9	15,7	15,4	–3,2	–4,7	0,4027
Толщина паренхимы слева, мм Parenchyma thickness on the left, mm	16,2	15,9	15,7	15,4	–3,7	–5,1 %	0,4675
Диаметр протоков справа, мм Duct diameter on the right, mm	2,1	2,2	1,9	1,9	–10,8	–12,6	0,3497
Диаметр протоков слева, мм Duct diameter on the left, mm	2,2	2,2	1,9	1,9	–56,7	–58,5	0,6049

Примечание. *Зеленым цветом выделены значения с наибольшей положительной динамикой. Цветовой градиент (теплокарта) в колонках динамики отражает величину терапевтического эффекта. Более насыщенный цвет соответствует большему проценту редукции показателей ультразвуковой диагностики по отношению к исходным значениям. Уровень значимости p для межгруппового сравнения рассчитан с помощью U-критерия Манна–Уитни. Н/д – нет данных; % снижения – процент снижения показателя по сравнению с исходным уровнем.*

Note. *The values with the greatest positive dynamics are highlighted in green. The color gradient (heatmap) in the speakers reflects the magnitude of the therapeutic effect. A richer color corresponds to a greater percentage reduction in ultrasound diagnostic parameters relative to the initial values. The significance level of p for the intergroup comparison was calculated using the Mann–Whitney U-test. N/a – no data available; % decrease is the percentage decrease in the indicator compared to the baseline level.*

Таблица 6. *Результаты анализа безопасности препарата «Имастон», n (%)*

Table 6. *Results of safety analysis of Imaston medication, n (%)*

Группа Group	Жалобы в дневнике пациентки (нежелательные явления) Complaints in the patient's diary (adverse events)	Досрочное выбытие из исследования из-за нежелательных явлений Premature withdrawal from the study due to adverse events
1	17 (28,3)	0
2	30 (48,4)	1 (1,6)

ного режима результат. Применение препарата «Имастон» в удвоенной дозе (группа 1 – по 2 капсулы в день) характеризуется более редким возникновением субъективных жалоб (28,3 % против 48,4 % в группе 2) и полным отсутствием случаев досрочного выбытия из исследования из-за развития нежелательных явлений (0 % против 1,6 %). Это свидетельствует об отличной переносимости препарата даже при увеличении суточной нагрузки.

К концу 1-го периода терапии 100 % пациенток отказались от симптоматической терапии. Случаев приема анальгетиков не зарегистрировано.

Результаты и обсуждение

Таким образом, результаты промежуточного анализа данных за 3 мес терапии в рамках исследования «ПРИМА-024» позволяют сделать вывод о сопоставимой эффективности и высокой безопасности БАД «Имастон» при купировании симптомов циклической масталгии в обеих дозировках на начальном этапе лечения.

На раннем этапе (первые 3 мес) базовая доза препарата (1 капсула в день, содержащая 200 мг индол-3-карбинола и 60 мг ресвератрола) оказывается довольно мощной, чтобы купировать острый болевой синдром (мастодинию). Именно поэтому кривые снижения боли по цифровой рейтинговой шкале в обеих группах идут параллельно и не наблюдается статистических различий. Таким образом, для первичного обезболивания дозы 1 раз в день достаточно.

Доброкачественная дисплазия МЖ и фиброзно-кистозная мастопатия сопровождаются структурными изменениями (кисты, разрастание паренхимы). Механизм действия индол-3-карбинола и ресвератрола (регуляция гормонального баланса, стимуляция апоптоза, антипролиферативное действие) предполагает их длительное накопление. За 3 мес структурные изменения только начинают регрессировать. С учетом накопительного эффекта компонентов продукта ожидается, что к концу 6-го месяца лечения (для пациенток, продолживших терапию во 2-м периоде) преимущество в клинической динамике (в редукции кист и плотности паренхимы) будет в группе 1 (2 раза в день), как и предполагалось изначально.

Полученные данные свидетельствуют о том, что 3-месячный курс препарата «Имастон» в любой дозировке эффективен для быстрого купирования мастодинии. Однако структурная перестройка МЖ требует времени. Мы предполагаем, что у пациенток с выраженным фиброзно-кистозным компонентом, которым потребовалось продление терапии до 6 мес, режим приема этой БАД 2 раза в день продемонстрирует истинное клиническое преимущество, что будет оценено по завершении 2-го этапа исследования.

