

СНИЖЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛИГНАНОВ В КОМПЛЕМЕНТАРНОЙ ТЕРАПИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.Г. Кузьмина, Л.С. Мкртчян, Т.Ю. Мушкарина, О.Е. Ватин, Л.И. Крикунова

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России)

В исследовании оценена хроническая системная воспалительная реакция при гинекологических заболеваниях опухолевого и неопухолевого генеза по уровню цитокинов и интерлейкинов (ИЛ10, ИЛ6, ИЛ4, ИЛ2, ФНО, ИФН α и ИФН γ) в периферической крови. Влияние применения препарата лигнана - 7-гидроксиматаирезинола (в дозе 30мг/сутки в течение 60 дней) оценено на проявления системной реакции иммунитета после хирургического лечения пациенток. Предварительные результаты показали снижение исходной хронической системной воспалительной реакции, оцениваемой по динамике цитокинов и интерферонов. Повышенный уровень ИЛ10, ИФН γ , ИФН α , ИЛ4 снизился статистически значимо (для всех цитокинов $p < 0,05$).

Ключевые слова: 7-гидроксиматаирезинол, лигнаны, гинекологические заболевания, адьювантное лечение, цитокины.

Актуальность. Помимо гормональных нарушений, одной из основных причин или важным сопутствующим фактором развития гинекологической патологии как доброкачественного, так и злокачественного генеза, является хронический воспалительный процесс. Будучи закрепленным эволюцией в качестве обязательной реакции организма на инфекционные агенты или повреждение, воспаление может длительное время протекать латентно и на фоне угнетения функционального состояния и развивающейся толерантности иммунной системы переходить в хроническое состояние. Хронические

воспалительные процессы, как правило, сопровождаются персистирующим, длительно сохраняющимся дисбалансом функционирования иммунитета, сниженным контролем элиминации мутантных, инфицированных вирусами клеток или клеток с нарушениями регуляции роста и деления, что может способствовать развитию доброкачественного и злокачественного роста.

К основным компонентам лечения гинекологических заболеваний относятся радикальные (хирургическое лечение) и консервативные (малоинвазивные манипуляции) подходы, которые в той или иной степени сказываются на иммунитете пациентов и могут значительно повлиять на процесс реабилитации.

В последнее время появились публикации о добавлении к основным методам лечения дополнительных факторов иммуномодулирующего, противовоспалительного, антиоксидантного действия. Методами хемореактомного анализа изучены свойства 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР (HMR)) [1]. Предполагаемый спектр биологической активности молекулы выявлен методами современной информатики путем оценки взаимосвязей «химическая структура» - «свойство вещества» в сравнении с контрольными молекулами (17-эстрадиол, фитоэстроген β -ситостирол, эпигаллокатехин-3-галлат) с использованием постулата постгеномной биомедицины о том, что молекулы любого лекарственного средства действуют как определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств химической структуры) и, связываясь с теми или иными белками протеома, производят соответствующие данному лекарству эффекты. Совокупность имеющихся для исследуемой молекулы данных о взаимодействии с белками протеома, рассматриваемых в ходе проведения хемореактомного анализа, позволила сделать выводы о *потенциальных* эффектах молекулы 7-ГМР (HMR), т.к. было выявлено значительное структурное сходство его с молекулами, обладающими противоопухолевым, антибактериальным, противовирусным, противовоспалительным, антиоксидантным и рядом других эффектов [2]. В некоторых исследованиях

продемонстрировано иммуномодулирующее действие препарата [3]. В этом аспекте интересным представляется использование 7-ГМР (HMR) у женщин с различной гинекологической патологией, проживающих на радиационно загрязненных после катастрофы на Чернобыльской АЭС территориях. Согласно нашим исследованиям, проводимым в рамках российско-белорусских программ по преодолению последствий чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства в 2015-2016 г.г., у женщин, подвергшихся действию малых доз радиации, развитие гинекологической патологии часто сопровождается разного рода нарушениями иммунной системы, которые влияют на характер течения патологических процессов [4, 5, 6]. Предполагаемые свойства 7-ГМР (HMR) указывают на перспективность использования препарата в практике лечения заболеваний воспалительного генеза в качестве фактора, ускоряющего процессы восстановления реактивности организма после основного лечения.

В настоящей статье рассмотрены результаты длительного применения препарата «Лигнариус», содержащего активный компонент лигнана 7-ГМР (HMR) в качестве адьювантного средства, направленного на купирование системных проявлений воспалительного и супрессирующего характера, при лечении гинекологической патологии.

Материал и методы. В исследование включено 30 больных с различными гинекологическими заболеваниями, из которых были сформированы 2 клинические группы в соответствии с диагностированной патологией и методом лечения.

В **1-ю группу** вошли 15 пациенток с неполным выпадением матки и влагалища 1-й степени. Возраст больных варьировал от 38 до 66 лет, в среднем составил 47,5 лет. У всех пациенток диагностировано неполное выпадение матки и влагалища (опущение стенок влагалища 1-2-й степени), у 12 (80,0%) из них в сочетании с недостаточностью мышц тазового дна/зиянием половой щели. Всем больным 1-й группы проводилось миниинвазивное вмешательство: восстановление стенок влагалища с

использованием лазерных и филлерных технологий, предполагающее лазерную обработку слизистой влагалища во фракционном режиме и субмукозное введение в перинеальную/ парауретральную область объемообразующих гелей.

