ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМЕНИ В. Н. ГОРОДКОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАЛЫШКИНА Дарья Андреевна

УЧАСТИЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

3.1.4 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
СОТНИКОВА Наталья Юрьевна

Иваново – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 13

1.1. Определение, распространенность, социальная значимость лейомиомы матки..... 13

1.2. Гистологическое строение, классификация лейомиомы матки..... 14

1.3. Клиническая картина лейомиомы матки..... 16

1.4. Факторы риска лейомиомы матки..... 18

1.5. Диагностика и лечение лейомиомы матки..... 23

1.6. Этиология и патогенез лейомиомы матки..... 27

1.6.1. Стероидные гормоны в патогенезе лейомиомы матки..... 27

1.6.2. Генетические факторы в патогенезе лейомиомы матки..... 28

1.6.3. Хроническое воспаление и иммунологические факторы в патогенезе лейомиомы матки..... 30

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ..... 47

2.1. Дизайн исследования..... 47

2.2. Методы исследования..... 50

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН..... 55

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... 91

4.1. Особенности содержания NKp44+, NKp46+ и NKp44+NKp46+ ЕК клеток эндометрия у женщин при различных вариантах лейомиомы матки..... 91

4.2. Особенности содержания ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-35 на системном и локальном уровнях у пациенток с лейомиомой матки..... 97

4.3. Особенности содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 на системном и локальном уровнях у пациенток с лейомиомой матки в зависимости от наличия пролиферации в миоматозном узле 98

4.4. Особенности содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 на системном и локальном уровнях у пациенток с лейомиомой матки в зависимости от наличия вторичных изменений в миоматозном узле 106

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 1099

ВЫВОДЫ 128

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 131

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Лейомиома матки (ЛММ) является одним из наиболее распространенных доброкачественных новообразований, развивающихся в миометрии в результате гипертрофии и пролиферации элементов мышечной и соединительной ткани [24, 44, 321, 325]. В современных условиях отмечено увеличение количества женщин детородного возраста, страдающих данным заболеванием, что негативно сказывается на возможности реализации их репродуктивного потенциала [17, 42, 47]. Известно, что миома матки оказывает отрицательное влияние на менструальную и репродуктивную функции, приводя к ухудшению общего состояния здоровья и качества жизни женщин, невынашиванию беременности и бесплодию [2, 17, 49, 65, 114, 128, 318]. Вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения миомы матки остаются до конца нерешенными, что делает данную проблему весьма актуальной для современного здравоохранения.

Доказано, что рост миоматозного узла может быть обусловлен как усиленной клеточной пролиферацией, так и вторичными изменениями и активным накоплением компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) [18, 30, 46]. Пролиферирующая лейомиома часто сопровождается гиперпластическими процессами в эндометрии, новообразованиями в яичниках, а также более склонна к рецидивированию [19, 44]. Достоверных методов дооперационной диагностики и прогнозирования характера роста миомы матки в настоящее время не разработано. В связи с этим существует необходимость в разработке малоинвазивных способов, позволяющих прогнозировать темп и дифференцировать характер роста опухоли для выбора наиболее эффективной тактики лечения пациенток с целью предотвращения радикального оперативного вмешательства, сопряженного с неблагоприятными последствиями для пациенток фертильного возраста.

В патогенезе лейомиомы матки традиционно важную роль отводят стероидным гормонам, факторам роста, соматическим мутациям, пролиферативной активности лейомиоцитов, апоптозу [38, 46, 51, 318] и хроническому воспалению [38, 82]. Доказано непосредственное участие клеток иммунной системы в возникновении и росте данной доброкачественной опухоли [18, 26, 33, 82, 276]. Изучение иммунных механизмов, лежащих в основе патогенеза лейомиомы, выявило особую роль врожденного иммунного ответа в эндометрии. Установлены изменения дифференцировки эндометриальных макрофагов, непосредственно связанные с усиленной пролиферацией клеток опухоли [33].

Менее изучены к настоящему времени особенности функционирования естественных киллеров (ЕК) эндометрия при лейомиоме матки. В то же время, ЕК клетки играют ведущую роль в противоопухолевом иммунном надзоре, а уровень их цитотоксичности в отношении измененных клеток организма во многом определяется репертуаром мембранных рецепторов [283]. В настоящее время идентифицировано несколько семейств рецепторов ЕК, таких как киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы, лектино-подобные рецепторы, а также рецепторы естественной цитотоксичности (NCR). Показано, что через рецепторы естественной цитотоксичности (NCR), к которым относятся NKp30, NKp44 и NKp46в ЕК активируется цитотоксический и цитокиновый ответ, а лигандами этих рецепторов являются опухолевые клетки [283]. Однако роль этих рецепторов в обеспечении противоопухолевого иммунного ответа ЕК клетками эндометрия при лейомиоме матки до настоящего времени остается практически неизученной.

В обеспечении цитотоксической активности ЕК клеток важную роль играет микроокружение и находящиеся в нем цитокины. Цитокины являются главными регуляторами функции ЕК клеток, могут активировать или ослаблять клеточную пролиферацию и дифференцировку [74, 167, 314]. В связи с этим важно изучить не только особенности экспрессии рецепторов NCR, но и проанализировать содержание основных цитокинов в микроокружении, как необходимого условия работы ЕК в эндометрии у женщин с ЛММ.

Степень разработанности темы

Существует множество работ, посвященных изучению факторов риска, этиологии, патогенеза, диагностике и лечению лейомиомы матки, как одной из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской репродуктивной системы [2, 17, 24, 44, 46, 64, 130, 144]. Тем не менее, в настоящее время нет единого мнения об этиологии, патогенезе и механизмах роста миоматозного узла, а также продолжается поиск неинвазивных подходов к диагностике характера роста лейомиомы матки. Работ по изучению особенностей экспрессии рецепторов естественной цитотоксичности (NKp44, NKp46) CD56+ естественными киллерами, инфильтрирующими эндометрий, расположенный в проекции доминирующего миоматозного узла, у женщин с лейомиомой матки, ранее не проводилось. Также остаются практически неизученными особенности содержания цитокинов, регулирующих активность ЕК клеток (ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-35), в периферической крови, в эндометрии, расположенном в проекции доминирующего миоматозного узла, и в самом миоматозном узле у женщин репродуктивного возраста, не изучена возможность использования данных показателей для диагностики клинико-морфологического варианта ЛММ.

Цель исследования: на основании изучения экспрессии рецепторов цитотоксичности естественными киллерами эндометрия и содержания цитокинов, регулирующих активность естественных киллеров на системном и локальном уровнях, уточнить патогенез лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста и разработать новые критерии диагностики пролиферативной активности опухоли.

Задачи научного исследования:

1. Уточнить клиническую характеристику пациенток с лейомиомой матки, на основании чего выявить клинико-анамнестические особенности и факторы риска развития данной патологии у женщин репродуктивного возраста в современных условиях.
2. Установить особенности экспрессии рецепторов естественной цитотоксичности (NKp44, NKp46) CD56+ естественными киллерами, инфильтрирующими эндометрий, расположенный в проекции доминирующего миоматозного узла, у женщин с лейомиомой матки в зависимости от размера узла и наличия пролиферации.
3. Изучить особенности содержания цитокинов (ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-35), регулирующих активность ЕК, в периферической крови, эндометрии, расположенном в проекции доминирующего миоматозного узла, и в миоматозном узле у женщин с лейомиомой матки в зависимости от размера узла, наличия пролиферации и вторичных изменений.
4. Разработать способ оценки пролиферативной активности клеток лейомиомы матки с учетом характера функционирования эндометриальных CD56+ ЕК, усовершенствовать алгоритм диагностики данного заболевания у женщин репродуктивного возраста.

Научная новизна исследования

Впервые выявлено, что уровень активации эндометриальных естественных киллеров у женщин репродуктивного возраста с ЛММ различается в зависимости от наличия пролиферативных процессов в опухоли. При отсутствии пролиферации в миоматозных узлах наблюдается увеличение количества ЕК, экспрессирующих рецепторы естественной цитотоксичности (NCR).

Установлено, что наличие пролиферации в миоматозном узле ассоциируется с низким уровнем эндометриальных ЕК с фенотипами NKp44+ и NKp44+NKp46+. Большой размер миоматозных узлов и наличие пролиферативной активности

ассоциируется с низким уровнем NKp44+ и NKp44+NKp46+ ЕК клеток в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла.

Впервые установлена значимость оценки содержания NKp44+ и NKp46+ лимфоцитов в CD56+ гейте для диагностики пролиферативной активности ЛММ (Патент на изобретение № 2700003 от 12.09.2019 г.).

Впервые выявлены особенности содержания цитокинов, регулирующих активность ЕК (ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-35) у женщин с лейомиомой матки на системном и локальном уровнях. В периферической крови отмечается снижение уровня ИЛ-18 и повышение ИЛ-27, имеет место повышение содержания ИЛ-27 в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, а при вторичных изменениях в узле – увеличение уровня ИЛ-35, а также обнаружено снижение уровня всех цитокинов в миоматозном узле.

Установлено, что наличие у пациенток пролиферации в миоматозном узле сочетается с более высоким, чем у женщин контрольной группы, сывороточным уровнем ИЛ-27. Более высокое сывороточное содержание ИЛ-18 и ИЛ-27 у женщин с миомой матки ассоциируется с большими пролиферирующими миоматозными узлами. В миоматозном узле, независимо от размера и наличия пролиферации, отмечается низкий уровень ИЛ-35 по сравнению с эндометрием.

Теоретическая значимость научного исследования

Уточнены современные факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста, а также выявлены клинико-анамнестические особенности пациенток с различными вариантами ЛММ.

Уточнены механизмы патогенеза ЛММ с учетом пролиферативных процессов в миоматозном узле и экспрессии рецепторов естественной цитотоксичности ЕК эндометрия, расположенного в зоне проекции доминирующего миоматозного узла.

Показана взаимосвязь цитокинов, регулирующих активность ЕК (ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-35), в сыворотке периферической крови и эндометрии у женщин с ЛММ больших размеров и наличием пролиферации в миоматозном узле.

Для использования в клинической практике предлагается новый способ диагностики пролиферативной активности клеток лейомиомы матки (Патент на изобретение № 2700003 от 12.09.2019 г.). Предложены дополнения к алгоритму диагностики данного заболевания у женщин репродуктивного возраста.

Методология и методы исследования

Для выполнения диссертационной работы было проведено обследование когортным методом женщин с лейомиомой матки, прошедших оперативное лечение в гинекологической клинике ФГБУ «Ивановский НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Нами были использованы клинические, морфологические и иммунологические методы обследования пациенток. Все статистические расчеты производились с помощью пакета современных лицензионных компьютерных программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Степень активности естественных киллеров эндометрия является одним из звеньев патогенеза лейомиомы матки и она взаимосвязана с пролиферативными процессами в миоматозном узле. Низкий уровень ЕК, экспрессирующих рецепторы естественной цитотоксичности, в эндометрии сочетается с высокой пролиферативной активностью в миоматозных узлах больших размеров.
2. Оценка содержания NKp44+NKp46+ CD56+ ЕК в эндометрии, расположенном в проекции доминирующего миоматозного узла, может быть использована для определения пролиферативной активности опухоли еще до проведения оперативного лечения.
3. Основные иммунорегуляторные события у женщин с ЛММ происходят на уровне эндометрия, расположенного в проекции доминирующего миоматозного

узла. При этом основными цитокинами, регулирующими цитотоксическую активность естественных киллеров эндометрия и наличие пролиферации в миоматозном узле, являются ИЛ-27 и ИЛ-18.

Внедрение результатов в практику

Предложенный способ диагностики пролиферативной активности лейомиомы матки прошел предрегистрационные испытания в гинекологической клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России (Патент на изобретение № 2700003 от 12.09.2019г.). Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Личное участие автора

Диссертант самостоятельно проводил набор женщин в группы, их клиническое обследование и лечение на хирургическом отделении (ведение документации, ассистирование во время операций, послеоперационное наблюдение). Кроме того, диссертант принимал участие в проведении иммунологических методов исследования биологического материала, полученного в ходе оперативного лечения. Аспирант обрабатывал полученных данные с помощью статических лицензионных программ, анализировал и описывал полученные результаты, им были сформулированы научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные результаты исследований докладывались и обсуждались на XVI международном конгрессе по репродуктивной медицине (Моска, 2022), Научно-практической конференции молодых ученых с конкурсом на лучший научный доклад (Иваново, 2022), XVII областном фестивале «Молодые ученые – развитию Ивановской области», VIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2022), VI Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID-19» (Иваново, 2022), XV и XVI Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Санкт-Петербург, 2022, 2023), XVII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2023), IX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2023), XXIV Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2023), IV Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 16 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций научных результатов диссертаций.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 172 страницах печатного текста, состоит из введения, глав «Литературный обзор», «Материалы и методы», «Клиническая характеристика женщин основной группы», «Результаты

собственных исследований», обсуждения полученных данных, выводов и практических рекомендаций. Список литературы состоит из 339 источников, в том числе 51 российских и 288 зарубежных. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 5 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, распространенность, социальная значимость лейомиомы матки

Отмечается значительный ежегодный рост числа случаев ЛММ среди женщин всех рас и возрастов во всем мире. Система здравоохранения несет большие финансовые затраты, связанные с лечением больных с данной патологией [24, 321, 325]. Также известно, что миома матки оказывает отрицательное влияние на менструальную, репродуктивную функции, приводя к ухудшению общего состояния здоровья и качества жизни женщин, [1, 2, 17, 49, 65. 114, 128, 318], поэтому актуальность вопросов патогенеза и лечения данной патологии не вызывает сомнений.

Лейомиома матки является моноклональной, доброкачественной, гормонально-зависимой опухолью, которая представляет собой гипертрофированные гладкомышечные клетки шейки или тела матки [1, 2, 8, 19, 38, 48]. Доказано, что ЛММ появляется путем «клональной экспансии» одного миоцита [26, 62]. Этот процесс происходит благодаря пролиферации клеток и синтеза большого количества внеклеточного матрикса.

В настоящее время миома матки является самой распространенной опухолью женской репродуктивной системы, частота встречаемости данной патологии по данным разных авторов колеблется от 20% до 80% [1, 2, 11, 13, 17, 24, 82, 111, 136, 279, 325,]. Так, согласно данным D.E. Ikhena и S. E. Bulun, лейомиома матки встречаются у 8 из 10 женщин в возрасте до 50 лет [150]. Кроме того, что миома матки диагностируется практически у 80% женщин пре- и менопаузального возраста, она все чаще встречается у женщин раннего репродуктивного возраста и, в том числе, у женщин, не реализовавших свой репродуктивный потенциал [3, 26, 28, 40]. По данным отечественных авторов, с поправкой на продолжающееся увеличение данной патологии среди женщин репродуктивного возраста предполагается, что реальная распространенность ЛММ составляет 35-40% [26].

По данным опроса женщин, живущих в Соединенных Штатах Америки, был выявлен недостаточный уровень осведомленности о данной патологии и образования среди опрошенных женщин, это свидетельствует о том, что многие случаи скорее всего не диагностированы, а распространенность ЛММ может ожидаться выше статистических данных [76].

В связи с высокой распространенностью ЛММ является главной причиной радикальной операции (гистерэктомии) [325], к примеру, в Российской Федерации лейомиома матки служит показанием к гистерэктомии в 50-70% случаев при заболеваниях женской репродуктивной системы [25].

1.2. Гистологическое строение, классификация лейомиомы матки

Лейомиомы — распространенные доброкачественные опухоли, которые могут возникнуть в любой анатомической структуре, содержащей гладкие мышцы [222]. Чаще всего данная опухоль содержит солидный и кистозный компоненты [222]. Согласно современной классификации неэпителиальных опухолей тела матки (ВОЗ, 2014) выделяют следующие гистологические типы лейомиомы матки: клеточная, митотически активная, эпителиоидная, миксоидная, атипическая, липолейомиома и т.д. [14, 26, 40]. Кроме того, лейомиому матки принято делить на одиночную и множественную, [14] простую и пролиферирующую [26, 30, 44], клинически незначимую и симптомную [26, 48].

Лейомиома матки развивается в миометрии в результате гипертрофии и пролиферации элементов мышечной и соединительной ткани [24, 115].

Согласно классификации Международной Федерации акушеров-гинекологов — FIGO, 2011, 2018, по расположению выделяют восемь типов узлов [14, 24]:

0 тип – субмукозный узел, расположенный на ножке;

1 тип – субмукозный узел, больше 50% выступающий в полость матки;

2 тип – субмукозный узел, больше 50% расположен в мышце матки;

3 тип – узел полностью интрамуральный (в стенке матки), но касается эндометрия (слизистой матки);

4 тип – интрамуральный, расположен в стенке матки, не соприкасается с эндометрием;

5 тип – субсерозно-интрамуральный, больше 50% расположен в толще матки;

6 тип – субсерозно-интрамуральный узел, больше 50% выступающий в брюшную полость;

7 тип – субсерозный узел, расположен на ножке;

8 тип – узлы, других локализаций, например, в шейке матки.

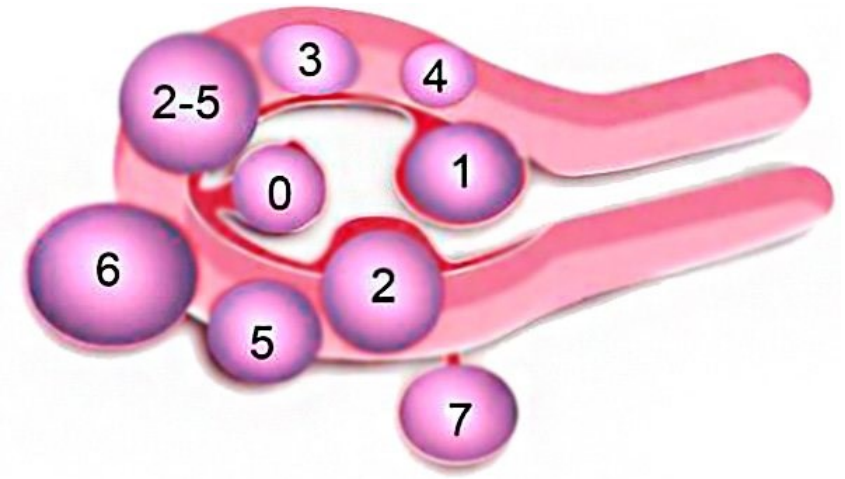

Рис. 1. Типы миоматозных узлов, согласно классификации FIGO

Узлы могут быть смешанного типа, например, 2-5. Существуют редкие локализации миом, например, в круглой связке матки, хотя при этом лейомиомы являются наиболее частой опухолью этой структуры [222].

Лейомиома матки является доброкачественной опухолью и редко малигнизируется в нашей популяции (0,3-0,46%) [26, 46, 86, 274], к тому же большинство этих случаев легко выявляются с помощью МРТ: 3 из 4 (75%). По данным Coffin PH и соавт. наблюдаемая распространенность злокачественных новообразований, связанных с ЛММ, составила 0,35%, что соответствует текущим

оценкам Федерального управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) [86].

1.3. Клиническая картина лейомиомы матки

Лейомиома матки является очень распространенным заболеванием во всём мире, которое зачастую снижает качество жизни трудоспособных женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Развитие ЛММ сопровождается значительным стрессом, болевым синдромом, приводит к анемии, а в некоторых случаях обуславливает бесплодие и невынашивание беременности [17, 26, 49, 76, 114, 128, 318].

У половины женщин миома протекает бессимптомно, но примерно у 30% больных наблюдаются серьезные симптомы: аномальные маточные кровотечения, анемия, боли в области малого таза, боли в спине, учащенное мочеиспускание, запоры и/или нарушение репродуктивной функции, что будет требовать вмешательства врачей [2, 17, 104, 136].

Размер и локализация опухоли являются двумя специфическими факторами, которые влияют на возникновение симптомов, необходимость и метод лечения (некоторые опухоли требуют хирургического вмешательства, в то время как другие можно лечить с помощью специально подобранных лекарств). По мнению зарубежных авторов, женщины с бессимптомной ЛММ должны находиться под наблюдением лишь в тех случаях, если матка определяется при глубокой пальпации живота, если миома деформирует полость матки или размеры матки больше 12 см в длину [264]. Вопрос об оперативном лечении должен ставиться, если наблюдаются сильные менструальные кровотечения (от 20 до 30% женщин с обильными менструальными кровотечениями страдают миомой матки), которые не поддаются медикаментозной коррекции, если узлы больших размеров вызывают выраженный болевой синдром или если миома матки связана с нарушениями фертильности или акушерскими проблемами [264]. Ускоренное направление к профильному специалисту показано женщинам со стремительным началом

заболевания и прогрессирующими симптомами или быстро увеличивающейся миомой, поскольку эти симптомы вызывают подозрение на лейомиосаркому [264]. В то же время, отечественные авторы настаивают на активном ведении женщин даже с самыми маленькими размерами опухоли [18, 46]. Таким образом, несмотря на доброкачественную природу, лейомиома матки является источником серьезных проблем с качеством жизни примерно у 25% всех женщин с клинически значимой формой заболевания [65].

Lusine Aghajanova и соавт. было высказано предположение, что нарушения имплантации и децидуализации, которые способствуют снижению фертильности, связаны с ЛММ [107]. У 2-3% женщин лейомиома является единственной причиной бесплодия [26, 327]. Непосредственные причины бесплодия при ЛММ очень разнообразны: деформация полости матки (подслизистые узлы), нарушение кровоснабжения эндометрия и миометрия [308], повышенный тонус миометрия; гормональные, паракринные и молекулярные изменения; нарушение рецептивности эндометрия (снижение экспрессии/ гиперметилирование гена HOXA-10) [6, 105, 135].

ЛММ оказывает влияние и на течение самой беременности [17, 26, 31, 44, 134] и выявляется у 2-10 % беременных женщин. Чаще всего она протекает бессимптомно, но также может обуславливать осложнения беременности [245].

Основными осложнениями беременности у женщин с ЛММ являются повторяющаяся боль, маточные кровотечения, неправильное положение плода и задержка его развития. Однако наиболее грозным осложнением является самопроизвольный выкидыш [298]. Привычный выкидыш является частым осложнением у женщин с подслизистой лейомиомой матки. В зарубежных исследованиях было доказано, что резекция подслизистых узлов значительно повышает фертильность женщин с ЛММ и улучшает исходы беременности. Субсерозные узлы, напротив, не оказывают выраженного влияния на фертильность и течение беременности, и их удаление практически не влияет на репродуктивную функцию. Тактика ведения женщин с интрамуральными лейомиомами при

планировании беременности, остается неясной и подбирается индивидуально [327].

Некоторые эпидемиологические исследования показали сильную связь между клинически значимой ЛММ и преждевременными родами, а также частотой кесарева сечения. При этом не было обнаружено никакой связи между клинически значимой ЛММ и послеродовым кровотечением, отслойкой плаценты или задержкой внутриутробного развития [284]. Другие эпидемиологические исследования, напротив, показали, что лейомиома матки может увеличить риск отслойки плаценты и послеродовых кровотечений [214].

Несмотря на то, что по данным литературы степень влияния ЛММ на фертильность и течение беременности отличается в разных исследованиях, мы можем утверждать, что лейомиома является одной из причин бесплодия и привычного невынашивания беременности [26].

Таким образом, лейомиома матки, оказывающая влияние на репродуктивный потенциал и зачастую приводящая к радикальной операции, является актуальной проблемой для современных женщин репродуктивного возраста, медицинских работников и государства в целом.

1.4. Факторы риска лейомиомы матки

Несмотря на значительное негативное влияние ЛММ на репродуктивное здоровье женщин, до сих пор четко не установлены причины, которые инициируют развитие опухоли. Было выявлено несколько факторов риска развития миомы матки, которые можно подразделить на модифицируемые (т.е., которые мы можем изменить) и немодифицируемые (которые изменить невозможно).

В более ранних исследованиях сообщалось о ряде факторов высокого риска развития данной патологии, включающих раннее менархе [24, 217], особенности образа жизни (курение, потребление кофеина и алкоголя) [24], ожирение и нарушение обмена веществ [24, 186], наследственный фактор и поздний возраст первой беременности [24, 267].

Воздействие таких факторов как дефицит витамина Д, воспаление, недостаточность репарации ДНК и воздействие веществ, разрушающих эндокринную систему веществ в составе окружающей среды во время внутриутробного развития увеличивает заболеваемость ЛММ у животных. Кроме того, несколько исследований продемонстрировали, что аномальные стволовые клетки миометрия являются источником для развития ЛММ. Hoda Elkafas и соавт. доказали, что воздействие химических веществ, разрушающих эндокринную систему, в раннем возрасте перепрограммирует аномальные стволовые клетки миометрия в сторону профиброидного процесса и изменяет пути репарации ДНК и развития воспаления. Примечательно, что витамин Д3 в качестве природного соединения уменьшал рост ЛММ одновременно с реверсией нескольких аномальных биологических путей, восстанавливал поврежденные ДНК и устранял провоспалительный путь в аномальных стволовых клетках миометрия [111].

Dora Pavone и соавт. упоминают в своем исследовании о таких факторах риска как возраст, раса, эндогенные и экзогенные гормональные факторы, ожирение, инфекции матки и образ жизни (диета, употребление кофеина и алкоголя, низкая физическая активность, стресс и курение) [114].

О важности сбалансированности диеты пишут также Andrea Tinelli и др. Многие продукты и диетические привычки связаны с риском развития ЛММ. Эти факторы включают малое потребление фруктов, овощей и витамина Д, а также некоторые поллютанты, находящиеся в пище [326].

Hajra Takala и др. пишут, что риск развития лейомиомы матки связан с употреблением алкоголя. Авторы утверждают: несмотря на то, что мужчины, вероятно, в большей степени употребляют алкоголь, чем женщины, именно женщины подвержены гораздо большему риску развития проблем, связанных с алкоголем. Чрезмерное употребление алкоголя (алкоголизм) также считается одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний, которые влияют на репродуктивное здоровье населения [63].

Myriam Kossaï и др. утверждают, что лейомиома, аденомиоз и полипы эндометрия являются доброкачественными заболеваниями матки, которые, по-видимому, развиваются на фоне гормонального дисбаланса стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона) в сочетании с различными факторами, начиная от генетических и заканчивая модифицируемыми факторами образа жизни [219]. Отечественные авторы также сообщают о том, что половые гормоны и их рецепторы являются ключевыми модуляторами в генезе и росте лейомиомы матки [30, 44]. По мнению проф. А.Л. Тихомирова, эстрогены и прогестерон являются синергистами в патогенезе лейомиомы матки [46]. М. А. Феофилова и соавт. установили, что женщины с ЛММ имеют комплекс таких предрасполагающих медико-социальных факторов риска, как снижение двигательной активности, материальное неблагополучие, повышенная стрессовая нагрузка, некачественное питание и его ограничения, повышенное потребление жидкости, несоблюдение режима труда и отдыха, пассивный длительный дневной отдых, некоторые профессиональные вредности. Установлено неблагоприятное влияние вынужденного положения тела, электромагнитного излучения и психоэмоционального перенапряжения на развитие миомы матки [49, 127].

Во многих исследованиях изучалась связь между ожирением и риском развития ЛММ, но результаты довольно противоречивы [73]. Hao Qin, Zhijuan Lin и соавт. в своем метаанализе проанализировали 22 статьи, охватывающие 24 исследования, включающих 325 899 участников и 19 593 случаев. Авторы обнаружили положительную связь между ожирением и риском/распространенностью ЛММ (ОШ 1,19; 95% ДИ от 1,09 до 1,29). Результаты этого метаанализа показывают, что ожирение может увеличивать риск/распространенность ЛММ, но эта связь является нелинейной [72]. Kejuan Sun и др. описали исследование по типу случай-контроль на эту же тему и показали, что увеличение жировых отложений (особенно по типу абдоминального висцерального ожирения) может увеличить риск развития ЛММ. Для женщин в перименопаузе измеренное соотношение окружности талии и бедер можно

использовать в качестве индикатора для скрининга групп высокого риска миомы матки. Этот способ отличается простотой и дешевизной. Кроме того, авторы предлагают предоставлять женщинам из группы риска рекомендации по питанию и изменению пищевых привычек и физической активности для предотвращения развития миомы матки [53].

Chia-Ying Lin и др. доказали, что загрязнение воздуха может вызывать специфические генетические или эпигенетические аномалии и приводить к развитию лейомиомы матки, в частности воздействие $PM_{2,5}$ (частицы, загрязняющие воздух) и O_3 (озон) может увеличить риск развития данной патологии [307].

Также имеет значение расовая принадлежность женщин с ЛММ. Jacob M Keaton и др. пишут о том, что у представительниц негроидной расы заболевание проявляется раньше и имеет более высокий кумулятивный риск. Это может быть связано с дисбалансом аллелей риска в одной родительской подгруппе географического происхождения по сравнению с другими. Результаты свидетельствуют о том, что различия в рисках развития миомы у женщин различной расовой принадлежности обусловлена генетическими особенностями этнических групп [119]. Emma Giuliani и др. также утверждают, что миома матки диагностируется более чем у 80% женщин африканского происхождения против 70% белых женщин в течение их жизни [136]. Также Ayman Al-Hendy и соавт. утверждают, что тяжесть симптомов и общая заболеваемость миомой матки, как правило, выше среди чернокожих женщин, вероятно, из-за генетических и экологических факторов [65].

Влияние контрацепции на ЛММ изучали Katarzyna Kwas и др. Прием комбинированных оральных контрацептивов оказался фактором защиты от лейомиомы матки (ОШ = 0,4, p = 0,007). Представленные данные еще раз подтверждают теорию о гормональной зависимости миомы матки [180]. По данным отечественных авторов отсутствие гормональной контрацепции являлось фактором риска быстрого роста ЛММ [18, 46]. Однако в актуальных Российских

клинических рекомендациях прием КОК является фактором риска развития миомы матки [24].

Mei Gao и соавт. в 2018 году провели многофакторный анализ 1273 женщин, включая 213 женщин с лейомиомой матки (группа наблюдения) и 1060 женщин без лейомиомы матки (контрольная группа). Между двумя группами не было обнаружено статистических различий по возрасту, семейному положению, числу беременностей и их осложнениям, частым физическим упражнениям, частому употреблению алкоголя и семейному анамнезу заболеваний матки (во всех случаях $p>0,05$). Средний индекс массы тела ($p=0,043$), среднее образование ($p=0,041$), частое курение ($p=0,030$), частое потребление кофеина ($p=0,019$), частое потребление молока или соевых бобов ($p=0,025$) и частое использование оральных контрацептивов ($p=0,034$) статистически коррелировали с возникновением лейомиомы матки. Многомерный анализ подтвердил, что частое потребление молока или соевых бобов (ОШ 7,349; 95% ДИ от 5,081 до 9,454; $p=0,039$) и частое использование оральных контрацептивов (ОШ 8,103; 95% ДИ от 4,486 до 12,583; $p = 0,018$) были независимыми факторами риска развития лейомиомы матки [130].

В актуальных Российских клинических рекомендациях выделяют такие факторы риска как раннее менархе, отсутствие родов в анамнезе, поздний репродуктивный возраст, ожирение, прием тамоксифена, высокий паритет, менопауза, курение, прием КОК, воспалительные процессы [24], что согласуется с данными зарубежных авторов [64, 144, 299].

В исследованиях отечественных авторов были установлены факторы риска быстрого роста миомы матки у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста: сочетание основного заболевания с хроническим сальпингитом, часто рецидивирующим хроническим назолабинальным герпесом, ожирением, бесплодием, низкой частотой использования гормональной контрацепции, наличием маркеров острой герпетической инфекции в периферической крови [18].

В современных отечественных работах также выделаются медицинские аборты и воспалительный фактор среди факторов риска развития ЛММ [26], а также нарушение микробиоты эндометрия [27].

Факторы риска развития ЛММ по данным отечественной и зарубежной литературы обобщены в таблице 1.4.1.

Таблица 1.4.1. Факторы риска развития ЛММ по данным отечественной и зарубежной литературы

Модифицируемые	Немодифицируемые
1. Несбалансированная диета (дефицит витамина Д, малое потребление фруктов, овощей, повышенное потребление жидкости, частое потребление молока или соевых бобов), употребление кофеина и алкоголя [26, 49, 63, 111, 114, 130, 326] 2. Ожирение и низкая физическая активность [18, 24, 26, 49, 53, 72, 73, 114, 186] 3. Курение [24, 114, 130]. 4.Профессиональные вредности: вынужденное положение тела, электромагнитное излучение, психоэмоциональное перенапряжение, несоблюдение режима труда и отдыха [49, 127] 5. Материальное неблагополучие [49, 127] 6. Прием КОК (?) [24] – в некоторых исследованиях прием КОК выступает как фактор профилактики миомы матки [18, 46, 180] 7. Прием тамоксифена [24] 8.Медицинские аборты в анамнезе 8. Медицинские аборты в анамнезе [24, 26, 27]	1. Гормональный дисбаланс стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона) [44, 46. 114, 219] 2. Возраст (чаще страдают женщины в перименопаузе) [24, 26, 114]. 3. Раса (негроидная) и генетическая предрасположенность [26; 65, 114, 119, 136]. 4. Загрязнение воздуха - воздействие PM 2,5 и O 3 [307] 5. Воспалительный фактор (в т.ч. инфекции матки) [18, 24, 26, 27, 111, 114] 6. Раннее менархе [24, 26, 218] 7. Отсутствие родов в анамнезе, поздний репродуктивный возраст [24, 26, 267]

1.5. Диагностика и лечение лейомиомы матки

Диагностика лейомиомы матки обычно не вызывает затруднений. В первую очередь врач обращает внимание на данные анамнеза и специфические жалобы пациентки. Затем, во время бимануального влагалищного исследования зачастую пальпируется бугристая увеличенная матка, что также является одним из признаков миомы матки [4, 17, 24, 109]. Размеры матки фиксируются в истории болезни в неделях условной беременности [24].

Подтверждает диагноз ультразвуковое исследование органов малого таза и, по показаниям, МРТ органов малого таза, которое проводится в т.ч. для оценки рубцов на матке после миомэктомии [17, 24, 101, 109, 118, 221].

В настоящее время не существует оптимального алгоритма лечения пациенток с ЛММ, который был бы долгосрочным, экономически эффективным и не влиял бы отрицательным образом на фертильность женщины [235]. Для женщин с лейомиомой матки доступны различные методы лечения, хотя каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Выбор подходящего варианта лечения должен быть индивидуальным и максимально адаптированным к ожиданиям пациентки. Этот выбор будет в основном зависеть от возраста пациентки, расположения узлов, размера и их количества, тяжести симптомов и, самое главное, от репродуктивных планов самой женщины [26, 46, 84].

Когда консервативные методы оказываются неэффективными, на первый план выступают инвазивные методики. Согласно актуальным Российским клиническим рекомендациям, показаниями для хирургического вмешательства при ЛММ являются аномальные маточные кровотечения, приводящие к анемии, хроническая тазовая боль, признаки сдавления соседних органов, размер опухоли более 12 недель условной беременности, быстрый рост миомы матки, рост опухоли в постменопаузе, субмукозная миома матки, межсвязочная миома матки и низкое (шеечное и перешеечное) расположение узлов миомы, невынашивание беременности, бесплодие при отсутствии других причин, вторичные изменения в узлах миомы матки (некроз, отек, гиалиноз) [24].

Хирургическое лечение ЛММ включает гистерэктомию, миомэктомию, эмболизацию маточных артерий и фокусированную ультразвуковую хирургию с магнитным резонансом [2, 17, 24, 96, 104]. У женщин, желающих сохранить фертильность, при неэффективности медикаментозной терапии миомэктомия является хирургической процедурой выбора [227, 297]. Она может быть выполнена с помощью лапаротомии, лапароскопии, роботизированной хирургии и даже путем гистероскопии. Выбор доступа зависит от особенностей миоматозного узла,

оснащения клиники и мастерства хирурга. Мини-лапаротомия была предложена в качестве менее инвазивного хирургического метода, сопоставимого с хорошо зарекомендовавшими себя минимально инвазивными методиками [240].

Раньше практически всегда выполнялась открытая миомэктомия, однако в последние десятилетия лапароскопическая миомэктомия стала более распространенной методикой. В литературе имеются сообщения о том, что даже гигантский размер ЛММ не является противопоказанием для лапароскопической миомэктомии. В этих случаях оперативное вмешательство требует участия опытного хирурга и использования современного оборудования [98]. Тем не менее, ЛММ может рецидивировать как после лапароскопической миомэктомии, так и после открытой операции. Существует интраоперационная методика профилактики диссеминации клеток миоматозных узлов при лапароскопической морцелляции с использованием специальных контейнеров [32]. Также нельзя забывать о том, что разрыв матки во время беременности является серьезной проблемой после миомэктомии независимо от доступа, и все опубликованные случаи сообщают о возникновении разрыва до начала родов [221].

Эмболизация маточных артерий – метод безопасного и эффективного органосохраняющего лечения лейомиомы матки, поддержанный широким спектром опубликованных данных, включая рандомизированные контролируемые исследования [17, 328]. Показанием к лечению обычно является наличие симптомной миомы матки [328], однако данная процедура не рекомендована женщинам, планирующим в дальнейшем беременность[17].

Современные устройства способны удалить миоматозные узлы с помощью ультразвука или радиочастоты без разреза на стенке матки. Преимущество данных методик состоит в отсутствии рубца на матке, который бы создавал риск разрыва матки во время родов или беременности. Новые лапароскопические и трансцервикальные методы радиочастотной абляции используют низкое напряжение и переменный ток для индукции тепла в ткани матки, которое вызывает некроз миомы. Это позволяет удалить множественную миому без

необходимости больших разрезов в стенке матки [324]. Магнитно-резонансный сфокусированный ультразвук высокой интенсивности (MR-HIFU) обеспечивает малоинвазивное вмешательство и не оказывает разрушительное влияние на полость и стенки матки. По этой причине данную методику можно рассматривать как щадящий метод лечения миомы матки, показанную женщинам, не реализовавшим свою репродуктивную функцию [84].

