

## ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИТОФЛАВANOИДОВ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

© 2019 г. Н. С. Нарзуллаева<sup>1</sup>, Д. А. Мусаходжаева<sup>2\*</sup>, М. М. Абдурахманов<sup>1</sup>, Г. А. Ихтиярова<sup>1</sup>

\*E-mail: [dilym@mail.ru](mailto:dilym@mail.ru)

<sup>1</sup>Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан;

<sup>2</sup>Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Поступила: 11.02.2019. Принята: 26.02.2019

Проведено исследование по изучению эффективности применения растительного препарата Биофлазид у 28 женщин с простой формой миомы матки. При этом изучены уровни про- (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и ФНО $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови. Была выявлена положительная динамика как клинических показателей, так и уровней изученных цитокинов.

**Ключевые слова:** миома матки, цитокины, лечение, Биофлазид

DOI: 10.31857/S102872210006922-9

**Адрес:** 100060 Ташкент, ул. Я. Гулямова, д. 74, Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, лаборатория иммунология репродукции. Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна. Тел./факс: +(99871) 2330855, +998931801510 (моб.).

**E-mail:** [dilym@mail.ru](mailto:dilym@mail.ru)

**Авторы:**

**Нарзуллаева Н. С.**, асс. каф. акушерства и гинекологии Бухарского государственного института имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан;

**Абдурахманов М. М.**, д.м.н., профессор Бухарского государственного института имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан;

**Ихтиярова Г. А.**, к.м.н. доцент каф. акушерства и гинекологии Бухарского государственного института имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан;

**Мусаходжаева Д. А.**, д.б.н., зав. лаб. иммунологии репродукции Института иммунологии и геномики человека АН РУз, Ташкент, Узбекистан.

Несмотря на то, что основным методом лечения больных с миомой матки остается хирургический, учеными всего мира продолжается поиск консервативных методов терапии при этом заболевании [1, 2].

В литературе описаны ряд фитофлаваноидов, которые обладают выраженными противоопухолевыми свойствами за счет воздействия на каскады вторичных мессенджеров (внутриклеточные сигнальные молекулы), которые способствуют росту и развитию миомы матки. Одним из таких

растительных соединений является генистеин — изофлавоноид, содержащийся в диких злаках Щучка дернистая (*Deschampsia cespitosa*) и Вейник наземный (*Calamagrostis epigeios*). А. Miyake и соавт. [3] в ходе экспериментов на крысиных клетках миомы пришли к выводу, что противоопухолевый эффект этого флаваноида связан не только с ингибированием тирозинкиназ, но также с угнетением ядерных рецепторов — пероксисомных пролифераторов (PPAR $\gamma$ ), активирующих клеточную пролиферацию. В исследовании X. Di и соавт. [4] было установлено, что генистеин при высоких концентрациях вызывает даунрегуляцию (снижение выработки) активина-А и Smad3 в культуре клеток миомы матки человека, что также вносит существенный вклад в противоопухолевый эффект данного вещества [1].

Безусловно, большое значение имеет состояние иммунной системы при росте и развитии миомы матки, в основном Т-клеточного звена иммунитета, снижение которого приводит к дефекту защитных механизмов и дисрегуляции системы цитокинов.

**Цель исследования** — определение взаимосвязи показателей цитокиновой регуляции и течения заболевания при консервативном лечении больных миомой матки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 28 женщин с простой формой миомой матки, находившихся в отделении гинекологии областного стационара в г. Бухара. Возраст больных был от 20 до 37 лет и в среднем составлял  $25,8 \pm 2,3$  года. В процессе обследования использовалось ультразвуковое сканирование (трансабдоминальное и трансвагинальное), позволяющие оценить исходные размеры матки, величину, расположение и структура миоматозных узлов. Лечение проводили препаратом Протекфлазид (по 7 капель  $\times$  3 раза в день в течение 3-х месяцев). Контрольную группу составили 18 практически здоровых женщин репродуктивного возраста. Иммунологические исследования проводили изучением уровня провоспалительных (ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови методом ИФА до и после лечения (тест-система ЗАО Вектор-Бест, РФ). Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием методов вариационной статистики. Различия считали статистически достоверным при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что у 19 (67,8%) пациенток через 3 месяца от начала лечения объем матки уменьшился на 1/2 объема первоначальной величины; у 10 пациенток, продолжавших прием препарата в течение еще месяца — на 2/3 объема, по сравнению с исходными данными. Последующее ультразвуковое исследование было выполнено 11-ти пациенткам через 4 месяца после отмены препарата и 18-ти — через 3 месяца. У 4 пациенток (14,3%) был получен недостаточно выраженный эффект. Отсутствие эффекта от лечения у пациенток в репродуктивном возрасте (29, 31, 37 и 40 лет) послужило основанием для оперативного лечения. Учитывая стремление пациенток сохранить репродуктивную функцию, им была выполнена консервативная миомэктомия лапароскопическим доступом.

