

<https://doi.org/10.17116/rosakush20181805136>

Биологическая роль, терапевтический потенциал фитофлавоноидов, витамина D в лечении больных с миомой матки и другие перспективные фармакологические направления

Д.м.н., проф. С.Н. БУЯНОВА*, д.м.н., проф. Н.А. ШУКИНА, к.м.н. Е.Л. БАБУНАШВИЛИ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (дир. — проф. В.А. Петрухин), Москва, Россия

В обзоре результатов научных исследований, выполненных в последние годы, представлены новые подходы к лечению больных с миомой матки. Многочисленные исследования подтверждают существование четкого патофизиологического базиса для применения фитофлавоноидов при миоме матки, что является крайне перспективным. Учеными показана четкая взаимосвязь между сниженным уровнем витамина D в плазме крови и повышенным риском развития лейомиомы матки, а также его протективная роль при развитии данного заболевания. Ввиду колоссального значения фиброгенеза в патофизиологии лейомиомы матки продолжается поиск эффективного антифибротического препарата как средства дополнительной патогенетической терапии. Перспективны фармакологические исследования, направленные на разработку термочувствительных наноматериалов (наночастиц) в качестве депо для различных лекарственных препаратов. Точное, управляемое введение препарата в область очага поражения, в том числе при миоме матки, обеспечит его длительную задержку и будет препятствовать преждевременной инактивации, что позволит снизить кратность введения лекарственных средств. Новые подходы к фармакотерапии больных с миомой матки могут значительно повысить эффективность лечения и минимизировать число побочных эффектов.

Ключевые слова: миома матки, фитофлавоноиды, куркумин, кальцитриол, апоптоз, фиброгенез, коллаген, наночастицы.

Biological role and therapeutic potential of phytoflavonoids and vitamin D in the treatment of patients with uterine myoma, as well as other promising pharmacological directions

Prof. S.N. BUYANOVA, MD*; Prof. N.A. SHCHUKINA, MD; E.L. BABUNASHVILI, Cand. Med. Sci.

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

The review of the results of researches made in recent years presents new approaches to treating patients with uterine myoma. Numerous studies confirm that there is a clear pathophysiological basis for the use of phytoflavonoids to treat uterine myoma, which is extremely promising. Scientists have shown a clear relationship between the lower plasma level of vitamin D and the higher risk for uterine leiomyoma, as well as its protective role in the development of this disease. In view of the enormous importance of fibrogenesis in the pathophysiology of uterine leiomyoma, there is a continuing search for an effective antifibrotic medication for additional pathogenetic therapy. Pharmacological studies aimed to design thermosensitive nanomaterials (nanoparticles) as a depot for various drugs are promising. The accurate, controlled administration of the drug into the lesion area, including in uterine myoma, will provide its long-term delay and prevent premature inactivation, which will reduce the frequency of drug administration. The new approaches to pharmacotherapy for patients with uterine myoma can substantially enhance the efficiency of treatment and minimize the number of adverse effects.

Keywords: uterine myoma, phytoflavonoids, curcumin, calcitriol, apoptosis, fibrogenesis, collagen, nanoparticles.

Несмотря на то что основным методом лечения больных с миомой матки остается хирургический, учеными всего мира продолжается поиск консервативных методов терапии при этом заболевании. В литературе описаны не менее 14 фитофлавоноидов, 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 — изофлавоон, встречающийся в соевых бобах и являющийся природным ингибитором тирозинкиназных каскадов [1]. Первая экспериментальная

работа, посвященная изучению потенциального противоопухолевого эффекта этого вещества в отношении миомы матки, была проведена в 2007 г.: авторы обнаружили, что генистеин в дозе 50 мкмоль/л полностью подавлял пролиферацию миоматозных клеток *in vitro*, при этом эффект сохранялся и после прекращения воздействия вещества [2]. А. Miyake и соавт. [3] в ходе экспериментов на крысиных клетках миомы пришли к выводу, что противоопухолевый эффект этого флавоноида связан не только с ингибированием тирозинкиназ, но также с угнетением ядерных рецепторов — пероксисомных пролифераторов (PPAR γ), 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. Наконец, в одной из недавних научных работ было показано, что генистеин также вызывает гибель миоматозных клеток, стимулируя их аутофагию (клеточная самоутилизация) [5].