Хотя хирургия является основным методом лечения лейомиомы матки, альтернативные фармакологические подходы активно используются для контроля симптомов заболевания. В настоящее время несколько классов соединений были изучены в качестве фармакологических методов лечения, воздействующих в основном на ВКМ (внеклеточный матрикс) у женщин с лейомиомой матки, включая агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) - ацетат лейпролида, антагонисты ГнРГ (аГнРГ) - ацетат цетрореликса [148], антипрогестины – мифепристон, селективные модуляторы рецепторов прогестерона – улипристала ацетат [2, 105] и природные соединения, такие как витамин D и ресвератрол [123].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона являются терапией выбора для пациентов, которые нуждаются в облегчении симптомов до операции или приближаются к менопаузе [2, 96]. Ацетат лейпролида, агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), является единственным фармакологическим агентом, одобренным в настоящее время для краткосрочного предоперационного лечения симптоматической миомы матки в США [66].

Мишенью мифепристона при лечении лейомимы матки является передача сигналов IGF-1 через ERK1/2, что может обеспечить новый подход к предотвращению повторного роста лейомиомы после прекращения приема мифепристона [239]. С другой стороны, в литературе есть данные об ассоциации повышенного риска возникновения ЛММ у женщин, использовавших мифепристон с целью прерывания беременности [317].

В последние годы эпидемиологические исследования, в которых сообщалось о дефиците витамина D у пациенток с лейомиомой матки, вызвали интерес к

потенциальным биологическим эффектам пищевых добавок витамина D. Исследования in vitro доказали эффективность витамина D в ингибировании роста миоматозных узлов путем воздействия на метаболические пути, участвующие в регуляции различных биологических процессов, включая пролиферацию, ремоделирование внеклеточного матрикса, репарацию ДНК, передачу сигналов и апоптоз [331]. Комбинированное добавление витамина D и эпигаллокатехин галлата, по-видимому, является оптимальным подходом для лечения миомы матки и связанных с данным заболеванием симптомов [332]. Таргетное назначение препаратов обещает быть более эффективным при наличии возможности у врача оценить пролиферативную активность ЛММ.

1.6. Этиология и патогенез лейомиомы матки

Патогенез лейомиомы матки активно изучается по настоящее время. Традиционно важную роль в нем отводят стероидным гормонам, различным факторам роста, соматическим мутациям [17, 38, 46, 51, 122, 311, 318] и хроническому воспалению [82], к тому же все больший интерес в научном мире вызывают иммунологические механизмы роста лейомиомы матки [18, 33, 36, 82, 276].

1.6.1. Стероидные гормоны в патогенезе лейомиомы матки

Среди потенциальных причин развития лейомиомы матки не последнее место занимает раннее воздействие половых гормонов в периоды развития плода, это может привести к перепрограммированию развития посредством эпигенетических воздействий, которые сохраняются во взрослом возрасте и приводят к возникновению или прогрессированию заболевания [228]. Растущее количество данных свидетельствует о том, что гормоны (стероидные гормоны, эстрогены и прогестерон) и их рецепторы являются ключевыми модуляторами в генезе и росте миоматозных узлов [17, 46, 219].

Doroha O. и др. изучали рецепторы к гормонам в материале из полости матки, полученном при гистерорезектоскопии (миоматозные узлы, эндометрий) и получили следующие результаты: в неизмененных тканях миометрия экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону отсутствует в 78%. При субмукозных миомах зависимость от эстрогеновых рецепторов отсутствует у 56%, слабая или умеренная зависимость наблюдается у 27%, сильная - только у 17%. При субмукозных лейомиомах установлена обратная зависимость между уровнем прогестерона в крови больной и экспрессией рецепторов миометрия и эндометрия к прогестерону. У пациенток с интрамуральными узлами классической морфоструктуры диагностирован умеренный уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов на фоне нормального количества эстрогеновых рецепторов в пролиферативном эндометрии и строме [263]. Данное исследование еще раз подчеркивает непростую природу данной гормонально зависимой опухоли.

Причины быстрого роста ЛММ также связаны с гормональным статусом женщины. Недавние исследования показали, что миомы могут подвергаться как росту, так и регрессии в небеременной матке на фоне относительного стабильного гормонального фона. У беременных же рост лейомиомы носит нелинейный характер, причем наибольший рост приходится на первые 7 недель беременности. Рост в более поздних триместрах значительно медленнее. Факторы, которые могут помочь прогнозировать рост ЛММ, включают начальный объем доминантного миоматозного узла, тип лейомиомы и возраст пациентки [247]. Если раньше основную роль в развитии ЛММ отводили гиперэстрогенным состояниям, то в последние годы считается, что эстрогены и прогестерон в равных степенях обуславливают рост и развитие миоматозных узлов, при этом прогестерон играет критически важную роль [26, 46].

1.6.2. Генетические факторы в патогенезе лейомиомы матки

Генетические факторы оказывают большое влияние на развитие гормонально зависимых опухолей, в том числе, лейомиомы матки [26, 36, 41, 133, 242, 334].

По результатам полногеномного исследования более 400 тысяч женщин было выявлено 22 локуса ассоциированных с миомой матки: участвующие в стабильности генома (TERT, TERC, OBFC1) и поддержании теломер (TP53 и ATM), участвующие в развитии мочеполовой системы (WNT4, WT1, SALL1, MED12, ESR1, GREB1, FOXO1, DMRT1) и антигена стволовых клеток матки (CD44) [132]. Однако стоит учитывать, что представленные локусы, в первую очередь были ассоциированны с опухолями, положительными по мутации MED12, которые выявляются в 78% миоматозных узлов, у 73% пациенток. В экспериментах in vitro было показано, что Med12 играет ключевую роль в регуляции пролиферации клеток миомы матки посредством модуляции Wnt/β-катенина, экспрессии белков, связанных с клеточным циклом и связанных с фиброзом [293]. Установленные ассоциации связывают гены, участвующие в развитии матки и обеспечивающие генетическую стабильность, с генами лейомиомагенеза, и частично объясняют более частое возникновение миомы матки у женщин африканского происхождения [132].

Предрасположенность к формированию ЛММ была показана в ассоциации с генами сигнального каскада арилгидрокарбонового рецептора [5]. В качестве фактора, предрасполагающего к формированию множественных узлов у женщин с миомой матки, рассматривалась делеция в гене GSTM1 [23].

ДНК-метилирование может играть ключевую роль в патогенезе миомы матки. В клетках миоматозного узла было выявлено гипометилирование в области промоторов генов эстрогенового (ERa) и прогестеронового (PRB) рецепторов [12]. Метилирование промоторных областей генов KLF11 и KRT19 было подтверждено в выборке пациенток российской популяции, что позволит в дальнейшем использовать такое метилирование в качестве маркера перехода миометрия в миоматозную ткань [42].

Недавние разработки в области современных технологий высокопроизводительного секвенирования позволили обнаружить драйверные геномную нестабильность лейомиомы [228]. До 40% женщин с миомами матки

имеют те или иные хромосомные аномалии. Наиболее распространенными являются аберрации хромосом 6, 7, 12 и 14. Развитие миомы матки связано с мутациями гена фумаратгидратазы. Мутации зародышевой линии в этом гене вызывают аутосомно-доминантные синдромы, характеризующиеся множественными маточными и кожными лейомиомами и раком почки [133]. Дальнейшие молекулярно-биологические исследования помогут установить наследственную предрасположенность к развитию и рецидивированию ЛММ, а также оценить функциональную роль соматических мутаций и метилирования генов в патогенезе формирования и роста миоматозных узлов.

1.6.3. Хроническое воспаление и иммунологические факторы в патогенезе лейомиомы матки

Исследования последних лет показали, что аномальная экспрессия иммунных генов, снижение количества и дисфункция маточных ЕК клеток были связаны с развитием лейомиомы [33, 82, 276], В дополнение к вышеупомянутым факторам аберрантное развитие кровеносных сосудов и субфертильность у пациентов с лейомиомой [82, 329], ожирение и беременность также влияют на секрецию цитокинов [82, 185]. Известно, что цитокины могут влиять на пролиферацию опухолевых клеток, фиброз и ангиогенез в матке, которые, в свою очередь, способствуют формированию и росту ЛММ [82, 122, 333].

Одна из гипотез состоит в том, что хроническое воспаление способствует возникновению, развитию и рецидиву лейомиомы матки [18, 33, 82, 333]. Воспаление является важной причиной её рецидива, часто возникающего при данном заболевании [82, 333]. Хроническое воспаление является ключевым фактором пробуждения «спящих» опухолевых клеток, остающихся в первичном очаге, и приводит к рецидивам [82, 217, 333].

Отечественные и зарубежные исследования последних лет показали непосредственное участие клеток иммунитета в развитии и росте данной доброкачественной опухоли [9, 18, 36, 48, 82, 83, 260]. Показано, что у пациенток с

лейомиомой матки отмечаются выраженные нарушения врожденного иммунного ответа в эндометрии. В частности, установлены изменения дифференцировки эндометриальных макрофагов, непосредственно связанные с усиленной пролиферацией клеток опухоли [33].

Зарубежные авторы установили, что пролиферативные эффекты эстрогенов и прогестерона могут проявляться через провоспалительные факторы, такие как фактор некроза опухолей альфа (ФНОα), факторы роста (ИФР1, ИФР2, ТФРβ3 и βФРФ) или ингибиторы апоптоза (подавление p53) [318].

Большое значение в развитии ЛММ имеет внеклеточный матрикс (ВКМ), накопление и ремоделирование которого играет важную роль в формировании объемной структуры лейомиомы, и, считается, что богатая ВКМ жесткая структура этих опухолей является причиной аномальных маточных кровотечений и тазовой боли [123]. Фактически, белки внеклеточного матрикса (прежде всего коллаген 1A1, фибронектин и версикан) активируются при миоме матки. Была предложена модель, согласно которой формирование измененного ВКМ может быть результатом чрезмерного заживления ран, в свою очередь вызванного нерегулируемым воспалительным процессом. Многие молекулы участвуют в сложной воспалительной реакции. Макрофаги обладают большой гибкостью, поскольку они могут принимать различные фенотипы, ведущие к процессу восстановления тканей. Нарушение регуляции пролиферации, накопления и инфильтрации макрофагов может привести к неконтролируемому восстановлению тканей и последующему патологическому фиброзу. Кроме того, такие молекулы как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), трансформирующий фактор роста-β (ТФРβ), активин А и ФНОα играют важную роль в действии макрофагов при неконтролируемом восстановлении тканей, что способствует патологическому фиброзу, который представляет собой типичную особенность миомы матки [229]. Таким образом, в литературе встречается всё больше

подтверждений теории о воспалении как триггере развития и роста лейомиомы матки, однако до сих пор нет однозначного заключения по данному вопросу.

Уже не первый год предпринимаются попытки изучить иммунный профиль женщин репродуктивного возраста, больных миомой матки. Zhi-Qin Liu и соавт. выявили признаки периферической иммунной реакции у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки. Авторы установили, что по сравнению с показателями здоровых женщин, у женщин с ЛММ отмечалось повышение в крови соотношения CD4/CD8 центральных Т клеток памяти, количества регуляторных Т-клеток и фолликулярных Т-хелперов (Tfh). Однако содержание ЕК и Tγδ-клеток было заметно снижено у больных лейомиомой матки, причем эти изменения у пациенток ассоциировались с более коротким менструальным циклом, более длительными менструациями, наличием анемии, миоматозными узлами большого размера и более высоким уровнем CA125. Более того, возросшее соотношение Tfh1/Tfh2 клеток и Tfh17 коррелировали с большей продолжительностью менструального кровотечения, большим количеством миоматозных узлов и более высоким уровнем опухолевого маркера CA125 независимо от возраста пациенток. Авторы делают заключение, что иммунные нарушения коррелируют с клиникой у женщин репродуктивного возраста с ЛММ, что может послужить основой для дальнейшего изучения роли иммунных нарушений при данном заболевании [82].

Роль иммунной системы в противоопухолевом иммунитете невозможно переоценить, поскольку она может способствовать полной эрадикации опухоли или предотвращению метастазирования опухолевых клеток [167]. В женской репродуктивной системе, в частности, в эндометрии как в гормонально зависимой ткани количество иммунных клеток подвергается циклическим изменениям в зависимости от фазы менструального цикла. В секреторную фазу менструального цикла лейкоциты составляют 30% от общего количества клеток эндометрия. Количество ЕК ($CD56^{bright}$), активированных Т-лимфоцитов, макрофагов и В-лимфоцитов значительно увеличивается [112].

В ФГБУ «Ив НИИ МиД В.Н.Городкова» Минздрава России в течение многих лет глубоко и всесторонне изучается участие естественных киллеров в противоопухолевом иммунитете. Так, было доказано, что в эндометрии всех пациенток с ЛММ вне зависимости от размера миоматозных узлов повышен уровень CD56+ клеток и количество ЕК, экспрессирующих как активирующие (CD158i), так и ингибирующие (CD158a) рецепторы. У женщин с малыми лейомиомами стабильных размеров было повышено количество ЕК, продуцирующих ИФНγ, а у пациенток с быстрорастущей лейомиомой был выше процент ЕК, экспрессирующих ТФРβ1. Кроме того, у пациенток с высоким уровнем пролиферации миоматозных клеток количество CD56+ ЕК и соотношение ЕК с активирующими и ингибирующими рецепторами было ниже, а содержание CD56+ ТФРβ1+ лимфоцитов было выше, чем у женщин с миомой, которая росла за счет вторичных изменений. Вышеописанные данные свидетельствуют о подавлении цитотоксической активности эндометриальных ЕК у женщин с миомой матки с высоким уровнем пролиферации [10].

Естественные киллеры являются мощными эффекторами врожденного противоопухолевого иммунитета, которые составляют первую линию защиты от опухолей. ЕК являются членами семейства врожденных лимфоидных клеток (ILC) и способны запускать апоптоз клеток-мишеней [139, 140, 256, 257]. Благодаря способности убивать циркулирующие опухолевые клетки ЕК играют важную роль в защите от метастазов рака и рассматриваются как перспективная мишень для терапии онкологический заболеваний [140, 218]. ЕК способны быстро уничтожить несколько соседних клеток, если на их поверхности присутствуют маркеры, связанные с онкогенной трансформацией. Это свойство, которое является уникальным среди иммунных клеток, как и их способность усиливать реакцию антител и Т-клеток, подтверждают роль ЕК как противораковых агентов [291]. В настоящее время разрабатываются подходы к лечению гематологического рака и солидных опухолей с помощью инфузий ЕК клеток, которые уже дали обнадеживающие результаты. Вектор разработки продуктов ЕК клеток связан с

усилением сигналов активации и пролиферации, подавлении ингибирующих сигналов и способности их возвращению к опухолям. Эти модификации обещают значительно увеличить их клиническую эффективность [291].

В исследовании на мышах in vivo было продемонстрировано, что NKp46 (у человека) - и NCR1(у мыши) - опосредованная продукция ИФНγ ЕК клетками приводила к повышенной экспрессии внеклеточного матриксного белка фибронектина 1 (FN1) в опухолях, который изменял архитектуру первичной опухоли и приводил к снижению образования метастазов. Инъекция ИФНγ мышам с опухолями или индукция трансгенной гиперэкспрессии NCR1 в ЕК клетках мышей приводилиа к снижению образования метастазов [259].

Распознавание аномальных клеток, опосредованное ЕК клетками, в основном происходит за счет взаимодействия рецептор-лиганд, включающего ряд ингибирующих и активирующих ЕК рецепторов и различные типы лигандов, экспрессируемых на клетках-мишенях [257]. Работа ЕК клеток зависит от многих условий, в частности, от набора мембранных рецепторов [75].

Существует несколько семейств рецепторов ЕК: киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы (KIR), лектино-подобные рецепторы С типа (CLR), а также рецепторы естественной цитотоксичности (NCR). Через взаимодействие посредством NCR рецепторов запускается цитотоксический ответ в ЕК клетках, эти рецепторы обуславливают цитотоксичность естественных киллеров по отношению к клеткам мишеням [283]. К NCR естественной цитотоксичности относятся NKp30, NKp44 и NKp46, они являются рецепторами, которые активируют ЕК путем ингейджмента лигандов опухолевых клеток [147, 243, 255, 259, 283]. В то время как большинство рецепторов известны на протяжении многих лет, их соответствующие лиганды были выявлены намного позднее, и только недавно стала очевидной их впечатляющая сложность. Рецептор NKp46 считается основным рецептором цитотоксичности ЕК клеток. Вирусный белок гемагглютинин недавно был идентифицирован как лиганд для рецептора NKp46 [232]. Известно, что NKp46 является высокоселективным маркером всех ЕК

клеток мыши и человека, хотя поверхностная экспрессия может быть низкой на некоторых ЕК клетках, особенно у людей. Также рецептор экспрессируется на некоторых врожденных лимфоидных клетках (ILC) и небольшой подгруппе Т-клеток [149, 234, 265, 283]. Важно отметить, что NKp46 не экспрессируется CD1d-рестриктированными инвариантными етественными киллерными Т-лимфоцитами (ЕКТ клетками) у мышей и людей. Было доказано, что NKp46 обеспечивает ЕК клетки способностью распознавать и убивать различные клетки-мишени опухоли [258, 283, 302, 310]. Лиганды NKp46 располагаются в областях с высоким злокачественным потенциалом и высокой пролиферацией в очагах меланомы, но на нормальных меланоцитах лиганды NKp46 отсутствуют [121, 283]. Данные эксперимента на мышах свидетельствуют о том, что NKp46 также способствует развитию диабета 1 типа, взаимодействуя с неохарактеризованным лигандом на бета-клетках островков поджелудочной железы [283, 302]. В качестве иммуносупрессивного механизма опухоли поверхностная экспрессия NKp46 на ЕК клетках может быть снижена за счет воздействия l-кинуренина, который является продуктом катаболизма триптофана, генерируемым ферментом индоламин-2,3-диоксигеназы в микроокружении опухоли [283, 315].

Активация ЕК клеток происходит, когда они получают сигналы от растворимых факторов, присутствующих в микроокружении опухоли, или от их рецепторов при взаимодействии с их потенциальными клетками-мишенями. Несколько типов клеток (в том числе М1-поляризованные макрофаги, дендритные клетки и Т-клетки) способствуют активации ЕК клеток через продукцию цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15 и ИЛ-18. Эти цитокины могут вызывать аккумуляцию ЕК клеток. ИФНγ или ФНОα, а также увеличивают потенциал ЕК клеток за счет увеличения экспрессии эффекторных молекул (перфорина и гранзима) [140].

NKp44, член семейства рецепторов естественной цитотоксичности (NCR), представляет собой активирующий рецептор, играющий решающую роль в большинстве функций, выполняемых активированными ЕК клетками, а также

другими NKp44+ иммунными клетками. Большая и гетерогенная панель лигандов NKp44 (NKp44L) включает экспрессируемые на поверхности гликопротеины и протеогликаны, ядерные белки, которые могут экспонироваться вне клетки, и молекулы, которые могут либо высвобождаться во внеклеточное пространство, либо переноситься во внеклеточные везикулы. Недавние открытия расширили наши знания о природе лигандов NKp44: в их числе растворимые гликопротеины плазмы, такие как секретируемые факторы роста или гликопротеины, полученные из внеклеточного матрикса. NKp44L индуцируются при трансформации опухоли или вирусной инфекции, но могут также экспрессироваться в нормальных клетках и тканях. Кроме того, взаимодействия NKp44-NKp44L участвуют в перекрестных реакциях между ЕК клетками и различными типами клеток врожденного и адаптивного иммунного ответа. Экспрессия NKp44 различными клетками врожденного иммунитета, расположенными в тканях, еще больше расширяет потенциальную роль взаимодействий NKp44-NKp44L [257].

Микроокружение опухоли (МОО), в том числе, и лейомиомы матки, является первичным медиатором опухолевой прогрессии, и его иммуносупрессивные характеристики представляют собой значительное препятствие для иммунотерапии отдельной опухоли [171, 172]. Микроокружение опухоли состоит из внеклеточного матрикса (ВКМ) и незлокачественных стромальных клеток [113, 172, 179]. И клетки, и цитокины, присутствующие в МОО, могут оказывать значительное влияние на инфильтрацию и пролиферацию иммунных клеток и тем самым снижать противораковую активность эндогенных инфильтрирующих опухоль иммунных клеток. Иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль, тесно связаны с пролиферацией опухоли, ангиогенезом и метастазированием [113, 172, 237, 275], факторы роста, хемокины и ферменты, разрушающие матрикс, полученные из этих клеток, способствуют агрессивному росту опухоли и иммунному ответу [172, 233, 294, 301]. Опухолевые клетки активно реагируют на внешние факторы и взаимодействуют с другими клетками внутри МОО [172, 238]. Активация ЕК клеток может происходить, когда к ним поступают сигналы от

находящихся в микроокружении опухоли факторов [140]. Эффекторные функции ЕК клеток поддерживаются их метаболизмом. Например, продукция ИФНγ может регулироваться метаболически на разных уровнях во время транскрипции, трансляции или посттрансляционно [60, 231, 254]. В рестриктивном МОО метаболизм ЕК клеток и противоопухолевый ответ нарушаются [106, 220, 254].

Кроме того, было обнаружено, что опухолевые клетки конкурируют с Т-клетками за глюкозу, и эта метаболическая конкуренция в МОО была описана как движущая сила прогрессирования рака [236, 254]. Соответственно, другие исследования продемонстрировали, что гликолитические опухоли нарушают противоопухолевый ответ Т-клеток за счет нескольких механизмов [183, 254]. Учитывая, что глюкоза - ключевое топливо для ЕК клеток, можно предположить, что метаболическая конкуренция в МОО может ослабить их эффекторные функции. В дополнение к влиянию глюкозы снижение доступности аминокислот и накопление опухолевых метаболитов также могут иметь существенное влияние на функциональную активность ЕК клеток [172]. Метаболизм ЕК клеток может меняться, чтобы более эффективно конкурировать за питательные вещества в МОО или быть менее восприимчивыми к тормозным влияниям гипоксии. Например, стимуляция различными комбинациями цитокинов может усиливать экспрессию нескольких переносчиков питательных веществ, гликолиза и окислительного фосфорилирования, что может усилливать клеточную метаболическую конкурентоспособность, приспособленности и пластичности ЕК, тем самым, улучшая их эффекторные функции [131, 254, 261, 281]. Было обнаружено, что стимуляция ИЛ-2, ИЛ-15 или ИЛ-18 увеличивает экспрессию переносчиков аминокислот в ЕК [93, 137, 201, 254]. Однако постоянное воздействие ИЛ-15 может привести к истощению ЕК клеток, так как оно сопровождается снижением митохондриальной активности [89, 254].

В настоящий момент в научном мире все больше растет интерес к цитокинам как к перспективному методу лечения и ранней диагностики опухолевых заболеваний. Существуют несколько семейств цитокинов, каждый из которых

обладает специфическими иммунными функциями. ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-30 и ИЛ-35, взаимодействуя друг с другом, влияют на развитие опухоли, но опухоль может использовать эти взаимодействия для иммуносупрессии. Они также регулируют функции иммунных клеток, включая ЕК, то есть способны либо провоцировать, либо подавлять прогрессирование опухоли [167]. В связи с этим важно понимать роль цитокинов, а именно, как они влияют на взаимодействие опухолевых и иммунных клеток [74, 143,167].

ИЛ-27 относится к семейству ИЛ-12, в которое входят ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-27, ИЛ-35 и ИЛ-39. Хотя ИЛ-35 считается принадлежащим к семейству ИЛ-12 из-за использования рецептора gp130, он также связан с членами семейства ИЛ-6 [167, 244]. Цитокины, тесно связанные с ИЛ-12, интересны благодаря их противоопухолевому потенциалу, и из этих цитокинов именно ИЛ-27 благодаря его мощной противоопухолевой активности обещает стать привлекательной терапевтической альтернативой классическому лечению, [167, 271].

Интерлейкин 18 (ИЛ-18) представляет собой плейотропный цитокин, участвующий в регуляции врожденного и приобретенного иммунного ответа [189]. Он продуцируется различными гемопоэтическими и некроветворными клетками, включая дендритные клетки и макрофаги. В организме биоактивность цитокина зависит от интенсивности продукции ИЛ-18, уровня его природного ингибирующего белка - IL-18BP (ИЛ-18-связывающий белок) и поверхностной экспрессии рецепторов ИЛ-18 (ИЛ-18Р) на реагирующих клетках [189]. Первоначально ИЛ-18 описывался как фактор, индуцирующий интерферон гамма (ИФНγ). В 1995 году он был выделен из мышиной сыворотки после внутрибрюшинного введения эндотоксина, который предварительно обработали бактериями Proprionibacterium acnes, стимулирующими активность печеночных клеток Купфера [85, 103, 216, 278]. Интерлейкин 18 участвует в активации Th1 и ЕК клеток, а также в активации Th2, ИЛ-17-продуцирующих γδТ-клеток и макрофагов. ИЛ-18 является членом семейства ИЛ-1, схож с ИЛ-1β тем, что процессируется каспазой 1 в биологически активную зрелую форму с

молекулярной массой 18 кДа. [59, 80, 216,]. ИЛ-18, связываясь со своим специфическим рецептором (ИЛ-18Rα, также известным как ИЛ-1R7), образует низкоаффинную цепь лиганда [216, 277]. За этим следует рекрутирование цепи ИЛ-18Rβ, который образует высокоаффинный комплекс [92, 102, 216]. ИЛ-18 использует тот же сигнальный путь, что и ИЛ-1, для активации NF-kB и индукции медиаторов воспаления, таких как молекулы адгезии, хемокины и Fas лиганд [56, 81, 192, 196, 203, 216, 266]. ИЛ-18 также связывается с циркулирующим высокоаффинным IL-18BP, однако только свободный ИЛ-18 является активным [194, 216, 296]. ИЛ-18Rα может также связываться с ИЛ-37, другим членом семейства ИЛ-1, но в ассоциации с отрицательной сигнальной цепью, называемой ИЛ-1R8, и это действует как блокатор противовоспалительных свойств ИЛ-37. Таким образом, при любом патологическом состоянии процесс связан с концентрацией активного ИЛ-18, поверхностным уровнем ИЛ-18Rα, наличием ИЛ-1R8 и уровнем IL-18BP [54, 216]. В настоящее время имеется достаточно доказательств роли ИЛ-18 в различных инфекционных, обменных и воспалительных заболеваниях, таких как грипп, атерома [193, 197, 198, 202, 216, 268], инфаркт миокарда [216], хроническая обструктивная болезнь легких [199, 216] или болезнь Крона [216]. Высокие концентрации ИЛ-18 в сыворотке наблюдаются при гемофагоцитарном синдроме, который также называется синдромом активации макрофагов, у детей [95, 182, 195, 290]. Однако в мышиной модели данной патологии было показано, что нейтрализация ИЛ-18 не влияла на выживаемость [68], и как ключевой фактор рассматривается преимущественно ИФНγ [285, 323]. При этом стоит отметить, что высокая сывороточная концентрация ИЛ-18 при гемофагоцитарном синдроме сочеталась со снижением функции ЕК и отсутствием циркулирующей популяции $CD56^{bright}$ ЕК [248, 249]. Высокие концентрации ИЛ-18 могут быть ключевым звеном в патогенезе системного ювенильного идиопатического артрита или болезни Стилла у взрослых и синдроме Кавасаки [145, 195, 216, 224, 292]. Взаимодействуя с членами семейства ИЛ-12, ИЛ-18 усиливает выработку ИФНγ Th1 клетками, стимулированными анти-

CD3-моноклональными антителами, особенно в присутствии ИЛ-12 [85, 200, 336]. Однако ИЛ-18 модулирует ответы Th2, Th17 и CD8 клеток, а также активность нейтрофилов в зависимости от микроокружения [189, 200]. При стимуляции антигеном плюс ИЛ-12, наивные Т-клетки развиваются в ИЛ-18R+ Th1 клетки, которые увеличивают продукцию ИФНγ в ответ на стимуляцию ИЛ-18. Следовательно, ИЛ-12 является фактором, который индуцирует развитие Th1 клеток. ИЛ-18 может быть провоспалительным цитокином, который облегчает иммунные ответы 1 типа. ИЛ-18 без ИЛ-12, но с ИЛ-2 стимулирует ЕК, CD4+ ЕКТ и Th1 клетки, продуцирующие ИЛ-3, ИЛ-9 и ИЛ-13. Кроме того, вместе с ИЛ-3 ИЛ-18 стимулирует тучные клетки и базофилы к продукции ИЛ-4, ИЛ-13 и гистамина [200, 246, 336]. Таким образом, ИЛ-18 является цитокином, стимулирующим различные типы клеток и обладающим плейотропным действием, но его основная функция стимулировать выработку ИФНγ Th1 клетками, то есть, он важен для механизмов защиты хозяина от внутриклеточных бактерий, вирусов и грибков. В то же время, ИЛ-18 участвует в дифференцировке Th2 клеток и в продукции иммуноглобулина класса Е (IgE) В-клетками, что позволило по-новому взглянуть на двойное влияние ИЛ-18 на воспалительные реакции. ИЛ-18 в сочетании с ИЛ-12 может активировать продукцию ИФНγ цитотоксическими Т-лимфоцитами, а также ЕК клетками, и, следовательно, может способствовать противоопухолевому иммунитету. Биологическая активность ИЛ-18 не ограничивается этими клетками, он также играет роль в развитии ответа Th17 клеток. ИЛ-18 в синергизме с ИЛ-23 может индуцировать секрецию ИЛ-17 [117].

Интерлейкин 27 (ИЛ-27) был открыт в 2002 году. Он состоит из двух нековалентно связанных субъединиц; ИЛ-27p28 (p28) и индуцированной вирусом Эпштейна-Барр молекулы 3 (EBI3) [164, 167, 337]. ИЛ-27 связывает гетеродимерный рецептор, состоящий из gp130 и WSX-1 [167, 335]. WSX-1 в высокой степени экспрессируется на лимфоцитах и в меньшей степени на миелоидных клетках [97, 167, 335]. Gp130 экспрессируется повсеместно, поэтому специфичность активности ИЛ-27 определяется коэкспрессией WSX-1 [167, 270].

ИЛ-27 связывает WSX-1 с низкой аффинностью в отсутствии gp130 [164, 167, 335], однако обе субъединицы рецептора требуется для эффективной передачи сигналов [167, 335]. ИЛ-27 продуцируется антигенпрезентирующими клетками (АПК) после активации Toll-подобных рецепторов (TLR) [164, 280]. Первоначально ИЛ-27 характеризовался как медиатор, стимулирующий развитие Th1 клеток [160, 164, 167]. Современные исследования показали, что ИЛ-27 способствует росту и выживанию Treg клеток [55, 167, 305]. ИЛ-27, продуцируемый в ответ на активацию TLR, также модулирует функцию миелоидных клеток и приводит к усилению экспрессии TLR на этих клетках [151, 155, 156, 167, 188, 306,]. Это указывает на то, что ИЛ-27 подчиняется законам положительной обратной связи, посредством чего активированные клетки экспрессируют ИЛ-27, который затем сенсибилизирует клетки к действию TLR. ИЛ-27, взаимодействующий с миелоидными и эпителиальными клетками, также проявляет повышенную антигенную активность путем повышения уровня экспрессии главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) I и II, а также ко-стимулирующих молекул [167, 207, 215, 282]. Благодаря своей способности влиять на презентацию антигена и модулировать дифференцировку и активацию Т-хелперов, ИЛ-27 может стать главным регулятором в МОО [167]. Как антиопухолевый агент ИЛ-27 может напрямую подавлять онкогенез, напрямую взаимодействуя с раковыми клетками, или косвенно - путем стимуляции различных групп иммунных клеток, что приводит к их активации против развивающейся опухоли. Прямое противоопухолевое действие ИЛ-27 обусловлено его способностью подавлять пролиферацию раковых клеток, препятствовать их миграции и инвазии и усиливать гибель раковых клеток [69, 152, 158, 159, 167, 205]. Например, ИЛ-27 оказывает прямое антипролиферативное действие как на мышиные, так и на человеческие клетки меланомы через STAT1-1 [70, 167]. ИЛ-27 также непосредственно индуцирует апоптоз в клетках рака предстательной железы, множественной миеломы, немелкоклеточного рака легкого и рака яичников [163, 167, 204, 206, 303]. ИЛ-27 активирует TLR в раковых клетках и иммунных клетках, что приводит

к повышенной клеточной чувствительности к агонистам TLR [142, 151, 154, 156, 157, 163, 167, 269, 306]. Кроме того, ИЛ-27 может стимулировать противоопухолевый иммунитет путем изменения развития и активации различных субпопуляций Т- и ЕК клеток. ИЛ-27 усиливает развитие, пролиферацию и цитотоксическую активность CD8+ Т-клеток, тем самым косвенно стимулируя противоопухолевый иммунитет [161, 167]. Все вышеперечисленное доказывает, что ИЛ-27 действует как противоопухолевый цитокин, способный стимулировать развитие опухолевых антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), усиливая их выживаемость и дифференцировку в эффекторные Т-клетки памяти. Как стимулятор онкогенеза ИЛ-27 вовлечен в прогрессирование рака, поскольку он может способствовать пролиферации лейкозных клеточных линий у человека [162, 167]. Кроме того, ИЛ-27 может секретироваться опухолевыми клетками, а высокие уровни ИЛ-27 связаны с прогрессированием рака [88, 120, 167, 330]. Эта ассоциация может быть объяснена несколькими способами, каким образом ИЛ-27 может влиять на иммунные клетки в МОО. Как указывалось ранее, ИЛ-27 непосредственно индуцирует апоптоз раковых клеток, в результате возникает противоопухолевый иммунный ответ. Однако эти апоптические раковые клетки подвергаются эндоцитозу дендритными клетками, что приводит к экспрессии ИЛ-27, что в свою очередь приводит к ИЛ-27-зависимой активации Treg [71, 167]. Несколько доказательств, полученных на доклинических моделях опухолей, показали, что ИЛ-27 обладает мощной противоопухолевой активностью, связанной не только с индукцией опухолеспецифических Th1 и CTL, но и с прямым ингибирующим действием на опухолевые клетки, пролиферацию, выживаемость, инвазивность и ангиогенный потенциал. Тем не менее, учитывая его иммунорегуляторные функции, эффекты ИЛ-27 на раковые клетки могут быть двойными: также могут возникать проопухолевые эффекты [125]. О двойственном воздействии ИЛ-27 пишут в своей статье Zahra Beizavi и соавт. [165]. ИЛ-27 может спровоцировать воспаление, индуцируя пролиферацию CD4+ Т-клеток, поляризацию Th1, активацию цитотоксических Т-клеток, образование

естественных клеток-киллеров и активацию макрофагов и дендритных клеток. Однако, индуцируя запрограммированную гибель клеток и подавление эффекторных клеток, ИЛ-27 может подавлять воспаление и возвращать иммунный ответ к гемостазу. В целом ИЛ-27 проявляет многогранные двойные функции, которые могут приводить как к провоспалительным, так и к противовоспалительным эффектам. С другой стороны, ИЛ-27 также может способствовать пролиферации, выживанию и ангиогенезу опухолевых клеток [165]. В качестве эффективного модулятора активности Т-клеток ИЛ-27 оказывает противовоспалительное действие и в то же время обладает провоспалительными свойствами [52, 319]. Таким образом, ИЛ-27 проявляет сложные иммунорегуляторные функции, которые могут приводить как к провоспалительным, так и к противовоспалительным эффектам в зависимости от биологического контекста и рассматриваемых экспериментальных моделей.

Кроме ИЛ-35, ИЛ-27 взаимодействует с ИЛ-18. Yeon Ho Choi и соавт. показали, что ИЛ-27 может оказывать синергическое действие на размножение и активацию ЕК клеток совместно с ИЛ-15 и ИЛ-18. Кроме того, авторы описали, что ИЛ-15/ИЛ-18/ИЛ-27-опосредованная активация ЕК клеток наиболее сильно стимулировала пролиферацию ЕК, цитотоксичность и секрецию ИФНγ по сравнению с активацией, наблюдаемой при других видах лечения, включая ИЛ-2, ИЛ-15 и ИЛ-15/ИЛ-18. Кроме того, экспрессия DNAM-1, NKG2D, CD69 и NCR; NKp30 и NKp44 увеличились на 21-й день лечения цитокинами по сравнению с нулевым днем, демонстрируя тем самым активацию ЕК клеток. In vitro пролиферирующие ЕК клетки обладали высокой цитотоксичностью в отношении раковых клеток, благодаря повышенному накоплению перфорина и гранзима B [153]. Giacomo Casella и соавт. установили на мышиной модели, что ИЛ-27 защищает от аутоиммунного воспаления, ингибируя экспрессию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в CD4+ Т-клетках и индуцируя экспрессию лиганда программной гибели 1 (PD-L1) как в ЦНС-резидентных, так и в ЦНС-инфильтрирующих миелоидных клетках [166]. Jin-Qing

Liu и др. утверждают, что среди ряда цитокинов-кандидатов для лечения опухолей ИЛ-27 является уникальным, так как он проявляет явную противоопухолевую активность при низкой токсичности. Системно вводимый ген ИЛ-27 с помощью аденоассоциированного вируса (AAV-IL-27) очень хорошо переносится мышами и проявляет сильную противоопухолевую активность в различных моделях опухолей. AAV-IL-27 проявляет свою противоопухолевую активность посредством непосредственной стимуляции иммунных эффекторных клеток и системного истощения Treg, и в связи с этим подходит для доставки в сочетании с ингибиторами контрольных точек или вакцины в зону опухоли. Кроме того, AAV-IL-27 также может использоваться локально в опухолях в связи со своим уникальным действием [212].