2-ая группа сформирована из 15 пациенток с доброкачественными и злокачественными новообразованиями женских половых органов. Возраст больных находился в диапазоне 42-67 лет, в среднем – 52,5 года. Среди доброкачественных опухолевых заболеваний миома матки диагностирована у 8 (53,3%) больных, новообразование яичника (дермоидная киста, цистаденома) – у 5 (33,3%). Внутриэпителиальный рак шейки матки верифицирован у 2 (13,3%) пациенток. Больным 2-й группы проведено хирургическое лечение: видеоэндоскопическая экстирпация матки с/без придатков (53,3%), резекция шейки матки (13,3%), видеоэндоскопическая аднексэктомия по поводу опухолей яичников (33,3%).

До лечения всем пациенткам проводилось полное клинико-радиологическое и лабораторное обследование, включающее, в том числе, и оценку уровня цитокинов в исходном статусе.

После проведенного специализированного лечения больные принимали в адьювантном режиме препарат лигнана - «Лигнариус», содержащий 30 мг действующего вещества - 7-ГМР (HMR) по схеме: 1 капсула в сутки в течение 60 дней. После окончания приема препарата для характеристики остроты и продолжительности воспаления и супрессии иммунитета использована оценка уровня цитокинов (интерферонов и интерлейкинов), оказывающих содействие в индукции, развитии и разрешении острых и хронических воспалительных реакций, а также в развитии и прогрессии опухолевого роста. Оценены спонтанные уровни цитокинов острой и хронической фазы воспаления (ИФН α , ИЛ6, ФНО); противовоспалительные цитокины, цитокины-регуляторы, изменяющие баланс реакций клеточного и гуморального иммунитета (ИЛ10, ИЛ4, ИФН γ); основной ростовой фактор

клеток (ИЛ2); учет состояния которых в определенной степени может служить индикатором здоровья женщин [7].

Справка об основных свойствах цитокинов и интерферонов [8,9].

ИЛ6 (интерлейкин-6). Продуцируется лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, фибробластами, гепатоцитами, кератиноцитами, мезангиальными, эндотелиальными и кроветворными клетками кератиноцитами. Участвует в развитии воспалительных, иммунных реакций, служит ростовым фактором плазматических клеток. ИЛ6 относится к категории ранних медиаторов, что имеет особое значение в быстром формировании реакции организма на внедрение чужеродных патогенов или повреждение тканей. В клетках печени он дерепрессирует гены, контролирующие синтез белков острой фазы при воспалительных реакциях. Совокупность свойств ИЛ6 как фактора дифференцировки ставит его в единый ряд с наиболее важными эндогенными регуляторами иммунных и воспалительных процессов в организме. По спектру биологического действия близок ФНО α и ИЛ1.

ИФНа (интерферон-альфа лейкоцитарный), вырабатывается лейкоцитами, оказывает противовирусное и противоопухолевое действие, участвует в удалении инфицированных вирусом клеток, оказывают антипролиферативное действие на большинство клеток, повышает апоптоз опухолевых и инфицированных вирусом клеток.

ФНО (фактор некроза опухоли, tumor necrosis factor, TNF), ФНО представляет собой сходные по свойствам и биологическому действию продукты макрофагов – ФНО α и Т-лимфоцитов – ФНО β . ФНО - многофункциональный провоспалительный цитокин, участвует в развитии иммунного ответа в качестве кофактора ростовых цитокинов, обуславливающих пролиферацию В- и Т-лимфоцитов в развитии воспаления. Стимулирует продукцию ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ИФН γ , активирует лейкоциты. Лизирует не только опухолевые, но и инфицированные вирусом или инвазированные паразитами клетки. Влияет на пролиферацию лимфоцитов в развитии воспаления.

ИФН γ (интерферон-гамма иммунный), продуцируют, в основном, активированные Т-лимфоциты фенотипа Th1. Основной активатор макрофагов, активирует также эндотелиальные клетки. Регулирует иммунный ответ, действуя на антигенпредставляющие клетки, В- и Т-лимфоциты. Высокий уровень ИФН γ обычно ассоциируется с эффективной защитой хозяина от внутриклеточных патогенов, развитием иммунной и аутоиммунной патологии, формирующейся при гиперчувствительности. Активацией макрофагов и эндотелиальных клеток он вносит свой вклад в развитие воспалительной реакции. Оказывает противовирусное и противоопухолевое действие, осуществляя киллинг инфицированных вирусами, мутантных и опухолевых клеток.

ИЛ2 (интерлейкин-2). Продуцируют активированные Т-хелперы. Представляет собой фактор роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и НК-клеток. Связывается с ИЛ2-специфическим рецептором, который временно экспрессируется на антиген-активированных Т-клетках и непрерывно экспрессируется НК-клетками. Участвует в реализации иммунной защиты и противоопухолевой резистентности.

ИЛ4 (интерлейкин-4). Продуцируется Т-хелперами типа Th2, на которые оказывает стимулирующее дифференцировку действие, а также тучными клетками и эозинофилами. Регулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов, биосинтез антител плазматическими

клетками. Антагонист процесса дифференцировки CD4+Th1 типа и продуцирования ими цитокинов (ИЛ2, ИФН γ). Влияет на развитие кроветворных клеток, на макрофаги, НК-клетки, базофилы. Стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, активированных антителами к IgM. Подавляет активность макрофагов и биосинтез ими цитокинов, ИЛ1, ИЛ6, ФНО α , чем оказывает противовоспалительное действие. Обладает противовоспалительным и противоопухолевым действием. Способствует развитию аллергических реакций.