Галлат эпигаллокатехина (EGCG) — это полифенольное соединение, которое в больших количествах обнаруживается в листьях зеленого чая [6]. D. Zhang и соавт. [7] инкубировали крысиные клетки лейомиомы линии ELT3 с различными концентрациями EGCG *in vitro*, а также вводили вещество *per os* мышам, которые были предварительно инокулированы (привиты) опухолевыми клетками. Авторы отметили существенный антипролиферативный эффект соединения в дозе 200 мкмоль/л через 24 ч инкубации. *In vivo* терапия с применением EGCG ассоциировалась с выраженной редукцией объема и массы очагов миомы через 4 и 8 нед после начала лечения [7]. Считается, что антипролиферативный эффект EGCG отчасти связан с воздействием на различные каскады вторичных мессенджеров, в том числе PI3K, Ras/Raf/ERK и др. [8]. Эффективность этого соединения также изучалась в ходе пилотного рандомизированного контролируемого клинического исследования. Выборочная совокупность состояла из 39 женщин репродуктивного возраста (18—50 лет) с миомой матки, имеющих клинические проявления. Пациентки были рандомизированы на две группы: в 1-й назначался экстракт зеленого чая 800 мг (45% EGCG), во 2-й — плацебо (коричневый рис 800 мг); длительность курса лечения составила 4 мес. По итогам периода исследования авторы отметили, что в контрольной группе средний объем миомы увеличился на 24,3%, тогда как в основной группе, напротив, была зафиксирована статистически значимая объемная редукция (–32,6%; $p=0,0001$). Кроме того, применение EGCG ассоциировалось с существенным снижением тяжести сопутствующей симптоматики (–32,4%; $p=0,0001$) и улучшением качества жизни, связанного со здоровьем, по шкале HRQOL (18,53%; $p=0,01$). Побочные эффекты и осложнения от проводимой терапии отсутствовали. Таким образом, авторы пришли к выводу, что EGCG является многообещающим средством фармакотерапии миомы матки, имеющих клинические проявления [9].

Другое растительное соединение, которое изучалось в целях оценки возможности применения при лейомиоме матки, — это куркумин. Последний в больших количествах обнаруживается в корневищах растения *Curcuma longa* и используется для создания одноименной специи [10]. В литературе отмечены разнообразные влияния куркумина на клеточную пролиферацию и фиброз путем воздействия на различные транскрипционные факторы, такие как NF- κ B, AP-1, STAT3 и STAT5. Кроме того, куркумин взаимодействует с PPAR γ -рецепторами, β -катенином и ядерным эритроидным р45-связанным фактором (nrf2), а также способствует даунрегуляции Bcl-2, Bcl-XL, циклооксигеназы-2, матриксной металлопротеиназы-9 (MMP9), фактора некроза опухолей и циклина D1 [11—13]. Таким образом, фармакодинамические эффекты куркумина затрагивают многие потенциальные звенья патогенеза миомы матки, что сподвигло ученых детальнее изучить противоопухолевое действие этого вещества при данных новообразованиях. M. Malik и соавт. [14] инкубировали иммортализованные (способные бесконечно размножаться) клетки лейо-

миомы и здорового миометрия в присутствии куркумина в различных концентрациях (5—40 мкмоль). Авторы зафиксировали снижение пролиферации опухолевых клеток ($IC_{50} = 20$ мкмоль), но не клеток миометрия. Кроме того, было отмечено стимулирование экспрессии каспазы-3 и каспазы-9 одновременно с ингибированием сигнализации факторов ERK1, ERK2 и NF- κ B, что подтверждает влияние куркумина на каскады вторичных мессенджеров и апоптоз. Наконец, другим важнейшим наблюдением стало снижение продукции фибронектина опухолевыми клетками, что также имеет большое патофизиологическое значение с точки зрения образования экстрацеллюлярного фиброзного матрикса в миоматозных узлах. В заключение авторы сделали вывод, что куркумин является потенциально перспективным субстратом для создания новых средств фармакотерапии при миоме матки. K. Tsuiji и соавт. [15] также изучали особенности антипролиферативного действия куркумина в отношении крысиных клеток миомы матки линии ELT-3 *in vitro*. Интенсивность пролиферации оценивалась путем количественного подсчета клеток, а также с помощью колориметрического МТТ-теста. Авторы обнаружили значительное снижение пролиферативной активности крысиных клеток линии ELT-3 на фоне действия куркумина, при этом данный эффект частично нивелировался при одновременном воздействии антагониста PPAR γ , что в очередной раз подчеркивает высокую значимость этих рецепторов в патогенезе лейомиомы матки.

Кемпферол — флавоноид, который также обладает выраженными антипролиферативными и проапоптотическими свойствами в отношении различных новообразований [16]. Он в большом количестве содержится в чае, брокколи, дельфиниуме, гаммелисе, грейпфруте, капусте, фасоле, цикории, луке-порее, помидорах, клубнике, винограде, брюссельской капусте, яблоках и др. Y. Li и соавт. [17] изучали механизмы противоопухолевых эффектов кемпферола при инкубировании этого соединения в различных концентрациях (12, 24 и 48 мкмоль) с образцами ткани миомы матки и окружающей мышечной ткани *in vitro* в течение 24, 48 и 72 ч. Контрольные образцы инкубировали с этиловым спиртом. Авторы зафиксировали статистически значимое снижение индекса пролиферации в тканевых образцах миомы после инкубации с кемпферолом. Данный эффект сопровождался угнетением экспрессии эстрогенов, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), что свидетельствует о значительной роли этих ростовых факторов в патофизиологии миомы матки (см. ниже). Кроме того, авторы отметили снижение концентрации миокардина — белка, который участвует в дифференциации мышечных клеток, в том числе миометрия. В заключение был сделан вывод, что производные кемпферола в дальнейшем могут быть использованы для медикаментозного лечения больных с миомой матки [17].