С назначением препарата «Имастон» в течение первых 3 мес наблюдается выраженный регресс мастодинии независимо от кратности приема (1 или 2 раза в день). Для определения оптимальной дозы с целью полной эрадикации структурных изменений (кист) у пациенток с затяжным течением фиброзно-кистозной мастопатии требуется анализ данных через 6 мес терапии, который проводится в настоящий момент.

Стратификация в данном исследовании проводилась по наличию или отсутствию в анамнезе хирургических вмешательств на МЖ (рис. 3). Страта 2 – это пациентки, которым не проводились операции. Можно предположить, что у таких женщин болевой синдром носит преимущественно дисгормональный/функциональный характер в отличие от больных страты 1, где к нему может добавляться структурный (постоперационный) компонент. Функциональная циклическая масталгия в ряде случаев требует более длительного накопления препарата для стойкого ответа на рецепторном уровне, поэтому через 3 мес от начала терапии в этой подгруппе у многих пациенток еще нет положительной динамики.

Особого внимания заслуживает анализ безопасности и приверженности лечению. В подгруппе женщин без отягощенного хирургического анамнеза (страта 2), принимавших препарат 2 раза в день, наблюдалось парадоксальное сочетание незначительно сниженного ответа на терапию и идеального профиля безопасности (отсутствие нежелательных явлений). По нашему мне-

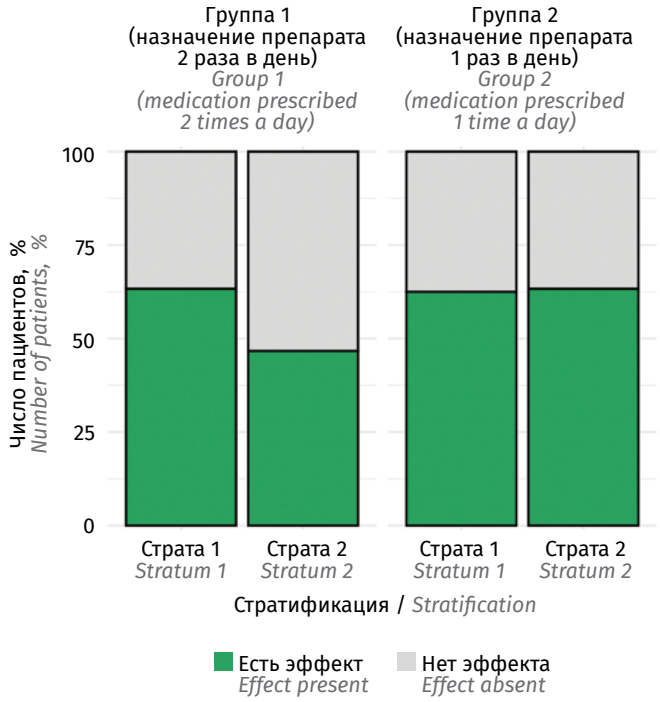


Рис. 3. *Результаты терапии препаратом «Имастон» по стратам (full analysis set, FAS)*
Fig. 3. *Results of therapy with Imaston medication per strata full analysis set, FAS)*

нию, это может быть связано с более низким комплаенсом при двукратном режиме приема в реальной клинической практике. Пропуск второй суточной дозы препятствует накоплению должной концентрации активных веществ для купирования функциональной масталгии, но при этом сводит к минимуму риск диспепсических расстройств.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, представленные данные отражают лишь промежуточный срез терапии (3 мес из запланированных 6 мес), что не позволяет в полной мере оценить структурное (ультразвуковое) воздействие интенсифицированного режима дозирования. Во-вторых, открытый дизайн исследования не исключает вероятности плацебо-эффекта при субъективной оценке боли, однако этот риск нивелируется полным отказом пациенток от симптоматической анальгетической терапии. В-третьих, применение консервативных статистических методов импутации (BOCF/LOCF) в популяции FAS строго приравнивало отсутствие данных к неудачности терапии, что могло искусственно занизить показатели успешности лечения, особенно в группе 1.

Заключение

Полученные нами данные подтверждают высокую эффективность базовой дозировки БАД «Имастон» (1 капсула в день, содержащая 200 мг индол-3-карбинола и 60 мг ресвератрола) для быстрого купирования острого болевого синдрома. Динамика снижения боли по цифровой рейтинговой шкале в обеих группах была аналогична. Показательно, что субъективная оценка боли по ежедневным дневникам пациенток полностью согласовывалась с объективной оценкой врачей, что подчеркивает надежность полученных результатов.