Интерлейкин 35 был открыт в 2007 году. Он, как и ИЛ-27, является членом семейства ИЛ-12, продуцируется регуляторными Т-клетками и В-клетками и играет важную роль в иммуносупрессии [52, 173, 174, 177, 226, 288, 309]. ИЛ-35 представляет собой димерный белок, состоящий из цепей ИЛ-27β и цепи ИЛ-12α, кодируемых двумя независимыми генами ИЛ-12A и EBI3 соответственно [173, 174, 208]. Как ингибирующий цитокин интерлейкин-35 был идентифицирован в 2007 г, что указывает на то, что ИЛ-35 сильно отличается от других членов семейства цитокинов ИЛ-12 [52, 309]. Было доказано, что ИЛ-35 ингибирует пролиферацию Т-клеток, вызывая остановку клеточного цикла в фазе G1 [173] и индуцирует превращение наивных Т-клеток в клетки iTr35 (Т-клетки, полученные с помощью ИЛ-35) [52, 176, 309]. Также ИЛ-35 активирует STAT1/STAT3 с помощью рецептора ИЛ-35 и индуцирует превращение эффекторных В-клеток человека в регуляторные В-клетки [52, 209]. ИЛ-35 может повышаться в не Т-клетках человека, таких как эндотелиальные клетки микрососудов кишечника, первичных клетках аорты, гладкомышечных клетках и эпителиальных клетках кишечника [52, 169]. Данные литературы проиллюстрировали, что ИЛ-35 участвует в иммунном ответе, аутоиммунных заболеваниях, опухолевой прогрессии, и инфекционной толерантности [52, 110, 209, 262, 286, 288]. Недавние исследования показали, что

ИЛ-35 активируется генами в тканях легких при легочном фиброзе, это было показано на клеточных и мышиных моделях и в дальнейшем может рассматриваться как терапевтическая мишень для лечения данной патологии. [173]. У больных туберкулезом уровень ИЛ-35 в альвеолярном лаваже был выше, чем у здоровых, и также выше у больных туберкулезом, которые не лечились, по сравнению с теми, кто лечился [173, 211, 225]. ИЛ-35 является важным регулятором опухолевой прогрессии благодаря своей способности создавать иммуносупрессивную микросреду [170, 172, 175, 190]. Экспрессия ИЛ-35 в МОО может способствовать первичному росту опухолевых клеток и метастазированию [172, 210, 230], сигнализируя через рецептор, состоящий из gp130 и ИЛ-12Rb2, может индуцировать транскрипцию Ebi3 и ИЛ-12a и активировать классический сигнальный путь JAK-STAT [172, 175, 213]. Фосфорилирование STAT1 происходит при связывании ИЛ-35 с gp130, тогда как фосфорилирование STAT4 происходит при взаимодействии ИЛ-35 с ИЛ-12Rb2 [172, 304]. ИЛ-35 оказывает иммуносупрессивное действие через STAT1/STAT4 в Т-клетках и STAT1 в В-клетках [91, 141, 172]. ИЛ-35 ингибирует иммунный ответ, способствуя накоплению регуляторных Т-(Treg) и В-клеток (Breg), одновременно подавляя функцию эффекторных Т-, Th1, Th17 клеток и макрофагов [168, 172]. ИЛ-35 может контролировать активность иммунных клеток в пределах опухолевого МОО, а эти клетки могут, в свою очередь, регулировать локальные экспрессию и функции ИЛ-35 [172, 175, 178]. Например, Treg и Breg продуцируют ИЛ-35 для регуляции иммунного ответа и способствуют росту опухоли, сдерживая активацию клеток врожденного и адаптивного иммунитета [78, 172, 312]. Уровень ИЛ-35, секретируемый макрофагами М1, значительно выше, чем макрофагами М2, что способствовало процессу ЭМП за счет активации STAT3 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. Уровень ИЛ-35 в МОО опухоли может колебаться на разных стадиях онкогенеза, чтобы регулировать эпителиальную пластичность гепатоцеллюлярной карциномы и обеспечивать потенциальные терапевтические мишени для метастазирования опухоли [171]. Donghong Chen и др. изучали

поведение ИЛ-35 при легочном фиброзе [173]. Субъединица ИЛ-35 EBI3 активируется в тканях, пораженных легочным фиброзом. ИЛ-35 был повышен как у человека, так и у мыши с легочным фиброзом. Падение уровня EBI3 усугубляло симптомы легочного фиброза у мышей. Дефицит EBI3 усиливал экспрессию генов, связанных с фиброзом и внеклеточным матриксом. В свою очередь ИЛ-35 активировал STAT1 и STAT4, что, в свою очередь, подавляло активацию STAT3 и ингибировало процесс фиброза [173]. ИЛ-35 может конкурировать с ИЛ-27 за gp130 и/или WSX-1. В зависимости от задействованных рецепторных цепей ИЛ-35 вызывает активацию различных STAT. Например, связывание ИЛ-35 с ИЛ-12Rβ2: WSX-1 приводит к активации STAT1 и STAT3 [167, 177], а связывание с ИЛ-12Rβ2:gp130 индуцирует образование гетеродимера STAT1:STAT4. Передача сигнала ИЛ-35 через гомодимеры ИЛ-12Rβ2 или gp130 приводят к образованию STAT4 или STAT1 соответственно [167, 304]. Конкуренция между ИЛ-27, ИЛ-30 и ИЛ-35 за рецепторные субъединицы может влиять на общий баланс про- и противоопухолевых эффектов этих цитокинов.

Таким образом, действие цитокинов может меняться в зависимости от микроокружения и взаимодействия с другими иммунокомпетентными клетками. Это может оказывать влияние на прогрессирование опухолевого процесса. Изучение механизмов взаимодействия цитокинов между собой и воздействия на функциональную активность клеток, в том числе ЕК, может дать полезный инструмент для борьбы с опухолями. Однако взаимодействие этих цитокинов у женщин с лейомиомой матки остается практически не изученным. Понимание путей, стимулирующих рост миоматозного узла, откроет новые мишени для медикаментозной терапии, позволяющей увеличить эффективность используемых методов лечения и разработать новые методы персонифицированного подхода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа проводилась на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России (директор – доктор медицинских наук, профессор А. И. Малышкина).

На базе эндоскопического отделениия гинекологической клиники были обследованы и прооперированы 82 женщины репродуктивного возраста с симптомной леймиомой матки (код по МКБ-10 D25.1), которые составили основную группу (зав. отделением – кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ В.Н. Романов). Иммунологические исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии (зав. лабораторией – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ Н.Ю.Сотникова), гистологические исследования проводились в патологоанатомическом отделении (заведующий – кандидат медицинских наук С.А.Шарыгин).

Все женщины, участвующие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

Исследования одобрены локальным этическим комитетом (выписка из протокола №2 заседания локального этического комитета ФГБУ «Ив НИИ М и Д В.Н.Городкова» Минздрава России от 01.11.2021).

Для сравнения клинико-иммунологических характеристик женщины основной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия маркера пролиферации Ki67 в ткани доминирующего миоматозного узла: женщины с миоматозными узлами с наличием пролиферации - «Ki67+» (43 пациентки) и женщины с миоматозными узлами без пролиферации - «Ki67-» (39 пациенток).

Также женщины основной группы были разделены в зависимости от наличия вторичных изменений в миоматозном узле (гиалиноза, отека, некроза) по данным гистологического исследования операционного материала на 2 подгруппы: с вторичными изменениями (48 женщин), без вторичных изменений (34 женщины).

Для более детального анализа результатов иммунологических исследований, мы разделили женщин основной группы по размеру доминирующего миоматозного узла на 2 подгруппы: подгруппа женщин с миомой матки больших размеров (с размером миоматозного узла свыше 5 см) - 25 женщин, и подгруппа женщин с миомой матки малых и средних размеров (с размером узла, не превышающим 5 см) - 26 женщин [46].

Контрольную группу составили 47 женщин репродуктивного возраста без пролиферативных гинекологических заболеваний, которые обратились с целью прегравидарной подготовки (пациентки из супружеских пар с «мужским» фактором бесплодия) или удаления внутриматочного контрацептива.

Всего в ходе диссертационной работы под наблюдением находились 129 женщин репродуктивного возраста.

Критерии включения пациенток в основную группу:

- возраст 18–49 лет (репродуктивный возраст);
- симптомная лейомиома матки 2, 3, 4, 5 типов по классификации FIGO 2018 г. при наличии показаний к оперативному лечению.

Критерии невключения пациенток в основную группу:

- возраст женщины менее 18 и более 49 лет;
- генитальный эндометриоз;
- изолированные субмукозные и субсерозные миоматозные узлы (0, 1, 6, 7 типов по классификации FIGO 2018 г.);
- проведение гормонального лечения менее, чем за 6 месяцев до оперативного вмешательства;
- инфекционно-воспалительные заболевания в стадии обострения на момент лечения;

– выраженные аллергические реакции;
– первичное бесплодие;
– тяжелая соматическая патология.

«Клиническая карта пациентки» включала в себя данные, касающиеся социального статуса женщины (брачные отношения, образование, характер работы, место проживания), возраст, информацию о генеративной функции (паритет, количество беременностей и их исходы), контрацепции, менструальной функции, гинекологических, инфекционных и соматических заболеваниях, данные об острых аллергических реакциях на медикаменты и бытовые аллергены, об оперативных вмешательствах, полученных травмах, жалобы, данные гистологического исследования эндометрия. Для женщин основной группы дополнительно собирались данные, касающиеся основного заболевания: локализация миоматозных узлов, размеры миоматозных узлов (в т.ч. объем доминирующего узла), общие размеры матки, длительность и динамика заболевания, данные гистологического исследования миоматозного узла, объем оперативного вмешательства.

В качестве материала исследования у пациенток основной и контрольной групп послужили:

- биоптаты эндометрия: у женщин основной группы эндометрий в проекции доминирующего миоматозного узла был получен под контролем гистероскопии во время планового оперативного вмешательства в первую фазу менструального цикла, а у пациенток контрольной группы эндометрий был взят во время пайпель-биопсии, проведенной в рамках обследования по поводу нарушения репродуктивной функции в супружеской паре или при удалении ВМС также в первую фазу менструального цикла;
- периферическая венозная кровь, которая у женщин основной группы забиралась при поступлении в отделение в первую фазу менструального цикла, а у пациенток контрольной группы забиралась в рамках рутинного обследования также в первую фазу менструального цикла;

- фрагменты миоматозных узлов, полученные у женщин основной группы во время планового оперативного вмешательства.

2.2. Методы исследования

Пациентки, принявшие участие в исследовании, обследованы согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология", а также в соответствии с актуальными Клиническими рекомендациями 2020г.[24].

Клинические методы исследования

Всем женщинам проводилось стандартное клиническое обследование: сбор данных анамнеза жизни и настоящего заболевания, оценка жалоб, был осуществлен общий терапевтический осмотр и специальное гинекологическое исследование, в т.ч. бимануальное влагалищное исследование для определения общих размеров матки и приблизительного расположения миоматозных узлов. Размеры матки фиксировались в истории болезни в неделях условной беременности.

Пациенткам назначалась консультация терапевта для выявления сопутствующей соматической патологии.

Всем женщинам в рамках предоперационного обследования были выполнены общеклинические исследования: стандартные лабораторные анализы и инструментальные методики. Были проведены общий клинический анализ крови, анализ крови на группу и резус-фактор, биохимический анализ крови, коагулограмма, исследования крови на социально значимые инфекции (реакция Вассермана и иммуноферментный анализ на выявление ВИЧ-инфекции, парентеральных гепатитов В и С), общий анализ мочи, мазки на флору из цервикального канала и уретры, электрокардиограмма и УЗИ органов малого таза, которое было проведено на УЗИ-аппарате «Voluson E8 Expert» с рабочей частотой 6 МГц (сканирование через переднюю брюшную стенку) и 5,0-9,0 МГц (сканирование через влагалище). Женщинам основной группы проводилось

плановое оперативное вмешательство в объеме миомэктомии лапароскопическим доступом на оборудовании фирмы «Karl Storz».

Методика миомэктомии была стандартной [14]. После обработки операционного поля игла Вереша вводилась в области нижней части пупка. Создавался карбоксиперитонеум с давлением 13-15 мм.рт.ст., объемом 4,5 литров. Оптический троакар вводился в области нижней части пупочного кольца. Манипуляционные троакары вводились в правой и левой подвздошной областях, а также по средней линии между ними. Затем больная медленно переводилась в положение Тренделенбурга. Ход операции: Монополярным L- образным электродом производилось рассечение миометрия по экватору миоматозного узла в режиме коагуляции мощностью 70 Вт. Узел был энуклеирован. Ложе узла с целью гемостаза точечно обрабатывалось биполярным коагулятором в режиме тока 60 Вт. Ложе узла ушивалось послойно отдельными узловыми викриловыми швами с использованием узла Редера (или непрерывной самофиксирующейся нитью V-lok). Миоматозные узлы удалялись из брюшной полости электроморцеллятором, установленным в расширенном троакарном отверстии в левой подвздошной области. Проводились санация брюшной полости и контроль гемостаза. В брюшную полость вводили 20 мл 1% раствора диоксидина.

Морфологические методы исследования

После плановой операции было выполнено гистологическое исследование биоптатов эндометрия и фрагментов миоматозных узлов, а также был выполнен подсчет митозов в тканях миоматозных узлов в поле зрения для сопоставления с данными экспрессии маркера пролиферации Ki67, полученными методом ПЦР. Обзорное гистологическое исследование образцов лейомиоматозных узлов проводилось на срезах, полученных после стандартной парафиновой проводки материала и окраски гистологических срезов гематоксилином и эозином. С целью оценки пролиферативной активности на гистологических срезах, окрашенных по методу Фельгена, осуществлен подсчет митозов гладкомышечных клеток в 10

полях зрения светового микроскопа при увеличении х400: при наличии 5 митозов и более лейомиома считается митотически активной, т.е. пролиферирующей [22].

Иммунологические методы исследования

Получение сыворотки периферической венозной крови

Периферическую венозную кровь выдерживали до формирования полноценного сгустка, после чего кровь центрифугировали на 1500 об/мин 10 минут. Сыворотку переносили в отдельную пробирку и хранили при -80^{0}С до проведения ИФА исследований.

Получение лизатов тканей эндометрия и миоматозных узлов для ИФА исследований

Биоптаты эндометрия и миоматозных узлов отмывали от крови, взвешивали и гомогенизировали до полного растворения с буфером для лизиса клеток (Elisa cloud-clone, USA) в соотношении 1:1. Полученные лизаты тканей маркировали и хранили при -80^{0}С до проведения ИФА исследований.

Иммуноферментный анализ

В соответствии с инструкциями производителей проводилось исследование содержания цитокинов в сыворотках крови и лизатах эндометрия и тканей миоматозных узлов методом ИФА - ИЛ-18 (Termo Fisher Scientific, Austria), ИЛ-27(Termo Fisher Scientific, Austria), ИЛ-35 (Elisa cloud-clone, USA).

Выделение мононуклеарных клеток эндометрия

Мононуклеарные клетки выделяли безферментативным методом. Биоптаты эндометрия отмывали от крови и дважды протирали через металлическое сито с размером пор 0,2 мм. Полученную суспензию наслаивали на градиенте плотности фиколл-урографин (ρ= 1, 077 г/мл). Отбирали клетки на градиенте плотности и отмывали в десятикратном объёме натрий-фосфатного буфера (PBS), после чего полученные клетки использовали для проточной цитофлюорометрии.

Многоцветная проточная цитофлюорометрия

Экспрессию поверхностных молекул оценивали методом многоцветной проточной цитометрии с использованием моноклональных антител анти-CD3 (клон UCHT1, меченный PE, Beckman Coulter, Inc., США), анти-CD56 (клон MEM188, меченный FITC, eBioscienceTM, США), анти-NKp44 (клон 44.189, меченный APC, eBioscienceTM, США), анти-NKp46 (клон 9E2, меченный PerCP, eBioscienceTM, США). Оценка экспрессии мембранных маркеров проводилась на приборе BD FACSCantoII (Becton Dickinson, USA). Анализ данных проводили в программе Diva (Becton Dickinson, USA).

Обратно-транскрипционная ПЦР в реальном времени

Для получения тотальной РНК делали тотальные срезы миоматозных узлов. Ткань измельчали и выделяли нуклеиновые кислоты (НК) фенол-хлороформным методом. Матричную РНК (мРНК) переводили в комплементарную ДНК (кДНК) с использованием «наборов для постановки обратной транскрипции» (ООО «Фрактал Био», Россия). Количественную оценку мРНК Ki67 проводили с использованием коммерческих наборов в соответствии с инструкцией фирмы производителя (ООО «Фрактал Био», Россия). По экспрессии мРНК Ki67 в ткани миоматозных узлов женщин с миомой матки делили на две подгруппы: женщины с миоматозными узлами с наличием пролиферации - Ki67+ и женщины с миоматозными узлами без пролиферации - Ki67-. Результаты оценки митотической активности в узлах ЛММ с использованием метода цитометрии полностью соотносились с данными оценки Ki67 методом ПЦР.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью общепринятых методик вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения величин [39]. Математический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с помощью лицензионных программ «Microsoft Office 2019», «Statistica for Windows 13.0.», «MedCalc 7.4.4.1». Ряды данных на нормальность распределения значений проверялись с помощью

критериев Колмогорова и Шапиро – Уилка. Количественные признаки (возраст, рост, объем доминирующего миоматозного узла и т.п.) с нормальным распределением описывались с помощью расчета среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD). Если распределение отличалось от нормального, значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q25%–Q75%)). Для оценки статистической значимости распределения количественного признака между двумя сравниваемыми группами применялся t-критерий Стьюдента. Корреляционные связи между показателями оценивали с помощью коэффициента Спирмена (r). Сила корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока.

Качественные бинарные признаки (наличие или отсутствие того или иного признака) описывались с помощью подсчета абсолютного и процентного содержания единиц с положительным признаком. Для оценки статистической значимости распределения качественного признака между двумя сравниваемыми группами применялся критерий $\chi 2$ Пирсона с поправкой Йетса. Если распределение отличалось от нормального, уровень статистической значимости различий между показателями оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни.

За статистически значимый уровень значимости различий был принят $p<0,05$. Отношение шансов (ОШ) для факторов риска рассчитывалось по открытой системе «Open Epi» с определением 95%-го доверительного интервала (ДИ).

Все исследования проводились однократно. Общее количество проведенных исследований составило 1314 и приведено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Количество проведенных исследований

Методы исследования	Количество проведений, абс.
Клинические	у 129 пациенток
Эндоскопические	82
Гистологические	211
Иммунологические:	
метод проточной цитометрии	148
RT-RCR (ОТ-ПЦР)	168
ИФА	576
Всего	1314

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Основная группа состояла из 82 женщин репродуктивного возраста с симптомной лейомиомой матки, которые поступили на плановое оперативное лечение в гинекологическую клинику Ивановского НИИ Материнства и детства, а контрольная группа - из 47 женщин репродуктивного возраста без пролиферативных гинекологических заболеваний, которые обратились с целью прегравидарной подготовки (пациентки из супружеских пар с «мужским» фактором бесплодия) или удаления внутриматочного контрацептива в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России.

Также мы дополнительно поделили основную группу на 2 подгруппы по признаку наличия экспрессии мРНК маркера пролиферации Ki67 в доминирующем миоматозном узле – подгруппа женщин Ki67+ (n=43) и подгруппа женщин Ki67- (n=39).

Сравнение признаков проводилось между основной и контрольной группами (p_1-различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой), а также между подгруппами Ki67- и Ki67+ (p_2-различия статистически значимы между подгруппами).

Все женщины, включенные в исследование, были в пределах репродуктивного возраста.

Возрастной состав обследованных женщин представлен в таблице 3.1.

Средний возраст женщин в основной группе составил 37,55±5,59 лет, а в контрольной группе – 31,32±5,75 лет, что статистически ниже, чем в основной группе (p_1=0,000) (таблица 3.1).

В основной группе 21 женщина (25,61%) была в раннем репродуктивном возрасте (моложе 35 лет) и 61 женщина (74,39%) была в позднем репродуктивном

возрасте (старше 35 лет). В контрольной группе 33 женщины (70,21%) были в раннем репродуктивном возрасте (моложе 35 лет) и 14 женщин (29,79%) были в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет).

Женщины раннего репродуктивного возраста статистически значимо чаще встречались в контрольной группе (ОШ (95% ДИ) = 0,149 (0,065 - 0,327), p_1=0,0000), а женщины позднего репродуктивного возраста – чаще в группе женщин с миомой матки (ОШ (95% ДИ) = 6,728 (3,061 - 15,35), p_1=0,000).

Средний возраст женщин в подгруппе Ki67- составил 37,72 лет, а в подгруппе Ki67+ – 37,4 лет (таблица 3.1). В подгруппе Ki67 10 женщин (25,64%) были в раннем репродуктивном возрасте (моложе 35 лет) и 29 женщин (74,36%) были в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет).

В подгруппе Ki67+ 11 женщин (25,58%) были в раннем репродуктивном возрасте (моложе 35 лет) и 32 женщины (74,42%) были в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет).

Статистически значимой разницы в возрасте у женщин в подгруппах Ki67- и Ki67+ выявлено не было.

Таблица 3.1 Возрастной состав обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Средний возраст, лет (M±SD)		31,32±5,75	37,55±5,59 p_1=0,000	37,72±5,39	37,4±5,83
Число женщин, абс. (%)	до 35 лет (ранний репродуктивный возраст)	33 (70,21) p_1=0,0000	21 (25,61)	10 (25,64)	11 (25,58)
	после 35 лет (поздний репродуктивный возраст)	14 (29,79)	61 (74,39) p_1=0,0000	29 (74,36)	32 (74,42)

Примечание: p_1-различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Данные по ИМТ обследованных женщин представлены в таблице 3.2.

Средний рост женщин в основной группе составил 1,65±0,06 м, вес – 69,77±14,23 кг, ИМТ – 25,73±5,02. А в контрольной группе средний рост женщин составил 1,65±0,05 м, вес – 67,62±13,03 кг, ИМТ – 24,85±4,79.

Средний рост женщин в подгруппе Ki67- составил 1,64±0,05 м, вес – 69,64±12,71 кг, ИМТ – 25,8±4,05. А в подгруппе Ki67+ средний рост женщин составил 1,65±0,06 м, вес – 69,88±15,63 кг, ИМТ – 25,67±5,81.

Таблица 3.2 Данные по ИМТ обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Средний рост, м (M±SD)	1,65 ±0,05	1,65±0,06	1,64 ±0,05	1,65±0,06
Средний вес, кг (M±SD)	67,62±13,03	69,77 ±14,23	69,64 ±12,71	69,88±15,63
ИМТ (M±SD)	24,85±4,79	25,73±5,02	25,8±4,05	25,67±5,81

Данные по семейному положению женщин представлены в таблице 3.3.

В основной группе в браке состояла 51 женщина (62,20%), а 31 женщина была не замужем (37,80%). А в контрольной группе в браке состояло 37 женщин (78,72%), а 10 женщин были незамужние (21,28%).

Незамужних женщин в основной группе было статистически значимо больше, чем в контрольной группе (ОШ (95% ДИ) = 2,235 (0,987-5,325), p_1=0,0261).

В подгруппе Ki67- в браке состояло 26 женщин (66,67%), а 13 женщин были незамужние (33,33%). А в подгруппе Ki67+ в браке состояло 25 женщин (58,14%), а 18 женщин были незамужние (41,86%).

Таблица 3.3 Семейное положение обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Состоят в браке	37 (78,72)	51 (62,20)	26 (66,67)	25 (58,14)
	Не замужем	10 (21,28)	31 (37,80) p_1=0,0261	13 (33,33)	18 (41,86)

Примечание: p_1-различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Данные, характеризующие уровень образования женщин, представлены в таблице 3.4.

В основной группе 39 женщин были с высшим образованием (47,56%), 29 – со средним специальным (35,37%) и 14 женщин (17,07%) имели среднее образование. А в контрольной группе 29 женщин имели высшее образование (61,70%), 10 – среднее специальное (21,28%) и 8 женщин (17,02%) - среднее образование.

Женщин со средним специальным образованием было статистически больше в основной группе по сравнению с контролем (p_1=0,0468).

В подгруппе Ki67- 17 женщин были с высшим образованием (43,59%), 15 – со средним специальным (38,46%) и 7 женщин (17,95%) имели среднее образование. А в подгруппе Ki67+ 22 женщины имели высшее образование (51,16%), 14 – среднее специальное (32,56%) и 7 женщин (16,28%) - среднее образование.

Таблица 3.4. Уровень образования обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Высшее образование	29 (61,70)	39 (47,56)	17 (43,59)	22 (51,16)
	Среднее специальное образование	10 (21,28)	29 (35,37) p_1=0,0468	15 (38,46)	14 (32,56)
	Среднее образование	8 (17,02)	14 (17,07)	7 (17,95)	7 (16,28)

Примечание: p_1-различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Данные по особенностям трудовой деятельности обследованных женщин представлены в таблице 3.5.

В основной группе 58 женщин (70,74%) отмечали вынужденное положение тела в течение рабочего дня (в основном эти пациентки были заняты на швейном производстве), 13 женщин (15,85%) были заняты умственным трудом, и 11 женщин (13,41%) не работали, учащихся в данной группе не было. А в контрольной группе 23 женщины (48,94%) отмечали вынужденное положение тела в течение рабочего дня, 9 женщин (19,15%) были заняты умственным трудом и 12 женщин (25,53%) не работали, 3 (6,38%) - были учащиеся.

Статистически чаще женщины основной группы отмечали вынужденное положение тела в течение рабочего дня (ОР (95% ДИ) = 2,503 (1,187 – 5,333), p_1=0,014), а контрольной – чаще не работали (p_1=0,0417).

В подгруппе Ki67- 27 женщин (69,24%) отмечали вынужденное положение тела в течение рабочего дня, 6 женщин (15,38%) были заняты умственным трудом и 6 женщин (15,38%) не работали, учащихся в данной подгруппе не было. А в

подгруппе Ki67+ 31 женщина (72,09%) отмечали вынужденное положение тела в течение рабочего дня, 7 женщин (16,28%) были заняты умственным трудом и 5 женщин (11,63%) не работали, учащихся в данной подгруппе также не было.

Таблица 3.5. Особенности трудовой деятельности обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Вынужденное положение тела в течение рабочего дня	23 (48,94)	58 (70,74) p_1=0,014	27 (69,24)	31 (72,09)
	Умственный труд	9 (19,15)	13(15,85)	6 (15,38)	7 (16,28)
	Не работают	12 (25,53) p_1=0,0417	11 (13,41)	6 (15,38)	5 (11,63)
	Учащиеся	3 (6,38)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)

Примечание: p_1-различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Данные по месту проживания обследованных женщин представлены в таблице 3.6.

В основной группе 71 женщина (86,59%) проживала в городе, 11 женщин (13,41%) были сельскими жительницами. А в контрольной группе 43 женщины (91,49%) проживало в городе, 4 женщины (8,51%) были сельскими жительницами.

В подгруппе Ki67- 34 женщины (87,18%) проживало в городе, 5 женщин (12,82%) были сельскими жительницами. А в подгруппе Ki67+ 37 женщин (86,05%) проживало в городе, 6 женщин (13,95%) были сельскими жительницами.

Таблица 3.6. Место проживания обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Городские жительницы	43 (91,49)	71 (86,59)	34 (87,18)	37 (86,05)
	Сельские жительницы	4 (8,51)	11 (13,41)	5 (12,82)	6 (13,95)

Репродуктивный анамнез обследованных женщин представлен в таблице 3.7.

Средний возраст начала половой жизни в основной группе составил 18,37±1,43 лет, а в контрольной группе – 18,57±1,50 лет. В основной группе 22 женщины (26,83%) имели в анамнезе вторичное бесплодие, 62 женщины (75,61%) имели в анамнезе беременности, 56 женщин (68,29%) – роды, 30 (36,59%) – медицинские аборты, 13 (15,85%) – выкидыши и 1 женщина (1,22%) имела в анамнезе эктопическую беременность. А в контрольной группе – 17 женщин (36,17%) имели в анамнезе вторичное бесплодие по причине «мужского» фактора, 32 женщины (68,09%) – беременности, 27 женщин (57,45%) – роды, 6 (12,77%) – медицинские аборты, 10 (21,28%) – выкидыши и 3 женщины (6,38%) имели в анамнезе эктопические беременности.

Количество женщин с медицинскими абортами в анамнезе было статистически значимо выше в основной группе по сравнению с группой контроля (ОШ (95% ДИ) = 2,904(1,533 -11,18), p_1=0,04).

Средний возраст начала половой жизни в подгруппе Ki67- составил 18,49 лет±1,66 лет, а в подгруппе Ki67+ – 18,26±1,19 лет. В подгруппе Ki67- 10 женщин (25,64%) имели в анамнезе вторичное бесплодие, 30 женщин (76,92%) имели в анамнезе беременности, 26 женщин (66,67%) – роды, 15 (38,46%) – медицинские

аборты, 7 (17,95%) – выкидыши, эктопических беременностей в данной подгруппе не было. А в подгруппе Ki67+ –12 женщин (27,91%) имели в анамнезе вторичное бесплодие, 32 женщины (74,42%) имели в анамнезе беременности, 30 женщин (69,77%) – роды, 15 (34,88%) – аборты, 6 (13,95%) – выкидыши и 1 женщина (2,33%) имела в анамнезе эктопическую беременность.

Таблица 3.7. Репродуктивный анамнез обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Средний возраст начала половой жизни, лет (M±SD)		18,57±1,50	18,37±1,43	18,49±1,66	18,26±1,19
Число женщин, абс. (%)	Вторичное бесплодие	17 (36,17) («мужской фактор»)	22 (26,83)	10 (25,64)	12 (27,91)
	Беременности	32 (68,09)	62 (75,61)	30 (76,92)	32 (74,42)
	Роды	27 (57,45)	56 (68,29)	26 (66,67)	30 (69,77)
	Медицинские аборты	6 (12,77)	30 (36,59) p_1=0,004	15 (38,46)	15 (34,88)
	Выкидыши	10 (21,28)	13 (15,85)	7 (17,95)	6 (13,95)
	Эктопические беременности	3 (6,38)	1 (1,22)	0 (0,00)	1 (2,33)

Примечание: p_1-различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Данные по особенностям менструальной функции обследованных женщин содержатся в таблице 3.8.

В среднем у женщин в основной группе менархе наступило в 12,94±1,12 лет, а в контрольной группе – в 13,38±1,17 лет. В основной группе у 67 женщин (81,70%) менархе наступило своевременно – в период с 12 по 14 лет, у 8 женщин (9,76%) менархе наступило поздно, у 7 (8,54%) – рано. А в контрольной группе у 42 женщин (89,36%) менархе наступило своевременно, у 4 женщин (8,51%) менархе наступило поздно, и у 1 (2,13%) – рано. В основной группе умеренные менструальные выделения отметили 25 женщин (30,49%), остальные 57 женщин

(69,51%) жаловались на обильные менструальные выделения, 48 женщин (58,54%) – на болезненные менструации. Нарушение менструальной функции в данной группе отметили 12 женщин (14,63%). В контрольной группе умеренные менструальные выделения отметили 40 женщин (85,11%), остальные 7 женщин (14,89%) жаловались на обильные менструальные выделения, 12 женщин (25,53%) – на болезненные менструации. Нарушение менструальной функции в данной группе было у 4 женщин (8,51%). Длительность менструального цикла в основной группе в среднем составила 28,61±4,44 дней, продолжительность менструации – 5,77±1,85 дней. А в контрольной группе длительность менструального цикла в среднем составила 28,11±2,13 дней, продолжительность менструации – 5,04±1,17 дней.

Возраст наступления менархе у женщин в основной группе был ниже, чем у женщин контрольной группы (p1=0,0384). Обильные менструации и дисменорея статистически чаще встречались у женщин основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы (ОШ (95% ДИ) = 12,73 (5,178 – 34,56), p=0,0000 и ОШ (95% ДИ) = 4,071(1,869 – 9,245), p=0,0001 соответственно). Продолжительность менструации была статистически выше у женщин основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы (p_1=0,0076).

Средний возраст наступления менархе у женщин подгруппы Ki67- составил 12,95 ±1,25 лет, у женщин подгруппы Ki67+ – 12,93±1,00 лет. В подгруппе Ki67- у 30 женщин (76,92%) менархе наступило своевременно, у 5 женщин (12,82%) - позднее 14 лет, у 4 (10,26%) – ранее 12 лет. В подгруппе Ki67+ у 37 женщин (86,04%) менархе наступило своевременно, у 3 женщин (6,98%) - в возрасте старше 14 лет, и у 3 (6,98%) – в возрасте менее 12 лет. В подгруппе Ki67- умеренные менструальные выделения отметили 13 женщин (33,33%), остальные 26 женщин (66,66%) жаловались на обильные менструальные выделения, 25 женщин (64,10%) – на болезненные менструации. Нарушение менструальной функции в данной подгруппе отметили 6 женщин (15,38%). В подгруппе Ki67+ умеренные менструальные выделения отметили 12 женщин (27,91%), остальные 31 женщины

(72,09%) жаловались на обильные менструальные выделения, 23 женщины (53,49%) – на болезненные менструации. Нарушение менструальной функции в данной подгруппе было также у 6 женщин (13,95%). Длительность менструального цикла в подгруппе Ki67- в среднем составила 28,26±3,36 дней, продолжительность менструации – 5,85±2,04дней. А в подгруппе Ki67+ длительность менструального цикла в среднем составила 28,93±5,26 дней, продолжительность менструации – 5,7±1,68 дней.

Таблица 3.8. Особенности менструальной функции обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Средний возраст менархе, лет (M±SD)		13,38 ±1,17	12,94 ±1,12 p_1=0,0384	12,95 ±1,25	12,93 ±1,00
Число женщин, абс. (%)	Своевременно	42(89,36)	67 (81,70)	30 (76,92)	37 (86,04)
	Поздно	4 (8,51)	8 (9,76)	5 (12,82)	3(6,98)
	Рано	1 (2,13)	7 (8,54)	4 (10,26)	3(6,98)
Число женщин, абс. (%)	Обильные менструации	7 (14,89)	57 (69,51) p_1=0,0000	26 (66,66)	31 (72,09)
	Дисменорея	12 (25,53)	48 (58,54) p_1=0,0001	25 (64,10)	23 (53,49)
	Нарушения цикла	4 (8,51)	12 (14,63)	6 (15,38)	6 (13,95)
Длительность менструального цикла, дней (M±SD)		28,11±2,13	28,61±4,44	28,26±3,36	28,93±5,26
Продолжительность менструации, дней (M±SD)		5,04 ±1,17	5,77 ±1,85 p_1=0,0076	5,85 ±2,04	5,7 ±1,68

Примечание: p_1-различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Данные особенностей контрацепции обследованных женщин представлены в таблице 3.9.

В основной группе 32 женщины (39,02%) не использовали контрацепцию, 48 женщин (58,54%) использовали барьерную контрацепцию, 1 женщина (1,22%)

принимала комбинированные оральные контрацептивы и 1 женщина (1,22%) использовала внутриматочную спираль. А в контрольной группе 20 женщин (42,73%) не использовали контрацепцию, 21 женщина (44,68%) использовала барьерную контрацепцию, 5 женщин (10,64%) принимали комбинированные оральные контрацептивы и 1 женщина (2,13%) использовала внутриматочную спираль. Некоторые женщины данной группы сочетали прием КОК с барьерной контрацепцией.

Женщины контрольной группы чаще принимали КОК с контрацептивной целью, чем пациентки основной группы (p_1=0,0240).

В подгруппе Ki67- 20 женщин (51,28%) не использовали контрацепцию, 19 женщин (48,72%) использовали барьерную контрацепцию. А в подгруппе Ki67+ 12 женщин (27,9%) не использовали контрацепцию, 29 женщин (67,44%) использовали барьерную контрацепцию, 1 женщина (2,33%) принимала комбинированные оральные контрацептивы и 1 женщина (2,33%) использовала внутриматочную спираль.

Женщины подгруппы Ki67- чаще не использовали контрацепцию по сравнению с женщинами подгруппы Ki67+ (ОШ (95% ДИ) = 0,372 (0,145 – 0,929), p=0,03), в то время как женщины подгруппы Ki67+ чаще использовали барьерную контрацепцию по сравнению с женщинами подгруппы Ki67- (p=0,0428).

Таблица 3.9. Особенности контрацепции обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Без контрацепции	20 (42,73)	32 (39,02)	20 (51,28) p_2=0,03	12 (27,90)
	Барьерная контрацепция	21 (44,68)	48 (58,54)	19 (48,72)	29 (67,44) p_2=0,0428
	КОК	5 (10,64) p_1=0,0240	1 (1,22)	0 (0,00)	1 (2,33)
	ВМС	1 (2,13)	1 (1,22)	0 (0,00)	1 (2,33)

Примечание: p_1 - различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; p_2 - различия статистически значимы между подгруппами Ki67- и Ki67+.

Данные по перенесенным гинекологическим заболеваниям обследованных женщин представлены в таблице 3.10.

В основной группе у 15 женщин (18,29%) в анамнезе были воспалительные заболевания, у 19 (23,17%) – патология шейки матки, у 8 (9,76%) – гиперплазия эндометрия, у 6 (7,32%) – кисты яичников, у 11 (13,41%) – вирусные заболевания и еще у 11 (13,41%) – бактериальные инфекции. А в контрольной группе у 8 женщин (17,02%) в анамнезе были воспалительные заболевания, еще у 8 (17,02%) – патология шейки матки, у 4 (8,51%) – гиперплазия эндометрия и у 3 (6,38%) – кисты яичников, у 7 женщин (14,89%) в анамнезе были вирусные инфекции и у 8 (17,02%) – бактериальные инфекции.

В подгруппе Ki67- у 8 женщин (20,51%) в анамнезе были воспалительные заболевания, у 11 (28,21%) – патология шейки матки, у 4 (10,26%) – гиперплазия эндометрия, у 5 (5,13%) – кисты яичников, у 4 (10,26%) – вирусные инфекции и еще у 4 (10,26%) – бактериальные. А в подгруппе Ki67+ у 7 женщин (16,28%) в анамнезе были воспалительные заболевания, у 8 (18,6%) – патология шейки матки, у 4 (9,3%) – гиперплазия эндометрия и еще у 4 (9,3%) – кисты яичников, у 7 женщин (16,28%) в анамнезе были вирусные инфекции и еще у 7 (16,28%) – бактериальные.

Таблица 3.10. Перенесенные гинекологические заболевания у обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Воспалительные заболевания	8 (17,02)	15 (18,29)	8 (20,51)	7 (16,28)
	Патология шейки матки	8 (17,02)	19 (23,17)	11 (28,21)	8 (18,6)
	Гиперплазия эндометрия	4 (8,51)	8 (9,76)	4 (10,26)	4 (9,3)
	Кисты яичников	3 (6,38)	6 (7,32)	3 (7,69)	3 (6,97)
	Вирусные инфекции	7 (14,89)	11 (13,41)	4 (10,26)	7 (16,28)
	Бактериальные инфекции	8 (17,02)	11 (13,41)	4 (10,26)	7 (16,28)

Данные по характеристике экстрагенитальной патологии обследованных женщин представлены в таблице 3.11.