Противоопухолевые эффекты других растительных соединений в отношении миомы матки не изучались на экспериментальных моделях, но были убедительно показаны при других новообразованиях. К числу таких веществ относятся бетулиновая кислота, бетеин, капсаицин, дельфинидин, нарингин, ресвератрол и др. Таким образом, учитывая существование четкого патофизиологического базиса для применения этих фитофлавоноидов при миоме, можно с уверенностью утверждать, что данное направление научного поиска является крайне перспективным [18].

Витамин D, его производные и аналоги обладают широчайшим спектром фармакодинамических эффектов, простирающимся далеко за пределы регуляции кальций-фосфорного обмена, которая является наиболее изученной функцией этого витамина [19, 20].

В последние годы отмечается активизация научного поиска в отношении механизмов и потенциальных перспектив применения этого препарата при миоме матки. М. Sabry и соавт. [21] в ходе одномоментного исследования с участием 204 женщин продемонстрировали взаимосвязь между пониженным уровнем витамина D в плазме и повышенным риском развития лейомиомы матки. Кроме того, была также зафиксирована корреляция между плазменной концентрацией витамина D и объемом опухоли ($r=-0,31$; $p=0,002$). Таким образом, полученные результаты указывают на высокую значимость дефицита витамина D в патогенезе миомы матки [21]. Впоследствии эти данные были подтверждены в других аналогичных исследованиях. Так, D. Baird и соавт. [22] обнаружили, что у женщин с нормальным содержанием витамина D в плазме риск развития этой опухоли снижен (отношение шансов — ОШ=0,68). В других ретроспективных исследованиях был убедительно подтвержден обратный феномен: значительное повышение риска развития миомы матки у женщин с верифицированным дефицитом витамина D [23, 24].

В метаболизме витамина D участвуют продукты экспрессии нескольких генов. В этой связи большой интерес представляет исследование случай—контроль за авторством L. Wise и группы исследователей. Ученые анализировали взаимосвязь между наличием миомы матки и полиморфизмом этих генов. Когорта пациенток состояла из 2232 афроамериканских женщин. Анализируемые однонуклеотидные полиморфизмы (SNP, от англ. — «single nucleotide polymorphism» — вариант последовательности ДНК) затрагивали гены, участвующие в транспорте витамина D (GC), синтезе холестерина (*DHCR7*) и его гидроксировании (*CYP2R1* и *CYP24A1*), а также в пигментации кожи (*ASIP*), поскольку пигментация происходит одновременно с метаболическими превращениями витамина D в коже и является его предиктором (прогностическим параметром). Было обнаружено, что наличие SNP в генах *DHCR7* и *ASIP* ассоциировалось с повышенным риском развития миомы матки [25].

Протективная роль витамина D в отношении этого заболевания была продемонстрирована в ходе нескольких экспериментальных исследований *in vitro*. M. Vlauer и соавт. [26] обнаружили, что воздействие кальцитриола $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ (1,25-дигидроксивитамин D, другими словами, активная форма витамина D — в концентрации 0,1 нмоль/л ассоциировалось с ингибированием пролиферации на 12% при инкубации как с нормальными гладкомышечными клетками, так и с опухолевыми. Эффект проявил четкую зависимость от концентрации вещества: при ее увеличении до 100 нмоль/л митотическая активность снижалась на 62% в обоих типах клеток. S. Halder и соавт. [27] стимулировали иммортализованные клетки миомы матки человека с помощью TGF- β 3 (трансформирующий фактор роста β 3) в присутствии 1,25-дигидроксивитамина D_3 или без него. Авторы обнаружили, что витамин D_3 в значительной степени нивелировал TGF-индуцированную гиперэкспрессию фибронектина и коллагена III типа, а также препятствовал активации Smad-каскада; по мнению авторов, это указывает на существование четкого антифибротического и антипролиферативного эффектов витамина D в отношении лейоми-