ИЛ10 (интерлейкин-10). Продуцируется Т-хелперами типа Th2, Т-цитотоксическими, регуляторными Т-клетками и активированными моноцитами, что интегрирует его в регуляцию воспалительного ответа и иммунных реакций. Основная функция - погашение, супрессия иммунного ответа. ИЛ10 подавляет синтез цитокинов Th1 клетками (ИФН γ , через ингибирование ИЛ1b и ИЛ12), Снижает активность макрофагов и выработку ими воспалительных цитокинов обладает противовоспалительным эффектом. Ингибирует НК-клетки. Участвует в местной иммунной и антипаразитарной защите. Модулируя факторы роста и другие посредники, он оказывает влияние на такие физиологические процессы, как ангиогенез, канцерогенез и инфекции.

Определение цитокинов осуществляли с помощью твердофазного иммуноферментного метода, используя тест системы производства ЗАО «Вектор-Бест» по предлагаемым разработчиками методикам (Новосибирск).

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ Statistica 8.0 (Stat Soft, Inc., США) для персонального компьютера методами параметрического и непараметрического анализа с использованием t-критерия Стьюдента и u-критерия Манна-Уитни.

Результаты лечения

Характеристика исходного системного уровня цитокинов в крови пациенток с заболеваниями гинекологического профиля.

Проведена оценка исходного статуса цитокинов (пг/мл) обеих групп пациенток до начала лечения. Результаты отражены в таблице 1.

Таблица 1.

Исходный уровень цитокинов у женщин с гинекологическими заболеваниями

пг/мл	ИЛ6	ИЛ10	ИЛ4	ФНО	ИФН γ	ИФН α	ИЛ2
М	1,55	10,77	3,92	2,55	9,80	6,01	2,39
σ	0,81	2,74	1,00	0,72	2,23	4,04	0,53
Среднее значение, М, и дисперсия, практически здоровые люди	2,0 (0 – 3)	5,0 (0-10)	0,2 (0-4)	0,0 (0-6)	2,0 (0-10)	1,0 (0-5)	0,5 (0-10)

Хроническая активация иммунной системы у пациенток с гинекологическими заболеваниями проявляется в том, что средние групповые значения спонтанного уровня цитокинов (М) превысили нормативные значения практически по всем используемым цитокинам в следующей последовательности: ИЛ10, ИФН γ , ИФН α , ИЛ4, ФНО, ИЛ2, ИЛ6. За исключением ИЛ6, концентрация которого находится в диапазоне среднестатистической нормы.

В целом, степень спонтанного системного реагирования носит не резко выраженный характер. Повышение в сыворотке крови такого комплекса цитокинов, несомненно, отражает широкий спектр способов защиты от внешних и внутренних антигенов бактериального, вирусного, паразитарного и онкологического происхождения, используемых организмом при развитии гинекологических заболеваний. В иммунный ответ вовлечены реакции неспецифического и специфического иммунитета, выявляется их конкуренция и взаимодействие. Наиболее повышен уровень ИЛ10. При его уровне, превышающем 10 пг/мл, у части пациенток отмечается более низкий уровень воспаления за счет снижения провоспалительного цитокина ФНО (коэффициент корреляции, $r = -0,40$), продуцируемого моноцитами и макрофагами. В то же время при более высоком уровне ИЛ10 чаще отмечается повышение ИЛ4, т.е. вовлекается гуморальный путь иммунного ответа, обеспечиваемый Th2, (корреляция уровней ИЛ10 и ИЛ4; $r=0,63$). Повышенный уровень ИЛ10 коррелирует также с некоторым повышением ИФН α (корреляция уровней ИЛ10 и ИФН α ; $r=0,49$). Такие случаи можно интерпретировать как сочетание супрессии, индуцированной ИЛ10, с активацией лейкоцитов, продуцирующих ИФН α .

Необходимо отметить, что активация специфического иммунного ответа по Th1 пути (рост ИФН γ) в 95% случаев происходит параллельно с активацией лейкоцитов с возрастанием уровня ИФН α , а также повышением продукции ростового фактора ИЛ2 активированными лимфоцитами ($r = 0,45$, ИФН α и

ИЛ2). Высокий уровень ИФН γ на антиген-специфической фазе ответа через Th1 путь обеспечивает активацию иммунитета по клеточному пути, защищая от внутриклеточных патогенов, т.е. убирая мутировавшие, инфицированные вирусами и другими патогенами клетки.

Т.о., исходное повышение уровня цитокинов в периферической крови женщин с гинекологической патологией, можно охарактеризовать как *системную хроническую воспалительную* реакцию, обусловленную участием неспецифического и специфического противомикробного, противовирусного, противоопухолевого иммунного ответа.

Анализ динамики цитокинов у больных с различной гинекологической патологией после лечения препаратом на основе активного компонента лигнана.

Выполнен анализ динамики уровня цитокинов у больных с различной гинекологической патологией, которые после малоинвазивного или хирургического лечения длительно принимали препарат с активным компонентом лигнана - 7-ГМР (НМР).

Характер действия длительного 60-дневного приема препарата «Лигнариус» на системность проявления иммунных реакций в общей группе пациенток представлен на рис.1.

В общей группе пациенток после продолжительного приема препарата отмечена выраженная статистически значимая динамика ряда цитокинов с модулирующим вектором действия: снижение концентрации и внутригруппового разброса показателей. С учетом влияния фактора времени на счет эффекта лечения препаратом следует отнести статистически значимое снижение повышенных концентраций ИЛ10, ИФН γ , ИЛ2, а также ИЛ6, (для всех четырех цитокинов $p < 0,05$), которое можно интерпретировать как снижение *системного хронического воспалительного* реагирования. При этом концентрация ИЛ6 (острофазный цитокин) и ИЛ10

(регулирующий цитокин, преимущественно погашающий высокий уровень иммунного реагирования) не превышает их уровня у практически здоровых людей.