Важным дополнительным результатом стало 100 % снижение потребности участниц исследования в дополнительных анальгетиках к концу 3-го месяца терапии, что очень значимо для улучшения качества жизни пациенток с циклической масталгией. Отсутствие значимых изменений структурных показателей (размеров кист, категорий BI-RADS) на сроке 3 мес является клинически ожидаемым. Патогенетическое влияние индол-3-карбинола на пролиферативные процессы в тканях МЖ носит накопительный характер и, по данным ранее опубликованных исследований, требует от 6 до 12 месяцев непрерывной терапии.

Текущий анализ отражает лишь экватор протокола исследования. Базовая доза БАД «Имастон» (1 капсула в день) обеспечивает хороший и быстрый ответ на старте, тогда как потенциал интенсифицированного режима (2 капсулы в день) еще не успел оказать клинический эффект в полной мере.

Таким образом, препарат «Имастон» демонстрирует сопоставимую эффективность на начальном эта-

пе лечения в обеих дозировках (см. табл. 2). Для подтверждения исходной гипотезы о лучших результатах терапии в группе 1 (назначение препарата 2 раза в день) и оценки влияния на объективные ультразвуковые маркеры необходимо дождаться результатов полного 6-месячного курса терапии.

Дополнительная информация / Additional information

Источник финансирования. Исследование и подготовка публикации проведены при финансовой поддержке АО «АКВИОН». Спонсор не оказывал влияния на статистический анализ данных и интерпретацию результатов.
Funding source. The research and publication were supported by JSC AKVION. The sponsor had no influence on the statistical analysis of the data or the interpretation of the results.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Disclosure of interests. The authors declare that she has no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). А.Н. Комарова – разработка концепции исследования, сбор клинических данных, написание текста статьи, утверждение финальной версии статьи; А.В. Ледина – анализ данных литературы, написание теоретической части статьи, редактирование.
Authors' contribution. All authors confirm that they meet the international ICMJE criteria for authorship (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, and have read and approved the final version before publication). A.N. Komarova – development of the study concept, collection of clinical data, article writing, approval of the final version of the article; A.V. Ledina – analysis of literature data, writing of the theoretical part of the article, editing.

Список литературы / References

1. 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 ResTreat 2015;149(3):569–75. DOI: 10.1007/s10549-014-3254-6
2. Серов В.Н. Гормонально-метаболические изменения при пролиферативных процессах и предраке женских половых органов. Доктор.Ру 2018;2(146):11–4.
Serov V.N. Hormonal and metabolic changes in proliferative processes and precancerous female genital organs. Doktor.RU = Doctor.Ru 2018;2(146):11–4. (In Russ.).
3. Осадчук А.М., Лоранская И.Д., Осадчук М.А. Ожирение и рак. Две стороны одной проблемы. Профилактическая медицина 2021;24(8):95–100. DOI: 10.17116/profmed20212408195
Osadchuk A.M., Loranskaya I.D., Osadchuk M.A. Obesity and cancer. Two sides of the same problem. Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine 2021;24(8):95–100. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20212408195
4. Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Кропмаер К.П. и др. Современные патогенетические аспекты доброкачественных дисплазий молочных желез. Мать и дитя в Кузбассе 2018;1(72):93–6.
Beznoshchenko G.B., Kravchenko E.N., Kropmaier K.P. et al. Modern pathogenetic aspects of benign breast dysplasia. Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Child in Kuzbass 2018;1(72):93–6. (In Russ.).
5. Адамян Л.В., Протасова А.Э., Степанян А.А., Алясова А.В. Доброкачественные заболевания молочной железы в фокусе пролиферативной патологии репродуктивной системы. Проблемы репродукции 2024;30(3):33–42. DOI: 10.17116/repro20243003133
Adamyan L.V., Protasova A.E., Stepanyan A.A., Alyasova A.V. Benign breast diseases in the focus of proliferative pathology of the reproductive system. Problemy Reproduktsii = Reproduction Problems 2024;30(3):33–42. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20243003133
6. Louro J., Román M., Posso M. et al. Differences in breast cancer risk after benign breast disease by type of screening diagnosis. Breast 2020;54:343–8. DOI: 10.1016/j.breast.2020.09.005
7. Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2005;353(3):229–37. DOI: 10.1056/NEJMoa044383
8. Degnim A.C., Dupont W.D., Radisky D.C. et al. Extent of atypical hyperplasia stratifies breast cancer risk in 2 independent cohorts of women. Cancer 2016;122(19):2971–8. DOI: 10.1002/cncr.30153
9. Malherbe K., Khan M., Fatima S. Fibrocystic breast disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
10. Корень Т.А., Минайло Т.И., Шепетько М.Н. Доброкачественные заболевания молочных желез: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2014. 36 с.
Koren T.A., Minailo T.I., Shepetko M.N. Benign breast diseases: educational and methodical manual. Minsk: BSMU, 2014. 36 p. (In Russ.).
11. Cavalieri E., Rogan E. The 3,4-quinones of estrone and estradiol are the initiators of cancer whereas resveratrol and N-acetylcysteine are the preventers. Int J Mol Sci 2021;22(15):8238. DOI: 10.3390/ijms22158238
12. Yu K., Huang Z.Y., Xu X.L. et al. Estrogen receptor function: impact on the human endometrium. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:827724. DOI: 10.3389/fendo.2022.827724
13. Ramírez-de-Arellano A., Pereira-Suárez A.L., Rico-Fuentes C. et al. Distribution and effects of estrogen receptors in prostate cancer: associated molecular mechanisms. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;12:811578. DOI: 10.3389/fendo.2021.811578
14. Cavalieri E.L., Rogan E.G. Unbalanced metabolism of endogenous estrogens in the etiology and prevention of human cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2011;125(3–5):169–80. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2011.03.008
15. Чагай Н.Б., Мкртумян А.М. Метаболизм эстрогенов, прижизненные нарушения процессов метилирования и рак молочной железы. Проблемы эндокринологии 2019;65(3):161–73.