По данным ультразвукового исследования толщина эндометрия после лечения Биофлазидом в течение 3 месяцев колебалась в пределах 0,3–0,6 см. А к шестому месяцу у 80% пациенток толщина эндометрии находилась в диапазоне 0,7–0,9 см, а у 20% не превышала 0,7 см. Следует указать на хорошую переносимость препарата. После лечения Биофлазидом ни

в одном случае не наблюдалось возобновления роста миоматозных узлов. С помощью иммуноферментного анализа нами был изучен сыровоточный уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$ , а также противовоспалительного цитокина ИЛ-10 до и после лечения Биофлазидом в течение 3-х месяцев. Результаты исследования показали, что у женщин с ММ достоверных различий в содержании ИЛ-6 по отношению к данным контрольной группы не наблюдалось ( $21,7 \pm 0,9$  пкг/мл против  $20,8 \pm 0,6$  пкг/мл в контроле), в то время как уровень ИЛ-8 был в 3,5 раза выше значений контрольной группы ( $95,4 \pm 5,6$  пкг/мл против  $26,8 \pm 1,5$  пкг/мл,  $P < 0,05$ ). Уровень ИЛ-18 и ФНО $\alpha$  у женщин с ММ был повышенным 1,2 ( $P < 0,05$ ) и в 3,1 ( $P < 0,01$ ) раза, соответственно, по сравнению с данными контрольной группы. Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в 2,7 раза превышала показатели контрольной группы ( $29,8 \pm 5,6$  пкг/мл против  $10,9 \pm 0,8$  пкг/мл,  $P < 0,01$ ).

Как показали полученные данные, использование Биофлазида приводит к торможению и существенному регрессу опухоли. Следует отметить, что после лечения Биофлазидом наблюдалась положительная динамика в синтезе, как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Препарат обладает иммуностимулирующим эффектом за счет активации клеток моноцитарно-макрофагальной системы, а также обладает детоксицирующим, антиоксидантным, мембранопротекторным действием. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют об определенных достижениях Биофлазида в лечении миомы матки. Полученные результаты можно считать обнадеживающими не только в иммунологическом плане, но и в отношении улучшения клинического течения простой формы миомы матки. Следует также отметить снижение частоты рецидивов миомы при проспективном наблюдении в течение двух лет от момента лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Буянова С. Н., Шукина Н. А., Бабунашвили Е. Л. Биологическая роль, терапевтический потенциал флавоноидов, витамина D в лечении больных с миомой матки и другие перспективные фармакологические направления // Ж. Российский вестник акушера-гинеколога., 2018;18(5)., С. 36–42. [Buyanova S. N., Schukina N. A., Babunashvili E. L. The biological role, the therapeutic potential of phytoflavonoids, vitamin D in the treatment of patients with

- uterine myoma and other promising pharmacological directions // J. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2018;18(5)., С. 36–42.]
2. Shushan A., Ben-Bassat H., Mishani E., Laufer N., Klein B. Y., Rojansky N. Inhibition of leiomyoma cell proliferation in vitro by genistein and the protein tyrosine kinase inhibitor TKS050. *Fertility and Sterility*. 2007; 87: 1: 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.056>
  3. Miyake A., Takeda T., Isobe A., Wakabayashi A., Nishimoto F., Morishige K.I., Kimura T. Repressive effect of the phytoestrogen genistein on estradiol-induced uterine leiomyoma cell proliferation. *Gynecological Endocrinology*. 2009; 25: 6: 403–409. <https://doi.org/10.1080/09513590902730804>
  4. Di X., Andrews D. M., Tucker C. J., Yu L., Moore A. B., Zheng X., Dixon D. A high concentration of genistein down-regulates activin A, Smad3 and other TGF- $\beta$  pathway genes in human uterine leiomyoma cells. *Experimental and Molecular Medicine*. 2012; 44: 4: 281–292. <https://doi.org/10.1007/s12277-012-9404-4>
  5. Castro L., Gao X., Moore A. B., Yu L., Di X., Kissling G. E., Dixon D. High Concentration of Genistein Induces Cell Death in Human Uterine Leiomyoma Cells by Autophagy. *Expert Opin Environ Biol*. 2016; 5: Suppl 1. <https://dx.doi.org/10.4172/2325-9655.S1-003>

## CYTOKINE DYNAMICS AS A RESULT OF PHYTO-FLAVANOID EXPOSURE IN WOMEN WITH UTERINE MYOMA

© 2019 N. S. Narzullaeva<sup>1</sup>, D. A. Musakhodzhaeva<sup>2\*</sup>, M. M. Abdurakhmanov<sup>1</sup>,  
G. A. Ikhtiyarova<sup>1</sup>

*E-mail: dilym@mail.Ru*

<sup>1</sup>*Bukhara Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan;*

<sup>2</sup>*Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences  
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan*

**Received:** 11.02.2019. **Accepted:** 26.02.2019

A study was conducted to study the effectiveness of the use of the herbal preparation Bioflazid in 28 women with a simple form of uterine fibroids. The levels of pro- (IL-6, IL-8, IL-18, and TNF $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in serum were studied. Positive dynamics of both clinical parameters and levels of studied cytokines was revealed.

*Key words:* uterine myoma, cytokines, treatment, Bioflazid

### Authors:

**Narzullaeva N. S.**, ass. of Department of Obstetrics and Gynecology, Bukhara Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan;

**Abdurakhmanov M. M.**, DSc., professor Bukhara Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino Bukhara, Uzbekistan;

**Ikhtiyarova G. A.**, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Bukhara Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan;

**Musakhodzhaeva D. A.**, ✉ DSc, Head of the Laboratory of Immunology of Reproduction of Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. **E-mail:** dilym@mail.ru