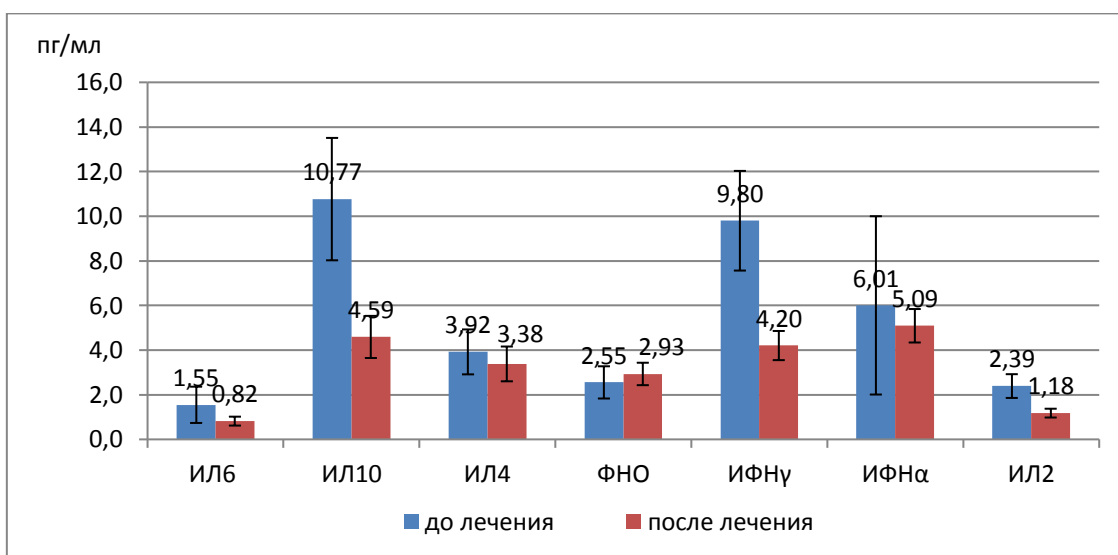


Рис.1. Динамика спонтанного уровня цитокинов после 60-дневного приема препарата лигнана - 7ГМР (HMR). Приведены данные общей группой пациенток до начала лечения (до лечения) и после завершения 60-дневного приема препарата (после лечения).

Остаются несколько повышенными ИФН α (продуцируется лейкоцитами, участвует в противовирусном иммунном ответе), ИЛ4 (преимущественно продуцент активированных Th2, поддерживающий гуморальный путь иммунного ответа) и ФНО (продуцируется, в основном моноцитами и макрофагами, ростовой фактор, участвует в развитии воспалительных и иммунных реакций). Эти цитокины участвуют в реализации разных путей противовирусной и противоопухолевой защиты. После выполненного оперативного или малоинвазивного лечения на фоне длительного приема препарата лигнана - 7-ГМР (HMR) происходит снижение их уровня, обусловленное ликвидацией внутриклеточных и циркулирующих в крови агентов, включающих антигены вирусного и онкологического генеза.

Динамика индивидуальных показателей цитокинов после 60-дневного приема препарата лигнана.

Динамика индивидуальных показателей спонтанной продукции цитокинов после 60-дневного приема препарата представлена на рис.2.