Chagay N.B., Mkrtumyan A.M. Estrogen metabolism, lifetime methylation disorders, and breast cancer. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 2019;65(3):161–73. DOI: 10.14341/probl10070
16. Russo J., Russo I.H. Genotoxicity of steroidal estrogens. Trends Endocrinol Metab 2004l;15(5):211–4. DOI: 10.1016/j.tem.2004.05.007
17. Samavat H., Kurzer M.S. Estrogen metabolism and breast cancer. Cancer Lett 2015;356(2 Pt A):231–43. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.04.018
18. Arslan A.A., Shore R.E., Afanasyeva Y., Koenig K.L. Circulating estrogen metabolites and risk for breast cancer in premenopausal women. Can Epid Biom Prev 2009;18(8):2273–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0312
19. Cavalieri E., Rogan E. The molecular etiology and prevention of estrogen-initiated cancers: Ockham's Razor: pluralitas non est ponenda sine necessitate. Plurality should not be posited without necessity. Mol Aspects Med 2014;36:1–55. DOI: 10.1016/j.mam.2013.08.002
20. Ершов В.А. Механизм развития неоплазии при поражении эпителия шейки матки вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска. Инфекция и иммунитет 2014;4(2):167–72. Yershov V.A. The mechanism of neoplasia development in case of damage to the epithelium of the cervix by the human papillomavirus of high carcinogenic risk. Infektsiya i immunitet = Infection and Immunity 2014;4(2):167–72.
21. Ohata H., Miyazaki M., Otomo R. et al. NuMA is required for the selective induction of p53 target genes. Mol Cell Biol 2013;33(12):2447–57. DOI: 10.1128/MCB.01221-12
22. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Терешков П.П. Особенности взаимосвязей некоторых молекулярных параметров клеток цервикального эпителия с биологическими характеристиками опухолевых клеток в процессе цервикального канцерогенеза. Acta Biomedica Scientifica 2018;3(3):143–8. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.3.22
Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Sholokhov L.F., Tereshkov P.P. Features of the interrelationships of some molecular parameters of cervical epithelial cells with the biological characteristics of tumor cells in the process of cervical carcinogenesis. Acta Biomedica Scientifica 2018;3(3):143–8. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.3.22
23. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. Гинекология 2004;6(4):174–80.
Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Budarina S.O. et al. The etiological role of human papillomavirus in the development of cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms, possibilities of therapy and prevention. Ginekologiya = Gynecology 2004;6(4):174–80. (In Russ.).
24. Вострикова С.М., Гринев А.Б., Гогвадзе В.Г. Активные формы кислорода и антиоксиданты в канцерогенезе и терапии опухолей. Биохимия 2020;85(10):1474–88.
Vostrikova S.M., Grinev A.B., Gogvadze V.G. Reactive oxygen species and antioxidants in carcinogenesis and therapy of tumors. Biokhimiya = Biochemistry 2020;85(10):1474–88. (In Russ.).
25. Jîtcă G., Ősz B.E., Tero-Vescan A. et al. Positive aspects of oxidative stress at different levels of the human body: a review. Antioxidants (Basel) 2022;11(3):572. DOI: 10.3390/antiox11030572
26. Farhan M. Green tea catechins: nature's way of preventing and treating cancer. Int J Mol Sci 2022;23(18):10713. DOI: 10.3390/ijms231810713
27. Kim Y.S., Milner J.A. Targets for indole-3-carbinol in cancer prevention. J Nutr Biochem 2005;16:65–73. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2004.10.007
28. Rizeq B., Gupta I., Ilesanmi J. et al. The power of phytochemicals combination in cancer chemoprevention. J Cancer 2020;11(15):4521–33. DOI: 10.7150/jca.34374
29. Reyes-Hernández O.D., Figueroa-González G., Quintas-Granados L.I. et al. 3,3'-diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways. Cancer Cell Int 2023;23(1):180. DOI: 10.1186/s12935-023-03031-4