омы матки. Впоследствии те же ученые провели другую лабораторную работу с целью уточнения роли витамина D в онкобиологии миомы матки. Обнаружилось, что, во-первых, в большинстве опухолевых образцов содержание рецепторов к этому витамину (VDR) было понижено по сравнению с клетками здорового миометрия. Во-вторых, авторы отметили, что воздействие $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ сопровождалось снижением экспрессии фиброгенных факторов и различных протеогликанов (таких, как фибромодулин, бигликан и версикан) в клетках. Кроме того, инкубирование клеток с $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ привело к четкой апрегуляции VDR. Таким образом, авторы подтвердили ранее установленные антифибротические свойства витамина D [28]. В этом же году данный исследовательский коллектив опубликовал результаты другой научной работы, которые свидетельствовали, что витамин D уменьшает экспрессию матричных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (MMP-2 и тканевого MMP-9) в зависимости от дозы, а также, напротив, повышает экспрессию ингибитора матричных металлопротеиназ (TIMP), что в совокупности приводит к снижению интенсивности фиброза. Упомянутые ферменты играют ключевую роль в поддержании баланса ремоделирования внеклеточного матрикса миомы, а потому воздействие на них витамина D имеет большое фармакологическое и клиническое значение [29]. С. Shagan и соавт. [30] продемонстрировали, что воздействие витамина D приводит к снижению роста клеток миомы на $47,0 \pm 0,03$ и на $38,0 \pm 0,02\%$ при концентрации 1,0 и 0,1 мкмоль/л соответственно по сравнению с контрольными образцами через 120 ч инкубации. Кроме того, авторы обнаружили, что витамин D ингибировал активацию ряда регуляторных киназ, способствовал даунрегуляции экспрессии некоторых проапоптотических белков (таких как BCL-2, BCL-w, CDK1 и PCNA), а также снижал экспрессию и активность катехол-O-метилтрансферазы (COMT). При этом предварительно осуществленное подавление экспрессии этого фермента полностью нивелировало описанные фармакодинамические эффекты витамина D, что указывает на большое значение COMT в их реализации [30]. Работа A. Al-Hendy и соавт. [31] была посвящена изучению влияния $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ на экспрессию рецепторов к половым гормонам в клетках миометрия и миомы матки человека. Авторы обнаружили в опухолевых клетках снижение экспрессии VDR, которое коррелирует с апрегуляцией эстрогеновых рецепторов- α (ER- α), а также прогестероновых рецепторов (PR-A и PR-B). Воздействие экзогенного $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ приводило к значительному снижению экспрессии упомянутых рецепторов в клетках миомы матки. Инкубация с витамином D также ассоциировалась со снижением продукции коактиватора стероидных рецепторов SRC (от англ. — «steroid-receptor co-activator»), функция которого в полном соответствии с названием заключается в стимуляции ядерных рецепторов и транскрипции таргетных генов. Авторы сделали вывод, что $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ обладает выраженными антиэстрогеновыми/антипрогестинными свойствами, что является дополнительным молекулярно-биологическим обоснованием применения этого препарата в лечении больных с миомой матки [31]. Эти же ученые совсем недавно опубликовали результаты другого важного исследования, в ходе которого было установлено, что витамин D_3 ингибирует некоторые важнейшие сигнальные каскады, лежащие в основе туморогенеза миомы матки, — WNT/ β -катениновый путь и mTOR-путь [32].

Протективное действие витамина D₃ в отношении лейомиомы матки было также продемонстрировано в ряде исследований *in vivo*. В ходе одной из таких работ ученые вводили 1,25[ОН]₂D₃ в дозе 0,5 мкг/кг/сут подкожно крысам линии Eker, у которых были верифицированы миоматозные узлы. Лечение продолжалось в течение 3 нед, сравнение проводилось с контрольной группой животных, которым вводили плацебо. После завершения терапии животных умертвляли и производили оценку размеров опухоли. Авторы зафиксировали статистически значимую объемную редукцию миоматозных узлов (приблизительно на 75,0±3,85%) у животных основной группы. В дополнение к этому было установлено, что терапия витамином D ассоциировалась с супрессией генов, участвующих в клеточной пролиферации (*PCNA*, *CCND1*, *Myc*, *Cdk1*, *Cdk2* и *Cdk4*), ингибирующей программируемую гибель клеток (*Bcl2*, *Bcl-x*), а также кодирующих эстрогеновые и прогестероновые рецепторы. Иммуногистохимический анализ показал снижение экспрессии MKI67 (одного из маркеров пролиферации) и, напротив, повышение экспрессии каспазы-3 (фермента, участвующего в реализации апоптоза) в клетках миомы, которые были получены от мышей, пролеченных витамином D₃. По мнению авторов, результаты исследования свидетельствуют о большом потенциале 1,25[ОН]₂D₃ как противоопухолевого препарата в лечении миомы матки [33]. Впоследствии те же ученые изучали эффекты парикальцитола (300 нг/кг/сут), одного из аналогов 1,25[ОН]₂D₃, который характеризуется менее выраженной тенденцией к гиперкальциемии. Препарат вводили самкам голых мышей в течение 4 нед; сравнение проводилось с плацебо и витамином D₃ (500 нг/кг/сут). Авторы обнаружили, что оба препарата способствовали уменьшению размеров миоматозных узлов при минимальном преимуществе парикальцитола [34].