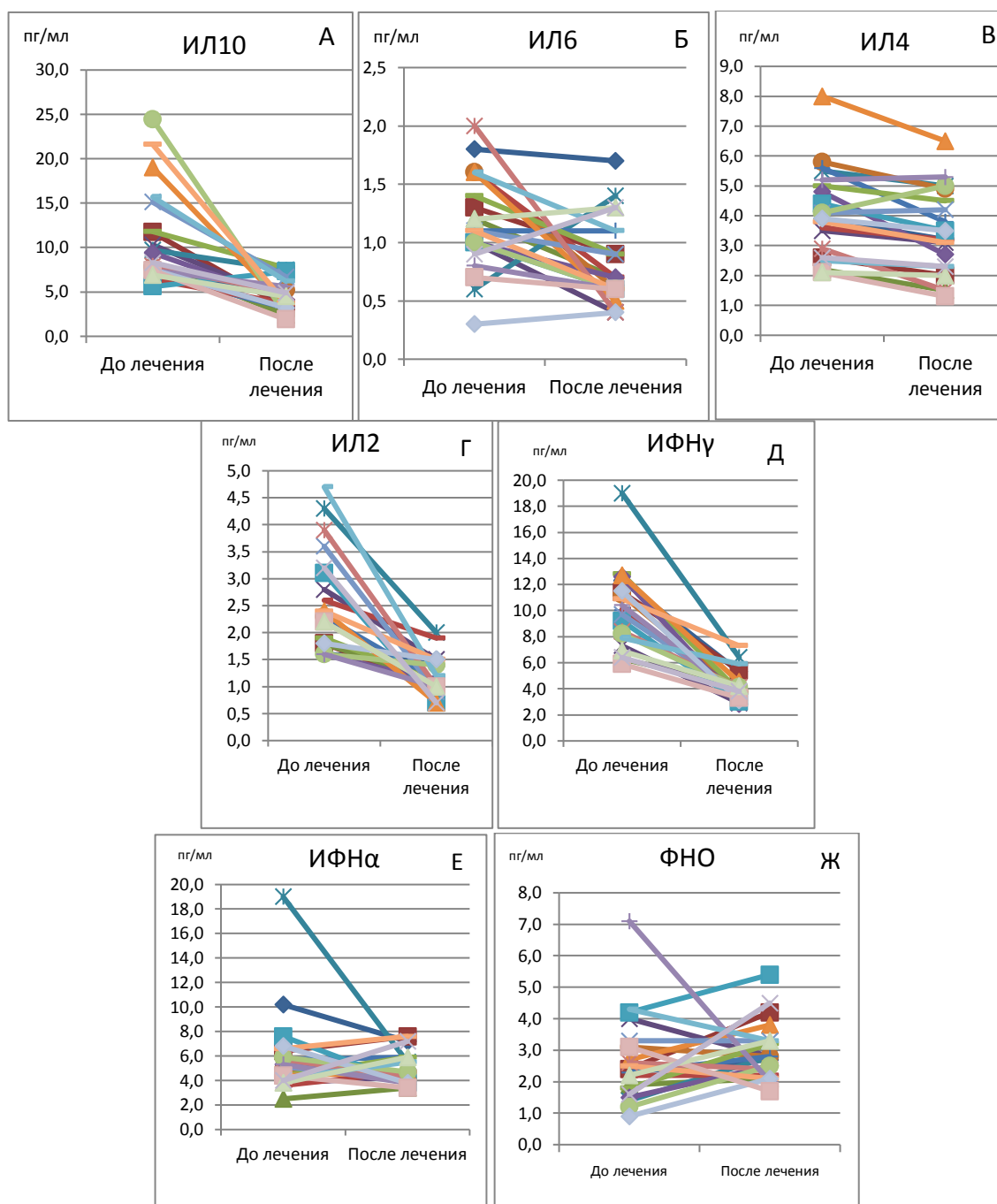


Рис.2 Динамика индивидуальных показателей спонтанного уровня цитокинов после 60-дневного приема препарата на основе активного компонента лигнана -7-гидроксиматаурезинола:
 А - ИЛ10; Б - ИЛ6; В - ИЛ4; Г - ИЛ2; Д - ИФН γ ; Е – ИФН α ; Ж – ФНО.

Как следует из представленных данных, индивидуальный уровень ИЛ10 (рис. 2А), ИЛ2 (рис.2Г) и ИФН γ (рис.2Д) снизился после лечения практически у всех женщин, обследованных до и после лечения.

Концентрация ИЛ6 (рис.2Б) и ИЛ4 (рис.2В) снизилась у большинства женщин с небольшими исключениями. В то же время динамика ФНО (рис.2Ж) и ИФНа (рис.2Е) была противоположной: у большинства женщин наблюдалось некоторое повышение ее концентрации, снижение уровня ФНО наблюдалось лишь у 9,5%, а уровня ИФНа – лишь у 14,3% больных. Эта динамика, вне сомнения, отражает нормализацию, выравнивание процессов супрессии и активации врожденного и специфического звеньев защиты, что может более точно определено при сопоставлении с участвующими в реакциях популяциями клеток.

Исследование преобладающего действия препарата лигнана на динамику цитокинов в общей группе больных с различными гинекологическими заболеваниями.

В настоящее время принято считать, что преобладание активации или супрессии иммунного ответа определяется не только уровнем супрессирующих или активирующих иммунный ответ цитокинов, но и их соотношением. Для примера, нами вычислены индивидуальные соотношения супрессии к острому воспалению по цитокинам ИЛ10/ИЛ6. Контрольные значения были получены соотношением средних значений нормы для практически здоровых людей (доноров крови). Нормальный уровень регуляции соотношения супрессирующего действия иммунных реакций с лейкоцитарным ответом наблюдается при соотношении $ИЛ10/ИЛ6 = 5/2 = 2,5$. На рис.3 приведена динамика этого показателя в исходном статусе женщин общей группы до и после лечения в сравнении с вычисленным контролем. Как следует из представленных данных, преобладание супрессии (соотношение ИЛ10/ИЛ6) снижается с 10,55 до 6,3, однако не у всех достигает нормальных значений (норма 2,5); у значительной части пациенток сохраняется преобладание супрессии. В то же время динамика снижения супрессии статистически значима ($p < 0,05$).

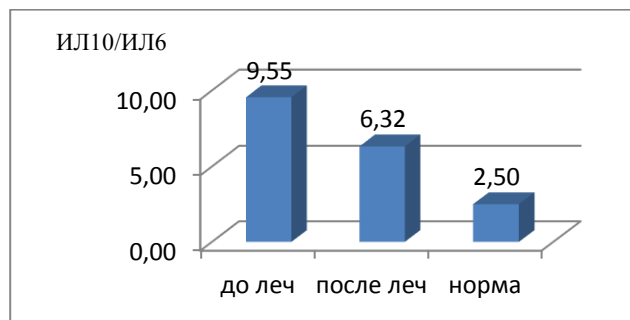


Рис.3. Динамика снижения повышенного уровня супрессии иммунного ответа, ИЛ10/ИЛ6, учтенная в исходном статусе женщин и после лечения с применением препарата на основе активного вещества лигнана - 7-ГМР(НМР).

Для выяснения преобладающей тенденции - снижается супрессия за счет снижения уровня ИЛ10 или изменяется острый ответ за счет изменения ИЛ6, изучены и представлены результаты, отражающие индивидуальную динамику соотношения супрессии иммунного ответа и воспалительной реакции острого типа - ИЛ10/ИЛ6 (рис.4).