30. Карева Е.Н., Сметник А.А. Эстрогеноподобные и антиоксидантные свойства ресвератрола с позиций клинического фармаколога и клинициста. Акушерство и гинекология 2021;12. DOI: 10.18565/aig.2021.12.37-48
Kareva E.N., Smetnik A.A. Estrogen-like and antioxidant properties of resveratrol from the perspective of a clinical pharmacologist and clinician. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2021;12. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.12.37-48
31. Кузнецова И.В. Растительные средства как способ лечения доброкачественной патологии и профилактики злокачественных новообразований молочной железы. Медицинский алфавит 2022;24:31–7. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-24-31-37
32. Bishayee A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials. Cancer Prev Res 2009;2:409–18. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0160
33. Poschner S., Maier-Salamon A., Thalhammer T., Jäger W. Resveratrol and other dietary polyphenols are inhibitors of estrogen metabolism in human breast cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol 2019;190:11–8. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.001
34. Sinha D., Sarkar N., Biswas J., Bishayee A. Resveratrol for breast cancer prevention and therapy: preclinical evidence and molecular mechanisms. Semin Cancer Biol 2016;40–41:209–32. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.11.001
35. Behroozaghdam M., Dehghani M., Zabolian A. et al. Resveratrol in breast cancer treatment: from cellular effects to molecular mechanisms of action. Cell Mol Life Sci 2022;79(11):539. DOI: 10.1007/s00018-022-04551-4
36. Гусаков К.И., Назарова Н.М., Абакарова П.Р. и др. Применение ресвератрола и индол-3-карбинола в качестве антипролиферативного метода профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Медицинский совет 2022;16(16):151–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-16-151-159
Gusakov K.I., Nazarova N.M., Abakarova P.R., Tararykova A.A., Ivanov I.A. Antiproliferative effects of resveratrol and indole-3-carbinol in HPV-associated diseases prevention. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2022;16:151–9. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-16-151-159
37. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. 3-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2026. 384 с.
Breast medicine and gynecological diseases. 3rd edn., revised and add. Ed. by V.E. Radzinsky. Moscow: StatusPraesens, 2026. 384 p. (In Russ.).
38. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024.
Benign breast dysplasia. Clinical recommendations of Ministry of Health of Russia. 2024.
39. Комарова А.Н. Изучение оптимального режима применения биологически активной добавки «Имастон» при диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез. Промежуточные результаты клинического исследования «ПРИМА-024». Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(4):31–5. DOI: 10.17650/1994-4098-2025-21-4-00-00
Komarova A.N. Study of the optimal regimen for the use of the dietary supplement "Imaston" in diffuse benign mammary dysplasia. Interim results of the clinical trial PRIMA-024. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(4):31–5. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-4-31-35

Об авторах / Authors' info

*Комарова Анна Николаевна, канд. мед. наук;
*Anna N. Komarova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-4622-1506; e-mail: a.n.komarova@bk.ru

Ледина Антонина Виталиевна, д-р мед. наук;
Antonina V. Ledina, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-6354-0475; e-mail: antoninaledina@yandex.ru

Рукопись получена: 14.03.2026. **Рукопись одобрена:** 31.03.2026. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.
Submitted: 14.03.2026. **Accepted:** 31.03.2026. **Published online:** 00.00.0000.

*Автор, ответственный за переписку
*Corresponding author