В основной группе у 7 женщин (8,54%) имелись заболевания нервной системы, еще у 4 (4,88%) – заболевания мочевыделительной системы, у 19 (23,17%) – воспалительные заболевания органов дыхания, у 4 (4,88%) – заболевания щитовидной железы, у 11 (13,41%) – ЛОР заболевания, у 2 женщин (2,44%) было заболевание крови (анемия), у 11 женщин (13,41%) – заболевания сердечно-сосудистой системы, у 13 женщин (15,85%) были заболевания желудочно-кишечного тракта, у 2 (2,44%) были заболевания органов зрения, и у 5 (6,10%) – варикозная болезнь нижних конечностей. А в контрольной группе у 1 женщины (2,13%) имелись заболевания нервной системы, еще у 3 (6,38%) – заболевания мочевыделительной системы, у 2 (4,26%) – воспалительные заболевания органов дыхания, еще у 2 (4,26%) – заболевания щитовидной железы, у 5 (10,64%) – ЛОР заболевания, у 4 женщин (8,51%) были заболевания крови (анемия), у 8 женщин (17,02%) – заболевания сердечно-сосудистой системы, у 5 женщин (10,64%) были заболевания желудочно-кишечного тракта, заболеваний органов зрения и варикозной болезни нижних конечностей в данной группе не наблюдалось.

У женщин основной группы чаще встречались хронические воспалительные заболевания дыхательной системы ОШ (95% ДИ) = 6,709(1,695 – 44,55), p=0,005) по сравнению с женщинами контрольной группы. В подгруппе Ki67- у 2 женщин (5,13%) имелись заболевания нервной системы, еще у 2 (5,13%) – заболевания мочевыделительной системы, у 11 (28,21%) – воспалительные заболевания органов дыхания, у 2 (5,13%) – заболевания щитовидной железы, у 5 (12,82%) – ЛОР заболевания, у 1 женщины (2,56%) было заболевание крови (анемия), у 6 женщин (15,38%) – заболевания сердечно-сосудистой системы, и у 5 женщин (12,82%) были заболевания желудочно-кишечного тракта. Заболеваний органов зрения и варикозной болезни нижних конечностей в данной подгруппе отмечено не было. А в подгруппе Ki67+ у 5 женщин (11,63%) имелись заболевания нервной системы в анамнезе, еще у 2 (4,65%) – заболевания мочевыделительной системы, у 8 (18,6%) –

воспалительные заболевания органов дыхания, у 2 (4,65%) – заболевания щитовидной железы, у 6 (13,95%) – ЛОР заболевания, у 1 женщины (2,33%) было заболевание крови (анемия), у 5 женщин (11,63%) – заболевания сердечно-сосудистой системы, у 8 женщин (18,6%) были заболевания желудочно-кишечного тракта, у 2 (4,65%) были заболевания органов зрения, и у 5 (11,63%) – варикозная болезнь нижних конечностей. У женщин подгруппы Ki67+ статистически чаще встречалась варикозная болезнь нижних конечностей по сравнению с женщинами подгруппы Ki67- (p=0,028).

Таблица 3.11. Характеристика экстрагенитальной патологии у обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Заболевания нервной системы	1 (2,13)	7 (8,54)	2 (5,13)	5 (11,63)
	Заболевания мочевыделительной системы	3 (6,38)	4 (4,88)	2 (5,13)	2 (4,65)
	Хронические воспалительные заболевания дыхательной системы	2 (4,26)	19 (23,17) p_1=0,005	11 (28,21)	8 (18,6)
	Заболевания щитовидной железы	2 (4,26)	4 (4,88)	2 (5,13)	2 (4,65)
Число женщин, абс. (%)	Заболевания ЛОР-органов	5 (10,64)	11 (13,41)	5 (12,82)	6 (13,95)
	Заболевания крови (анемия)	4 (8,51)	2 (2,44)	1 (2,56)	1 (2,33)
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	8 (17,02)	11 (13,41)	6 (15,38)	5 (11,63)
	Заболевания желудочно-кишечного тракта	5 (10,64)	13 (15,85)	5 (12,82)	8 (18,6)
Число женщин, абс. (%)	Заболевания органов зрения	0 (0,00)	2 (2,44)	0 (0,00)	2 (4,65)
	Варикозная болезнь нижних конечностей	0 (0,00)	5 (6,10)	0 (0,00)	5 (11,63) p_2=0,028

Примечание: p1 - различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; p2 - различия статистически значимы между подгруппами Ki67- и Ki67+.

Данные по перенесенным операциям, травмам и аллергологический анамнез обследованных женщин представлены в таблице 3.12.

В основной группе у 19 женщин (23,17%) отмечались аллергические реакции, у 42 (51,22%) были в анамнезе оперативные вмешательства на органах малого таза, а у 6 женщин (7,32%) были в анамнезе травмы. А в контрольной группе у 8 женщин (17,02%) отмечались аллергические реакции, у 27 (57,45%) были в анамнезе оперативные вмешательства на органах малого таза, а у 1 женщины (2,13%) были в анамнезе травмы.

В подгруппе Ki67- у 8 женщин (20,51%) отмечались аллергические реакции, у 16 (41,03%) были в анамнезе оперативные вмешательства на органах малого таза, а у 3 женщин (7,69%) были в анамнезе травмы. А в подгруппе Ki67+ у 11 женщин (25,58%) отмечались аллергические реакции, у 26 (60,47%) были в анамнезе оперативные вмешательства на органах малого таза, а у 3 женщин (6,98%) были в анамнезе травмы.

У женщин подгруппы Ki67+ чаще были в анамнезе оперативные вмешательства на органах малого таза по сравнению с женщинами подгруппы Ki67- (p=0,0393).

Таблица 3.12. Перенесенные операции, травмы и аллергологический анамнез обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Аллергические реакции	8 (17,02)	19 (23,17)	8 (20,51)	11 (25,58)
	Оперативные вмешательства на органах малого таза	27 (57,45)	42 (51,22)	16 (41,03)	26 (60,47) p_2=0,0393
	Травмы	1 (2,13)	6 (7,32)	3 (7,69)	3 (6,98)

Примечание: p2 - различия статистически значимы между подгруппами Ki67- и Ki67+.

Особенности клинических проявлений ЛММ у обследованных женщин представлены в таблице 3.13.

В основной группе 57 женщин (69,51%) отмечали болевой синдром, 55 женщин (67,07%) - обильные менструации, на нарушение цикла жаловались 11 женщин (13,41%) и 20 женщин (24,39%) имели вторичное бесплодие. А в контрольной группе 12 женщин (25,53%) отмечали болевой синдром, 7 женщин (14,89%) - обильные менструации, на нарушение цикла жаловались 4 женщины (8,51%) и 17 женщин (36,17%) имели вторичное бесплодие преимущественно по причине «мужского» фактора.

Болевой синдром и обильные менструации чаще отмечали женщины основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы (ОШ (95% ДИ) =6,54(2,956 – 5,13), p=0,0000 и ОШ (95% ДИ) = 11,39 (4,655 – 30,79), p=0,0000 соответственно).

В подгруппе Ki67- 30 женщин (76,92%) отмечали болевой синдром, 25 женщин (64,10%) - обильные менструации, на нарушение цикла жаловались 6 женщин (15,38%) и 10 женщин (25,64%) имели вторичное бесплодие. А в подгруппе Ki67+ 27 женщин (62,79%) отмечали болевой синдром, 30 женщин (69,77%) - обильные менструации, на нарушение цикла жаловались 5 женщин (11,63%) и 10 женщин (23,26%) имели вторичное бесплодие.

Таблица 3.13. Особенности клинических проявлений ЛММ у обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Болевой синдром	12 (25,53)	57 (69,51) p_1=0,0000	30 (76,92)	27 (62,79)
	Обильные менструации	7 (14,89)	55 (67,07) p_1=0,0000	25 (64,10)	30 (69,77)
	Нарушения цикла	4 (8,51)	11 (13,41)	6 (15,38)	5 (11,63)
	Вторичное бесплодие	17 (36,17) («мужской фактор»)	20 (24,39)	10 (25,64)	10 (23,26)

Примечание: p1-различия статистически значимы по сравнению с контрольной групой.

Данные по морфологии эндометрия обследованных женщин представлены в таблице 3.14.

По данным гистологического исследования эндометрия в основной группе у 12 женщин (14,63%) эндометрий соответствовал дню менструального цикла, у 31 пациентки (37,80%) была диагностирована гиперплазия эндометрия, а у 60 женщин (73,17%) – хронический эндометрит. В контрольной группе у 33 женщин (70,21%) эндометрий соответствовал дню менструального цикла, у 14 пациенток (29,79%) был хронический эндометрит, гиперплазия эндометрия не была выявлена.

По данным гистологического исследования у женщин контрольной группы эндометрий чаще соответствовал дню менструального цикла по сравнению с эндометрием женщин основной группы (ОШ (95% ДИ) = 0,075(0,03 – 0,176), (p=0,0000). В то время как у женщин основной группы статистически чаще выявлялась гиперплазия эндометрия (p=0,0000) и хронический эндометрит (ОШ (95% ДИ) =6,322 (2,888 - 14,36), p=0,0000) по сравнению с женщинами контрольной группы. В подгруппе Ki67- у 5 женщин (12,82%) эндометрий соответствовал дню менструального цикла, у 16 пациенток (41,03%) была диагностирована гиперплазия эндометрия, а у 28 женщин (71,79%) – хронический эндометрит. В подгруппе Ki67+ у 7 женщин (16,28%) эндометрий соответствовал дню менструального цикла, у 15 пациенток (34,88%) была диагностирована гиперплазия эндометрия, а у 32 женщин (74,42%) – хронический эндометрит.

Таблица 3.14. Морфология эндометрия обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=47)	Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Соответствует дню МЦ	33 (70,21) p_1=0,0000	12 (14,63)	5 (12,82)	7 (16,28)
	Гиперплазия эндометрия	0(0,00)	31 (37,80) p_1=0,0000	16 (41,03)	15 (34,88)
	Хронический эндометрит	14 (29,79)	60 (73,17) p_1=0,0000	28 (71,79)	32 (74,42)

Примечание: p1-различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Данные по количеству и локализации миоматозных узлов представлены в таблице 3.15.

У 39 женщин (47,56%) основной группы была единичная миома матки, у 43 (52,44%) – множественная.

У 59 женщин (71,95%) отмечались интерстициально-субсерозные миоматозные узлы (3-5 тип по классификации FIGO), а у 34 женщин (41,46%) – интерстициально-субмукозные узлы с деформацией полости матки (2 тип по классификации FIGO), в некоторых случаях у женщин отмечались оба вида миоматозных узлов.

В подгруппе Ki67- у 28 женщин (65,12%) была единичная миома матки, у 15 (34,88%) – множественная. А в подгруппе Ki67+ у 11 женщин (28,21%) была единичная миома матки, у 28 (71,79%) – множественная.

В подгруппе Ki67- чаще встречалась множественная миома матки по сравнению с подгруппой Ki67+ (ОШ (95% ДИ) = 0,2149 (0,081 – 0,544), p=0,0004), и наоборот, в подгруппе Ki67+ статистически чаще встречалась единичная миома матки по сравнению с подгруппой Ki67- (ОШ (95% ДИ) =4,653 (1,839 – 12,32), p=0,0004).

В подгруппе Ki67- у 28 женщин (71,79%) отмечались интерстициально-субсерозные миоматозные узлы (4-5 тип по классификации FIGO), а у 18 женщин (46,15%) – интерстициально-субмукозные узлы с деформацией полости матки (2-3 тип по классификации FIGO), в некоторых случаях у женщин отмечались оба вида миоматозных узлов. А в подгруппе Ki67+ у 31 женщины (72,09%) отмечались интерстициально-субсерозные миоматозные узлы, а у 16 женщин (37,21%) – интерстициально-субмукозные узлы с деформацией полости матки, в некоторых случаях у женщин также отмечались оба вида миоматозных узлов.

Таблица 3.15. Количество и локализация миоматозных узлов у женщин с ЛММ

Показатель		Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Единичная	39 (47,56)	11 (28,21)	28 (65,12) p_2=0,0004
	Множественная	43 (52,44)	28 (71,79) p_2=0,0004	15 (34,88)
Число женщин, абс. (%)	Интерстициально-субсерозная	59 (71,95)	28 (71,79)	31 (72,09)
	Интерстициально-субмукозная	34 (41,46)	18 (46,15)	16 (37,21)

Примечание: p2 - различия статистически значимы между подгруппами Ki67- и Ki67+.

Характеристика миоматозных узлов у женщин основной группы представлена в таблице 3.16.

У 31 женщины были узлы до 5 см (37,8%), у 51 женщины (62,2%) размеры доминирующего узла были более 5 см. Средний объем доминирующего узла (Me(Q1-Q3)) составил 57,4 (24,3-119) см³.

У 10 женщин (12,20%) размеры матки соответствовали 5-6 неделям беременности, у 40 женщин (48,78%) – 7-9 неделям беременности, у 25 женщин (30,48%) – 10-12 неделям, и у 7 женщин (8,54%) размеры матки соответствовали более чем 12 неделям беременности.

В подгруппе Ki67- у 13 женщин были узлы до 5 см (33,33%), у 26 женщин (66,67%) были узлы размерами 5 см и более.

А в подгруппе Ki67+ у 18 женщин размеры доминирующего узла были до 5 см (41,87%), у 25 женщин (58,13%) были узлы более 5 см.

Средний объем доминирующего узла не различался в подгруппах с разной выраженностью пролиферативных процессов и составил в подгруппе Ki67+ 47,6 (25,4-96) см³ и в подгруппе Ki67- 64,1 (22,4-135) см³.

В подгруппе Ki67- у 3 женщин (7,69%) размеры матки соответствовали 5-6 неделям беременности, у 15 женщин (38,46%) – 7-9 неделям беременности, у 16 женщин (41,03%) – 10-12 неделям, и у 5 женщин (12,82%) размеры матки соответствовали более чем 12 неделям беременности. А в подгруппе Ki67+ у 7 женщин (16,28%) размеры матки соответствовали 5-6 неделям беременности, у 25 женщин (58,14%) – 7-9 неделям беременности, у 9 женщин (20,93%) – 10-12 неделям, и у 2 женщин (4,65%) размеры матки соответствовали более чем 12 неделям беременности.

Таблица 3.16. Характеристика миоматозных узлов у женщин основной группы

Показатель		Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Средний объем доминирующего узла, (Me(Q1-Q3)), см^3		57,4 (24,3-119)	64,1 (22,4-135)	47,6 (25,4-96)
Число женщин, абс. (%)	Узлы до 5 см	31 (37,8)	13 (33,33)	18 (41,87)
	Узлы более 5 см	51 (62,2)	26 (66,67)	25 (58,13)
	Общие размеры матки 5-6 недель беременности	10 (12,20)	3 (7,69)	7 (16,28)
	Общие размеры матки 7-9 недель беременности	40 (48,78)	15 (38,46)	25 (58,14)
	Общие размеры матки 10-12 недель беременности	25 (30,48)	16 (41,03)	9 (20,93)
	Общие размеры матки более 12 недель беременности	7 (8,54)	5 (12,82)	2 (4,65)

Примечание: p2 - различия статистически значимы между подгруппами Ki67- и Ki67+.

Данные по длительности заболевания женщин основной группы представлены в таблице 3.17.

26 женщин (31,71%) считали себя больными в течение 1 года, 33 женщины (40,24%) – в течение 1-5 лет, и 23 женщины (28,05%) – более 5 лет. Быстрый рост

(увеличение размеров матки более чем на 4 недели условной беременности в год) был выявлен у 35 женщин (42,68%) основной группы.

В подгруппе Ki67- 12 женщин (30,77%) считали себя больными в течение 1 года, 16 женщин (41,03%) – в течение 1-5 лет, и 11 женщин (28,20%) – более 5 лет. Быстрый рост по данным анамнеза и УЗИ был выявлен у 17 женщин (43,59%) данной подгруппы, что, вероятно, обусловлено вторичными изменениями в миоматозном узле. А в подгруппе Ki67+ 14 женщин (32,56%) считали себя больными в течение года, 17 женщин (39,53%) – в течение 1-5 лет, и 12 женщин (27,91%) – более 5 лет. Быстрый рост (увеличение размеров матки более чем на 4 недели условной беременности в год) был выявлен у 18 женщин (41,86%) данной подгруппы, что, скорее всего, обусловлено активным пролиферативным процессом клеток миоматозных узлов.

Таблица 3.17. Данные по длительности заболевания женщин основной группы

Показатель		Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	В течение 1 года	26 (31,71)	12 (30,77)	14 (32,56)
	1-5 лет	33 (40,24)	16 (41,03)	17 (39,53)
	Более 5 лет	23 (28,05)	11 (28,20)	12 (27,91)
	Быстрый рост	35 (42,68)	17 (43,59)	18 (41,86)

Всем женщинам основной группы была выполнена миомэктомия с гистероскопией и раздельным диагностическим выскабливанием. Показаниями к оперативному лечению были обильные, длительные менструации, приводящие к анемии, болевой синдром, дизурия, бесплодие.

Данные гистологического исследования миоматозных узлов представлены в таблице 3.18.

По данным гистологического исследования миоматозных узлов у 31 женщины (37,80%) был выявлен отек, у 27 женщин (32,93%) – гиалиноз, у 5 (6,10%) – некроз. В некоторых случаях наблюдалось сочетание вторичных изменений миоматозного узла.

В подгруппе Ki67- у 14 женщин (31,9%) был выявлен отек, у 13 женщин (33,33%) – гиалиноз, у 3 (7,69%) – некроз. В подгруппе Ki67+ у 17 женщин (39,53%) был выявлен отек, у 14 женщин (32,56%) – гиалиноз, у 2 (4,65%) – некроз. В ряде случаев также наблюдалось сочетание различных вторичных изменений миоматозного узла.

Таблица 3.18. Данные гистологического исследования миоматозных узлов

Показатель		Женщины с ЛММ (n=82)	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=39)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=43)
Число женщин, абс. (%)	Отек	31 (37,80)	14 (31,9)	17 (39,53)
	Гиалиноз	27 (32,93)	13 (33,33)	14 (32,56)
	Некроз	5 (6,10)	3 (7,69)	2 (4,65)

Как было отмечено выше, для более детального сравнения клинических характеристик и результатов иммунологических исследований мы дополнительно поделили женщин основной группы по наличию вторичных изменений (в большинстве случаев, гиалиноза и отека) по данным гистологического исследования миоматозных узлов на 2 подгруппы: «с вторичными изменениями» (48 женщин), «без вторичных изменений» (34 женщины).

Сравнение признаков проводилось между подгруппами «с вторичными изменениями» и «без вторичных изменений» (p_1-различия статистически значимы между подгруппами).

Возрастной состав обследованных женщин представлен в таблице 3.19.

Средний возраст женщин в подгруппе «с вторичными изменениями» составил 37,79±5,60 лет, а в подгруппе «без вторичных изменений» – 37,21±5,64 лет.

В подгруппе «с вторичными изменениями» 13 женщин (27,08%) были в раннем репродуктивном возрасте (моложе 35 лет), а 35 женщин (72,92%) – в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет). В подгруппе «без вторичных изменений» 8 женщин (23,53%) были в раннем репродуктивном возрасте (моложе 35 лет), а 26 женщин (76,47%) – в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет).

Таблица 3.19. Возрастной состав обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Средний возраст, лет (M±SD)		37,79±5,60	37,21±5,64
Число женщин, абс. (%)	до 35 лет (ранний репродуктивный возраст)	13 (27,08)	8 (23,53)
	после 35 лет (поздний репродуктивный возраст)	35 (72,92)	26 (76,47)

Данные по ИМТ обследованных женщин представлены в таблице 3.20.

Средний рост женщин в подгруппе «с вторичными изменениями» составил 1,64±0,05 м, вес – 69,06±13,76 кг, ИМТ – 25,61±4,66. А в подгруппе «без вторичных изменений» средний рост женщин составил 1,65±0,07 м, вес – 70,76±15,01 кг, ИМТ – 25,90±5,56.

Таблица 3.20. Данные по ИМТ обследованных женщин

Показатель	Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Средний рост, м (M±SD)	1,64 ±0,05	1,65±0,07
Средний вес, кг (M±SD)	69,06 ±13,76	70,76±15,01
ИМТ (M±SD)	25,61±4,66	25,90±5,56

Данные по семейному положению женщин представлены в таблице 3.21.

В подгруппе «с вторичными изменениями» в браке состояло 30 женщин (62,50%), а 18 женщин были незамужние (37,50%). А в подгруппе «без вторичных

изменений» в браке состояла 21 женщина (61,76%), а 13 женщин были незамужние (38,24%).

Таблица 3.21. Семейное положение обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	Состоят в браке	30 (62,50)	21 (61,76)
	Не замужем	18 (37,50)	13 (38,24)

Данные, характеризующие уровень образования женщин, представлены в таблице 3.22.

В подгруппе «с вторичными изменениями» 22 женщины были с высшим образованием (45,83%), 18 – со средним специальным (37,50%) и 8 женщин (16,67%) имели среднее образование. А в подгруппе «без вторичных изменений» 17 женщин имели высшее образование (50,00%), 11 – среднее специальное (32,35%) и 6 женщин (17,65%) - среднее образование.

Таблица 3.22. Уровень образования обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	Высшее образование	22 (45,83)	17 (50,00)
	Среднее специальное образование	18 (37,50)	11 (32,35)
	Среднее образование	8 (16,67)	6 (17,65)

Данные по особенностям трудовой деятельности обследованных женщин представлены в таблице 3.23.

В подгруппе «с вторичными изменениями» 31 женщина (64,58%) отмечала вынужденное положение тела в течение рабочего дня, 7 женщин (14,59%) были заняты умственным трудом и 10 женщин (20,83%) не работали, учащихся в данной подгруппе не было. А в подгруппе «без вторичных изменений» 27 женщин

(79,41%) отмечали вынужденное положение тела в течение рабочего дня, 6 женщин (17,65%) были заняты умственным трудом и 1 женщина (2,94%) не работала, учащихся в данной подгруппе также не было.

Среди женщин подгруппы «с вторичными изменениями» чаще встречались неработающие женщины по сравнению с женщинами подгруппы «без вторичных изменений» (ОШ (95% ДИ) = 8,512 (1,324 – 195,4), p=0,0175).

Таблица 3.23. Особенности трудовой деятельности обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	Вынужденное положение тела в течение рабочего дня	31 (64,58)	27 (79,41)
	Умственный труд	7 (14,59)	6 (17,65)
	Не работают	10 (20,83) p1=0,0175	1 (2,94)
	Учащиеся	0(0,00)	0(0,00)

Примечание: p1-различия статистически значимы между подгруппами «с вторичными изменениями» и «без вторичных изменений».

Данные по месту проживания обследованных женщин представлены в таблице 3.24.

В подгруппе «с вторичными изменениями» 42 женщины (87,50%) проживали в городе, 6 женщин (12,50%) были сельскими жительницами. А в подгруппе «без вторичных изменений» 29 женщин (85,29%) проживали в городе, 5 женщин (14,71%) были сельскими жительницами.

Таблица 3.24. Место проживания обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	Городские жительницы	42 (87,50)	29 (85,29)
	Сельские жительницы	6 (12,50)	5 (14,71)

Репродуктивный анамнез обследованных женщин представлен в таблице 3.25.

Средний возраст начала половой жизни в подгруппе «с вторичными изменениями» составил 18,27 лет, а в подгруппе «без вторичных изменений» – 18,50 лет.

В подгруппе «с вторичными изменениями» 12 женщин (25,00%) имели в анамнезе вторичное бесплодие, 36 женщин (75,00%) имели в анамнезе беременности, 33 женщины (68,75%) – роды, 19 (39,58%) – медицинские аборты, 7 (14,58%) – выкидыши и 1 женщина (2,08%) имела в анамнезе эктопическую беременность. А в подгруппе «без вторичных изменений» – 10 женщин (29,41%) имели в анамнезе вторичное бесплодие, 26 женщин (76,47%) имели в анамнезе беременности, 23 женщины (67,65%) – роды, 11 (32,35%) – аборты, 6 (17,65%) – выкидыши, эктопических беременностей в данной подгруппе не было.

Таблица 3.25. Репродуктивный анамнез обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Средний возраст начала половой жизни, лет (M±SD)		18,27±1,44	18,50±1,44
Число женщин, абс. (%)	Вторичное бесплодие	12 (25,00)	10 (29,41)
	Беременности	36 (75,00)	26 (76,47)
	Роды	33 (68,75)	23 (67,65)
	Аборты	19 (39,58)	11 (32,35)
	Выкидыши	7 (14,58)	6 (17,65)
	Эктопические беременности	1 (2,08)	0 (0,00)

Данные по особенностям менструальной функции обследованных женщин содержатся в таблице 3.26.

В среднем у женщин подгруппы «с вторичными изменениями» менархе наступило в 12,96±1,14 лет, а у женщин подгруппы «без вторичных изменений» – в 12,91±1,11 лет. В подгруппе «с вторичными изменениями» у 38 женщин (79,16%) менархе наступило своевременно – в период с 12 по 14 лет, у 5 женщин (10,42%) менархе наступило поздно, у 5 (10,42%) – рано. А в подгруппе «без вторичных

изменений» у 29 женщин (85,30%) менархе наступило своевременно, у 3 женщин (8,82%) менархе наступило поздно, и у 2 (5,88%) – рано.

В подгруппе «с вторичными изменениями» умеренные менструальные выделения отметили 14 женщин (29,17%), остальные 34 женщины (70,83%) жаловались на обильные менструальные выделения, 31 женщина (64,58%) – на болезненные менструации. Нарушение менструальной функции в данной подгруппе отметили 6 женщин (12,50%). В подгруппе «без вторичных изменений» умеренные менструальные выделения отметили 11 женщин (32,35%), остальные 23 женщины (67,65%) жаловались на обильные менструальные выделения, 17 женщин (50,00%) – на болезненные менструации. Нарушение менструальной функции в данной подгруппе было также у 6 женщин (17,65%).

Длительность менструального цикла в подгруппе «с вторичными изменениями» в среднем составила 28,85 дней, продолжительность менструации – 6,04 дней. А в подгруппе «без вторичных изменений» длительность менструального цикла в среднем составила 28,26 дней, продолжительность менструации – 5,38 дней.

Статистически значимых различий в характеристике менструальной функции у женщин обеих подгрупп не было выявлено.

Таблица 3.26. Особенности менструальной функции обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Средний возраст менархе, лет (M±SD)		12,96 ±1,14	12,91 ±1,11
Число женщин, абс. (%)	Своевременно	38 (79,16)	29 (85,30)
	Поздно	5 (10,42)	3(8,82)
	Рано	5 (10,42)	2(5,88)
	Обильные менструации	34 (70,83)	23 (67,65)
	Дисменорея	31 (64,58)	17 (50,00)
	Нарушения цикла	6 (12,50)	6 (17,65)
Длительность менструального цикла, дней (M±SD)		28,85±5,03	28,26±3,50
Продолжительность менструации, дней (M±SD)		6,04 ±1,96	5,38 ±1,63

Данные особенностей контрацепции обследованных женщин представлены в таблице 3.27.

В подгруппе «с вторичными изменениями» 19 женщин (39,59%) не использовали контрацепцию, 27 женщин (56,25%) использовали барьерную контрацепцию. 1 женщина (2,08%) принимала комбинированные оральные контрацептивы и 1 женщина (2,08%) использовала внутриматочную спираль. А в подгруппе «без вторичных изменений» 13 женщин (38,24%) не использовали контрацепцию, 21 женщин (61,76%) использовали барьерную контрацепцию.

Таблица 3.27. Контрацепция обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	Без контрацепции	19 (39,59)	13 (38,24)
	Барьерная контрацепция	27 (56,25)	21 (61,76)
	КОК	1 (2,08)	0 (0,00)
	ВМС	1 (2,08)	0 (0,00)

Данные по перенесенным гинекологическим заболеваниям обследованных женщин представлены в таблице 3.28.

В подгруппе «с вторичными изменениями» у 8 женщин (16,67%) в анамнезе были воспалительные заболевания, у 11 (22,92%) – патология шейки матки, у 5 (10,42%) – гиперплазия эндометрия, у 4 (8,33%) – кисты яичников, у 6 (12,50%) были в анамнезе вирусные заболевания и еще у 5 (10,42%) – бактериальные инфекции. А в подгруппе «без вторичных изменений» у 7 женщин (20,59%) в анамнезе были воспалительные заболевания, у 8 (23,53%) – патология шейки матки, у 3 (8,82%) – гиперплазия эндометрия и еще у 2 (5,88%) – кисты яичников, у 5 женщин (14,71%) в анамнезе были вирусные инфекции, и у 6 (17,65%) – бактериальные.

Таблица 3.28. Перенесенные гинекологические заболевания обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	Воспалительные заболевания	8 (16,67)	7 (20,59)
	Патология шейки матки	11 (22,92)	8 (23,53)
	Гиперплазия эндометрия	5 (10,42)	3 (8,82)
	Кисты яичников	4 (8,33)	2 (5,88)
	Вирусные инфекции	6 (12,50)	5 (14,71)
	Бактериальные инфекции	5 (10,42)	6 (17,65)

Данные по характеристике экстрагенитальной патологии обследованных женщин представлены в таблице 3.29.

В подгруппе «с вторичными изменениями» у 4 женщин (8,33%) имелись заболевания нервной системы в анамнезе, еще у 2 (4,17%) – заболевания мочевыделительной системы, у 9 (18,75%) – воспалительные заболевания органов дыхания, у 3 (6,25%) – заболевания щитовидной железы, у 6 (12,50%) – ЛОР заболевания, у 1 женщины (2,08%) было заболевание крови (анемия), у 8 женщин (16,67%) – заболевания сердечно-сосудистой системы, у 9 женщин (18,75%) были заболевания желудочно-кишечного тракта, у 2 женщин (4,17%) заболевания органов зрения и у 1 женщины (2,08%) - варикозная болезнь нижних конечностей. А в подгруппе «без вторичных изменений» у 3 женщин (8,82%) имелись заболевания нервной системы в анамнезе, еще у 2 (5,88%) – заболевания мочевыделительной системы, у 10 (29,41%) – воспалительные заболевания органов дыхания, у 1 (2,94%) – заболевания щитовидной железы, у 5 (14,71%) – ЛОР заболевания, у 1 женщины (2,94%) было заболевание крови (анемия), у 3 женщин (8,82%) – заболевания сердечно-сосудистой системы, у 4 женщин (11,76%) были заболевания желудочно-кишечного тракта, у 4 (11,76%) – варикозная болезнь нижних конечностей, заболеваний органов зрения в данной подгруппе обнаружено не было.

Таблица 3.29. Характеристика экстрагенитальной патологии обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	Заболевания нервной системы	4 (8,33)	3 (8,82)
	Заболевания мочевыделительной системы	2 (4,17)	2 (5,88)
	Хронические воспалительные заболевания дыхательной системы	9 (18,75)	10 (29,41)
	Заболевания щитовидной железы	3 (6,25)	1 (2,94)
	Заболевания ЛОР-органов	6 (12,50)	5 (14,71)
	Заболевания крови (анемия)	1 (2,08)	1 (2,94)
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	8 (16,67)	3 (8,82)
	Заболевания желудочно-кишечного тракта	9 (18,75)	4 (11,76)
	Офтальмологические заболевания	2 (4,17)	0 (0,00)
	Варикозная болезнь нижних конечностей	1 (2,08)	4 (11,76)

А в подгруппе «без вторичных изменений» у 3 женщин (8,82%) имелись заболевания нервной системы в анамнезе, еще у 2 (5,88%) – заболевания мочевыделительной системы, у 10 (29,41%) – воспалительные заболевания органов дыхания, у 1 (2,94%) – заболевания щитовидной железы, у 5 (14,71%) – ЛОР заболевания, у 1 женщины (2,94%) было заболевание крови (анемия), у 3 женщин (8,82%) – заболевания сердечно-сосудистой системы, у 4 женщин (11,76%) были заболевания желудочно-кишечного тракта, у 4 (11,76%) – варикозная болезнь нижних конечностей, заболеваний органов зрения в данной подгруппе обнаружено не было.

Данные по перенесенным операциям, травмам и аллергологический анамнез обследованных женщин представлены в таблице 3.30.

В подгруппе «с вторичными изменениями» у 11 женщин (22,92%) отмечались аллергические реакции, у 26 (54,17%) были в анамнезе оперативные

вмешательства на органах малого таза, а у 5 женщин (10,42%) были в анамнезе травмы. А в подгруппе «без вторичных изменений» у 8 женщин (23,53%) отмечались аллергические реакции, у 16 (47,06%) были в анамнезе оперативные вмешательства на органах малого таза, а у 1 женщины (2,94%) были в анамнезе травмы.

Таблица 3.30. Перенесенные операции, травмы и аллергологический анамнез обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	Аллергические реакции	11 (22,92)	8 (23,53)
	Оперативные вмешательства на органах малого таза	26 (54,17)	16 (47,06)
	Травмы	5 (10,42)	1 (2,94)

Особенности клинических проявлений ЛММ у обследованных женщин представлены в таблице 3.31.

В подгруппе «с вторичными изменениями» 37 женщин (77,08%) жаловались на болевой синдром, 32 женщин (66,67%) отмечали обильные менструации, на нарушение цикла жаловались 4 женщин (8,33%) и 12 женщин (25,00%) имели вторичное бесплодие. А в подгруппе «без вторичных изменений» 20 женщин (58,82%) жаловались на болевой синдром, 23 женщин (67,65%) отмечали обильные менструации, на нарушение цикла жаловались 7 женщин (20,59%) и 8 женщин (23,53%) имели вторичное бесплодие.

Среди женщин подгруппы «с вторичными изменениями» чаще в структуре жалоб встречался болевой синдром по сравнению с женщинами подгруппы «без вторичных изменений» (p=0,0000).

Таблица 3.31. Особенности клинических проявлений ЛММ у обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	Болевой синдром	37 (77,08) p_1=0,0000	10 (29,41)
	Обильные менструации	32 (66,67)	23 (67,65)
	Нарушения цикла	4 (8,33)	7 (20,59)
	Вторичное бесплодие	12 (25,00)	8 (23,53)

Примечание: p_1-различия статистически значимы между подгруппами «с вторичными изменениями» и «без вторичных изменений».

Данные по морфологии эндометрия обследованных женщин представлены в таблице 3.32.

По данным гистологического исследования эндометрия в подгруппе «с вторичными изменениями» у 6 женщин (12,50%) эндометрий соответствовал дню менструального цикла, у 21 женщин (43,75%) была диагностирована гиперплазия эндометрия, а у 35 женщин (72,92%) – хронический эндометрит. А в подгруппе «без вторичных изменений» по данным гистологического исследования эндометрия у 6 женщин (17,65%) эндометрий соответствовал дню менструального цикла, у 10 женщин (29,41%) была диагностирована гиперплазия эндометрия, а у 25 женщин (73,53%) – хронический эндометрит.

Статистически значимых различий в гистологических данных исследования эндометрия у женщин обеих подгрупп не было выявлено.

Таблица 3.32. Морфология эндометрия обследованных женщин

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	Соответствует дню МЦ	6 (12,50)	6 (17,65)
	Гиперплазия эндометрия	21 (43,75)	10 (29,41)
	Хронический эндометрит	35 (72,92)	25 (73,53)

Данные по количеству и локализации миоматозных узлов представлены в таблице 3.33.

В подгруппе «с вторичными изменениями» у 21 женщин (43,75%) была единичная миома матки, у 27 (56,25%) – множественная. А в подгруппе «без вторичных изменений» у 18 женщин (52,94%) была единичная миома матки, у 16 (47,06%) – множественная.

В подгруппе «с вторичными изменениями» у 36 женщин (75,00%) отмечались интерстициально-субсерозные миоматозные узлы (4-5 тип по классификации FIGO), а у 20 женщин (41,67%) – интерстициально-субмукозные узлы с деформацией полости матки (2-3 тип по классификации FIGO), в некоторых случаях у женщин отмечались оба вида миоматозных узлов. А в подгруппе «без вторичных изменений» у 23 женщины (67,65%) отмечались интерстициально-субсерозные миоматозные узлы (4-5 тип по классификации FIGO), а у 14 женщин (41,18%) – интерстициально-субмукозные узлы с деформацией полости матки (2-3 тип по классификации FIGO), в некоторых случаях у женщин также отмечались оба вида миоматозных узлов.

Таблица 3.33. Количество и локализация миоматозных узлов женщин с ЛММ

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	Единичная	21 (43,75)	18 (52,94)
	Множественная	27 (56,25)	16 (47,06)
	Интерстициально-субсерозная	36 (75,00)	23 (67,65)
	Интерстициально-субмукозная	20 (41,67)	14 (41,18)

Характеристика миоматозных узлов у женщин основной группы представлена в таблице 3.34. В подгруппе «с вторичными изменениями» у 15 женщин размер доминирующего узла не превышал 5 см (31,25%), у 33 женщин

(68,75%) были доминантные узлы размерами более 5 см. А в подгруппе «без вторичных изменений» у 16 женщин были узлы до 5 см (47,06%), у 18 женщин (52,94%) размер доминирующего узла был более 5 см.

Средний объем доминирующего узла (Me(Q1-Q3)) в подгруппе «с вторичными изменениями» составил 60,5 (27,9-129,0) $см^3$, а в подгруппе «без вторичных изменений» –38,1 (19,5-88,0) $см^3$.

В подгруппе «с вторичными изменениями» у 3 женщин (6,25%) размеры матки соответствовали 5-6 неделям беременности, у 24 женщин (50,00%) – 7-9 неделям беременности, у 17 женщин (35,42%) – 10-12 неделям, и у 4 женщин (8,33%) размеры матки соответствовали более чем 12 неделям беременности. А в подгруппе «без вторичных изменений» у 7 женщин (20,59%) размеры матки соответствовали 5-6 неделям беременности, у 16 женщин (47,06%) – 7-9 неделям беременности, у 8 женщин (23,53%) – 10-12 неделям, и у 3 женщин (8,82%) размеры матки соответствовали более чем 12 неделям беременности.