Таким образом, результаты экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo*, а также ретроспективных клинических исследований свидетельствуют о существовании четкого протективного действия витамина D в отношении роста миомы матки, в основе которого лежат ингибирование клеточной пролиферации, стимуляция апоптоза, регуляция ремоделирования внеклеточного матрикса, снижение экспрессии рецепторов половых гормонов и другие фармакодинамические эффекты. В связи с этим витамин D следует рассматривать не только как перспективное вспомогательное средство фармакотерапии у больных с миомой матки (что, безусловно, требует более детального изучения в рамках проспективных клинических исследований), но и как субстрат для разработки новых, еще более эффективных противоопухолевых препаратов.

Учитывая колоссальное значение фиброгенеза в патофизиологии лейомиомы матки, представляется закономерным интерес научного сообщества к этому вопросу. В начале текущего столетия проводилась большая совместная научно-исследовательская работа НИИ морфологии человека РАМН (проф. С.В. Савельев) и гинекологического отделения Московского областного НИИ акушерства и гинекологии (проф. С.Н. Буянова), посвященная данной проблеме [35]. Было сделано предположение, что при непосредственном контакте тонкостенного сосуда и гладкомышечной клетки коллаген IV типа запускает процесс пролиферации и дифференцировки утеромиоцитов, что, возможно, является начальной стадией образования миомы матки. В настоящее время продолжается поиск эффективного антифибротического препарата как средства допол-

нительной патогенетической терапии. Одним из таких лекарственных средств является очищенная коллагеназа, создаваемая генно-инженерным путем с помощью бактерий *Clostridium histolyticum* (далее — СНС). Данный препарат в 2010 г. получил одобрение FDA для лечения контрактуры Дюпоитрена, а в 2013 г. — для лечения болезни Пейрони [36—38]. Проводятся исследования эффективности данного лекарственного средства в рамках терапии других заболеваний, связанных с избыточным фиброгенезом.

СНС состоит из коллагеназ I и II классов, которые демонстрируют высокое сродство к интерстициальным коллагенам, и в первую очередь к коллагенам I и III типов, которые наиболее широко представлены в составе экстрацеллюлярного матрикса миоматозных узлов. СНС разрывает многочисленные химические связи в молекуле данного полипептида и, таким образом, может способствовать его полной деградации в целевом участке ткани. Препарат не влияет на коллаген IV типа, который участвует в формировании нервов и кровеносных сосудов [39].

L. Brunengraber и соавт. [40] провели серию экспериментов с целью оценки влияния СНС на структуру и объем миоматозной ткани. Авторы вводили СНС или раствор метиленовый синий (для контроля) в образцы миомы и миометрия, взятые у 5 женщин во время гистерэктомии. Инкубация образцов продолжалась в течение 24 ч. Для идентификации коллагеновых волокон при гистологическом исследовании применялся краситель пикросириус красный. Кроме того, проводилась объективная оценка жесткости ткани с помощью реометрии (комплексный модуль сдвига — Па). По итогам инкубации отмечены размягчение 7/8 образцов и формирование жидкой сердцевины в некоторых из них. Доля ткани, окрашиваемой по коллагену, в обработанных образцах была значительно меньше, чем в контрольных (38,0±12 и 66,0±17% соответственно). Статистически значимые различия между образцами нормального миометрия отсутствовали (40,0±30 и 53,0±8%; *p*=NS). Окраска пикросириуса продемонстрировала деградацию коллагеновых волокон в обработанных миоматозных образцах. Кроме того, воздействию СНС ассоциировалось со снижением тканевой жесткости миомы (3630±2410 и 5930±830 Па соответственно), тогда как в образцах миометрия жесткость ткани была сопоставимой вне зависимости от наличия или отсутствия СНС в среде (2149±927 и 3314±494 Па). В заключение авторы сделали вывод, что инъекции СНС оказывают достоверное фибролитическое действие на матрикс инкапсулированных миоматозных узлов, однако гетерогенность коллагенового состава матрикса может обуславливать неоднородный фармакологический ответ, что требует более детального изучения в рамках доклинических и клинических исследований [40].

Другим потенциальным антифибротиком для патогенетического лечения больных с миомой матки является галофугинон — алкалоид, выделенный из растения *Dichora febrifuga*, который является противогрибковым средством, широко применяющимся в ветеринарии [41]. Побочным фармакодинамическим эффектом галофугинона является ингибирование продукции коллагена I типа, сигнальных каскадов, запускаемых TGF- β , и пролиферации некоторых клеток мезенхимального происхождения [42, 43]. В ходе научных исследований была продемонстрирована определенная эффективность галофугинона в лечении некоторых заболеваний, ассоциированных с повышенным фиброгенезом (в их числе склеродермия, радиационный фиброз, идиопатический легочный фиброз и др.) [41, 44, 45]. Дан-

ное обстоятельство мотивировало научное сообщество более детально рассмотреть этот препарат в контексте возможного применения при миоме матки. М. Grudzien и соавт. [46] в ходе экспериментального исследования *in vitro* обнаружили, что галофугинон ингибирует клеточную пролиферацию, а также уменьшает экспрессию коллагена I и III типов на уровне мРНК в образцах лейомиомы и здорового миометрия.