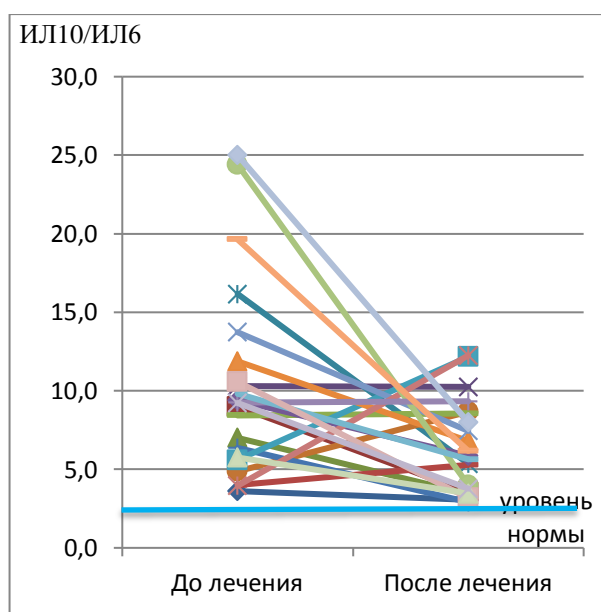


Рис.4. Динамика индивидуальных соотношений супрессии иммунного ответа/воспалительной реакции острого типа по цитокинам ИЛ10/ИЛ6, учтенная в исходном статусе пациенток и после лечения с применением препарата на основе активного вещества лигнана.

Представленные данные демонстрируют положительную динамику снижения супрессирующего влияния ИЛ10: коэффициент ИЛ10/ИЛ6

снизился у 66,7% больных, не отмечено значимой динамики – у 14,3%, повысился – у 19%. Выявлено статистически значимое снижение супрессирующего действия цитокина ИЛ10 ($p < 0,05$).

Таким образом, препарат на основе лигнана участвует в модуляции уровней ИЛ10 и ИЛ6: повышенный уровень супрессорного ИЛ10 снижается значительно, а количество провоспалительного ИЛ6 снижается в меньшей степени. Этот механизм отражен в статистически значимом снижении соотношения ИЛ10/ИЛ6 ($p < 0,05$).

Сравнительное исследование состояния сетевой реакции цитокинов в клинических группах после приема препарата на основе активно действующего вещества лигнана - 7- гидроксиматаирезинола

Выполнено сравнение исходного и окончательного уровня цитокинов в 2-х клинических группах пациентов, различающихся по нозологии гинекологической патологии (доброкачественные или злокачественные опухолевые заболевания и воспалительные процессы), а также характеру проведенного основного лечения (хирургическое вмешательство или малоинвазивные манипуляции).

При сопоставлении исходного статуса, общим для обеих групп является повышенный уровень ИЛ10, вырабатываемого активированными Т-лимфоцитами, макрофагами, естественными киллерами и супрессирующего многие, особенно повышенные, реакции иммунного ответа (рис.5).

В группе с хирургическим лечением исходные уровни этих цитокинов превышали их содержание в группе с малоинвазивным лечением. Более высокий уровень секреции супрессорного, противовирусных и противоопухолевых цитокинов отражает большую степень изменений иммунной защиты при опухолевом росте (доброкачественного и злокачественного типа) по сравнению с процессами неопухолевого генеза.

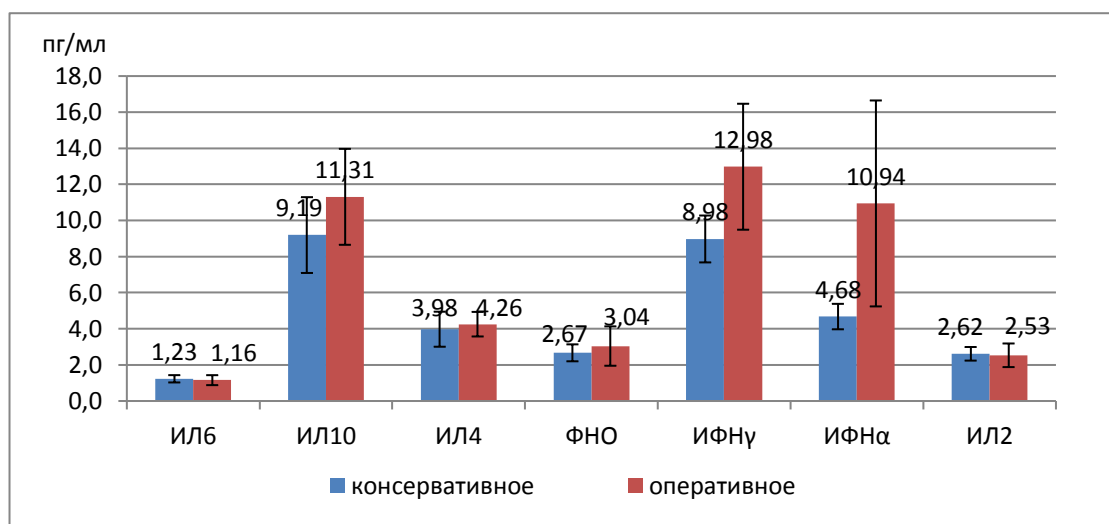
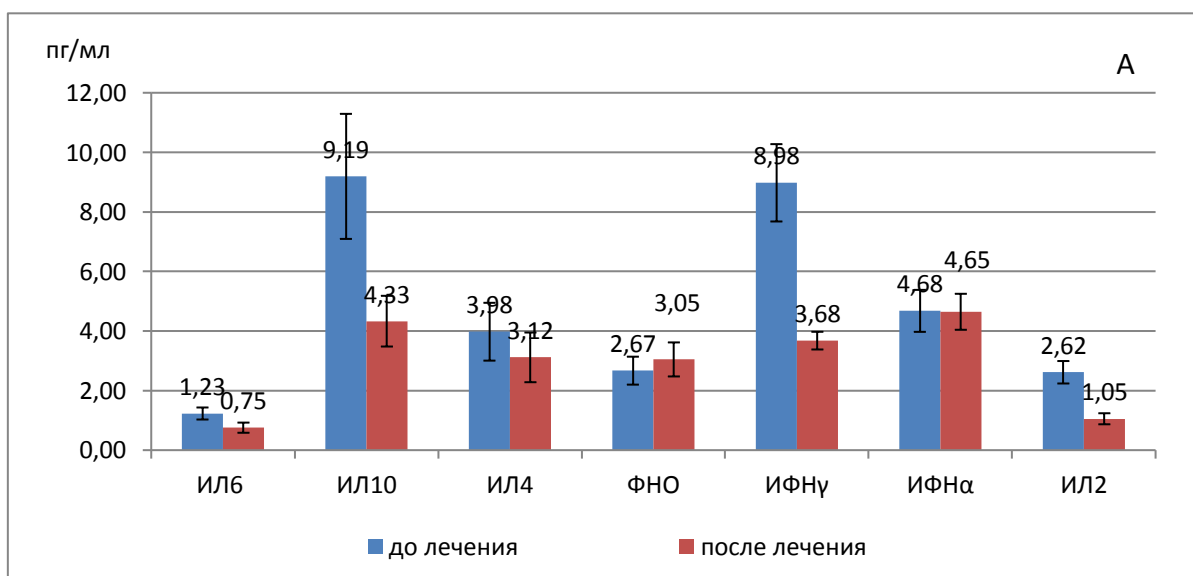