Таблица 3.34. Характеристика миоматозных узлов у женщин основной группы

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Средний объем доминирующего узла, (Me(Q1-Q3)), $см^3$		60,5 (27,9-129,0)	38,1 (19,5-88,0)
Число женщин, абс. (%)	Узлы до 5 см	15 (31,25)	16 (47,06)
	Узлы более 5 см	33 (68,75)	18 (52,94) p_1=0,073
	Общие размеры матки 5-6 недель беременности	3 (6,25)	7 (20,59) p_1=0,0543
	Общие размеры матки 7-9 недель беременности	24 (50,00)	16 (47,06)
	Общие размеры матки 10-12 недель беременности	17 (35,42)	8 (23,53)
	Общие размеры матки более 12 недель беременности	4 (8,33)	3 (8,82)

Примечание: p1-различия статистически значимы между подгруппами «с вторичными изменениями» и «без вторичных изменений».

Статистически значимых различий в размерах матки у женщин обеих подгрупп не было выявлено, однако имеется тенденция к большей частоте встречаемости признака «размер матки 5-6 недель условной беременности» (наименьший размер градации, принятой в нашей работе) у женщин подгруппы «без вторичных изменений» (p= 0,0543).

Данные по длительности заболевания женщин основной группы представлены в таблице 3.35.

В подгруппе «с вторичными изменениями» 15 женщин (31,25%) считали себя больными в течение 1 года, 17 женщин (35,42%) – в течение 1-5 лет, и 16 женщин (33,33%) – более 5 лет. Быстрый рост по данным анамнеза и УЗИ был выявлен у 22 женщин (45,83%) данной подгруппы, что, скорее всего, обусловлено вторичными изменениями в миоматозном узле. А в подгруппе «без вторичных изменений» 11 женщин (32,35%) считали себя больными в 1 течение года, 16 женщин (47,06%) – в течение 1-5 лет, и 7 женщин (20,59%) – более 5 лет. Быстрый рост по данным анамнеза и УЗИ был выявлен у 13 женщин (38,24%) данной подгруппы, что, очевидно, обусловлено активным пролиферативным процессом клеток миоматозных узлов.

Таблица 3.35. Данные по длительности заболевания женщин основной группы

Показатель		Женщины с ЛММ с вторичными изменениями (n=48)	Женщины с ЛММ без вторичных изменений (n=34)
Число женщин, абс. (%)	В течение 1 года	15 (31,25)	11 (32,35)
	1-5 лет	17 (35,42)	16 (47,06)
	Более 5 лет	16 (33,33)	7 (20,59)
	Быстрый рост	22 (45,83)	13 (38,24)

Таким образом, мы получили следующие факторы риска и клинико-анамнестические особенности у женщин с миомой матки по сравнению с

женщинами контрольной группы: поздний репродуктивный возраст, медицинские аборты в анамнезе, незарегистрированный брак, среднее специальное образование, трудовая деятельность, связанная с вынужденным положением тела, раннее менархе, обильные менструации и дисменорея, большая продолжительность менструации в анамнезе, отсутствие приема КОК с контрацептивной целью, хронические воспалительные заболевания дыхательной системы, болевой синдром и обильные менструации как клинические проявления основного заболевания, наличие гиперплазии эндометрия и хронического эндометрита по данным гистологического исследования эндометрия.

При сравнении подгрупп Ki67+ и Ki67- мы получили следующие клинико-анамнестические данные у женщин подгруппы Ki67+ с большей частотой по сравнению с подгруппой Ki67-: использование барьерной контрацепции, варикозная болезнь нижних конечностей, оперативные вмешательства на органах малого таза, единичная миома матки.

При сравнении подгрупп «с вторичными изменениями» и «без вторичных изменений» были выявлены следующие клинико-анамнестические особенности у женщин с вторичными изменениями миоматозных узлов: отсутствие трудовой занятости, болевой синдром как клиническое проявление ЛММ.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Особенности содержания NKp44+, NKp46+ и NKp44+NKp46+ ЕК клеток эндометрия у женщин при различных вариантах лейомиомы матки

Методом многоцветной проточной цитофлюорометрии мы оценили особенности содержания ЕК с фенотипом CD3-CD56+, экспрессирующих мембранные рецепторы NKp44 и NKp46, в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла.

Мы поделили женщин основной группы на 2 подгруппы в зависимости от наличия пролиферативных процессов в ткани миоматозного узла: подгруппа женщин с наличием маркера пролиферации (Ki67+) - 12 женщин, и подгруппа женщин без экспрессии маркера пролиферации (Ki67-) - 19 женщин. Кроме того, мы сопоставили данные ПЦР с подсчетом количества митозов в поле зрения в ткани доминирующих миоматозных узлов. Результаты оценки митотической активности в миоматозных узлах цитометрическим методом полностью соотносились с данными оценки Ki67 методом ПЦР. При обзорном гистологическом исследовании лейомиоматозных узлов у женщин с экспрессией мРНК Ki67 в ткани миоматозных узлов в 10 полях зрения микроскопа при увеличении х400 в среднем выявляли 9 митозов, т.е. опухоль являлась митотически активной. У пациенток без пролиферации в тканях узлов, по данным ПЦР исследования, митозы в опухолевых узлах при световой микроскопии не были обнаружены.

Также пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы по размеру доминирующего миоматозного узла: подгруппа женщин с миомой матки больших размеров (с размером миоматозного узла свыше 5 см) - 25 женщин, и

подгруппа женщин с ЛММ малых и средних размеров (с размером доминирующего узла, не превышающим 5 см) - 26 женщин.

Содержание NKp44+, NKp46+ и NKp44+NKp46+ ЕК в эндометрии у женщин с различными размерами миоматозных узлов представлены в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1. Содержание NKp44+, NKp46+ и NKp44+NKp46+ ЕК клеток в пуле CD3-CD56+ лимфоцитов в эндометрии женщин с различными размерами миоматозных узлов

Группы женщин	Показатель, % (Me(Q1-Q3))		
	NKp44+	NKp46+	NKp44+NKp46+
Контрольная группа (n=10)	20,3 (4,4-44,7)	41,8 (14,2-47,1)	2,2 (0,8-8,7)
Группа женщин с миомой матки (n=51)	9,4 (5,0-20,4)	43,9 (26,8-72,1) p=0,03	3,9 (1,6-8,2)
Группа женщин с миомой матки малых и средних размеров (n=26)	9,0 (5,0-30,8)	42,7 (27,2-72,1)	4,8 (1,6-9,6) p=0,04
Группа женщин с миомой матки больших размеров (n=25)	9,1 (5,7-14,7)	47,9 (28,1-75,4) p1=0,05	4,1 (2,4-6,0)

Примечание:

p - уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой по критерию Манна – Уитни,

p1- уровень статистической значимости различий между женщинами групп с миомой матки больших и малых размеров по критерию Манна – Уитни.

Значимых изменений в содержании ЕК клеток, экспрессирующих NKp44 рецепторы, выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях). Мы установили, что все пациентки основной группы вне зависимости от размера доминирующего миоматозного узла имели высокий процент NKp46+ ЕК клеток в эндометрии, в сравнении с показателями женщин контрольной группы ($p=0,03$) (Таблица 4.1.). Содержание NKp46+ ЕК клеток в эндометрии женщин с миомой матки больших

размеров было выше, чем в контрольной группе (p=0,05). Отмечалась выраженная тенденция к повышению количества NKp46+ ЕК клеток в эндометрии и у женщин с малым размером миоматозных узлов (p=0,06). Значимых различий в показателях между группами женщин с миоматозными узлами малых и больших размеров выявлено не было (p>0,05). При анализе результатов иммунологических исследований при делении по размеру доминирующего миоматозного узла было выявлено, что количество NKp44+NKp46+ ЕК клеток в эндометрии, расположенном в проекции миоматозных узлов малых размеров, в сравнении с результатами контрольной группы было больше.

Содержание NKp44+, NKp46+ и NKp44+NKp46+ CD3-CD56+ ЕК клеток в эндометрии у женщин с лейомиомой матки в зависимости от наличия пролиферативных процессов в тканях миоматозного узла представлены в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2. Содержание NKp44+, NKp46+ и NKp44+NKp46+ CD3-CD56+ эндометриальных ЕК клеток пациенток с лейомиомой матки в зависимости от наличия пролиферативных процессов

Группы женщин	Показатель, % (Me(Q1;Q3))		
	NKp44+	NKp46+	NKp44+ NKp46+
Контрольная группа (n=10)	20,3 (4,4;44,7)	41,8 (14,2;47,1)	2,2 (0,8;8,7)
Группа женщин с миомой матки Ki67- (n=19)	14,4 (8,3;28,5)	57,0 (33,9;87,3)	7,4 (3,8;13,8)
Группа женщин с миомой матки Ki67+ (n=12)	8,2 (4,4;12,6) p=0,01	43,9 (18,1;63,2)	2,6 (1,2;4,5) p=0,002

Примечание: p - уровень статистической значимости различий параметров женщин с пролиферирующей лейомиомой матки Ki67+ по сравнению с показателями женщин с непролиферирующей лейомиомой матки Ki67- Манна – Уитни.

При анализе результатов иммунологических исследований в зависимости от наличия пролиферативной активности установлено, что уровень NKp44+ и NKp44+NKp46+ ЕК в ткани эндометрия был ниже в подгруппе пациенток Ki67+, чем у пациенток Ki67- (p=0,01 и p=0,002, соответственно). Мы не выявили значимых различий в количестве NKp46+ ЕК клеток эндометрия между группами женщин с лейомиомой матки в зависимости от наличия пролиферативных процессов.

Содержание NKp44+, NKp46+ и NKp44+NKp46+ CD3-CD56+ ЕК клеток эндометрия у женщин в зависимости от размера узла и наличия пролиферации в тканях опухоли представлены в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3. Особенности содержания NKp44+, NKp46+ и NKp44+NKp46+ CD3-CD56+ ЕК клеток эндометрия пациенток с лейомиомой матки.

Группы женщин	Показатель, % (Me(Q1;Q3))		
	NKp44+	NKp46+	NKp44+ NKp46+
Контрольная группа (n=10)	20,3 (4,4;44,7)	41,8 (14,2;47,1)	2,2 (0,8;8,7)
Группа женщин с миомой матки малых и средних размеров Ki67- (n=6)	10,8 (5,7;28,5)	47,1 (26,8;73,8)	3,8 (2,2;8,7) p_1=0,02
Группа женщин с миомой матки малых и средних размеров Ki67+ (n=5)	5,0 (4,6;8,6)	62,4 (39,6;63,2) p_1=0,03	1,6 (1,5;1,7)
Группа женщин с миомой матки больших размеров Ki67- (n=8)	24,4 (10,0;41,6)	38,3 (27,2;72,1)	9,1 (6,6;29,2)
Группа женщин с миомой матки больших размеров Ki67+ (n=14)	8,3(4,4;12,6) p_2=0,01	43,3 (18,1;58,8)	3,8 (1,2;4,5) p_2=0,02

Примечание: p_1- уровень статистической значимости различий показателей женщин с лейомиомой матки по сравнению с параметрами контрольной группыь по критерию Манна – Уитни, p_2 - уровень статистической значимости различий по сравнению с узлами больших размеров Ki67- по критерию Манна – Уитни.

При анализе результатов иммунологических исследований в эндометрии женщин с миомой матки в зависимости одновременно от размера узла и наличия пролиферации было установлено, что у женщин с малыми и средними размерами миоматозного узла и наличием пролиферации (Ki67+) было увеличено содержание в эндометрии NKp46+ клеток, по сравнению с таковым в контроле (p=0,03). У пациенток с большими размерами миоматозного узла и наличием пролиферативной активности (Ki67+) содержание NKp44+ ЕК клеток в эндометрии было ниже, чем у пациенток с большими размерами миоматозного узла и отсутствием пролиферативной активности (Ki67-) (p<0,01). Было выявлено повышение количества даблпозитивных NKp44+NKp46+ ЕК клеток в эндометрии у женщин с миомой матки малых и средних размеров и отсутствием пролиферативной активности (Ki67-) клеток, по сравнению с параметрами женщин контрольной группы (p=0,02). У женщин с миомой матки больших размеров и наличием пролиферативной активности (Ki67+) уровень даблпозитивных NKp44+NKp46+ ЕК клеток в эндометрии был ниже, чем у женщин с большими миоматозными узлами и отсутствием пролиферативной активности (Ki67-) (p=0,02). Таким образом, пролиферирующие миоматозные узлы больших размеров характеризуются снижением доли NKp44+ и NKp44+NKp46+ ЕК клеток в эндометрии, что говорит о недостаточности врожденного противоопухолевого иммунитета.

На основании вышеописанных данных нами был получен патент на изобретение № 2700003 от 12.09.2019 г. «Способ диагностики пролиферативной активности клеток лейомиомы матки».

Способ диагностики пролиферативной активности клеток лейомиомы матки путем иммунологического исследования биологического материала женщин репродуктивного возраста заключается в том, что в мононуклеарных клетках эндометрия, локализованного в проекции узла, определяют относительное содержание NKp44+NKp46+ лимфоцитов в CD56+ гейте, и при значении этого показателя 5,4% или менее диагностируют наличие пролиферативной активности

клеток лейомиомы матки, а при значении более 5,4% - низкий уровень пролиферативной активности клеток лейомиомы матки.

Точность разработанного нами способа – 81,32%, чувствительность – 94,4%, специфичность – 64,3%. (Площадь под кривой – 0,833). Данные ROC-анализа представлены на рисунках 4.1.1. и. 4.1.2.

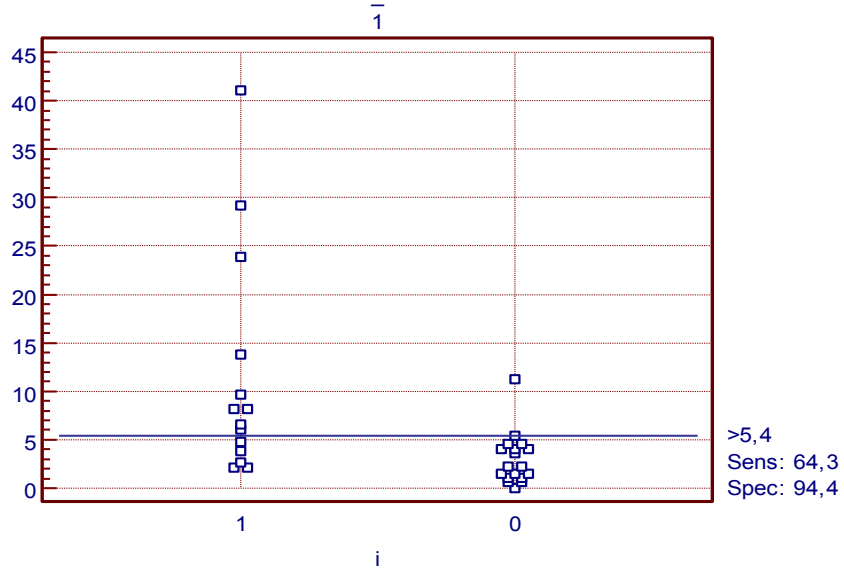

Рисунок 4.1.1. Данные ROC-анализа содержания NKp44+NKp46+ лимфоцитов в CD56+ гейте у женщин с лейомиомой матки, не пролиферирующей (1) и пролиферирующей (0).

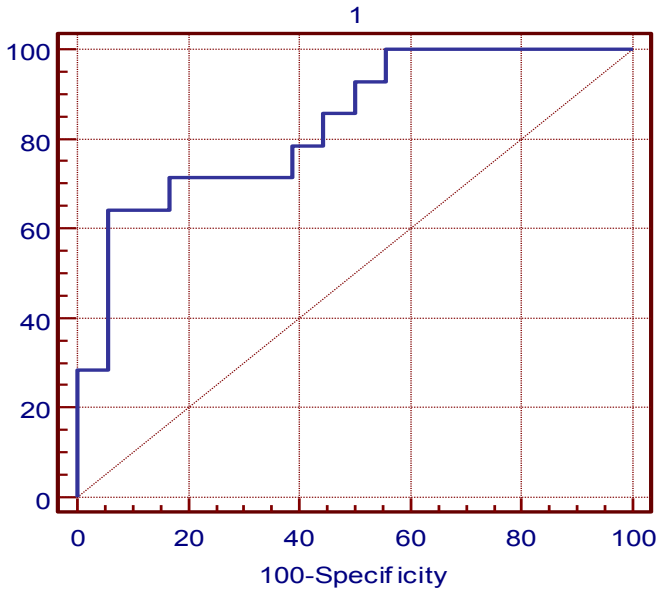

Рисунок 4.1.2. ROC-кривая чувствительности и специфичности предложенного метода (площадь под кривой – 0,833).

Таким образом, наличие пролиферирующего миоматозного узла ассоциировано со снижением доли ЕК клеток эндометрия с фенотипами NKp44+ и NKp44+NKp46+. Оценку уровня NKp44+NKp46+ ЕК клеток эндометрия, расположенного в проекции миоматозного узла, можно использовать для дооперационной диагностики наличия пролиферации в миоме матки.

4.2. Особенности содержания ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-35 на системном и локальном уровнях у пациенток с лейомиомой матки

Согласно последним данным, цитокины являются главными регуляторами функции клеток и могут рекрутировать, активировать или ослаблять иммунный ответ в дополнение к регулированию клеточной пролиферации и дифференцировки [74, 138, 167]. Наибольший интерес вызывают такие цитокины, как ИЛ-18, ИЛ-27 и ИЛ-35, так как через них осуществляется регуляция активности ЕК клеток [90, 313]. Мы провели иммунологическое исследование уровня содержания ИЛ-18, ИЛ-27 и ИЛ-35 в сыворотке крови, в биоптатах эндометрия, расположенных в проекции миоматозных узлов, и биоптатах миоматозных узлов у 51 женщины с ЛММ и в сыворотке крови и в биоптатах эндометрия у 12 женщин контрольной группы. Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в сыворотке крови женщин с лейомиомой матки и женщин контрольной группы представлены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1. Особенности содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в сыворотке периферической крови женщин с лейомиомой матки

Показатель (Me(Q1-Q3)), пг/грам ткани	Контрольная группа (n=12)	Женщины с ЛММ (n=51)
ИЛ-35	41,42 (17,77-78,53)	55,74 (11,54-129,20)
ИЛ-27	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,73) p=0,011
ИЛ-18	21,05 (1,03-133,05)	0,24 (0,05-1,06) p=0,006

Примечание: p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

Мы не выявили различий в сывороточном содержании ИЛ-35 у женщин основной и контрольной группы (p>0,05). В то же время, установлено повышение уровня ИЛ-27 в сыворотке крови женщин с лейомиомой матки по сравнению с содержанием данного интерлейкина в сыворотке крови женщин контрольной группы (p=0,011). В сыворотке крови женщин основной группы содержание ИЛ-18 было значительно ниже, чем в сыворотке крови женщин контрольной группы (p=0,006).

Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в эндометрии представлены в таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2. Особенности содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в эндометрии женщин с лейомиомой матки

Показатель (Me(Q1-Q3)), пг/грам ткани	Контрольная группа (n=12)	Женщины с ЛММ (n=51)
ИЛ-35	261,30 (35,05-697,8)	183,20 (81,89-357,80)
ИЛ-27	21,56 (8,47-36,18)	62,39 (33,87-103,98) p=0,001
ИЛ-18	20,98 (13,80-121,80)	282,20 (8,86-3191,0)

Примечание: p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

При анализе результатов иммунологических исследований мы выявили, что у женщин с лейомиомой матки уровень ИЛ-27 в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, был выше, чем у женщин контрольной группы (p=0,001). Мы не выявили значимых различий в уровне ИЛ-35 и ИЛ-18 в эндометрии основной группы и группы сравнения (p>0,05, в обоих случаях). У женщин с миомой матки также была выявлена высокая корреляционная связь между содержанием ИЛ-18 и ИЛ-27 (r=0,87) в тканях эндометрия (p=0,000).

Результаты оценки содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в тканях миоматозных узлов, в сравнении с эндометрием, представлены в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3. Особенности содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в миоматозном узле

Показатель (Me(Q1-Q3)), пг/грам ткани	Узлы женщин с ЛММ (n=51)	Эндометрий женщины с ЛММ (n=51)
ИЛ-35	6,09 (2,24-85,14) p=0,001	183,20 (81,89-357,80)
ИЛ-27	27,73 (0,00-70,83) p=0,005	62,39 (33,87-103,98)
ИЛ-18	10,68 (6,17-21,58) p=0,0002	282,20 (8,86-3191,0)

Примечание: p - коэффициент статистической значимости разности по критерию Вилкоксона для зависимых групп для больших выборок.

В тканях миоматозных узлов был выявлен более низкий уровень всех исследуемых в данной работе цитокинов, регулирующих активность ЕК, в сравнении с таковым в эндометрии той же группы исследуемых пациенток. Также была выявлена умеренная корреляционная связь (r=0,45) между содержанием ИЛ-27 в сыворотке периферической крови и тканях миоматозных узлов (p=0,000).

Таким образом, наличие миомы матки у женщин репродуктивного возраста ассоциировано с повышенным уровнем ИЛ-27 в сыворотке крови и эндометрии, на фоне низкой концентрации ИЛ-18 в сыворотке периферической крови. Ткани миомы матки характеризуются более низким уровнем ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18, в сравнении с таковым в эндометрии, расположенном в проекции данных узлов.

4.3. Особенности содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 на системном и локальном уровнях у пациенток с лейомиомой матки в зависимости от наличия пролиферации в миоматозном узле

Мы поделили женщин основной группы на 2 подгруппы в зависимости от наличия пролиферативных процессов в ткани миоматозного узла: подгруппа женщин с наличием маркера пролиферации (Ki67+) - 28 женщин, и подгруппа женщин с отсутствием маркера пролиферации (Ki67) - 23 женщины и проанализировали содержание ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в сыворотке крови, биоптатах эндометрия и биоптатах миоматозных узлов у женщин с лейомиомой

матки. Результаты сравнительного анализа содержания интерлейкинов в сыворотке крови представлены в таблице 4.3.1.

Таблица 4.3.1. Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-18, ИЛ-27 и ИЛ-35 в сыворотке крови пациенток с лейомиомой матки в зависимости от наличия пролиферации

Показатель (Me(Q1-Q3)), пг/мл	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=23)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=28)
ИЛ-35	60,03 (4,90-129,20)	55,28 (17,47-127,70)
ИЛ-27	0,00 (0,00-0,35)	0,17 (0,00-2,95) p=0,034
ИЛ-18	0,10 (0,00-0,55)	0,28 (0,15-1,72)

Примечание: p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

Установлено, что только уровень ИЛ-27 зависел от наличия пролиферации, и он был выше в сыворотке крови женщин с пролиферирующей лейомиомой матки по сравнению с таковым в сыворотке крови женщин с непролиферирующей лейомиомой матки (p=0,034). Нами не было выявлено различий в сывороточном содержании ИЛ-35 и ИЛ-18 женщин с миомой матки в зависимости от наличия или отсутствия пролиферативных процессов (p>0,05 в обоих случаях).

Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в эндометрии представлены в таблице 4.3.2.

Таблица 4.3.2. Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-18, ИЛ-27 и ИЛ-35 в эндометрии пациенток с миомой матки в зависимости от наличия пролиферации

Показатель (Me(Q1-Q3)), пг/грам ткани	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=23)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=28)
ИЛ-35	199,90 (81,89-357,80)	179,80 (79,56-355,20)
ИЛ-27	83,19 (36,95-142,60)	59,39 (31,19-80,28)
ИЛ-18	85,13(9,25-3191,00)	883,20 (5,91-2779,00)

Примечание: p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

Нами не было выявлено различий в содержании ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в тканях эндометрия, полученного от женщин с лейомиомой матки, в зависимости от наличия или отсутствия пролиферативных процессов в тканях миоматозных узлов (p>0,05 во всех случаях).

Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в миоматозных узлах в группах женщин с пролиферирующими миоматозными узлами и женщин с узлами без пролиферации представлены в таблице 4.3.3.

Таблица 4.3.3. Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-18, ИЛ-27 и ИЛ-35 в миоматозном узле пациенток с миомой матки в зависимости от наличия пролиферации

Показатель (Me(Q1-Q3)), пг/грам ткани	Женщины с ЛММ (Ki67-) (n=23)	Женщины с ЛММ (Ki67+) (n=28)
ИЛ-35	5,75 (0,00-85,14)	6,43 (2,82-95,72)
ИЛ-27	33,87 (0,00-70,83)	27,73 (0,00-76,25)
ИЛ-18	10,83 (6,94-17,98)	10,53 (5,65-471,40)

Примечание: p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

Нами не было выявлено различий в содержании ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в миоматозных узлах у женщин репродуктивного возраста между подгруппами в зависимости от наличия пролиферативных процессов в миоматозных узлах (p>0,05 во всех случаях).

Мы провели оценку содержания цитокинов, регулирующих функцию ЕК клеток, на системном и локальном уровнях у женщин репродуктивного возраста в зависимости от двух факторов: размеров доминантного миоматозного узла и наличия маркера пролиферации (Ki67).

Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста в зависимости от размеров

доминантного миоматозного узла и наличия пролиферации представлены в таблице 4.3.4.

Таблица 4.3.4. Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-18, ИЛ-27 и ИЛ-35 в сыворотке крови женщин с лейомиомой матки в зависимости от размера узла и наличия пролиферации

Группы женщин	Содержание цитокинов в сыворотке крови, пг/мл, (Me(Q1-Q3))		
	ИЛ-18	ИЛ-27	ИЛ-35
Контрольная группа (n=10)	21,05 (1,03-133,05)	0,00 (0,00-0,00)	41,42 (17,77-78,53)
Женщины с миомой матки малых и средних размеров Ki67- (n=16)	0,21 (0,05-0,67) p1=0,046	0,00 (0,00-0,17)	72,33 (15,56-141,40)
Женщины с миомой матки малых и средних размеров Ki67+ (n=22)	0,28 (0,13-1,38) p1=0,018	0,17 (0,00-2,77) p1=0,016 p2=0,047	51,09 (11,54-103,80)
Женщины с миомой матки больших размеров Ki67- (n=7)	0,00 (0,00-0,24) p1=0,007 p2=0,045 p3=0,027	0,00 (0,00-0,92)	45,96 (0,55-129,20)
Женщины с миомой матки больших размеров Ki67+ (n=6)	0,28 (0,19-2,06) p4=0,026	1,21 (0,00-4,16) p1=0,01	94,77 (65,49-138,50)

Примечание: p_1- уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни; p_2- уровень статистической значимости различий показателей женщин с непролиферирующей миомой больших размеров и параметрами женщин с малыми и средними узлами Ki67- по критерию Манна-Уитни; p_3- уровень статистической значимости различий между показателями женщин с Ki67- непролиферирующей миомой больших размеров и женщин с Ki67+ пролиферирующей миомой малых и средних размеров по критерию Манна-Уитни; p_4- уровень статистической значимости различий в сравнении с группой женщин с большими миоматозными узлами Ki67- по критерию Манна-Уитни.

Установлено, что уровень ИЛ-18 в сыворотке крови у женщин с лейомиомой матки малых и средних размеров был ниже, чем в контрольной группе (p=0,046 и p=0,018 соответственно), независимо от наличия пролиферации в тканях узла. Уровень ИЛ-18 у женщин с непролиферирующей миомой больших размеров был ниже, чем у пациенток с Ki67- миомой матки малых и средних размеров (p = 0,045). Уровень ИЛ-18 в сыворотке крови у женщин с Ki67+ лейомиомой матки больших размеров был выше, чем у женщин с Ki67- миомой матки больших размеров (p=0,026). Уровень ИЛ-18 у женщин с Ki67- непролиферирующей миомой больших размеров был ниже, чем у женщин с Ki67+ пролиферирующей миомой матки малых и средних размеров (p=0,027).

Мы выявили более высокий, чем в контрольной группе, уровень ИЛ-27 в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста с пролиферирующей лейомиомой матки малых и средних размеров (p1=0,016) и пролиферирующей миомой матки больших размеров (p1=0,01). У женщин с пролиферирующими миоматозными узлами малого и среднего размера (Ki67+) (<5см) уровень сывороточного содержания ИЛ-27 был выше, чем в сыворотке крови женщин с миоматозными узлами малых и средних размеров без пролиферации (Ki67-) (p=0,047).

Нами не было установлено статистически значимых различий в содержании ИЛ-35 в сыворотке женщин репродуктивного возраста между исследуемыми подгруппами.

Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-18, ИЛ-27 и ИЛ-35 в эндометрии у женщин контрольной группы и женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки в зависимости от размеров узлов и наличия пролиферативных процессов представлены в таблице 4.3.5.

Таблица 4.3.5. Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-18, ИЛ-27 и ИЛ-35 в эндометрии пациенток с лейомиомой матки в зависимости от размера и наличия пролиферации

Группы женщин	Содержание цитокинов в эндометрии, пг/грам ткани (Me(Q1-Q3))		
	ИЛ-18	ИЛ-27	ИЛ-35
Контрольная группа (n=10)	20,98 (13,80-121,80)	21,56 (8,47-36,18)	261,30 (35,05-697,8)
Женщины с миомой матки малых и средних размеров Ki67- (n=16)	49,60 (9,57-3776,50)	77,99 (29,84-98,78) p_1=0,022	204,45 (107,01-361,95)
Женщины с миомой матки малых и средних размеров Ki67+ (n=22)	118,69 (5,52-2134,00)	59,39 (31,19-72,37) p_1=0,007	179,80 (67,14-410,00)
Женщины с миомой матки больших размеров Ki67- (n=7)	799,70 (9,25-3191,00)	90,12 (53,89-261,00) p_1=0,0003	142,40 (61,60-300,90)
Женщины с миомой матки больших размеров Ki67+ (n=6)	2768,50 (2129,00-5395,00) p_1=0,014	58,92 (41,59-274,40) p_1=0,048	160,50 (90,13-248,50)

Примечание: p_1- уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой

Мы выявили повышенное содержание ИЛ-18 в ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста с пролиферирующей лейомиомой матки больших размеров по сравнению с содержанием данного интерлейкина в эндометрии женщин контрольной группы (p=0,014). Мы не выявили статистически значимых различий в концентрации ИЛ-18 в ткани эндометрия между подгруппами женщин с лейомиомой матки в зависимости от размеров узлов и наличия пролиферации (p<0,05 во всех случаях).

Нами было установлено, что содержание ИЛ-27 в эндометрии женщин с лейомиомой матки всех подгрупп, независимо от размеров узлов и наличия пролиферации, было выше по сравнению с содержанием данного интерлейкина в эндометрии у женщин контрольной группы (p<0,05 во всех случаях).

Нами не было выявлено статистически значимых изменений в содержании ИЛ-35 во всех исследованных группах (p>0,05 во всех случаях).

Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-18, ИЛ-27 и ИЛ-35 в миоматозных узлах женщин репродуктивного возраста в зависимости от размеров узлов и наличия пролиферации, в сравнении с эндометрием представлены в таблице 4.3.6.

Таблица 4.3.6. Особенности содержания ИЛ-18, ИЛ-27 и ИЛ-35 в ткани миоматозных узлов женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки по сравнению с таковым в эндометрии

Группы женщин	Содержание цитокинов в миоматозном узле, пг/грам ткани, (Me(Q1-Q3))		
	ИЛ-18	ИЛ-27	ИЛ-35
Эндометрий Контрольная группа (n=10)	20,98 (13,80-121,80)	21,56 (8,47-36,18)	261,30 (35,05-697,8)
Женщины с миомой матки малых и средних размеров Ki67- (n=16)	9,25 (6,94-15,67)	27,34 (0,00-65,86)	6,28 (0,89-243,67) p_1=0,0003
Женщины с миомой матки малых и средних размеров Ki67+ (n=22)	10,53 (5,65-29,77)	27,72 (0,00-48,53)	7,40 (3,31-95,72) p_1=0,0003
Женщины с миомой матки больших размеров Ki67- (n=7)	16,18 (4,33-20,55)	48,53 (0,00-70,83)	3,99 (0,00-8,96) p_1=0,0003
Женщины с миомой матки больших размеров Ki67+ (n=6)	244,56 (6,17-1807,40)	97,05 (0,00-152,51)	4,50 (2,43-72,24) p_1=0,018

Примечание: p_1- уровень статистической значимости различий по сравнению с эндометрием контрольной группы.

Мы не выявили статистически значимых различий в концентрации ИЛ-18 и ИЛ-27 в ткани миоматозных узлов женщин с миомой матки по сравнению с таковым в эндометрии, в зависимости от размеров узлов и наличия пролиферации ($p>0,05$ во всех случаях). Однако нами был отмечен более низкий уровень ИЛ-35 в тканях миоматозных узлов женщин репродуктивного возраста, независимо от размеров узлов и наличия пролиферативных процессов, по сравнению с содержанием цитокинов в эндометрии женщин репродуктивного возраста без миоматозных узлов ($p<0,01$ во всех случаях).

Таким образом, для женщин с ЛММ характерны более низкое содержание ИЛ-18 и более высокий уровень ИЛ-27 в сыворотке крови, более высокий уровень ИЛ-27 в эндометрии и более низкий уровень всех цитокинов в миоматозном узле, чем в эндометрии. Для пролиферирующих лейомиом характерен более высокий, чем у женщин контрольной группы, сывороточный уровень ИЛ-27. Женщины с миомой малых и средних размеров независимо от наличия пролиферации отличаются от женщин контрольной группы более низким сывороточным уровнем ИЛ-18 и ИЛ-27, более высоким содержанием ИЛ-27 в эндометрии. В отличие от женщин контрольной группы для женщин с миомой матки больших размеров и наличием пролиферации характерно более высокое сывороточное содержание ИЛ-18 и ИЛ-27 и низкий уровень ИЛ-35 в эндометрии независимо от наличия пролиферации. Концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови женщин с непролиферирующей лейомиомой матки больших размеров была сравнительно ниже, чем в сыворотке крови у женщин с пролиферирующей лейомиомой матки малых размеров и женщин с пролиферирующей лейомиомой матки больших размеров. Содержание всех цитокинов ниже в миоматозном узле, чем в эндометрии.

4.4. Особенности содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 на системном и локальном уровнях у пациенток с лейомиомой матки в зависимости от наличия вторичных изменений в миоматозном узле

Мы поделили женщин основной группы на 2 подгруппы в зависимости от наличия вторичных изменений в миоматозном узле (отек, гиалиноз, некроз) по данным гистологического исследования фрагментов миоматозных узлов: подгруппа женщин с наличием вторичных изменений - 25 женщин, и подгруппа женщин с отсутствием вторичных изменений - 26 женщин и проанализировали у них содержание ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в сыворотке крови, биоптатах эндометрия

и биоптатах фрагментов миоматозных узлов. Результаты сравнительного анализа содержания цитокинов в сыворотке крови представлены в таблице 4.4.1.

Таблица 4.4.1. Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в сыворотке крови в зависимости от наличия вторичных изменений в миоматозном узле

Показатель		Женщины с ЛММ без вторичных изменений в м.у. (n=26)	Женщины с ЛММ с вторичными изменениями в м.у. (n=25)
Содержание цитокинов в сыворотке крови, пг/мл (Me(Q1-Q3))	ИЛ-35	48,71 (4,90-116,90)	72,64 (34,43-138,50)
	ИЛ-27	0,00 (0,00-2,43)	0,00 (0,00-1,69)
	ИЛ-18	0,19 (0,05-0,55)	0,26 (0,08-2,06)

Примечание: p – статистически значимая разница значений с показателями контрольной группы по критерию Манна-Уитни.

Нами не было выявлено значимых различий в содержании ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в сыворотке периферической крови между подгруппами пациенток в зависимости от наличия вторичных изменений в миоматозном узле. Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в эндометрии в зависимости от наличия вторичных изменений в миоматозном узле представлены в таблице 4.4.2.

Таблица 4.4.2. Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в эндометрии в зависимости от наличия вторичных изменений в миоматозном узле

Показатель		Женщины с ЛММ без вторичных изменений в м.у. (n=26)	Женщины с ЛММ с вторичными изменениями в м.у. (n=25)
Содержание цитокинов в эндометрии, пг/грам ткани (Me(Q1-Q3))	ИЛ-35	133,85 (63,71-266,80)	248,50 (127,70-410,00) p=0,029
	ИЛ-27	66,23 (33,87-87,76)	59,86 (36,95-112,40)
	ИЛ-18	17,86 (7,58-2262,00)	891,40 (9,25-3338,00)

Примечание: p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

В эндометрии, расположенном в проекции миоматозных узлов, у женщин с лейомиомой матки и с наличием вторичных изменений миоматозных узлов по сравнению с содержанием данного интерлейкина в эндометрии, расположенном в проекции миоматозных узлов, у женщин с лейомиомой матки и отсутствием вторичных изменений был выявлен более высокий уровень ИЛ-35 (p=0,029).

Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в миоматозном узле в зависимости от наличия вторичных изменений в миоматозном узле представлены в таблице 4.4.3.

Таблица 4.4.3. Результаты сравнительного анализа содержания ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в миоматозном узле

Показатель		Женщины с ЛММ без вторичных изменений в м.у. (n=26)	Женщины с ЛММ с вторичными изменениями в м.у. (n=25)
Содержание цитокинов в миоматозном узле, пг/грам ткани, (Me(Q1-Q3))	ИЛ-35	7,40 (2,14-95,72)	4,77 (2,43-72,24)
	ИЛ-27	27,73 (0,00-76,25)	13,86 (0,00-55,46)
	ИЛ-18	12,33 (6,94-27,07)	10,53 (3,60-17,73)

Примечание: p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

Содержание ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18 в тканях миоматозного узла у женщин подгруппы «с вторичными изменениями» и подгруппы женщин «без вторичных изменений» статистически не различались (p>0,05 во всех случаях).

Таким образом, отличительной особенностью у женщин с ЛММ и наличием вторичных изменений в тканях узла, является более высокий уровень ИЛ-35 в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, в сравнении с аналогичным показателем у пациенток с ЛММ без вторичных изменений в тканях узла.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лейомиома матки – наиболее часто встречающееся пролиферативное заболевание репродуктивной системы у женщин по всему миру [2, 11, 13, 17, 18, 24, 111, 116, 136, 325]. ЛММ оказывает отрицательное влияние на качество жизни социально активных женщин трудоспособного возраста. К тому же лейомиома матки зачастую выявляется у молодых женщин, не реализовавших свой репродуктивный потенциал, и может стать одной из причин бесплодия и/или невынашивания беременности [17, 40, 105, 134, 298, 327]. Учитывая тот факт, что многие женщины в настоящий момент откладывают планирование первых родов, «накапливая» различные факторы риска нарушения репродуктивной функции, прогнозирование неблагоприятного течения ЛММ становится особенно актуальным [37, 38].