Перспективным направлением фармакологических исследований является разработка термочувствительных наноматериалов в качестве депо для различных лекарственных препаратов с целью более точного управляемого внутриопухолевого введения, в том числе при миоме матки. Эти материалы обеспечивают длительную задержку препарата в патологическом очаге и препятствуют его преждевременной инактивации, что позволяет снизить кратность введения. При комнатной температуре эти соединения находятся в жидком агрегатном состоянии, тогда как при более высоких физиологических температурах ($> 37^{\circ}\text{C}$) приобретают гелеобразную структуру, которая и обеспечивает длительное локализованное депонирование препарата. По истечении определенного времени происходит деградация этих материалов с образованием биологически нейтральных продуктов распада, благодаря чему необходимость в эксплантации (удалении) депо отсутствует [47].

Одним из таких материалов является atrigel, который представляет собой гидрофобный биodeградируемый полимер (полилактидогликолевая кислота, PLGA), растворенный в биосовместимом органическом растворителе (например, N-метил-2-пирролидоне — NMP). В ходе экспериментальных исследований лейпрорелин, депонированный в atrigel *in vivo*, сохранял фармакологическую активность в течение более 3 мес [48]. Другим подобным наноматериалом является regel, который представляет собой трехкомпонентный кополимер (молекулярная масса ~ 4000 Да), состоящий из PLGA и полиэтиленгликоля (PEG), которые образуют фиксированные комбинации PLGA-PEG-PLGA или PEG-PLGA-PEG. Материал медленно деградирует в течение длительного периода времени (до 6 нед) с образованием лактата, гликолата и PEG. По данным литературы, regel может быть эффективным лекарственным депо для различных биологических препаратов (например, гормона роста и глюкагоноподобного пептида-1) [48]. Наноматериал, разработанный исследовательской группой D. Taylor (Liquogel) [47], характеризуется двойным механизмом депонирования, который включает физический (пространственное ограничение) и химический (ковалент-

ное связывание) компоненты. Данный подход теоретически позволяет одновременно вводить несколько препаратов в одно депо (например, антифибротик и селективный модулятор прогестероновых рецепторов), что может значительно повысить эффективность лечения и минимизировать количество побочных эффектов. Авторы [47] подчеркивают, что генная терапия также может успешно осуществляться с применением этого наноматериала. Liquogel представляет собой тетрамерный кополимер, состоящий из N-изопропилакриламида (обеспечивающего гелеобразование при повышении температуры среды), гидрофильной акриловой кислоты (которая поддерживает растворимость продуктов распада) и разветвленного полиглицерола (для ковалентного присоединения целевых препаратов). Н. Ali и соавт. [49] провели серию экспериментов *in vitro* с использованием другого наноматериала, состоящего из остатков полисебациновой кислоты (PSA) и полиэтиленгликоля (PSA-co-PEG). Авторы оценивали эффективность инкапсуляции молекул 2-метоксиэстрадиола и модификацию цитотоксических свойств последнего в отношении клеток миомы матки. Экспериментальные наночастицы продемонстрировали высокий потенциал депонирования ($>86\%$ инкапсуляции), что было подтверждено с помощью дифференциальной сканирующей колориметрии и рентгенодифракционного анализа. Авторы отметили превосходную стабильность наночастиц и постепенное высвобождение депонируемого лекарственного средства без резких колебаний его концентрации. Воздействие наночастиц приводило к усилению цитотоксического эффекта на клетки миомы матки. Ученые двойно интерпретировали значение данного феномена, отметив, с одной стороны, возможное потенцирование цитотоксических свойств противоопухолевых препаратов, а с другой — указав на существующий риск системной токсичности наночастиц, созданных с помощью полимера PSA-co-PEG. Тем не менее авторы [49] сделали вывод о больших перспективах применения нанотехнологий с целью создания новых лекарственных форм препаратов для лечения миомы матки. Вместе с тем следует отметить, что эффективность и безопасность всех упомянутых депонирующих наноматериалов в терапии данного заболевания должны быть верифицированы в ходе проспективных клинических исследований.