Рис.5. Сопоставление исходного состояния цитокинов в клинических группах: пациентов с онкологическими заболеваниями, которым проведено хирургическое лечение (оперативное) и больных с неонкологическими заболеваниями, подвергшихся малоинвазивным лечебными воздействиям (консервативное).

Для выявления особенностей реагирования иммунитета пациенток обеих групп (малоинвазивные манипуляции или хирургическое вмешательство) на прием препарата лигнана изучены результаты состояния цитокиновой сети после 60-и дневного приема препарата, которые представлены на рис.6.



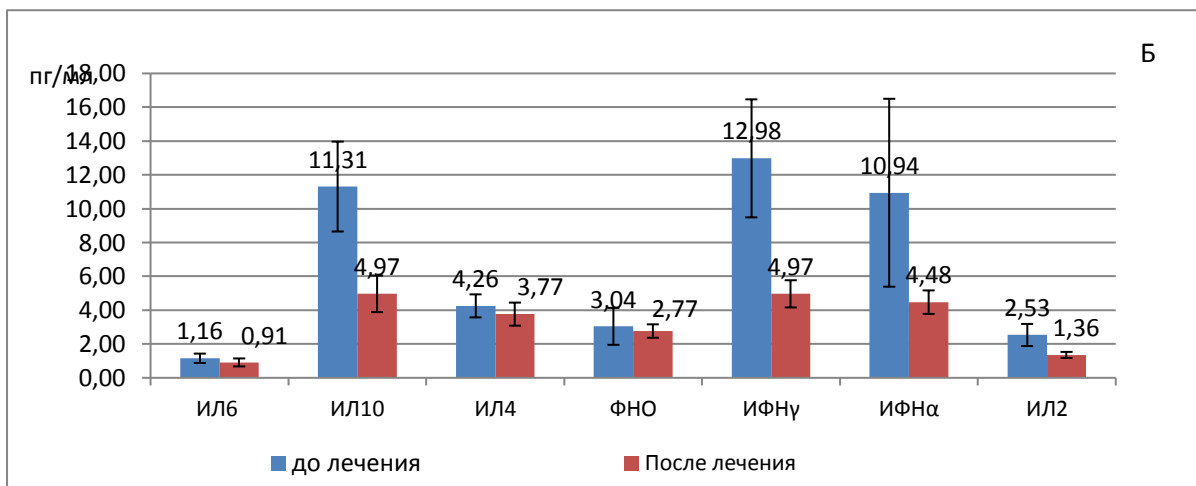


Рис.6. Выявление эффектов препарата лигнана, применявшегося в группах больных с гинекологическими заболеваниями после малоинвазивных воздействий (А) или хирургического вмешательства (Б).

Как следует из представленных данных, продолжительный срок приема препарата лигнана в послеоперационном периоде сказался на снижении повышенных уровней ИЛ10 и ИФН γ в обеих группах пациенток, а в группе с хирургическим лечением онкологических заболеваний также снизился повышенный исходный уровень ИФН α . Динамика снижения уровней ИЛ10 и ИФН γ в обеих группах и ИФН γ в группе с хирургическим вмешательством статистически значима ($p < 0,05$). Влияние, оказываемое препаратом лигнана на цитокиновую сеть, может быть уточнено при учете действия фактора времени, прошедшего после хирургических вмешательств и малоинвазивных мероприятий.

Таким образом, полученные предварительные результаты подтверждают наличие антисупрессивного и противовоспалительного эффектов длительного применения препарата. Ранее предсказанное в ходе хемореактомного моделирования свойств основного действующего компонента лигнана (молекулы - 7-ГМР (HMR), его сходство с молекулами, обладающими противоопухолевым, антибактериальным, противовирусным, противовоспалительным и рядом других эффектов [1] и

продемонстрированное в исследовательских научно-практических разработках [2, 3] нашло свое подтверждение в клиническом исследовании.