В настоящее время этиология и патогенез данной патологии остаются до конца не изученными [17, 20, 40, 45, 46]. Одной из теорий этиопатогенеза лейомиомы матки является гипотеза об изменении врожденного иммунитета [9, 18, 33, 82, 83, 260, 276,]. Однако данная теория требует многократного подтверждения и, следовательно, дальнейшего изучения. В клинической практике необходимо прогнозировать темпы и механизмы роста миоматозных узлов, так как в зависимости от этих факторов вырабатывается тактика ведения пациентки. Знание особенностей механизмов роста миоматозных узлов также позволит открыть новые перспективы в лечении миомы матки, например, разработать методы таргетной терапии на основе интерлейкинов. Таким образом, изучение иммунных процессов при ЛММ вызывает несомненный интерес в научном мире.

Целью нашей работы было на основании изучения экспрессии рецепторов цитотоксичности естественными киллерами эндометрия и содержания цитокинов, регулирующих активность естественных киллеров на системном и локальном уровнях, уточнить патогенез лейомиомы матки у женщин репродуктивного

возраста и разработать новые критерии диагностики пролиферативной активности опухоли.

Основная группа состояла из 82 женщин с симптомной лейомиомой матки, которым было проведено оперативное лечение. Данные женщины были поделены на 2 подгруппы на основании наличия экспрессии маркера пролиферации Ki67 в доминирующем миоматозном узле: Ki67- (39 женщин) и Ki67+ (43 женщины). Кроме того, женщины основной группы были поделены по факту наличия (48 женщин) или отсутствия (34 женщины) вторичных изменений в ткани миоматозных узлов (в основном, вторичные изменения были представлены гиалинозом и отеком) по данным гистологического исследования. Контрольная группа состояла из 47 пациенток без пролиферативных гинекологических заболеваний, которым проводилась пайпель-биопсия эндометрия в ходе прегравидарной подготовки (пациентки из супружеских пар с «мужским» фактором бесплодия) или при удалении ВМС.

Факторы риска развития ЛММ по данным отечественной и зарубежной литературы обобщены и представлены в таблице 1.4. Мы сопоставили литературные данные с нашими клиническими данными.

Все пациентки, принявшие участие в исследовании, были в границах репродуктивного возраста. Однако средний возраст пациенток с ЛММ составил 37,55±5,59 лет, а женщин контрольной группы – 31,32±5,75 лет, что статистически меньше, чем в основной группе (p=0,0000). Согласно литературным данным, манифестация ЛММ происходит в большинстве случаев у женщин в позднем репродуктивном или перименопаузальном возрасте [27, 114]. В то же время мы подтвердили тенденцию к «омоложению» лейомиомы матки, что находит отражение в литературных данных последних лет [3, 26, 28, 29, 31, 40]. Согласно данным, полученным 15 лет назад в ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им.В.Н.Городкова МЗ РФ», средний возраст оперированных женщин с ЛММ составлял около 40 лет [18], тогда как в нашем исследовании — 37,5 лет. Эти факты еще раз подчеркивают важность изучения данной патологии, так как более

ранняя манифестация миомы матки может вмешаться в репродуктивные планы женщины и значительно снизить ее качество жизни.

Наличие психоэмоционального напряжения и стресса как фактора риска развития миомы матки тоже получило косвенное подтверждение нашими данными по изучению социального статуса женщин. В основной группе незамужних женщин было статистически значимо больше, чем в контрольной группе (p=0,0261), женщин со средним специальным образованием было больше в основной группе по сравнению с контролем (p=0,0468). Кроме того, значительно чаще женщины основной группы отмечали вынужденное положение тела в течение рабочего дня, что в большинстве случаев было связано с трудом в швейном производстве (p=0,014), а пациентки контрольной группы – чаще не работали (p=0,0417). Мы можем предположить, что эти особенности социального статуса женщин основной группы обусловили наличие хронического стресса и стойкого снижения настроения, что могло послужить определенным фоном развития заболевания, как отмечается в трудах некоторых авторов [49, 127].

При изучении репродуктивной функции у женщин с ЛММ нами было отмечено, что женщин с медицинскими абортами в анамнезе было статистически значимо больше в основной группе по сравнению с группой контроля (p_1=0,004). Этому факту имеются многочисленные литературные подтверждения [18, 24, 26, 27, 46, 317]. Очевидно, во время проведения хирургического медицинского аборта происходит травматизация не только эндометрия, но и мышечного слоя стенки матки. При этом запускается процесс репарации, который в ряде случаев приобретает патологический характер за счет нарушения внутренних регуляторных механизмов (изменение фенотипа гладкомышечных клеток, воздействие факторов роста и компонентов ВКМ) [46]. Следует отметить, что, по данным литературы, травматизация эндометрия также ассоциируется с возникновением аденомиоза [62].

По данным литературы, лейомиома матки оказывает значительное влияние на репродуктивную функцию женщин и течение беременности [4, 17, 26, 31, 44,

298, 327], однако статистических различий в частоте встречаемости бесплодия и невынашивания беременности у женщин основной и контрольной группы в нашей работе выявлено не было. Возможно, это объясняется тем, что вторичное бесплодие и спорадическое невынашивание беременности не были критериями невключения пациенток в контрольную группу, поскольку клиническая ситуация должна была предполагать наличие показаний к биопсии эндометрия.

Большее количество абортов на одну женщину основной группы также соотносится с тем фактом, что женщины контрольной группы чаще принимали КОК с контрацептивной целью, чем женщины основной группы (p=0,0240). Как известно, КОК имеют больший индекс Перля, чем барьерная контрацепция. Кроме того, наши данные могут свидетельствовать о защитном механизме КОК в отношении пролиферативных гинекологических заболеваний (гиперплазия эндометрия и миома матки)**.** Как было отмечено выше, данные литературы весьма противоречивы в оценке влияния КОК на развитие миомы матки [18, 24, 180].

При изучении особенностей менструальной функции у женщин с ЛММ было выявлено, что возраст наступления менархе у женщин в основной группе был ниже, чем у женщин контрольной группы (p=0,0384), обильные и болезненные менструации в анамнезе чаще встречались у женщин основной группы (p=0,0000 и p=0,0001 соответственно), продолжительность менструации была выше у женщин основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы (p_1=0,0076). Наши данные сопоставимы с данными литературы, в частности, ряд авторов отмечают, что раннее менархе является фактором риска развития ЛММ [24, 217]. Нарушение менструальной функции в виде аномальных маточных кровотечений по типу обильных кровотечений с увеличением продолжительности менструации как симптом миомы матки также находит подтверждение в литературных источниках [2, 24, 38, 129, 273, 316]. Механизм возникновения аномальных маточных кровотечений при лейомиоме матки связан, в том числе, с наличием факторов роста, а именно со связыванием гепарина факторами роста (ФРФ, ЭФР), а также его накоплением в матке [18, 31, 47]. Дисменорея при ЛММ, как правило, связана с гормональным

дисбалансом эстрогенов и прогестерона и повышенным синтезом простагландинов, которые приводят к изменению сократительной функции миометрия [16, 45]. Некоторые авторы отмечают роль внеклеточного матрикса в формировании основных симптомов заболевания - тазовых болей и аномальных маточных кровотечений [46, 61, 123].

При изучении соматической патологии было установлено, что у женщин основной группы статистически чаще встречались хронические воспалительные заболевания дыхательной системы (p=0,005) по сравнению с женщинами контрольной группы. Известно, что некоторые соматические заболевания являются неблагоприятным фоном для развития лейомиомы матки [18, 21, 43, 48], и, по данным нашего исследования, отмечается тенденция к увеличению частоты заболеваний нервной системы, желудочно-кишечного тракта и варикозной болезни нижних конечностей у женщин с ЛММ.

Также большая частота встречаемости хронических воспалительных заболеваний дыхательной системы у женщин основной группы косвенно доказывает влияние инфекционно-воспалительного фактора на развитие ЛММ, что находит отражение в литературных источниках [18, 33, 82, 333]. В частности, данные отечественных авторов свидетельствуют о вкладе герпетической инфекции в развитие лейомиомы матки: длительная персистенция вируса простого герпеса приводит к срыву врожденного иммунитета [18]. Внутренние и внешние сигнальные пути, которые участвуют в фибриногенезе и онкогенезе, активируются воспалительной микросредой, таким образом, клетки миометрия трансформируются в клетки миомы [27]. Кроме того, в работах проф. А.Л.Тихомирова и соавт. сообщается, что при морфологическом исследовании маток, пораженных эндомиометритом, вокруг воспалительных очагов выявлялись зачатки миоматозных узлов. С применением метода ПЦР в узлах ЛММ были выявлены специфические фрагменты ДНК хламидий, микоплазм и уреаплазм. Таким образом, хронический воспалительный процесс, очевидно, создает определенный фон для инициации роста миоматозноно узла [46].

Данная гипотеза подтверждается и высокой частотой хронического эндометрита у женщин с ЛММ, выявленная в нашем исследовании (p=0,0000). Развитие хронического эндометрита, с одной стороны, связано с наибольшим количеством медицинских абортов у женщин основной группы, что соответствует данным литературы [18, 46], а с другой, возможно, с нарушением микробиоты эндометрия [27].

По данным гистологического исследования эндометрия у женщин основной группы чаще выявлялась гиперплазия эндометрия без атипии клеток (p=0,0000), что совпадает с многочисленными литературными данными [24, 26, 30, 45, 46, 114]. Гиперплазия эндометрия благодаря особенностям эндокринной и паракринной регуляции имеет общие с лейомиомой матки механизмы развития [18, 31, 34, 40, 45, 47,]. В последние годы ГПЭ, ЛММ и аденомиоз объединяют в понятие «гиперпролиферативные заболевания органов репродуктивной системы» в силу общности некоторых факторов патогенеза [26, 45, 219]. И в ткани ЛММ, и в эндометрии имеется высокая экспрессия прогестероновых рецепторов, что приводит к изменению рецептивности эндометрия и к росту миоматозных узлов [34]. Кроме того, гиперпластические изменения эндометрия могут быть результатом гормональных нарушений, воспалительных заболеваний женских половых органов и нарушений в эндокринной и иммунной системах [15], что также является фоном для развития ЛММ.

Таким образом, по нашим данным мы получили следующие факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста (таблица 5.1). С известной долей условности их можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. Выявленные в нашем исследовании факторы риска ЛММ, в основном, совпадают с описанными в многочисленных литературных данных (таблица 1.4.).

Таблица 5.1. Факторы риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста, полученные в ходе оценки их клинической характеристики

Модифицируемые	Немодифицируемые
1.Социальные особенности: незарегистрированный брак (ОШ (95% ДИ) = 2,235 (0,987 – 5,325), p=0,0261) и трудовая занятость, связанная с длительным вынужденным положением тела (ОШ (95% ДИ) = 2,503(1,187 – 5,333), p=0,014); 2. Медицинские аборты в анамнезе (ОШ (95% ДИ) = 3,904(1,533 -11,18), p=0,04);	1. Поздний репродуктивный возраст (35 и более лет) (ОШ (95% ДИ) = 6,728(3,061 – 15,35), p=0,0000); 2.Особенности менструальной функции в анамнезе: обильные (ОШ (95% ДИ) = 12,73 (5,178 – 34,56), p=0,0000) и болезненные менструации (ОШ (95% ДИ) = 4,071(1,869 – 9,245), p=0,0001) 3. Воспалительный фактор: хронический эндометрит (ОШ (95% ДИ) =6,322 (2,888 – 14,36), p=0,0000) и хронические воспалительные заболевания дыхательной системы (ОШ (95% ДИ) = 6,709 (1,695 – 44,55), p=0,005).

Примечание: p-различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

С целью изучения клинико-анамнестических особенностей у женщин репродуктивного возраста с пролиферирующей миомой матки мы сравнили клиническую характеристику подгрупп женщин с наличием и отсутствием пролиферации в доминирующем узле по данным ПЦР - Ki67- и Ki67+. По данным литературы, белок Ki67 отражает количество клеток, находящихся в активной фазе клеточного цикла, и используется для оценки пролиферативной клеточной активности [19]. По данным отечественных авторов, уровень Ki67 был выше в образцах узлов с рецидивом ЛММ, что является отражением пролиферативного потенциала опухоли и должно быть учтено при дальнейшем ведении пациентки [19].

По нашим данным, статистически значимой разницы по возрасту у женщин в подгруппах Ki67- и Ki67+ выявлено не было. Мы выявили следующие статистически значимые отличия в этих двух подгруппах. Во-первых, у женщин подгруппы Ki67+ чаще были в анамнезе оперативные вмешательства на органах брюшной полости по сравнению с женщинами подгруппы Ki67- (p=0,03). Возможно, по этой же причине у женщин подгруппы Ki67+ чаще встречалась варикозная болезнь нижних конечностей по сравнению с женщинами подгруппы Ki67- (p=0,0393). Мы можем предположить, что оперативные вмешательства, в т.ч. кесарево сечение, и вызванный ими спаечный процесс как проявление избыточной пролиферации косвенно влияют на пролиферацию клеток миоматозных узлов. По мнению ряда отечественных авторов, рост миоматозного узла связан с нарушениями клеточного и молекулярного баланса в миометрии [19, 26, 29, 33, 46]. При повреждении миометрия во время оперативных вмешательств запускается процесс репарации, который в ряде случаев приобретает избыточный характер в т.ч. за счет нарушения соотношения процессов пролиферации и апоптоза компетентных клеток миометрия [18, 46].

Кроме того, мы установили, что в подгруппе Ki67- чаще встречалась множественная ЛММ по сравнению с подгруппой Ki67+, и наоборот, в подгруппе Ki67+ чаще встречалась единичная лейомиома матки по сравнению с подгруппой Ki67- (p=0,0000 и p=0,0000 соответственно), при этом при сравнении размеров наибольших узлов и общих размеров матки в подгруппах различий выявлено не было. Количество пациенток с быстрым ростом ЛММ в этих подгруппах также не различалось между собой.

Основываясь на этих данных, мы можем утверждать, что, во-первых, каждый узел миомы матки развивается автономно, отдельно от других узлов [19, 38, 46], а во-вторых, активные пролиферативные процессы в миоматозном узле не всегда приводят к быстрому росту миомы матки, под которым мы традиционно понимаем увеличение общих размеров матки более чем на 4 недели условной беременности за год наблюдения [30, 46, 48]. В литературе имеются данные об отсутствии

корреляционной связи между митотической активностью ЛММ и индексом ее роста, более того, показано, что наибольшей пролиферативной активностью обладают небольшие миоматозные узлы у более молодых женщин на ранних этапах выявления ЛММ [46]. Собственно, этим обстоятельством и объясняется несогласие авторов с выжидательной тактикой ведения ЛММ.

С целью более детального анализа клинических данных, мы разделили женщин основной группы по признаку наличия или отсутствия вторичных изменений в узле. Статистически значимых различий в характеристике женщин этих подгрупп практически не было. Однако среди женщин подгруппы «с вторичными изменениями» статистически значимо чаще в структуре жалоб встречался болевой синдром по сравнению с женщинами подгруппы «без вторичных изменений» (p=0,0000). Это может быть обусловлено сдавлением тканей большим миоматозным узлом с вторичными изменениями и накоплением внеклеточного матрикса [123].

Средний объем доминирующего узла в подгруппе «с вторичными изменениями» составил 60,5 (27,9-129,0) $см^3$, тогда как в подгруппе «без вторичных изменений» –38,1 (19,5-88,0) $см^3$. Статистически значимых различий в размерах матки у женщин обеих подгрупп не было выявлено, однако имеется тенденция к большей частоте встречаемости признака «размер матки 5-6 недель условной беременности» (наименьший размер градации, принятой в нашей работе) у женщин подгруппы «без вторичных изменений» (p=0,0543). Из этого следует, что вторичные изменения ЛММ зачастую сопряжены с большим размером доминирующего миоматозного узла и хронической тазовой болью.

Таким образом, исходя из полученных нами данных, можно утверждать, что наличие процессов пролиферации миоцитов в миоматозном узле и вторичные изменения опухоли имеют одинаково важное значение в развитии симптомов лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. Поскольку данные механизмы роста опухоли могут сочетаться у одной и той же пациентки, трудно оценить, какой из них превалирует в качестве причины манифестации заболевания.

С другой стороны, именно рост миоматозных узлов, связанный с пролиферацией миоцитов, в перспективе может привести к рецидиву заболевания после оперативного лечения [19, 40]. Необходимость прогнозирования рецидива ЛММ у женщин репродуктивного возраста подчеркивается в работах отечественных авторов [19, 37, 38]. Именно поэтому нам представляется важным, чтобы практикующий врач имел возможность оценить механизмы роста ЛММ у пациентки на дооперационном этапе и в динамике дальнейшего наблюдения пациентки.

В ходе нашей работы мы оценили функциональные особенности ЕК в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, и выявили, что происходят изменения в экспрессии NCR в зависимости от наличия пролиферативных процессов в доминирующем миоматозном узле.

Иммунокомпетентные клетки осуществляют контроль и синтез цитокинов и ростовых факторов в лейомиоме матки [18, 83]. При этом естественные киллеры обеспечивают противоопухолевый иммунитет, а уровень цитотоксичности ЕК напрямую связан с экспрессией мембранных рецепторов естественной цитотоксичности (NCR) [35, 50, 251]. ЕК клетки способны прямо лизировать опухолевые, трансформированные, вирус-инфицированные и находящиеся в стрессе клетки без стадии предварительной сенсибилизации и без ограничений по антигенам I класса главного комплекса гистосовместимости [315]. ЕК являются важными эффекторными клетками врожденного иммунитета [146]. ЕК синтезируют огромное количество ИФНγ после активации клетками-мишенями. В более ранних исследованиях было доказано, что степень активности ЕК, расположенных в эндометрии, увеличивается при любой клинической форме ЛММ, к примеру, быстрый рост ЛММ имеет место при низкой экспрессии KIR рецепторов эндометриальными ЕК [10]. Также было доказано, что каскад цитотоксических реакций запускается в результате взаимодействия ЕК с лигандами NCR рецепторов, расположенных на мембране клеток опухоли [283].

Мы сделали попытку изучить данный механизм функционирования ЕК при лейомиоме матки.

Мы установили высокий уровень экспрессии рецептора NKp46 ЕК клетками у женщин с ЛММ по сравнению с таковым у женщин контрольной группы, вне зависимости от размера миоматозного узла. Действительно, опухолевые и инфицированные вирусом клетки активируют рецепторы естественной цитотоксичности NCR [287, 300]. Таким образом, низкий уровень экспрессии рецепторов данного вида способствует прогрессированию развития опухоли в различных органах (головной мозг, желудок, печень, кожа) [58].

Анализ показателей в зависимости от размеров миоматозного узла показал, что в эндометрии, расположенном в проекции миоматозных узлов малых размеров, наблюдается повышение доли NKp44+NKp46+ ЕК по сравнению с данными контрольной группы. В узлах миомы с отсутствием пролиферативной активности уровень NKp44+ и NKp44+NKp46+ ЕК в ткани эндометрия, расположенного в проекции миоматозных узлов, был повышен. При этом, когда мы брали в учет оба параметра, выявилось что в эндометрии, расположенном в проекции миоматозных узлов малых размеров с наличием пролиферации в них, наблюдалось большее количество NKp46+ ЕК, а при отсутствии пролиферативной активности - повышение уровня даблпозитивных NKp44+NKp46+ ЕК, по сравнению с данными контрольной группы. В эндометрии, непосредственно прилегающем к пролиферирующим миоматозным узлам больших размеров, отмечалось снижение количества NKp44+ и NKp44+NKp46+ ЕК.

Действительно, рецепторы NKp44 и NKp46 могут индуцировать реакции цитотоксичности у ЕК, поэтому мы можем предположить, что низкое содержание ЕК, одновременно экспрессирующих оба рецептора, в эндометрии обуславливает срыв местного цитотоксического иммунитета, что приводит к снижению противоопухолевого надзора в матке. В данном случае рост миоматозного узла происходит из-за повышения пролиферативной активности, которая обусловлена недостаточным цитотоксическим контролем эндометриальных ЕК в миоматозном

узле, непосредственно прилегающем к эндометрию. Полученные данные были нами запатентованы как новый способ диагностики пролиферативной активности клеток лейомиомы матки: патент на изобретение № 2700003 от 12.09.2019 г. Способ относится к малоинвазивным, поскольку основан на исследовании эндометрия, которое является скрининговым у женщин с ЛММ и решающим в определении тактики ведения [14, 24], и может быть широко использован в клинической практике, в т.ч. на дооперационном этапе для определения показаний к таргетной терапии и\или оперативному лечению у пациенток репродуктивного возраста.

Что касается размеров миоматозных узлов, существуют данные о различной способности к росту узлов ЛММ и ее зависимости от структуры клеточного состава узлов малых и больших размеров [46, 100]. Мы предположили, что высокая экспрессия рецепторов NCR эндометриальными ЕК стабилизирует пролиферацию лейомиоцитов, но при этом косвенно стимулирует синтез коллагена, преимущественно в миоматозных узлах малых размеров. Кроме того, при активации ЕК происходит увеличение концентрации ионов Са, с помощью которых происходит межклеточная адгезия, синтез соединительной ткани и компонентов внеклеточного матрикса, и в том числе коллагена за счет стимуляции деления фибробластов в почках и сердце [77. 320]. Регенерация и стабильность тканей во многом зависят от клеточного гомеостаза и воспалительных реакций. Хроническое воспаление провоцирует формирование специфического микроокружения, которое в свою очередь стимулирует фибриногенез и туморогенез [83].

Бесплодие и невынашивание беременности у женщин с ЛММ, предположительно также имеют связь с функцией ЕК. Согласно современным литературным данным, оплодотворение происходит на фоне умеренной активации эндометриальных ЕК [187, 253]. Любое изменение функции эндометриальных ЕК (как повышение, так и снижение) под воздействием растущего миоматозного узла вызывает нарушение баланса соотношения цитокинов, которые отвечают за имплантацию и формирование плаценты, что, в свою очередь, обуславливает

выкидыш на ранних сроках, первичное и вторичное бесплодие. Кроме того, при ЛММ нарушается формирование плаценты, приводя к преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержке роста плода и, в итоге, к неблагоприятному исходу беременности [7]. Таким образом, нарушение функции ЕК может быть одним из механизмов нарушений фертильности при миоме матки. Данные клинической характеристики наших пациенток с ЛММ косвенно подтверждают эту мысль.

Среди ЕК выделяют 2 большие субпопуляции, которые отличаются по фенотипу, эффекторной функции и локализации в тканях. CD16+56^{dim} субпопуляция ЕК наиболее многочисленная и по большей части локализуется в периферической крови, обладает анетитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью (ADCC), экспрессирует ГКГ антигены I класса, специфические ингибирующие рецепторы KIRs, которые препятствуют разрушению аутологичных нормальных клеток [313]. CD16-CD56^{bright} является менее многочисленной иммунорегуляторной субпопуляцией ЕК клеток и экспрессирует KIRs и перфорин в малом количестве, кроме того, цитотоксические свойства CD16-CD56^{bright} менее выражены, но при этом эта субпопуляция экспрессирует различные цитокиновые и хемокиновые рецепторы, что является доказательством ведущей роли цитокинов в метаболизме ЕК: они способствуют переходу ЕК с одной стадии развития на другую. Эти клетки активно участвуют в регуляции иммунного ответа путем синтеза цитокинов в ответ на стимуляцию ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-15 [90]. Цитокины находятся в МОО пухоли (миоматозного узла) и регулируют активность ЕК [181]. При взаимодействии ЕК с ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-15 возникает эффект памяти, который проявляется усилением функциональной активности ЕК при последующем взаимодействии с данными цитокинами [252].

ЕК из МОО опухоли часто имеют сниженную активность и патологичекий фенотип. Все дело в том, что клетки опухоли выделяют супрессивные факторы, цитокины и другие медиаторы, которые угнетают активность ЕК клеток. Например, ТФРβ, ИЛ-10, ИЛL-6, ИЛ-23, ИЛ-35 воздействуют на ЕК как прямо, так

и опосредованно через антиген представляющие клетки (АПК), регуляторные Т лимфоциты (Treg)s и супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC)s [295, 314]. Функцию ЕК можно восстановить с помощью стимулирующих цитокинов, например, ИЛ-2, ИЛ-15, ИЛ-18, ИЛ-21 и ИФНα. Некоторые из них, к примеру, ИЛ-18 и ИЛ-12, могут оказывать кооперативный эффект [314]. ИЛ-23 и ИЛ-27, обладают двойственным действием: они могут повышать или снижать активность ЕК под воздействием дополнительных факторов, в частности, острого или хронического воспаления [338]. Таким образом, работа цитокинов в регуляции противоопухолевого иммунитета является сложным, многофакторным и крайне неоднозначным процессом, требующим дальнейшего изучения при каждой конкретной нозологии, в нашем случае, при миоме матки. Понимание этих процессов приведет к разработке новых иммунотерапевтических подходов к лечению ЛММ.

Для нашего исследования мы выбрали цитокины ИЛ-18, ИЛ-27 и ИЛ-35, которые являются активирующими, угнетающими и способными оказывать двоякое действие на регуляцию ЕК. Мы выявили, что у пациенток с ЛММ в сыворотке крови высокое содержание ИЛ-27 и более низкое содержание ИЛ-18, чем у женщин контрольной группы. В то же время в эндометрии женщин с ЛММ выявилось более высокое содержание ИЛ-27, чем в эндометрии женщин контрольной группы.

ИЛ-18 относится к семейству цитокинов ИЛ-1, синтезируется ЕК клетками, макрофагами, дендритными клетками, фибробластами, активированными Т- и В-лимфоцитами и обладает провоспалительными и иммунорегуляторными свойствами [314]. ИЛ-18 стимулирует синтез ИФНγ Т и ЕК клетками [85]. У ИЛ-18 есть естественный ингибитор - ИЛ-18 связывающий протеин (ИЛ-18BP), который постоянно выделяется моноцитами и макрофагами и является компонентом негативного контроля для сдерживания чрезмерного Th1 ответа [124, 191]. Рецептор ИЛ-18, ИЛ-18R, в основном передает сигнал через адаптеры MyD88 и TRAF6, ведущие к активации MAPK и NFκB, в отличие от остальных цитокинов,

однако у него отмечена небольшая активация STAT3 [99]. Поэтому ИЛ-18 оказывает противоопухолевое действие и, благодаря индукции экспрессии Fas ЕК клетками, а также синтезу хемокинов и цитокинов, приводит к местному рекрутированию и активации дендритных клеток и эффекторных Т-лимфоцитов. ИЛ-18 стимулирует пролиферацию ЕК клеток, а также экспрессию хемокиновых рецепторов, которые таким образом мигрируют во вторичные лимфоидные органы, препятствуя лимфогенному распространению клеток опухоли [314]. Однако в других источниках пишут, что ИЛ-18 может стимулировать рост опухоли, стимулируя инвазивность опухолевых клеток, ангиогенез и вызывая иммуносупрессию [79].

ИЛ-27 обладает провоспалительным или антивоспалительным действием через активацию STAT1 или STAT3 соответственно. Стимулирующее воздействие ИЛ-27 относительно ЕК опосредовано через другие цитокины, продуцируемые антиген представляющими клетками, а именно ИЛ-12, ИЛ-15 и ИЛ-18 [314]. В частности, ИЛ-27 примирует ЕК клетки для воздействия ИЛ-18 во время противоопухолевого ответа, он запускает экспрессию Tbet, основного транскрипционного фактора, регулирующего синтез ИФНγ ЕК клетками, таким образом увеличивая ИЛ-18-опосредованную секрецию ИФНγ [79, 339]. Высокая секреция ИФНγ регулирует экспрессию адгезионной молекулы ICAM-1 клетками мишенями, таким образом цитотоксическая активность ЕК клеток значительно возрастает [250]. Кроме того, ИЛ-27 может усиливать противоопухолевую активность ЕК клеток опосредованно через ИЛ-18 [153]. Полученные нами данные о наличии выраженной прямой корреляционной связи между ИЛ-18 и ИЛ-27 подтверждают наличие единого регуляторного механизма в контроле продукции этих цитокинов на уровне эндометрия. Тем не менее есть данные об опухолестимулирующем эффекте ИЛ-27 за счет запуска супрессорных Tr1 клеток и регулировки продукции иммуносупрессорных молекул, таких как ИЛ-10, Т клеточного иммуноглобулинового и муцинового домена (TIM)-3, индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), CD39 и лиганд программируемой смерти 1 (PD-L1) [184]. Все

вышесказанное подтверждает двойственную роль ИЛ-27 в противоопухолевом иммунитете. Умеренная корреляционная связь между содержанием ИЛ-27 в сыворотке периферической крови и тканях миоматозных узлов скорее всего связана с эффектом усиления роста опухоли при ЛММ.

ИЛ-35, член семейства ИЛ-12, экспрессируются регуляторными Т-лимфоцитами (Tregs) и в отличие от других цитокинов является чисто иммуносупрессивным цитокином [241]. ИЛ-35 содержит две субъединицы: p35 и Ebi3. Его рецептор ИЛ-35R также состоит из двух структур: ИЛ-12Rβ2 и gp130 и осуществляет передачу сигналов через STAT1 и STAT4 [241]. ИЛ-35 способен снижать пролиферацию и эффекторную активность Т-лимфоцитов, что обеспечивает его супрессивное действие [87]. С помощью мышиной модели доказано, что ИЛ-35 способствует индукции Tregs [262]. А также, ИЛ-35-индуцированные Treg в микроокружении опухоли снижают противоопухолевое действие CD4, CD8 и ЕК клеток с помощью регуляции продукции ТФРβ и ИЛ-10. Кроме того, у человека ИЛ-35 способствует появлению индуцибельных Tregs [223]. ИЛ-35 стимулирует рост опухолей и появление метастазов за счет синтеза ИЛ-6 и Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) на фоне снижения активности ИФНγ, а также путем создания иммуносупрессивного микроокружения, участвуя во взаимодействии опухолевых и окружающих их иммунокомпетентных клеток [172]. Благодаря этим исследованиям было доказано, что высокий уровень ИЛ-35 в плазме пациентов с острой миелоидной лейкемией [57] и раком легких [108] связан с прогрессией заболевания. Таким образом, на основе блокады иммуносупрессивного ИЛ-35 гипотетически можно разработать новые терапевтические подходы к лечению опухолей [315]. Тем не менее, в ходе нашего исследования мы не наблюдали существенных изменений в содержании ИЛ-35 ни в сыворотке крови, ни в эндометрии женщин с ЛММ. Возможно, это объясняется абсолютно доброкачественным характером ЛММ, имеющей крайне низкий потенциал к озлокачествлению процесса [46]. Содержание ИЛ-35 было выше в эндометрии, расположенном в проекции миоматозных узлов с вторичными

изменениями, однако непосредственно в тканях узлов уровень цитокинов не имел статистически значимых отличий в зависимости от наличия вторичных изменений. По-видимому, ИЛ-35 может поддерживать иммуносупрессорный эффект, препятствуя развитию воспаления, и, опосредованно, через стимулирование продукции ростовых факторов, усиливать продукцию компонентов ВКМ. Полученные нами данные обобщены в виде схемы на рисунке 5.1.

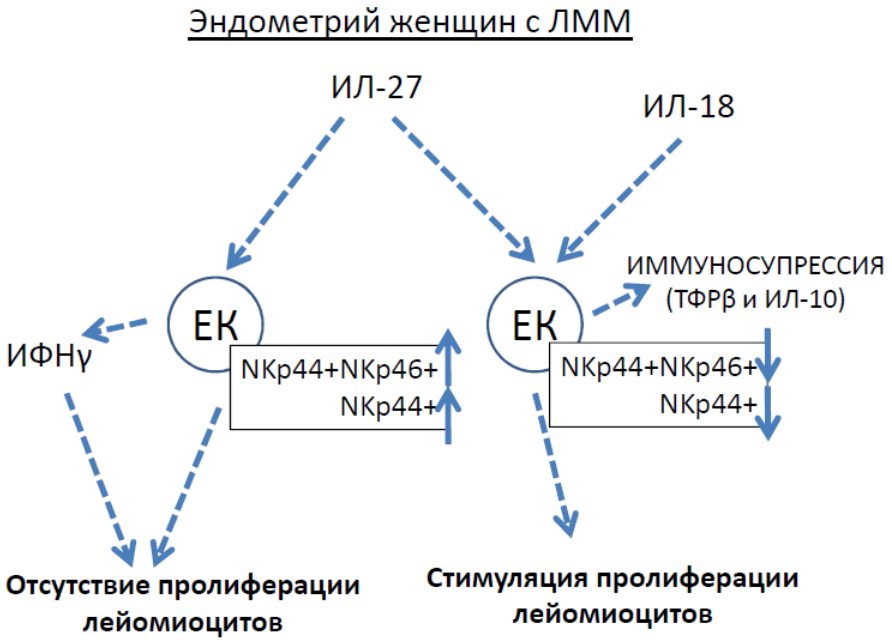

Рис. 5.1. Схема участия эндометриальных ЕК в патогенезе лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у женщин с лейомиомой матки основные иммунорегуляторные события происходят на уровне эндометрия и важную роль в этом процессе играют ИЛ-27 и ИЛ-18. ИЛ-27 обладает двояким действием, стимулируя или угнетая рост опухоли через активацию STAT1 или STAT3 соответственно. Стимулирующее воздействие ИЛ-27 относительно ЕК клеток опосредовано через другие цитокины, продуцируемые антиген представляющими клетками, а именно ИЛ-12, ИЛ-15 и ИЛ-18 [314]. В частности, ИЛ-27 подготавливает ЕК клетки для воздействия ИЛ-18 во время противоопухолевого ответа, он запускает экспрессию Tbet, основного

транскрипционного фактора, регулирующего синтез ИФНγ ЕК клетками, таким образом увеличивая ИЛ-18-опосредованную секрецию ИФНγ [79, 339]. Высокая секреция ИФНγ регулирует экспрессию адгезионной молекулы ICAM-1 клетками мишенями, что ведет к усилению экспрессии рецепторов естественной цитотоксичности и цитотоксической активности ЕК клеток и, соответственно, к угнетению пролиферации лейомиоцитов [250].

Тем не менее, есть данные об опухолестимулирующем эффекте ИЛ-27 за счет запуска иммуносупрессии и регуляции продукции иммуносупрессорных молекул, таких как ИЛ-10, ТФРβ. Кроме того, ИЛ-18 может обуславливать рост опухоли, стимулируя инвазивность опухолевых клеток и ангиогенез [79].

Таким образом, стимулированные цитокинами ЕК обладают большей цитотоксической активностью в отношении клеток опухоли, в частности, ЛММ. Тем не менее, в микроокружении опухоли наблюдаются цитокины как стимулирующие, так и угнетающие свойства ЕК, которые различно влияют на активацию, пролиферацию, выживание и эффекторные функции ЕК клеток. Влияние цитокинов может напрямую стимулировать противоопухолевые свойства ЕК клеток с помощью как цитокинового, перфоринового, так и Fas-опосредованного апоптоза, а также комплексного взаимодействия Th1 лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов [67, 94, 126, 272]. Однако, необходимо помнить о комбинированном действии иммуносупрессивных факторов на ЕК клетки в микроокружении опухоли [289, 322] при разработке таргетной терапии опухолевых заболеваний цитокинами. Согласно полученным результатам, у миоматозных узлов имеется специфическое микроокружение, которое регулирует функции иммунокомпетентных клеток на местном уровне. Однако в отношении ЕК клеток это, очевидно, имеет место на уровне эндометрия, расположенного непосредственно в проекции миоматозного узла, чем в самих миоматозных узлах. Изучение взаимодействия цитокинов и их эффектов способствует пониманию патогенеза ЛММ и определяет перспективу разработки новых методов таргетной терапии с применением препаратов цитокинов.

На основании полученных нами данных предлагаются дополнения к алгоритму диагностики лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста по сравнению с изложенным в клинических рекомендациях [24] (рис. 5.2.).