Новые подходы к фармакотерапии миомы матки могут значительно повысить эффективность лечения и минимизировать количество побочных эффектов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dixon RA, Ferreira D. Molecules of interest: Genistein. *Phytochemistry*. 2002;60:3:205-211. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(02\)00116-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(02)00116-4)
- Shushan A, Ben-Bassat H, Mishani E, Laufer N, Klein BY, 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>
- Miyake A, Takeda T, Isobe A, Wakabayashi A, Nishimoto F, Morishige KI, 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>
- Di X, Andrews DM, Tucker CJ, Yu L, Moore AB, Zheng X, Dixon D. A high concentration of genistein down-regulates activin A, Smad3 and other TGF- β pathway genes in human uterine leiomyoma cells. *Experimental and Molecular Medicine*. 2012;44:4:281-292. <https://doi.org/10.3858/em.2012.44.4.024>
- Castro L, Gao X, Moore AB, Yu L, Di X, Kissling GE, 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://doi.org/10.4172/2325-9655.S1-003>
- Nagle DG, Ferreira D, Zhou YD. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives. *Phytochemistry*. 2006;67:17:1849-1855. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.06.020>

7. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Sharan C, Rajaratnam V, Khurana A, Al-Hendy A. Green tea extract inhibits proliferation of uterine leiomyoma cells in vitro and in nude mice. *American Journal Obstet Gynecol.* 2010;202:3:289.e1-289.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.10.885>
8. Khan N, Afaq F, Saleem M, Ahmad N, Mukhtar H. Targeting multiple signaling pathways by green tea polyphenol-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Research.* 2006;5:2500-2505. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3636>
9. Roshdy E, Rajaratnam V, Maitra S, Sabry M, Allah AS, Al-Handy A. Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: A pilot randomized controlled clinical study. *Int J Womens Health.* 2013;5:1:477-486. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S41021>
10. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of curcuma longa. *Planta Med.* 1991;57:1:1-7. <https://doi.org/10.1055/s-2006-960004>
11. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003;23:1:363-398.
12. Shishodia S, Amin HM, Lai R, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF- κ B activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. *Biochem Pharmacology.* 2005;70:5:700-713. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.04.043>
13. Shishodia S, Singh T, Chaturvedi MM. Modulation of transcription factors by curcumin. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2007;595:127-148. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_4
14. Malik M, Mendoza M, Payson M, Catherino WH. Curcumin, a nutritional supplement with antineoplastic activity, enhances leiomyoma cell apoptosis and decreases fibronectin expression. *Fertil Steril.* 2009;91:5 Suppl:2177-2184. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.045>
15. Tsuiji K, Takeda T, Li B, Wakabayashi A, Kondo A, Kimura T, Yaegashi N. Inhibitory effect of curcumin on uterine leiomyoma cell proliferation. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:7:512-517. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.507287>
16. Shanle EK, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: Identification and mechanisms of action. *Chemical Research in Toxicology.* 2011;24:1: 6-19. <https://doi.org/10.1021/tx100231n>
17. Li Y, Ding Z, Wu C. Mechanistic Study of the Inhibitory Effect of Kaempferol on Uterine Fibroids In Vitro. *Medical Science Monitor.* 2016;22:4803-4808. <https://doi.org/10.12659/MSM.898127>
18. Islam MS, Segars JH, Castellucci M, Ciarmela P. Dietary phytochemicals for possible preventive and therapeutic option of uterine fibroids: Signaling pathways as target. *Pharmacological Reports.* 2017;69:1:57-70. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.10.013>
19. Vieth R. The pharmacology of vitamin D. *Vitamin D.* 2011;1041-1066. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381978-9.10057-5>
20. Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет. *Практическая медицина.* 2015;1:86:114-120. [Mal'tsev SV, Rylova NV. Vitamin D and immunity. *Prakticheskaya meditsina.* 2015;1:86:114-120. (In Russ.)].
21. Sabry M, Halder S, Ait Allah A, Roshdy E, Rajaratnam V, Al-Hendy. Serum vitamin D₃ level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: A cross-sectional observational study. *Int J Womens Health.* 2013;5:1:93-100. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S38800>
22. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, nHollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology.* 2013;24:3:447-453. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31828acca0>
23. Paffoni A, Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Fedele L. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:8:E1374-1378. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1777>
24. Ciebiera M, Wlodarczyk M, Slabuzewska-Jozwiak A, Nowicka G, Jakiel G. Original article: Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2016;3:1787-1792. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.007>
25. Wise LA, Ruiz-Narvaez EA, Haddad SA, Rosenberg L, Palmer JR. Polymorphisms in vitamin D-related genes and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2014;102:2:503-510. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.037>
26. Blauer M, Rovio PH, Ylikomi T, Heinonen PK. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil Steril.* 2009;91:5:1919-1925. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.136>
27. Halder SK, Goodwin JS, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reduces TGF- β 3-induced fibrosis-related gene expression in human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:4: E754-E762. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2131>
28. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Reduces Extracellular Matrix-Associated Protein Expression in Human Uterine Fibroid Cells. *Biol Reprod.* 2013;89:6:150.
29. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. Vitamin D₃ inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human uterine fibroid cells. *Hum Reprod.* 2013;28:9:2407-2416. <https://doi.org/10.1093/humrep/det265>
30. Sharan C, Halder SK, Thota C, Jaleel T, Nair S, Al-Handy A. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. *Fertil Steril.* 2011;95:1:247-253. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1041>
31. Al-Hendy A, Diamond MP, El-Sohemy A, Halder SK. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates expression of sex steroid receptors in human uterine fibroid cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4:E572-E582. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4011>
32. Al-Hendy A. Vitamin D₃ Inhibits Wnt/ β -Catenin and mTOR Signaling Pathways in Human Uterine Fibroid Cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4:1542-1551. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3555>
33. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. *Biol Reprod.* 2012;86:4:116:1-10. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.098145>
34. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy O, Al-Hendy A. Paricalcitol, a vitamin D receptor activator, inhibits tumor formation in a murine model of uterine fibroids. *Reprod Sci.* 2014;21:9:1108-1119. <https://doi.org/10.1177/1933719114537721>
35. Савельев С.В., Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Мгелиашвили М.В. Определение роли коллагена IV типа в патогенезе миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2005;4:7-10. [Savel'ev SV, Buyanova SN, Babunashvili EL, Mgeliashvili MV. Determination of the role of type IV collagen in the pathogenesis of uterine fibroids. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2005;4:7-10. (In Russ.)].
36. Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Jones N. Injectable Collagenase clostridium histolyticum: A new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *Journal of Hand Surgery Am.* 2010;35:12:2027-2038. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2010.08.007>
37. Thomas A, Bayat A. The emerging role of Clostridium histolyticum collagenase in the treatment of Dupuytren disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:557-572. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S8591>
38. Gelbard M, Goldstein I, Hellstorm WJ, McMahon CG, Smith T, Tursi J, Jones N, Kaufman GJ, Carson C.C. Clinical efficacy, safe-