ВЫВОДЫ

1. При изучении исходного профиля 7 цитокинов (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИФН α , ИФН γ и ФНО) в периферической крови пациенток с различной гинекологической патологией (опухолевые и неопухолевые заболевания) повышение их уровня можно охарактеризовать как системную хроническую воспалительную реакцию, обусловленную участием неспецифического и специфического иммунного ответа в защите от бактериально-вирусной инфекции и мутационных изменений.
2. После продолжительного приема в послеоперационном периоде препарата на основе активного компонента лигнана – «Лигнариус» у пациенток обеих групп отмечается положительная динамика уровней цитокинов: статистически значимое снижение повышенных концентраций ИЛ10, ИФН γ , ИЛ4 и ИЛ2 (для всех $p < 0,05$), которое означает положительную динамику уменьшения системного хронического воспалительного реагирования с направлением системной цитокиновой реакции в русло локальных местных процессов.
3. Сопоставление динамики супрессии (по ИЛ10) и острофазного ответа (по ИЛ6) выявляет значительную модуляцию супрессирующего влияния концентрации ИЛ10 со снижением дисперсии индивидуальных показателей группы. В меньшей степени снижается уровень ИЛ6, исходно находившийся в зоне нормальных значений. Динамика соотношения ИЛ10 с уровнем ИЛ6 (ИЛ10/ИЛ6), статистически значимо склоняется в сторону показателя нормы ($p < 0,05$), однако не сравнивается с ней.
4. Эффективность лечения проявилась в статистически значимом снижении повышенного уровня ИЛ10 и ИФН γ в обеих группах пациенток – как с опухолевыми заболеваниями и хирургическим вмешательством, так и с неопухолевой патологией и малоинвазивным лечением. Кроме того, в

группе с хирургическим лечением также снизился повышенный исходный уровень ИФНа.

5. Препарат лигнана («Лигнариус» по схеме: 1 капсула (30мг) в сутки в течение 60 дней) может быть рекомендован для включения в алгоритм лечения опухолевых и неопухолевых заболеваний женских половых органов в качестве противовоспалительного средства как после малоинвазивных манипуляций, так и обширных хирургических вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что препарат лигнана, содержащий активный компонент 7-гидроксиматаирезинол, обладает выраженным противовоспалительным действием. Наличие антисупрессивного и противовоспалительного иммунного эффекта, подтвержденное предварительными результатами клинического исследования, при хорошей переносимости препарата, позволяют рекомендовать его для включения в алгоритм лечения гинекологических заболеваний различного генеза. Препарат лигнана может быть включен в комплекс лечения доброкачественных и злокачественных опухолевых заболеваний, вирусассоциированной патологии (дисплазии различной степени тяжести, воспалительные заболевания и др.), в том числе после хирургических вмешательств.

Результаты исследования позволяют обосновать целесообразность применения препарата в качестве средства, оказывающего положительное действие на функционирование защитных сил организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NovaBiomedicalBooks, NY, USA (2007), ISBN 1-60021-752-4.

2. Торшин И.Ю., Громова О.А. Рубашкина А.Н., Федотова Л.Э. и др. Хемореактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола указал на молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов молекулы. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018, №2 (личное сообщение, в печати).
3. Марко К., Франка М., Рамон К., Марко Д. Д, Марчелло Л., Сильвано П., Серхио Л. Иммуномодулирующая активность лигнана 7-гидроксиматаирезинола калия ацетата (ГМР/лигнан™), полученного из ядра древесины ели европейской (*Picea abies*). // Международная иммунофармакология 10 (2010) 339–343.
4. Е.Г.Кузьмина, Т.Ю.Мушкарина, Т.В.Константинова, В.Г.Курасова, Н.П.Сироткина, Л.И.Крикунова. Регуляторные Т-клетки, апоптоз Т-лимфоцитов и их взаимосвязь с развитием воспалительных и гиперпластических гинекологических заболеваний. Российский иммунологический журнал. Москва. 2016. Т. 10(19), № 4. С. 448-450.
5. Е.Г.Кузьмина, Т.Ю.Мушкарина, Т.В.Константинова, Л.И.Крикунова. Нарушения иммунитета при гинекологических заболеваниях (динамика от гиперплазий к новообразованиям) Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». М. 2015. С. 53-54.
6. Е.Г.Кузьмина, Т.Ю.Мушкарина, Л.И.Крикунова. Киллерные и регуляторные Т-клетки в периферической крови гинекологических больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями. Матер. 1-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи – 2015». М. С. 207.
7. Коршукова О.А., Шаркова В.А. Цитокины как иммунологические индикаторы здоровья женщин постменопаузального возраста. // Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 81-83.
8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. - 2004. - Том 3. - №2. - С.16-22.

9. Демидов Л.В., Тимофеев И.В., Харкевич Г.Ю. Введение в биотерапию опухолей. Москва, 2006. С.64.

**Reduction of systemic inflammatory reactions
when using drug of lignin in the postoperative treatment
of gynecological diseases**

E.G.Kuzmina, L.S. Mkrtchyan, T.Yu. Mushkarina, O.E.Vatin, L.I.Krikunova

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical
Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation
(A. Tsyb MRRC)

The chronic systemic inflammatory response was studied in the gynecological diseases of tumor and non-tumor genesis by the level of cytokines and interleukins (IL10, IL6, IL4, IL2, TNF, IFN α and IFN γ) in peripheral blood. The influence of the drug lignan (at a dose of 30mg/day for 60 days) was estimated after surgical treatment of patients with manifestations of systemic reaction of the immune response. Preliminary results showed a decrease in the initial chronic systemic inflammatory reaction that was estimated by the dynamics of cytokines and interferons. Increased levels of IL10, IFN γ , IFN α , IL4 decreased significantly (for all cytokines $p < 0.05$).

Key words: 7-hydroxymatairesinol, gynecological disorders, adjuvant treatment, cytokines.