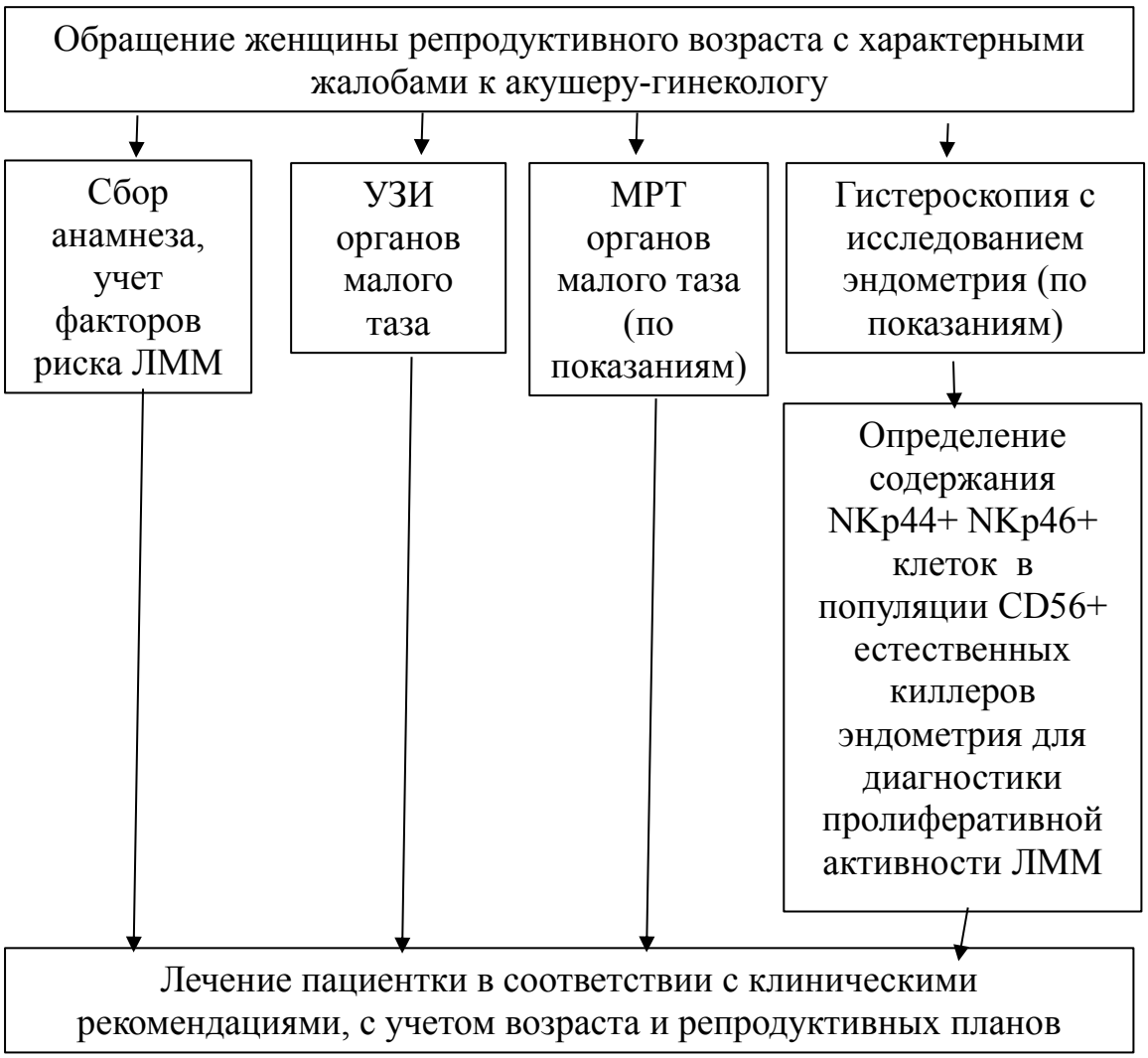

Рис. 5.2. Алгоритм диагностики ЛММ у женщин репродуктивного возраста.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста являются: возраст 35 лет и более (ОШ=6,728), вынужденное положение тела в течение рабочего дня (ОШ=2,503) и незарегистрированный брак (ОШ=2,235), обильные (ОШ=12,73) и болезненные (ОШ=4,071) менструации, медицинские аборты (ОШ=3,904) в анамнезе, хронические воспалительные заболевания органов дыхания (ОШ=6,709), хронический эндометрит (ОШ=6,322).
2. Клинико-анамнестическими особенностями женщин с пролиферирующей лейомиомой матки являются: более частое использование барьерной контрацепции, высокая частота встречаемости варикозной болезни нижних конечностей, оперативных вмешательств на органах малого таза. Для женщин с вторичными изменениями ЛММ характерна более высокая частота болевого синдрома.
3. У женщин с лейомиомой матки больших размеров в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, отмечается более высокий уровень ЕК клеток, экспрессирующих NKp46+ рецепторы, а для женщин с лейомиомой матки малых и средних размеров характерно более высокое содержание в эндометрии даблпозитивных NKp44+NKp46+ ЕК клеток по сравнению с параметрами женщин контрольной группы.
4. У женщин с пролиферирующей лейомиомой матки уровень ЕК клеток, экспрессирующих NKp44+ и NKp44+NKp46+ рецепторы, в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, ниже, чем у женщин с непролиферирующей лейомиомой матки. У женщин с большими миоматозными узлами наличие пролиферативной активности ассоциируется с низким уровнем NKp44+ и NKp44+NKp46+ ЕК клеток в эндометрии,

расположенном в проекции миоматозного узла, по сравнению с показателями женщин с непролиферирующими узлами.

5. Наличие лейомиомы матки у женщин ассоциируется с повышенным уровнем ИЛ-27 в эндометрии независимо от размеров и пролиферативной активности миоматозных узлов, а в периферической крови – только при наличии пролиферации независимо от размеров узлов. ИЛ-18 в эндометрии повышается только при наличии больших Ki67+ узлов, а в сыворотке снижается при наличии Ki67+ и Ki67- малых узлов, Ki67- больших узлов по сравнению с показателями женщин без лейомиомы. Наличие вторичных изменений ЛММ ассоциируется с увеличением уровня ИЛ-35 в эндометрии, расположенном в проекции доминирующего миоматозного узла. Ткани миоматозных узлов характеризуются более низким уровнем ИЛ-35, ИЛ-27 и ИЛ-18, чем в эндометрии, расположенном в проекции данных узлов.
6. Низкое содержание NKp44+NKp46+ CD56+ ЕК клеток в эндометрии, расположенном в проекции доминирующего миоматозного узла, позволяет диагностировать наличие пролиферативной активности клеток лейомиомы матки с точностью 81,32%. На основании полученных данных внесены дополнения в алгоритм диагностики данного заболевания у женщин репродуктивного возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациенток репродуктивного возраста рекомендуется учитывать следующие факторы риска развития лейомиомы матки: возраст 35 лет и более, незарегистрированный брак, трудовая деятельность, связанная с длительным вынужденным положением тела, обильные и болезненные менструации и медицинские аборты в анамнезе, хронические воспалительные заболевания органов дыхания и хронический эндометрит на момент обследования.
2. В ходе диспансерного наблюдения пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки рекомендуется проводить диагностику пролиферативной активности опухоли по определению в эндометрии, локализованном в проекции наибольшего миоматозного узла и полученном в первую фазу менструального цикла, содержания NKp44+NKp46+ CD56+ ЕК клеток. При значении этого показателя 5,4% или менее следует диагностировать наличие пролиферативной активности клеток лейомиомы матки, а при значении более 5,4% - отстутствие пролиферативной активности.
3. Данное исследование рекомендуется учитывать в алгоритме диагностики лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аГнРГ –антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

АМК – аномальные маточные кровотечения

АПК – антигенпрезентирующие клетки

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВКМ – внеклеточный матрикс

ВМС – внутриматочная спираль (контрацептив)

ГКГ – главный комплекс гистосовместимости

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕК – естественные киллеры

ЕКТ – естественные киллерные Т-лимфоциты

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИНФу – интерферон гамма

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

ИФА – иммуноферментный анализ

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛММ – лейомиома матки

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МКБ-10 – Международная классификация болезней десятого пересмотра

МНК – мононуклеарные клетки

МОО – микроокружение опухоли

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЭТ – мезенхимально-эпителиальный переход

НК – нуклеиновые кислоты

ОМК – обильные маточные кровотечения

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

ТФР – трансформирующий фактор роста

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухолей

ФРФ – фактор роста фибробластов

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦНС – центральная нервная система

ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход

ЭСФ – эндометриальные стромальные фибробласты

ЭФР – эпидермальный фактор роста

AUC – площадь под ROC кривой

Breg – регуляторные В-лимфоциты

CLR – лектино-подобные рецепторы С типа

CTL – цитотоксические Т-лимфоциты

ER – эстрогеновый рецептор

FAS – рецептор апоптоза, принадлежащий к суперсемейству TNF

FDA –Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств.

FIGO – Международная федерация акушеров-гинекологов

FN1 – фибронектин 1

ICAM – молекула клеточной адгезии

IgE – иммуноглобулин класса Е

ILC – врожденные лимфоидные клетки

KIR – киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы

NCR – рецепторы естественной цитотоксичности

HOXA – гомеобоксный белок

MCP-1 – моноцитарный хемоатрактантный белок-1

MRgFUS – ФУЗ-МРТ, фокусированный ультразвук под контролем МРТ

MDSC – супрессорные клетки миелоидного происхождения

PBS - натрий-фосфатный буфер

PD-L1 – лиганд программной гибели 1

PM2,5 – частицы, загрязняющие воздух

PR – прогестероновый рецептор

RT-PCR – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции

TAM – опухоле-ассоциированные макрофаги

Tfh – фолликулярные Т-хелперы

Th – Т-хелперы

TLR – Toll-подобные рецепторы

Treg – регуляторные Т-лимфоциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аганезова, Н. В. Миома матки: современные практические аспекты заболевания / Н. В. Аганезова, С. С. Аганезов, М. М. Шило // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 97–105. – DOI https://doi.org/10.17116/repro20222804197.
2. Адамян, Л. В. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки (обзор литературы) // Л. В. Адамян, М. М. Сонова, Н. М. Шамугия // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 34–38.
3. Аденомиоз и миома матки с точки зрения коморбидности (обзор литературы) / М. В. Резник, В. А. Тарасенкова, Д. А. Собакина, В. А. Линде // Здоровье и образование в XXI веке: журнал научных статей. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 43–47.
4. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2–е изд., перераб. и доп. – Москва: Гэотар-Медиа, 2015. – 1080 с. (Серия «Национальные руководства).
5. Анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов сигнального каскада арил-гидрокарбонового рецептора с предрасположенностью к миоме матки / О. Б. Полшведкина, И. Н. Вдовина, С. М. Зайцев [и др.] // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 55–57. – DOI 10.25557/2073-7998.2020.06.55-57.
6. Аномальное гиперметилирование генов HOXA10 и HOXA11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом / Г. Т. Сухих, А. И. Осипьянц, Л. И. Мальцева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 69–74.
7. Беременность и роды при фибромиоме матки / Ю. А. Петров, И. М.-Б. Оздоева, Л. А. Султыгова, А. А. Прокопцова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 3. – С. 76–80.

8. Буянова, С. Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С. Н. Буянова, М. В. Мгелиашвили, С. А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 45–51.
9. Взаимосвязь быстрого темпа роста лейомиомы матки с активностью локальных иммунорегуляторных процессов / Н. Ю. Сотникова, Л. В. Посисеева, О. М. Бойко [и др.] // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 2. – С. 109–112.
10. Взаимосвязь особенностей активации эндометриальных CD56+ естественных киллеров с характером роста миоматозных узлов у пациенток с лейомиомой матки / Д. Н. Воронин, Н. Ю. Сотникова, А. И. Малышкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 119-123.
11. Вихляева, Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – Москва: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с. ISBN: 5-98322-004-7.
12. Влияние эпигенетических процессов на экспрессию генов стероидных рецепторов при миоме матки / Ф. М. Есенеева, О. Н. Шалаев, А. А. Оразмурадов [и др.] // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 1–2. – С. 23–26.
13. Возможности хирургического органосохраняющего лечения миомы матки в ургентной гинекологии / В.Ф. Беженарь, Б. В. Аракелян, Э. Э. Садыхова [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 127–133.
14. Гинекология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова [и др.]. – 2–е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1056 с.
15. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы патогенетической терапии / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, Д. В. Бабурин, Ю. М. Коссович // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 5. – С. 32–35.

16. Дисменорея: практические аспекты патогенеза, клиники и терапии / А. Л. Унанян, С. Э. Аракелов, Л. С. Полонская [и др.] // Доктор.Ру. – 2014. – № 1(89). – С. 15–19.
17. Ильина, И. Ю. Особенности течения беременности и родов у пациенток с миомой матки после лечения и без него / И. Ю. Ильина, Ю. Э. Доброхотова, Д. В. Бурдин // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29, № 3. – С. 61–69.
18. Иммунные механизмы быстрого роста миомы матки: монография / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, А. К. Красильникова. – Иваново: ОАО «Издательство «Иваново», 2010. – 272 с. ISBN: 978-5-85229-387-9.
19. Иммуногистохимические маркеры рецидивирования миомы матки / Н. М. Тоноян, И. Ф. Козаченко, А. В. Асатурова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 4. – С. 123–131.
20. К вопросу об этиопатогенезе миомы матки (обзор литературы) / В. А. Линде, Н. А. Татарова, М. В. Резник [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 52–54.
21. Кичигин, О. В. Факторы риска развития миомы матки и качество жизни пациенток, оперированных по поводу миомы матки / О. В. Кичигин, И. М. Арестова, Ю. В. Занько // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 2(22). – С. 36–41.
22. Кондриков, Н. И. Патология матки: иллюстрированное руководство / Н. И. Кондриков. — Москва: Практическая медицина, 2008. — 334 с.
23. Малышкина, А. И. Полиморфизм генов глутатион-s-трансфераз как фактор предрасположенности к множественной миоме матки / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, Ж. А. Дюжев // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 18–20.
24. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации по гинекологии / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, Н. В. Артымук [и др.]. – Москва, 2020. – 32 с.

25. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: письмо Минздрава РФ от 2 октября 2015 г. №15-4/10/2-5805.
26. Миома матки и аденомиоз. Стратегия органосбережения / под ред. В. Ф. Беженаря, В. А. Линде. – Санкт-Петербург: Медконгресс, 2023. – 136 с.
27. Миома матки и микробиота эндометрия: имеется ли взаимосвязь? / Л. В. Адамян, Т. В. Припутневич, Т. Ю. Гаврилова, И. Э. Григорян // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 6. – С. 164–169.
28. Миома матки и миомэктомия / В. А. Линде, Н. Н. Волков, М. С. Добровольский, А. В. Иванов. – Москва: Sweet Group, 2010. – 96 с.
29. Миома матки: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор литературы) / С. Ж. Бадмаева, В. Б. Цхай, Э. С. Григорян, Г. Н. Полстяная // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2019. – № 1(76). – С. 4–9.
30. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики) / под ред. И. С. Сидоровой. – Москва: МИА, 2002. – С. 5–65.
31. Миома матки у больных молодого возраста: клинико-патогенетические особенности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган, Т. Д. Гуриев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 16–20.
32. Миома матки, лапароскопическая хирургия и морцелляция: сравнительный анализ результатов органосохраняющих операций / А. А. Серегин, А. Б. Надежденская, А. С. Макарова [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 73–77. – DOI 10.26442/20795696.2021.1.200561.
33. Молекулярные механизмы регуляции роста лейомиомы матки / Ю. С. Анциферова, Д. Н. Воронин, Н. Ю. Сотникова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 7–13. – DOI 10.17816/JOWD6647-13.
34. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста / Е. А. Коган, С. И. Аскольская, П. Н. Бурыкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 46–51.

35. Особенности дифференцировки NK-клеток: CD56dim и CD56bright NK-клетки при беременности и в небеременном состоянии / В. А. Михайлова, К. Л. Белякова, С. А. Сельков, Д. И. Соколов // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 19–26.
36. Полиморфизм генов интерлейкинов и риск развития миомы матки / О. Б. Алтухова, В. Е. Радзинский, С. С. Сиротина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 7. – С. 81–87. – DOI 10.18565/aig.2022.7.81-87.
37. Предикция рецидива миомы матки на основе липидомного анализа тканей миометрия и миоматозных узлов / Н. М. Тоноян, И. Ф. Козаченко, Л. В. Адамян [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 1(27). – С. 107–108.
38. Прогнозирование рецидива миомы матки на основании масс-спектрометрического анализа тканей миометрия и миоматозных узлов / Н. М. Тоноян, А. О. Токарева, В. В. Чаговец, И. Ф. Козаченко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 69–78.
39. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
40. Рецидивы миомы матки. Современный взгляд на проблемы диагностики, лечения и прогнозирования / Н. М. Тоноян, И. Ф. Козаченко, В. Е. Франкевич [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 3. – С. 32–38.
41. Роль генов фолатного цикла в развитии миомы матки / О. Б. Алтухова, В. Е. Радзинский, И. С. Полякова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 12. – С. 96–101.
42. Роль метилирования генов в развитии миомы матки / М. В. Кузнецова, Н. М. Тоноян, К. А. Свирепова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29, № 1. – С. 33–38.
43. Сафарова, С. М. Результаты комплексного обследования женщин с лейомиомой матки / С. М. Сафарова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. XLVI. – Спец. выпуск. – С. 146–147.

44. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, М. Б. Агеев [и др.] //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 22–28.
45. Современные подходы к медикаментозному лечению пациенток с сочетанными пролиферативными заболеваниями матки / Н. А. Щукина, С. Н. Буянова, Е. Л. Бабунашвили [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 6. – С. 102–108.
46. Тихомиров, А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 176 с.: ил.
47. Тихомиров, А. Л. Патогенетическое обоснование профилактики миомы матки / А. Л. Тихомиров, А. А. Леденкова, А. Е. Батаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 75–78.
48. Тихомиров, А. Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения / А. Л. Тихомиров. – Москва, 2013. – 319 с.
49. Феофилова, М. А. Этиология и патогенез миомы матки, ее взаимосвязь с состоянием здоровья и репродуктивной функции женщин (обзор литературы) / М. А. Феофилова, Е. И. Томарева, Д. В. Евдокимова // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24, № 4. – Р. 249–260.
50. Хаматова, А. А. Тканерезидентные натуральные киллеры: особенности функционирования в матке и децидуальной оболочке / А. А. Хаматова, Т. А. Чеботарева, И. П. Балмасова // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 5. – С. 574–580. – DOI 10.33029/0206-4952-2021-42-5-574-580.
51. Штох, Е. А. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска / Е. А. Штох, В. Б. Цхай // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1(91). – С. 22–27.
52. A bibliometric analysis of IL-35 research from 2009 to 2018 / X. Cai, C. Zhou, L. Zhou, Q. Xu // PeerJ. – 2019. – Vol. 7. – e7992.

53. A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids / K. Sun, Y. Xie, N. Zhao, Z. Li // Exp. Ther. Med. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 404–410. – DOI 10.3892/etm.2019.7575.
54. A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity / P. Bufler, T. Azam, Gamboni-Robertson [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 13723–13728.
55. A novel role for IL-27 in mediating the survival of activated mouse CD4 T lymphocytes / G. Kim, R. Shinnakasu, C. J. Saris [et al.] // J. Immunol. – 2013. – Vol. 190, № 4. – P. 1510–1518. – DOI 10.4049/jimmunol.1201017.
56. A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NF kappa B and phosphatidylinositol (PI)3-kinase-dependent signal transduction pathways / J. C. Morel, C. C. Park, J. M. Woods, A. E. Koch // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, № 40. – P. 37069–37075.
57. Aberrant expression of Treg-associated cytokine IL-35 along with IL-10 and TGF-β in acute myeloid leukemia / H. Wu, P. Li, N. Shao [et al.] // Oncol. Lett. – 2012. – Vol. 3, № 5. – P. 1119–1123.
58. Activating natural cytotoxicity receptors of natural killer cells in cancer and infection / J. Koch, A. Steinle, C. Watzl, O. Mandelboim // Trends in Immunology. – 2013. – Vol. 34, № 4. – P. 182–191.
59. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme / Y. Gu, K. Kuida, H. Tsutsui [et al.] // Science. – 1997. – Vol. 275, № 5297. – P. 206–209.
60. Activation-specific metabolic requirements for NK cell IFN-γ production / M. P. Keppel, N. Saucier, A. Y. Mah [et al.] // J. Immunol. – 2015. – Vol. 194, № 4. – P. 1954–1962. – DOI: 10.4049/jimmunol.1402099.
61. Activin-A and myostatin response and steroid regulation in human myometrium : disruption of their signalling in uterine fibroid / P. Ciarmela, E. Bloise, P. C. Gray [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 3. – P. 755–765.

62. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study? / G. Leyendecker, A. Bilgicyildirim, M. Inacker [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2015. – Vol. 291, № 4. – P. 917–932. – DOI 10.1007/s00404-014-3437-8.
63. Alcohol Consumption and Risk of Uterine Fibroids / H. Takala, Q. Yang, A. M. A. El. Razek [et al.] // Curr. Mol. Med. – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 247–258. – DOI 10.2174/1566524019666191014170912.
64. Alcohol consumption and risk of uterine myoma: a systematic review and meta analysis / F. Chiaffarino, S. Cipriani, E. Ricci [et al.] // PloS one. – 2017. – Vol. 99, № 11. – P. e0188355.
65. Al-Hendy, A. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need / A. Al-Hendy, E. R. Myers, E. Stewart // Semin. Reprod. Med. – 2017. – Vol. 35, № 6. – P. 473–480. – DOI: 10.1055/s-0037-1607264.
66. Ali, M. Successes and failures of uterine leiomyoma drug discovery / M. Ali, Z. T. Chaudhry, A. Al-Hendy // Expert Opin Drug Discov. – 2018. – Vol. 13, № 2. – P. 169–177. – DOI 10.1080/17460441.2018.1417381.
67. Ames, E. Advantages and clinical applications of natural killer cells in cancer immunotherapy / E. Ames, W. J. Murphy // Cancer Immunol. Immunother. – 2014. – Vol. 63. – P. 21–28.
68. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) : CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder / M. B. Jordan, D. Hildeman, J. Kappler, P. Marrack // Blood. – 2004. – Vol. 104, № 3. – P. 735–743.
69. Antiangiogenic and antitumor activities of IL-27 / M. Shimizu, M. Shimamura, T. Owaki [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176, № 12. – P. 7317–7324. – DOI 10.4049/jimmunol.176.12.7317.
70. Antiproliferative activity of IL-27 on melanoma / T. Yoshimoto, N. Morishima, I. Mizoguchi [et al.] // J. Immunol. – 2008. – Vol. 180. – P. 6527–6535. – DOI 10.4049/jimmunol.180.10.6527.

71. Apoptotic tumor cells induce IL-27 release from human DCs to activate Treg cells that express CD69 and attenuate cytotoxicity / D. Sekar, C. Hahn, B. Brune [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2012. – Vol. 42, № 6. – P. 1585– 1598. – DOI 10.1002/eji.201142093.
72. Association between obesity and the risk of uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis / H. Qin, Z. Lin, E. Vásquez [et al.] // J. Epidemiol. Community. Health. – 2021. – Vol. 75, № 2. – P. 197–204. – DOI 10.1136/jech-2019-213364.
73. Association of Body Size and Body Fat Distribution with Uterine Fibroids Among Chinese Women / Y. Yang, Y. He, Q. Zeng, S. Li // Journal of Women's Health. – 2014. – Vol. 23, № 7. – P. 619–626.
74. Balkwill, F. R. The tumor microenvironment at a glance / F. R. Balkwill, M. Capasso, T. Hagemann // J. Cell. Sci. – 2012. – Vol. 125, № 23. – P. 5591–5596. – DOI 10.1242/jcs.116392.
75. Barrow, A. D. The Natural Cytotoxicity Receptors in Health and Disease / A. D. Barrow, C. J Martin, M. Colonna // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 909. – DOI 10.3389/fimmu.2019.00909.
76. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids : A Survey of US Women / E. E. Marsh, A. Al-Hendy, D. Kappus [et al.] // J. of women ' s health. – 2018. – Vol. 27, № 11. – P. 1359–1367. – DOI 10.1089/jwh.2018.7076.
77. Calcium sensing receptor promotes cardiac fibroblast proliferation and extracellular matrix secretion / X. Zhang, T. Zhang, J. Wu [et al.] // Cell Physiol Biochem. – 2014. – Vol. 33, № 3. – P. 557–568. – DOI 10.1159/000358634.
78. Cancer-associated adipocytes as immunomodulators in cancer / Q. Wu, B. Li, J. Li [et al.] // Biomarker Res. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 1–21. – DOI 10.1186/ s40364-020-00257-6.
79. Cancer-induced immunosuppression: IL-18-elicited immunoablative NK cells / M. Terme, E. Ullrich, L. Aymeric [et al.] // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72, № 11. – P. 2757–2767.

80. Caspase-1 processes IFN-gamma-inducing factor and regulates LPS-induced IFN-gamma production / T. Ghayur, S. Banerjee, M. Hugunin [et al.] // Nature. – 1997. – Vol. 386. – P. 619–623.
81. Caspase-1-independent, Fas/ Fas ligand-mediated IL-18 secretion from macrophages causes acute liver injury in mice / H. Tsutsui, N. Kayagaki, K. Kuida [et al.] // Immunity. – 1999. – Vol. 11, № 3. – P. 359–367.
82. Characteristics of Peripheral Immune Function in Reproductive Females with Uterine Leiomyoma / Z. Q. Liu, M. Y. Lu, R. L. Sun [et al.] // Journal of Oncology. – 2019. – Vol. 2019. – ID 5935640. – DOI 10.1155/2019/5935640.
83. Chegini, N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder / N. Chegini // Thieme Medical Publishers. – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 180–203. – DOI 10.1055/s-0030-1251476.
84. Ciebiera, M. The role of magnetic resonance-guided focused ultrasound in fertility-sparing treatment of uterine fibroids-current perspectives / M. Ciebiera, T. Łoziński // Ecancermedicalscience. – 2020. – Vol. 14. – P. 1034. – DOI 10.3332/ecan- cer.2020.1034.
85. Cloning of a new cytokine that induces IFN-γ production by T cells / H. Okamura, H. Tsutsui, T. Komatsu [et al.] // Nature. – 1995. – Vol. 378. – P. 88–91.
86. Coffin, P. H. The Risk of Uterine Malignancy in a Population Being Evaluated for Uterine Fibroid Embolization / P. H. Coffin, S. Ascher, J. Spies // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2020. – Vol. 44, № 6. – P. 893–900. – DOI 10.1097/RCT.0000000000001104.
87. Collison, L. W. Interleukin-35: odd one out or part of the family? / L. W. Collison, D. A. Vignali // Immunol. Rev. – 2008. – Vol. 226, № 1. – P. 248–262.
88. Concentration of serum interleukin-27 increase in patients with lymph node metastatic gastroesophageal cancer / D. Diakowska, A. Lewandowski, K. Markocka-Maczka, K. Grabowski // Adv. Clin. Exp. Med. – 2013. – Vol. 22, № 5. – P. 683–691.

89. Continuous treatment with IL-15 exhausts human NK cells via a metabolic defect / M. Felices, A. J. Lenvik, R. McElmurry [et al.] // JCI Insight. – 2018. – Vol. 3, № 3. – e96219. – DOI 10.1172/jci.insight.96219.
90. Cooper, M. A. The biology of human natural killer-cell subsets / M. A. Cooper, T. A. Fehniger, M. A. Caligiuri // Trends in Immunology. – 2001. – Vol. 22, № 11. – P. 633–640.
91. Correlation Analysis Among the Level of IL-35, Microvessel Density, Lymphatic Vessel Density, and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer / T. Zhang, J. Nie, X. Liu [et al.] // Clin. Transl. Sci. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 389–394. – DOI 10.1111/cts.12891.
92. Cutting edge: Generation of IL-18 receptor-deficient mice : evidence for IL-1 receptorrelated protein as an essential IL-18 binding receptor / K. Hoshino, H. Tsutsui, T. Kawai [et al.] // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162. – P. 5041–5044.
93. Cutting edge: IL-2–induced expression of the amino acid transporters SLC1A5 and CD98 is a prerequisite for NKG2D-mediated activation of human NK cells / H. Jensen, M. Potempa, D. Gotthardt, L. L. Lanier // J. Immunol. – 2017. – Vol. 199, № 6. – P. 1967–1972. – DOI 10.4049/jimmunol.1700497.
94. Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia / R. Romee, M. Rosario, M. M. Berrien-Elliott [et al.] // Science translational medicine. – 2016. – Vol. 8, № 357. – P. 357ra123.
95. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon-γ / K. Put, A. Avau, E. Brisse [et al.] // Rheumatology. – 2015. – Vol. 54, № 8. – P. 1507–1517.
96. De La Cruz, M. S. D. Uterine fibroids : diagnosis and treatment / M. S. D. De La Cruz, E. M. Buchanan // Am. Fam. Physician. – 2017. – Vol. 95, № 2. – P. 100–107.

97. Development of Th1-type immune responses requires the type I cytokine receptor TCCR / Q. Chen, N. Ghilardi, H. Wang [et al.] // Nature. – 2000. – Vol. 407. – P. 916–920. – DOI 10.1038/35038103.

98. Devkare, V. Successful Laparoscopic Myomectomy in Giant Myoma / V. Devkare, M. Gothwal // Int J Appl Basic Med Res. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 108-110.

99. Differences in signaling pathways by IL-1beta and IL-18 / J. K. Lee, S. H. Kim, E. C. Lewis [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101, № 23. – P. 8815–8820.

100. Differences in the cellular composition of small versus large uterine fibroids / S. J. Holdsworth-Carson, D. Zhao, L. Cann [et al.] // Reproduction. – 2016. – Vol. 152, № 5. – P. 467–480.

101. Differential diagnosis of uterine leiomyoma and uterine sarcoma using magnetic resonance images: a literature review / A. Suzuki, M. Aoki, Miyagawa [et al.] // Healthcare. – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. 158.

102. Dinarello, C. A. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist / C. A. Dinarello // Int. Rev. Immunol. – 1998. – Vol. 16, № 5–6. – P. 457.

103. Dinarello, C. A. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family / C. A. Dinarello // J. Allergy. Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 103, № 1. – P. 11–24.

104. Donnez, J. Uterine fibroid management: from the present to the future / J. Donnez, M. M. Dolmans // Human Reproduction Update. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 665–686.

105. Donnez , J. Hormone therapy for intramural myoma-related infertility from ulipristal acetate to GnRH antagonist: a review / J. Donnez , M. M. Dolmans // Reprod. Biomed. Online. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 431–442. – DOI 10.1016/j.rbmo.2020.05.017.

106. Dysfunction of natural killer cells by FBP1-induced inhibition of glycolysis during lung cancer progression / J. Cong, X. Wang, X. Zheng [et al.] // Cell. Metab. – 2018. – Vol. 28. – P. 243–255.e5. – DOI 10.1016/j.cmet.2018.06.021.

107. Effects of noncavity-distorting fibroids on endometrial gene expression and function / L. Aghajanova, S. Houshdaran, J. C. Irwin, L. C. Giudice // Biol. Reprod. – 2017. – Vol. 97, № 4. – P. 564–576. – DOI 10.1093/biolre/iox107.

108. Elevated plasma interleukin-35 levels predict poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer / X. Gu, T. Tian, B. Zhang [et al.] // Tumour Biol. – 2015. – Vol. 36. – P. 2651–2656.

109. EMAS position statement : management of uterine fibroids / F. R. Pérez-López, L. Ornat, I. Ceausu [et al.] // Maturitas. – 2014. – Vol. 79, № 1. – P. 106–116.

110. Emerging role of IL-35 in inflammatory autoimmune diseases / L. Su, X. Liu, A. Huang, W. Xu //Autoimmunity Reviews. – 2018. – Vol. 17, № 7. – P. 665–673. – DOI 10.1016/j.autrev.2018.01.017.

111. Endocrine-Disrupting Chemicals and Vitamin D Deficiency in the Pathogenesis of Uterine Fibroids / H. Elkafas, O. Badary, E. Elmorsy [et al.] // J. Adv. Pharm. Res. – 2021. – Vol. 5, № 2. – P. 260–275. – DOI 10.21608/aprh.2021.66748.1124.

112. Endometrial immunocompetent cells in proliferative and secretory phase of normal menstrual cycle / D. R. Janošević, M. Trandafilović, D. Krtinić [et al.] // Folia Morphologica. – 2020. – Vol. 79, № 2. – C.296–302.

113. Eosinophils in the tumor microenvironment / F. Mattei, S. Andreone, G. Marone [et al.] // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2020. – № 1273. – P. 1–28. – DOI 10.1007/978-3-030-49270-0_1.

114. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids / D. Pavone, S. Clemenza, F. Sorbi [et al.] // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. & Gynaecol. – 2018. – Vol. 46. – P. 3–11. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.

115. Epidemiology of uterine fibroids : a systematic review / E. A. Stewart, C. L. Cookson, R. A. Gandolfo, R. Schulze-Rath // BJ OG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2017. – Vol. 124, № 10. – P. 1501–1512. – DOI 10.1111/1471-0528.14640.

116. Epidemiology of uterine myomas: a review / R. Sparic, L. Mirkovic, A. Malvasi, A. Tinelli // Int. J. Fertil. Steril. – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 424–435.

117. Esmailbeig, M. Interleukin-18: a regulator of cancer and autoimmune diseases / M. Esmailbeig, A. Ghaderi // Eur. Cytokine. Netw. – 2017. – Vol. 28. – P. 127–140. – DOI 10.1684/ecn.2018.0401.

118. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of leiomyomas / R. A. Kubik-Huch, M. Weston, S. Nougaret [et al.] // European radiology. – 2018. – Vol. 28. – P. 3125–3137.

119. Evidence that geographic variation in genetic ancestry associates with uterine fibroids / J. M. Keaton, E. A. Jasper, J. N. Hellwege [et al.] // Hum. Genet. – 2021. – Vol. 140, № 10. – P. 1433–1440. – DOI 10.1007/s00439-021-02322-y.

120. Expression of IL-27 by tumor cells in invasive cutaneous and metastatic melanomas [corrected] / J. Gonin, A. Carlotti, C. Dietrich [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 10. – e75694. – DOI 10.1371/journal.pone.0075694.

121. Expression of ligands to NKp46 in benign and malignant melanocytes / E. Cagnano, O. Hershkovitz, A. Zilka [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2007. – Vol. 128. – P. 972–979. – DOI 10.1038/sj/jid.5701111.

122. Expression of VEGF isoforms and their receptors in uterine myomas / D. Plewka, M. Morek, E. Bogunia [et al.] // Ginekologia polska. – 2016. – Vol. 87, № 3. – P. 166–177.

123. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics / M. S. Islam, A. Ciavattini, F. Petraglia [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 59–85. – DOI 10.1093/humupd/dmx032.

124. Fabbi, M. Context-dependent role of IL-18 in cancer biology and counter-regulation by IL-18BP / M. Fabbi, G. Carbotti, S. Ferrini, // J. Leukoc. Biol. – 2015. – Vol. 97, № 4. – P. 665–675.

125. Fabbi , M. Dual roles of IL-27 in cancer biology and immunotherapy / M. Fabbi , G. Carbotti , S. Ferrini // Mediators of inflammation. – 2017. – Vol. 2017. – ID 3958069. – DOI 10.1155/2017/3958069.

126. Fehniger, T. A. Harnessing NK cell memory for cancer immunotherapy / T. A. Fehniger, M .A. Cooper // Trends. Immunol. – 2016. – Vol. 37, № 12. – P. 877–888.

127. Feofilova, M. A. The effect of life-Style and occupational hazards on development of hysteromyoma / M. A. Feofilova, O. G. Pavlov, V. E. Geimerling // Probl. Sotsialnoi Gig. Zdravookhranenniia i Istorii Med. – 2018. – Vol. 26, № 6. – P. 406–410. – DOI 10.32687/0869-866X-2018-26-6-406-410.

128. Fibroids in infertility-consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence) / B. Kroon, N. Johnson, M. Chapman [et al.] // Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 51, № 4. – P. 289–295. – DOI 10.1111/j.1479-828X.2011.01300.x.

129. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age / M. G. Munro, H. O. Critchley, M. S. Broder, I. S. Fraser // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2011. – Vol. 113, № 1. – P. 3–13.

130. Gao, M. Frequent milk and soybean consumption are high risks for uterine leiomyoma: a prospective cohort study / M. Gao, H. Wang // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 41. – e12009. – DOI 10.1097/MD.0000000000012009.

131. Gardiner, C. M. NK cell metabolism / C. M. Gardiner // J. Leukoc. Biol. – 2019. – Vol. 105, № 6. – P. 1235–1242. – DOI 10.1002/JLB.MR0718-260R.

132. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability / N. Välimäki, H. Kuisma, A. Pasanen [et al.] // Elife. – 2018. – Vol. 7. – P. e37110. – DOI 10.7554/eLife.37110.

133. Genetické faktory v etiopatogenezi delozních myomů [Genetic factors in etiology of uterine fibroids] / K. Kubínová, M. Mára, P. Horák, D. Kuzel // Ceska. Gynekol. – 2012. – Vol. 77, № 1. – P. 58–60.

134. Gerome, J. M. Puerperal Complications of a Retroplacental Uterine Leiomyoma / J. M. Gerome, T. L. Church // J. Am. Osteopath. Assoc. – 2017. – Vol. 117, № 10. – P. 660–663. – DOI 10.7556/jaoa.2017.123.

135. Ghaffari F, Arabipoor A. The role of conception type in the definition of primary and secondary infertility. Int J Reprod Biomed. 2018 May; 16(5):355-356. PMID: 30027152; PMCID: PMC6046205.

136. Giuliani, E. Epidemiology and management of uterine fibroids / E. Giuliani, S. As-Sanie, E. E. Marsh // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2020. – Vol. 149, № 1. – P. 3–9. – DOI 10.1002/ijgo.13102.

137. Glycolytic requirement for NK cell cytotoxicity and cytomegalovirus control / A. Y. Mah, A. Rashidi, M. P. Keppel [et al.] // JCI Insight. – 2017. – Vol. 2, № 23. – P. 1–17. – DOI 10.1172/jci.insight.95128.

138. Goldring, M. B. Cytokines and cell growth control / M. B. Goldring, S. R. Goldring // Crit. Rev. Eukaryot. Gene. Expr. – 1991. – Vol. 1, № 4. – P. 301–326.

139. Guillerey, C. Roles of cytotoxic and helper innate lymphoid cells in cancer / C. Guillerey // Mamm Genome. – 2018. – Vol. 29, № 11–12. – P. 777–789.

140. Guillerey, C. NK Cells in the Tumor Microenvironment / C. Guillerey // Tumor Microenvironment. Advances in Experimental Medicine and Biology, ed. A. Birbrair. Vol. 1273. – Springer, Cham, 2020. – P. 69–90. – DOI 10.1007/978-3-030-49270-0_4.

141. Guo, Y. Immunoregulatory Functions of the IL-12 Family of Cytokines in Antiviral Systems / Y. Guo, W. Cao, Y. Zhu // Viruses. – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 772. – DOI 10.3390/v11090772.

142. Guzzo, C. Interleukin-27 induces a STAT1/3- and NF-kappaB-dependent proinflammatory cytokine profile in human monocytes / C. Guzzo, N. F. Che Mat,

K. Gee // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285, № 32. – P. 24404–24411. – DOI 10.1074/jbc.M110.112599.

143. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R. A. Weinberg // Cell. – 2011. – Vol. 144. – P. 646–674. – DOI 10.1016/j.cell.2011.02.013.

144. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence / D. D. Baird, D. B. Dunson, M. C. Hill [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2003. – Vol. 188, № 1. – P. 100–107.

145. Highly elevated serum levels of interleukin-18 in systemic juvenile idiopathic arthritis but not in other juvenile idiopathic arthritis subtypes or in Kawasaki disease: comment on the article by Kawashima et al. / N. Maeno, S. Takei, Y. Nomura [et al.] // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46, № 9. – P. 2539–2541.