- ty and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol*. 2013;190:1:199-207. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.087>
39. Warwick D, Arandes-Renu JM, Pajardi G, Witthaut J, Hurst LC. Collagenase clostridium histolyticum: Emerging practice patterns and treatment advances. *J Plast Surg Hand Surg*. 2016;50:5:251-261. <https://doi.org/10.3109/2000656X.2016.1159568>
40. Brunengraber L, Jayes F, Leppert P. Injectable Clostridium histolyticum collagenase as a potential treatment for uterine fibroids. *Reprod Sci*. 2014;21:12:1452-1459. <https://doi.org/10.1177/1933719114553449>
41. Pines M, Vlodavsky I, Nagler A. Halofuginone: From veterinary use to human therapy. *Drug Dev Res*. 2000;50:3-4:371-378. [https://doi.org/10.1002/1098-299\(200007/08\)50:3/4<371::AID-DDR19>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1098-299(200007/08)50:3/4<371::AID-DDR19>3.0.CO;2-R)
42. Nagler A, Miao H-O, Aingorn H, Pines M, Genina O, Vlodavsky I. Inhibition of collagen synthesis, smooth muscle cell proliferation, and injury-induced intimal hyperplasia by halofuginone. *Arter Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1:194-508. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.1.194>
43. McGaha TL, Bona C. Halofuginone, an inhibitor of type-I collagen synthesis and skin sclerosis, blocks transforming-growth-factor- β -mediated Smad3 activation in fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2002;118:3:461-470. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01690.x>
44. Nagler A, Firman N, Feferman R, Cotev S, Pines M, Shoshan S. Reduction in pulmonary fibrosis in vivo by halofuginone. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:4:1082-1086. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.4.8887611>
45. Xavier S, Piek E, Fujii M, Javelaud D, Flanders KC, Samuni AM, Reiss M, Yarkoni S, Sowers A, Mitchell JB, Roberts AB, Russo A. Amelioration of radiation-induced fibrosis. Inhibition of transforming growth factor- β signaling by halofuginone. *J Biol Chem*. 2004;279:15:15167-15176. <https://doi.org/10.1074/jbc.M309798200>
46. Grudzien MM, Low PS, Manning PC, Arredondo M, Belton RJ, Novak RA. The antifibrotic drug halofuginone inhibits proliferation and collagen production by human leiomyoma and myometrial smooth muscle cells. *Fertil Steril*. 2010;93:4:1290-1298. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.11.018>
47. Taylor DK, Holthouser K, Segars JH, Leppert PC. Recent scientific advances in leiomyoma (uterine fibroids) research facilitates better understanding and management. *F1000 Research*. 2015;4:F1000 Faculty Rev: 183. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6189.1>
48. Wright JC, Sekar M, Osdol WV, Su HC, Miksztal R. In book: *Long acting injections and implants*. Eds. Wright JC, Burgess DJ. New York: Springer. 2012;153-166. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0554-2>
49. Ali H, Kilic G, Vincent K, Motamedi M, Rytting E. Nanomedicine for uterine leiomyoma therapy. *Ther Deliv*. 2013;4:2:161-175. <https://doi.org/10.4155/tde.12.144>

Поступила 25.04.18