146. Human innate lymphoid cells / E. Montaldo, P. Vacca, C. Vitale [et al.] // J. Immunology letters. – 1916. – Vol. 179. – P. 2–8.

147. Identification and molecular characterization of NKp30, a novel triggering receptor involved in natural cytotoxicity mediated by human natural killer cells / D. Pende, S. Parolini, A. Pessino [et al.] // J. Exp. Med. – 1999. – Vol. 190, № 10. – P. 1505–1516. – DOI 10.1084/jem.190.10.1505.

148. Identification and structural elucidation of a new cetrorelix methylene dimer impurity in cetrorelix acetate by using LC-MS/MS / M. Li, H. Li, H. Huang [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2021. – Vol. 197. – P. 113946. – DOI 10.1016/j.jpba.2021.113946.

149. Identification, activation, and selective in vivo ablation of mouse NK cells via NKp46 / T. Walzer, M. Blery, J. Chaix [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. – 2007. – Vol. 104, № 9. – P. 3384–3389. – DOI 10.1073/ pnas.0609692104.

150. Ikhena , D. E. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function / D. E. Ikhena , S. E. Bulun // Reprod. Sci. – 2018. – Vol. 25. – P. 635–643. – DOI 10.1177/1933719117725827.

151. IL-27 amplifies cytokine responses to Gram-negative bacterial products and Salmonella typhimurium infection / C. Petes, N. Odoardi, S. M. Plater [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 13704. – DOI 10.1038/s41598-018-32007-y.

152. IL-27 directly restrains lung tumorigenicity by suppressing cyclooxygenase-2-mediated activities / M. Y. Ho, S. J. Leu, G. H. Sun [et al.] // J. Immunol. – 2009. – Vol. 183, № 10. – P. 6217–6226. – DOI 10.4049/jimmunol.0901272.

153. IL-27 enhances IL-15/IL-18-mediated activation of human natural killer cells / Y. H. Choi, E. J. Lim, S. W. Kim [et al.] // Journal for Immunotherapy of cancer. – 2019. – Vol. 7. – P. 168-179. – DOI 10.1186/s40425-019-0652-7.

154. IL-27 enhances innate immunity of human pulmonary fibroblasts and epithelial cells through upregulation of TLR4 expression / Y. Su, H. Yao, H. Wang [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2016. – Vol. 310, № 2. – P. L133–141. – DOI 10.1152/ajplung.00307.2015.

155. IL-27 enhances LPS induced proinflammatory cytokine production via upregulation of TLR4 expression and signaling in human monocytes / C. Guzzo, A. Ayer, S. Basta [et al.] // J. Immunol. – 2012. – Vol. 188, № 2. – P. 864–873. – DOI 10.4049/jimmunol.1101912.

156. IL-27 enhances LPS-induced IL-1beta in human monocytes and murine macrophages / C. Petes, C. Wynick, C. Guzzo [et al.] // J. Leukoc Biol. – 2017. – Vol. 102, № 1. – P. 83–94. – DOI 10.1189/jlb.3A0316-098R.

157. IL-27 enhances the expression of TRAIL and TLR3 in human melanomas and inhibits their tumor growth in cooperation with a TLR3 agonist poly (I:C) partly in a TRAIL-dependent manner / Y. Chiba, I. Mizoguchi, K. Mitobe [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – e76159. – DOI 10.1371/journal.pone.0076159.

158. IL-27 inhibits epithelial-mesenchymal transition and angiogenic factor production in a STAT1-dominant pathway in human non-small cell lung cancer /

P. Kachroo, M. H. Lee, L. Zhang [et al.] // J. Exp. Clin. Cancer. Res. – 2013. – Vol. 32, № 1. – P. 97. – DOI 10.1186/1756-9966-32-97.

159. IL-27 inhibits non-small cell lung cancer cell metastasis by miR-935 in vitro / T. Wang, Y. Chen, H. Nie [et al.] // Onco. Targets Ther. – 2019. – Vol. 12. – P. 1447–1454. – DOI 10.2147/OTT.S173207.

160. IL-27 limits IL-2 production during Th1 differentiation / A. V. Villarino, J. S. Stumhofer, C. J. Saris [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176, № 1. – P. 237–247. – DOI 10.4049/jimmunol.176.1.237.

161. IL-27 mediates complete regression of orthotopic primary and metastatic murine neuroblastoma tumors : role for CD8+ T cells / R. Salcedo, J. K. Stauffer, E. Lincoln [et al.] // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173, № 12. – P. 7170–7182. – DOI 10.4049/jimmunol.173.12.7170.

162. IL-27 promotes proliferation of human leukemic cell lines through the MAPK/ERK signaling pathway and suppresses sensitivity to chemotherapeutic drugs / H. Jia, P. Dilger, C. Bird, M. Wadhwa // J. Interferon Cytokine Res. – 2016. – Vol. 36, № 5. – P. 302–316. – DOI 10.1089/jir.2015.0091

163. IL-27 suppresses SKOV3 cells proliferation by enhancing STAT3 and inhibiting the Akt signal pathway / Z. Zhang, B. Zhou, K. Zhang [et al.] // Mol. Immunol. – 2016. – Vol. 78. – P. 155–163. – DOI 10.1016/j.molimm.2016.09.014.

164. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells / S. Pflanz, J. C. Timans, J. Cheung [et al.] // Immunity. – 2002. – Vol. 16, № 6. – P. 779–790. – DOI 10.1016/S1074-7613(02)00324-2.

165. IL-27, a pleiotropic cytokine for fine-tuning the immune response in cancer / Z. Beizavi, M. Zohouri, M. Asadipour, A. Ghaderi // Int. Rev. Immunol. – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. 319–329. – DOI 10.1080/08830185.2020.1840565.

166. IL-27, but not IL-35, inhibits neuroinflammation through modulating GM-CSF expression / G. Casella, A. Finardi, H. Descamps [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 16547. – DOI 10.1038/s41598-017-16702-w.

167. IL-27, IL-30, and IL-35: a cytokine triumvirate in cancer / O. Kourko, K. Seaver, N. Odoardi [et al.] // Front. Oncol. – 2019. – Vol. 9. P. 969. – DOI 10.3389/fonc.2019.00969.

168. Il-35 (Interleukin-35) suppresses endothelial cell activation by Inhibiting mitochondrial reactive oxygen species-vediated site-specific acetylation of H3K14 (Histone 3 Lysine 14) / X. Li, Y. Shao, X. Sha [et al.] // Arteriosclerosis thrombosis Vasc Biol. – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. 599–609. – DOI 10.1161/atvbaha.117.310626.

169. IL-35 is a novel responsive anti-inflammatory cytokine– a new system of categorizing anti-inflammatory cytokines / X. Li, J. Mai, A. Virtue [et al.] // PLOS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 3. – e33628. – DOI 10.1371/journal.pone.0033628.

170. IL35 predicts prognosis in gastric cancer and is associated with angiogenesis by altering TIMP1, PAI1, and IGFBP1 / X. Li, N. Niu, J. Sun [et al.] // FEBS Open Bio. – 2020. – Vol. 10. – P. 2687–2701. – DOI 10.1002/2211-5463.13005.

171. IL-35 promotes EMT through STAT3 activation and induces MET by promoting M2 macrophage polarization in HCC / Y. He , J. H. Pei, X. Q. Li, G. Chi // Biochem Biophys Res Commun. – 2021. – Vol. 559. – P. 35–41. – DOI 10.1016/j.bbrc.2021.04.050.

172. IL-35 regulates the function of immune cells in tumor microenvironment / K. Liu, A. Huang, J. Nie [et al.] // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 683332. – DOI 10.3389/fimmu.2021.68333.

173. IL-35 subunit EBI3 alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via suppressing DNA enrichment of STAT3 / D. Chen , G. Zheng, Q. Yang [et al.] // Respir Res. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 1–9. – DOI 10.1186/s12931-021-01858-x.

174. IL-35, a double-edged sword in cancer / Z. Yazdani, A. Rafiei, M. Golpour [et al.] // J. Cell. Biochem. – 2020. – Vol. 121, № 3. – P. 2064–2076. – DOI 10.1002/jcb.29441.

175. Il-35, a Hallmark of Immune-Regulation in Cancer Progression, Chronic Infections and Inflammatory Diseases / M. Teymouri, M. Pirro, F. Fallarino [et al.] // Int. J. Cancer. – 2018. – Vol. 143, № 9. – P. 2105–2115. – DOI 10.1002/ ijc.31382.

176. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T-cell population / L. W. Collison, V. Chaturvedi, A. L. Henderson [et al.] // Nature Immunology. – 2010. – Vol. 11. – P. 1093–1101. – DOI 10.1038/ni.1952.

177. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases / P. Shen, T. Roch, V. Lampropoulou [et al.] // Nature. – 2014. – Vol. 507, № 7492. – P. 366–370. – DOI 10.1038/nature12979.

178. Immune cells within the tumor microenvironment: biological functions and roles in cancer immunotherapy / X. Lei, Y. Lei, J. Li [et al.] // Cancer. Lett. – 2020. – Vol. 470. – P. 126–133. – DOI 10.1016/j.canlet.2019.11.009.

179. Immunometabolic Interplay in the Tumor Microenvironment / I. Kaymak, K. Williams, J. Cantor, R. Jones // Cancer. Cell. – 2021. – Vol. 39, № 1. – P. 28–37. – DOI 10.1016/ j.ccell.2020.09.004.

180. Impact of contraception on uterine fibroids / K. Kwas, A. Nowakowska, A. Fornalczyk [et al.] // Medicina. – 2021. – Vol. 57, № 7. – P. 717. – DOI 10.3390/medicina57070717.

181. Implications of a ‘Third Signal’ in NK Cells. 1 / M. Khalil, D. Wang, E. Hashemi [et al.] // Cells. – 2021. – Vol. 10. – P. 1955–1987. – DOI 10.3390/cells10081955.

182. Increased interleukin-18 expression in bone marrow of a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and unrecognized macrophage-activation syndrome / N. Maeno, S. Takei, H. Imanaka [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50, № 6. – P. 1935–1938.

183. Increased tumor glycolysis characterizes immune resistance to adoptive T cell therapy / T. Cascone, J. A. McKenzie, R. M. Mbofung [et al.] // Cell. Metab. – 2018. – Vol. 27. – P. 977–987. – DOI 10.1016/j.cmet.2018.02.024.

184. Induction of regulatory Tr1 cells and inhibition of T(H)17 cells by IL-27 / C. Pot, L. Apetoh, A. Awasthi, V. K. Kuchroo, // Semin. Immunol. – 2011. – Vol. 23, № 6. – P. 438–445.

185. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis / F. Modugno, R. B. Ness, C. Chen, N. S. Weiss // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2005. – Vol. 14, № 12. – P. 2840–2847.

186. Influence of vitamin D and transforming growth factor β3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids / M. Ciebiera, M. Włodarczyk, A. Słabuszewska-J´ozwiak [et al.] // Fertility and Sterility. – 2016. – Vol. 106, № 7. – P. 1787–1792.

187. Interaction of decidual CD56+ nk with trophoblast cells during normal pregnancy and recurrent spontaneous abortion at early term of gestation / N. Sotnikova, D. Voronin, Y. Antsiferova, E. Bukina // Scandinavian Journal of Immunology. – 2014. – Vol. 80, № 3. – P. 198–208.

188. Interleukin (IL)-6 Inhibits IL-27- and IL-30-Mediated Inflammatory Responses in Human Monocytes / C. Petes, M. K. Mariani, Y. Yang [et al.] // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 256. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00256.

189. Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention / S. Wawrocki, M. Druszczynska, M. Kowalewicz-Kulbat, W. Rudnicka // Acta. Biochim. Pol. – 2016. – Vol. 63, № 1. – P. 59–63. – DOI 10.18388/abp.2015_1153.

190. Interleukin 35 Suppresses the Antitumor Activity of T Cells in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer / H. M. Wang, X. H. Zhang, M. M. Feng [et al.] // Cell. Physiol. Biochem. – 2018. – Vol. 47, № 6. – P. 2407–2419. – DOI 10.1159/000491615.

191. Interleukin-18 and IL-18 binding protein / C. A. Dinarello, D. Novick, S. Kim, G. Kaplanski // Front. Immunol. – 2013. – Vol. 4. – P. 289.

192. Interleukin-18 (IFNgamma-inducing factor) induces IL-8 and IL-1beta via TNFalpha production from non-CD14 + human blood mononuclear cells / A. J.

Puren, G. Fantuzzi, Y. Gu [et al.] // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101, № 3. – P. 711–721.

193. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men : The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) / S. Blankenberg, G. Luc, P. Ducimetière [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108, № 20. – P. 2453–2459.

194. Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response / D. Novick, S. H. Kim, G. Fantuzzi [et al.] // Immunity. – 1999. – Vol. 10, № 1. – P. 127–136.

195. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis / M. Shimizu, Y. Nakagishi, N. Inoue [et al.] // Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 160, № 2. – P. 277–281.

196. Interleukin-18 induces rheumatoid arthritis synovial fibroblast CXC chemokine production through NFkappaB activation / J. C. Morel, C. C. Park, P. Kumar, A. E. Koch // Lab. Invest. – 2001. – Vol. 81, № 10. – P. 1371–1383.

197. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina / S. Blankenberg, L. Tiret, C. Bickel [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 24–30.

198. Interleukin-18 levels are not associated with subclinical carotid atherosclerosis in a community population: the Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS) / C. M. Chapman, B. M. McQuillan, J. P. Beilby [et al.] // /Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 189, № 2. – P. 414–419.

199. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD / H. Imaoka, T. Hoshino, S. Takei [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 287–297.

200. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses / K. Nakanishi, T. Yoshimoto, H. Tsutsui, H. Okamura // Annu. Rev. Immunol. – 2001. – Vol. 19, № 1. – P. 423–474.

201. Interleukin-18 up-regulates amino acid transporters and facilitates amino acid–induced mTORC1 activation in natural killer cells / S. M. Almutairi, A. K.

Ali, W. He [et al.] // J. Biol. Chem. – 2019. – Vol. 294, № 12. – P. 4644–4655. – DOI 10.1074/jbc.RA118.005892.

202. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study / A. Zirlik, S. M. Abdullah, N. Gerdes [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2007. – Vol. 27, № 9. – P. 2043–2049.

203. Interleukin-18/interferon gamma-inducing factor, a novel cytokine, up-regulates ICAM-1 (CD54) expression in KG-1 cells / H. Kohka, T. Yoshino, H. Iwagaki [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 1998. – Vol. 64, № 4. – P. 519–527.

204. Interleukin-27 acts as multifunctional antitumor agent in multiple myeloma / C. Cocco, N. Giuliani, E. Di Carlo [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2010. – Vol. 16. – P. 4188–4197. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-10-0173.

205. Interleukin-27 augments the inhibitory effects of sorafenib on bladder cancer cells / J. Y. Cao, H. S. Yin, H. S. Li [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2017. – Vol. 50. – e6207. – DOI 10.1590/1414-431x20176207.

206. Interleukin-27 re-educates intratumoral myeloid cells and downregulates stemness genes in non-small cell lung cancer / I. Airoldi, M. G. Tupone, S. Esposito [et al.] // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. 3694–3708. – DOI 10.18632/oncotarget.2797.

207. Interleukin-27 upregulates major histocompatibility complex class II expression in primary human endothelial cells through induction of major histocompatibility complex class II transactivator / X. M. Feng, X. L. Chen, N. Liu [et al.] // Hum. Immunol. – 2007. – Vol. 68, № 12. – P. 965–972. – DOI 10.1016/j.humimm.2007.10.004.

208. Interleukin-35 (IL-35) inhibits proliferation and promotes apoptosis of fbroblast-like synoviocytes isolated from mice with collagen-induced arthritis / Y. Li, S. Wu, Y. Li [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2016. – Vol. 43. – P. 947–956.

209. Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease / R. X. Wang, C. R. Yu, I. M. Dambuza [et al.] // Nature Medicine. – 2014. – Vol. 20, № 6. – P. 633–641. – DOI 10.1038/nm.3554.

210. Interleukin-35 Promotes Progression of Prostate Cancer and Inhibits Anti-Tumour Immunity / J. Zhu, Y. Wang, D. Li [et al.] // Cancer Cell. Int. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 487. – DOI: 10.1186/s12935-020-01583-3.

211. Interleukin-35 overexpression prevents bleomycin-induced mouse pulmonary fibrosis / Z. Xu, X. Yuan, Q. Gao [et al.] // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2021. – Vol. 394. – P. 391–399.

212. Is AAV-delivered IL-27 a potential immunotherapeutic for cancer? / J. Q. Liu, J. Zhu, A. Hu [et al.] // Am. J. Cancer. Res. – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. 3565–3574.

213. JAK/STAT signaling is Involved in IL-35-induced Inhibition of hepatitis B virus antigen-specific cytotoxic T cell exhaustion in chronic hepatitis B / Y. J. Dong, X. F. Li, Y. Y. Yu [et al.] // Life Sci. – 2020. – Vol. 252. – P. 117663. – DOI 10.1016/ j.lfs.2020.117663.

214. Jenabi , E. The association between uterine leiomyoma and placenta abruption : a meta-analysis , Review / E. Jenabi , S. Ebrahimzadeh Zagami // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2017. – Vol. 30, № 22. – P. 2742–2746. – DOI 10.1080/14767058.2016.1261401.

215. Jung, J. Y. The presence of interleukin-27 during monocyte-derived dendritic cell differentiation promotes improved antigen processing and stimulation of T cells / J. Y. Jung, L. L. Roberts, C. M. Robinson // Immunology. – 2015. – Vol. 144, № 4. – P. 649–660. – DOI 10.1111/imm.12417.

216. Kaplanski, G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis / G. Kaplanski // Immunological Reviews. – 2018. – Vol. 281, № 1. – P. 138–153.

217. Khan, A. Uterine fibroids: current perspectives / A. Khan, M. Shehmar, J. Gupta // International Journal of Women's Health. – 2014. – Vol. 6. – P. 95–114.

218. Killers 2.0: NK cell therapies at the forefront of cancer control / J. J. Hodgins, S. T. Khan, M. M. Park [et al.] // J. Clin. Invest. – 2019. – Vol. 129, № 9. – P. 3499–3510.

219. Kossaï , M. Role of Hormones in Common Benign Uterine Lesions: Endometrial Polyps, Leiomyomas, and Adenomyosis / M. Kossaï , F. Penault-Llorca // Adv. Exp. Med. Biol. – 2020. – Vol. 1242. – P. 37–58. – DOI 10.1007/978-3-030-38474-6_3.

220. Lactate-mediated acidification of tumor microenvironment induces apoptosis of liver-resident NK cells in colorectal liver metastasis / C. Harmon, M. W. Robinson, F. Hand [et al.] // Cancer Immunol. Res. – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 335–346. – DOI 10.1158/2326-6066.CIR-18-0481.

221. Lee C.L. Laparoscopic myomectomy / C.L. Lee, C.J. Wang // Taiwan journal of obstetrics & gynecology. – 2009. – Vol. 48, № 4. – P. 335-341. DOI: 10.1016/S1028-4559(09)60321-1.

222. Leiomyoma of the uterine round ligament: a case report / A. Tympa, C. Grigoriadis, E. Terzakis [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 1285. – DOI 10.3892/etm.2021.10720.

223. Level of interleukin-35 in patients with idiopathic membranous nephropathy and its predictive value for remission time / N. Zhang, H. Dai, X. Dong [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 926. – P. 368–381.

224. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease / M. Kawashima, M. Yamamura, M. Taniai [et al.] // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44, № 3. – P. 550–560.

225. Levels of interleukin-35 and its relationship with regulatory T-cells in chronic hepatitis B patients / Y. Y. Shi, M. J. Dai, G. P Wu [et al.] // Viral. Immunol. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 93–100.

226. Li, X. IL-35: a novel immunomodulator in hepatitis b virusrelated liver diseases / X. Li, X. Liu, W. Wang // Front. Cell. Dev. Biol. – 2021. – Vol. 9. – P. 614847.

227. Lonnerfors, C. Robot-assisted myomectomy / C. Lonnerfors // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – Vol. 46. – P. 113–119. – DOI 10.1016/j.bpob- gyn.2017.09.005.

228. Machado-Lopez, A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids / A. Machado-Lopez, C. Simón, A. Mas // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 8483. – DOI 10.3390/ijms22168483.

229. Macrophages and Immune Responses in Uterine Fibroids / A. Zannotti, S. Greco, P. Pellegrino [et al.] // Cells. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 982. – DOI 10.3390/cells10050982.

230. Macrophage-secreted interleukin-35 regulates cancer cell plasticity to facilitate metastatic colonization / C. C. Lee, J. C. Lin, W. L. Hwang [et al.] // Nat. Commun. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 3763. – DOI 10.1038/ s41467-018-06268-0.

231. Mah, A. Y. Metabolic regulation of natural killer cell IFN-γ production / A. Y. Mah, M. A. Cooper // Crit. Rev. Immunol. – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 131–147. – DOI 10.1615/CritRevImmunol.2016017387.

232. Mandelboim, O. NKp46 / O. Mandelboim, A. Porgador // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2001. – Vol. 33, № 12. – P. 1147–1150. – DOI 10.1016/s1357-2725(01)00078-4.

233. Manou, D. Tumorigenic functions of serglycin: regulatory roles in epithelial to mesenchymal transition and oncogenic signaling / D. Manou, N. Karamanos, A. Theocharis // Semin. Cancer. Biol. – 2020. – Vol. 62. – P. 108–115. – DOI 10.1016/ j.semcancer.2019.07.004.

234. Mapping of NKp46(+) cells in healthy human lymphoid and non-lymphoid tissues / E. Tomasello, N. Yessaad, E. Gregoire [et al.] // Front. Immunol. – 2012. – Vol. 3. – P. 344. – DOI 10.3389/fimmu.2012.00344.

235. McWilliams, M. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology / M. McWilliams, V. M. Chennathukuzhi // Semin. Reprod. Med. – 2017. – Vol. 35, № 2. – P. 181–189. – DOI 10.1055/s-0037-1599090.

236. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression / C. Chang, J. Qiu, D. O'Sullivan [et al.] // Cell. – 2015. – Vol. 162. – P. 1229–1241. – DOI 10.1016/j.cell.2015.08.016.

237. Microenvironment and tumor cell plasticity : an easy way out / M. Taddei, E. Giannoni, G. Comito, P. Chiarugi // Cancer. Lett. – 2013. – Vol. 341, № 1. – P. 80–96. – DOI 10.1016/j.canlet.2013.01.042.

238. Mierke, C. T. The matrix environmental and cell mechanical properties regulate cell migration and contribute to the invasive phenotype of cancer cells / C. T. Mierke // J. Rep. Prog. Phys. – 2019. – Vol. 82, № 6. – P. 064602. – DOI 10.1088/1361-6633/ ab1628.

239. Mifepristone inhibits IGF-1 signaling pathway in the treatment of uterine leiomyomas / Q. Shen, S. Zou, B. Sheng [et al.] // Drug Des. Devel. and Ther. – 2019. – Vol. 13. – P. 3161–3170. – DOI 10.2147/DDDT.S212157.

240. Minimally Invasive Myomectomy : An Overview on the Surgical Approaches and a Comparison with Mini-Laparotomy / A. Marín-Buck, E. Karaman, J. J. Amer-Cuenca [et al.] // J. Invest. Surg. – 2021. – Vol. 34, № 4. – P. 443–450. – DOI 10.1080/08941939.2019.1642422.

241. Mirlekar, B. Review IL-12 Family Cytokines in Cancer and Immunotherapy / B. Mirlekar, Y. Pylayeva-Gupta // Cancers. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 167–189.

242. Molecular and clinical attributes of uterine leiomyomas / D. Dvorská, D. Braný, Z. Danková [et al.] // Tumour Biol. – 2017. – Vol. 39, № 6. – P. 1010428317710226. – DOI 10.1177/1010428317710226.

243. Molecular cloning of NKp46 : a novel member of the immunoglobulin superfamily involved in triggering of natural cytotoxicity / A. Pessino, S. Sivori, C. Bottino [et al.] // J. Exp. Med. – 1998. – Vol. 188, № 5. – P. 953–960. – DOI 10.1084/jem.188.5.953.

244. Murakami, M. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines / M. Murakami, D. Kamimura, T. Hirano // Immunity. – 2019. – Vol. 50, № 4. – P. 812–831. – DOI 10.1016/j.immuni.2019.03.027.

245. Myomectomy during pregnancy: a systematic review / K. Spyropoulou , I. Kosmas , I. Tsakiridis [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2020. – Vol. 254. – P. 15–24. – DOI 10.1016/j.ejogrb.2020.08.018.

246. Nakanishi, K. Unique Action of Interleukin-18 on T Cells and Other Immune Cells / K. Nakanishi // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 763.

247. Natural History of Uterine Fibroids: A Radiological Perspective / S. Ghosh, J. Naftalin, R. Imrie, W. L. Hoo // Curr. Obstet. Gynecol. Rep. – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. 117–121. – DOI 10.1007/s13669-018-0243-5.

248. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome / A. A. Grom, J. Villanueva, S. Lee [et al.] // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 142, № 3. – P. 292–296.

249. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome / J. Villanueva, S. Lee, E. H. Giannini [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2005. – Vol. 7, № 1. – P. R30–R37.

250. Natural killer cell-produced IFN-γ and TNF-α induce target cell cytolysis through up-regulation of ICAM-1 / R. Wang, J. J. Jaw, N. C. Stutzman [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2012. – Vol. 91, № 2. – P. 299–309.

251. Natural Killer Cells Control Tumor Growth by Sensing a Growth Factor / A. D. Barrow, M. A. Edeling, V. Trifonov [et al.] // Cell. – 2018. – Vol. 172, № 3. – P. 534–548.

252. Natural killercells : walking three paths down memory lane / G. Min-Oo, Y. Kamimura, D. W. Hendricks [et al.] // Trends Immunol. – 2013. – Vol. 34. – P. 251–258.

253. NK cell abnormality and its treatment in women with reproductive failures such as recurrent pregnancy loss, implantation failures, preeclampsia, and pelvic endometriosis / A. Fukui, M. Kamoi, A. Funamizu [et al.] // Reprod Med Biol. – 2015. – Vol. 14. – P. 151–157. – DOI 10.1007/s12522-015-0207-7.

254. NK Cell Metabolism and Tumor Microenvironment / I. Terrén, A. Orrantia, J. Vitallé [et al.] // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2278. – DOI 10.3389/fimmu.2019.02278.

255. NKp44, a triggering receptor involved in tumor cell lysis by activating human natural killer cells, is a novel member of the immunoglobulin superfamily / C. Cantoni, C. Bottino, M. Vitale [et al.] // J. Exp. Med. – 1999. – Vol. 189. – P. 787–796. – DOI 10.1084/jem.189. 5.787.

256. NKp44-Derived Peptide Binds Proliferating Cell Nuclear Antigen and Mediates Tumor Cell Death / A. Shemesh , K. Kundu , R. Peleg [et al.] // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1114. – DOI 10.3389/fimmu.2018.01114.

257. NKp44-NKp44 ligand interactions in the regulation of natural killer cells and other innate lymphoid cells in humans / M. Parodi, H. Favoreel, G. Candiano [et al.] // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 719. – DOI 10.3389/fimmu.2019.00719.

258. NKp46 is the major triggering receptor involved in the natural cytotoxicity of fresh or cultured human NK cells. Correlation between surface density of NKp46 and natural cytotoxicity against autologous, allogeneic or xenogeneic target cells / S. Sivori, D. Pende, C. Bottino [et al.] // Eur. J. Immunol. – 1999. – Vol. 29, № 5. – P. 1656–1666. – DOI 10.1002/ (SICI)1521-4141(199905)29:053.0.CO;2-1.

259. NKp46 receptor-mediated interferon-γ production by natural killer cells increases fibronectin 1 to alter tumor architecture and control metastasis / A. Glasner, A. Levi, J. Enk [et al.] // Immunity. 2018. – Vol. 48, № 1. – P. 107–119. DOI 10.1016/j.immuni.2018.01.010.

260. Noy, R. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy / R. Noy, J. W. Pollard // Immunity. – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 49–61. – DOI 10.1016/j.immuni.2014.06.010.

261. O'Brien, K. L. Immunometabolism and natural killer cell responses / K. L. O'Brien, D. K. Finlay // Nat. Rev. Immunol. – 2019. – Vol. 19. – P. 282–290. – DOI 10.1038/s41577-019-0139-2.

262. Olson, B. M. Interleukin 35: a key mediator of suppression and the propagation of infectious tolerance / B. M. Olson, J. A. Sullivan, W. J. Burlingham

// Frontiers in Immunology. – 2013. – Vol. 4. – P. 315. – DOI 10.3389/fimmu.2013.00315.

263. Optimization of methods of diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in women of reproductive age / O. Doroha, I. Iarotska, A. Vitiuk, H. Strelko // Georgian Med News. – 2019. – № 297. – P. 35–40.

264. O'Sullivan, M. Tailor management to the patient with fibroids / M. O'Sullivan, C. Overton // Practitioner. – 2017. – Vol. 261, № 1802. – P. 19–22.

265. p46, a novel natural killer cell-specific surface molecule that mediates cell activation / S. Sivori, M. Vitale, L. Morelli [et al.] // J. Exp. Med. – 1997. – Vol. 186, № 7. – P. 1129–1136. – DOI 10.1084/jem.186.7.1129.

266. Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases / H. Tsutsui, K. Matsui, H. Okamura, K. Nakanishi // Immunol. Rev. – 2000. – Vol. 174. – P. 192–209.

267. Petraglia, F. The changing prevalence of infertility / F. Petraglia, G. I. Serour, C. Chapron // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2013. – Vol. 123, № 2. – P. S4–S8.

268. Plasma interleukin (IL)-18 concentrations is elevated in patients with previous myocardial infarction and related to severity of coronary atherosclerosis independently of C-reactive protein and IL-6 / J. Hulthe, W. McPheat, A. Samnegård [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 188. – P. 450–454.

269. Poly(I:C)-mediated death of human prostate cancer cell lines is induced by interleukin-27 treatment / O. Kourko, R. Smyth, D. Cino [et al.] // J. Interferon. Cytokine Res. – 2019. – Vol. 39, № 8. – P. 483–494. – DOI 10.1089/jir.2018.0166.

270. Positive and negative regulation of the IL-27 receptor during lymphoid cell activation / A. V. Villarino, J. Larkin, C. J. Saris [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, № 12. – P. 7684–7691. – DOI 10.4049/jimmunol.174.12.7684.

271. Potent antitumor activity of interleukin-27 / M. Hisada, S. Kamiya, K. Fujita [et al.] // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, № 3. – P. 1152–1156. – DOI 10.1158/0008-5472.CAN-03-2084.

272. Preactivation with IL-12, IL-15, and IL-18 induces CD25 and a functional high-affinity IL-2 receptor on human cytokine-induced memory-like natural killer cells / J. W. Leong, J. M. Chase, R. Romee [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 463–473.

273. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women / A. Zimmermann, D. Bernuit, C. Gerlinger [et al.] // BMC Womens Health. – 2012. – Vol. 12. – P. 6.

274. Prior uterine myoma and risk of ovarian cancer : a population-based case-control study / J. J. Tseng, C. C. Huang, H. Y. Chiang [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2019. – Vol. 30, № 5. – e72. – DOI 10.3802/jgo.2019.30.e72.

275. Profiles of immune cell infiltration and immune-related genes in the tumor microenvironment of colorectal cancer / P. Ge, W. Wang, L. Li [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 118. – P. 109228. – DOI 10.1016/j.biopha.2019.109228.

276. PTPN22 and uterine leiomyomas / F. Gloria-Bottini, A. Pietropolli, M. Ammendola [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2015. – Vol. 185. – P. 96–98.

277. Purification and characterization of the human interleukin-18 receptor / K. Torigoe, S. Ushio, T. Okura [et al.] // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272, № 41. – P. 25737–25742.

278. Purification of a factor which provides a costimulatory signal for gamma interferon production / K. Nakamura, H. Okamura, K. Nagata [et al.] // Infect Immun. – 1993. – Vol. 61, № 1. – P. 64–70.

279. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: open myomectomy versus laparoscopic myomectomy / Y. Kotani, T. Tobiume, R. Fujishima [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 298–302. – DOI 10.1111/jog.13519.

280. Regulation of IL-27p28 gene by lipopolysaccharide in dendritic DC2.4 cells / M. Kamakura, K. Morisawa, H. Komi [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2006. – Vol. 349, № 4. – P. 1372–1377. – DOI 10.1016/j.bbrc.2006.09.004.

281. Regulation of mTOR, metabolic fitness, and effector functions by cytokines in natural killer cells / S. Viel, L. Besson, M. Marotel [et al.] // Cancers. – 2017. – Vol. 9, № 10. – P. 132. – DOI 10.3390/cancers9100132.

282. Regulation of the class II and class I MHC pathways in human THP-1 monocytic cells by interleukin-27 / X. M. Feng, N. Liu, S. G. Yang [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2008. – Vol. 367, № 3. – P. 553–559. – DOI 10.1016/j.bbrc.2007.12.154.

283. Regulation of the Functions of Natural Cytotoxicity Receptors by Interactions with Diverse Ligands and Alterations in Splice Variant Expression / T. Pazina, A. Shemesh, M. Brusilovsky [et al.] // Front. Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 369. – DOI 10.3389/fimmu.2017.00369. eCollection 2017.

284. Relationship between a uterine fibroid diagnosis and the risk of adverse obstetrical outcomes: a cohort study / K. Karlsen, U. S. Kesmodel, O. Mogensen [et al.] // BMJ. Open. – 2020. – Vol. 10, № 2. – e032104. – DOI 10.1136/bmjopen-2019-032104.

285. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice / E. M. Behrens, S. W. Canna, K. Slade [et al.] // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121. – P. 2264–2277.

286. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy / M. H. Shamji, J. A. Layhadi, D. Achkova [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 143. – P. 1131–1142. – DOI 10.1016/j.jaci.2018.06.041.

287. Seidel, E. Virus-mediated inhibition of natural cytotoxicity receptor recognition / E. Seidel, A. Glasner, O. Mandelboim // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2012. – Vol. 69, № 23. – P. 3911–3920.

288. Serum Concentration of interleukin-35 and its Association With Tumor Stages and FOXP3 Gene Polymorphism in Patients With Prostate Cancer / N.

Chatrabnous, A. Ghaderi, A. Ariafar [et al.] // Cytokine. – 2019. – Vol. 113. – P. 221–227. – DOI 10.1016/j.cyto.2018.07.006.

289. Setrerrahmane, S. Tumor-related interleukins: old validated targets for new anti-cancer drug development / S. Setrerrahmane, H. Xu // Mol. Cancer. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 1–17.

290. Severe imbalance of IL-18/IL18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome / K. Mazodier, V. Marin, D. Novick [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 10. – P. 3483–3489.

291. Shimasaki, N. NK cells for cancer immunotherapy / N. Shimasaki, A. Jain, D. Campana // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 200–218. – DOI 10.1038/s41573-019-0052-1.

292. Shimizu, M. Compensated inflammation in systemic juvenile idiopathic arthritis: role of alternatively activated macrophages / M. Shimizu, A. Yachie // Cytokine. – 2012. – Vol. 60, № 1. – P. 226–232.

293. Silencing Med12 Gene Reduces Proliferation of Human Leiomyoma Cells Mediated via Wnt/β-Catenin Signaling Pathway / A. Al-Hendy, A. Laknaur, M. P. Diamond [et al.] // Endocrinology. – 2017. – Vol. 158, № 3. – P. 592–603. – DOI 10.1210/en.2016-1097.

294. Singhal M. Beyond Angiogenesis: Exploiting Angiocrine Factors to Restrict Tumor Progression and Metastasis / M. Singhal, H.G. Augustin/// Cancer. Res. – 2020. – Vol. 80, № 4. – P. 659–662. – DOI 10.1158/0008-5472. CAN-19-3351.

295. Stojanovic, A. Shaping of NK cell responses by thetumor microenvironment / A. Stojanovic, M. P. Correia, A. Cerwenka // Cancer Microenviron. – 2013. – Vol. 6. – P. 135–146.

296. Structural requirements of six naturally occurring isoforms of the IL-18 binding protein to inhibit IL-18 / S. H. Kim, M. Eisenstein, L. Reznikov [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97, № 3. – P. 1190–1195.

297. Surgical outcomes after uterine artery occlusion at the time of myomectomy: systematic review and meta-analysis / A. P. Sanders, W. V. Chan, J. Tang, A. Murji // Fertility and Sterility. – 2019. – Vol. 111, № 4. – P. 816–827.

298. Symptomatic uterine fibroids in pregnancy - wait or operate? Own experience / A. Fuchs, A. Dulska, J. Sikora [et al.] // Ginekol Pol. – 2019. – Vol. 90, № 6. – P. 320–324. – DOI 10.5603/GP.2019.0058.

299. Tal, R. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy / R. Tal, J. H. Segars // Human reproduction update. – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 194–216.

300. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer / E. Vivier, S. Ugolini, D. Blaise [et al.] // Nature Reviews Immunology. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 239–252.

301. Targeting STAT3 signaling pathway in cancer by agents derived from mother nature / C. Mohan, S. Rangappa, H. Preetham [et al.] // Semin. Cancer. Biol. – 2022. – Vol. 80. – P. 157–182. – DOI 10.1016/ j.semcancer.2020.03.016. .

302. The activating receptor NKp46 is essential for the development of type 1 diabetes / C. Gur, A. Porgador, M. Elboim [et al.] // Nat. Immunol. – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 121–128. – DOI 10.1038/ni.1834.

303. The antitumor potential of Interleukin-27 in prostate cancer / E. Di Carlo, C. Sorrentino, A. Zorzoli [et al.] // Oncotarget. – 2014. – Vol. 5, № 21. – P. 10332–10341. – DOI 10.18632/oncotarget.1425.

304. The Composition and Signaling of the IL-35 Receptor are Unconventional / L. Collison, G. Delgoffe, C. Guy [et al.] // Nat. Immunol. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 290–299. – DOI 10.1038/ni.2227.

305. The cytokines interleukin 27 and interferon-gamma promote distinct Treg cell populations required to limit infection-induced pathology / A. O. Hall, D. P. Beiting, C. Tato [et al.] // Immunity. – 2012. – Vol. 37, № 3. – P. 511–523. – DOI 10.1016/j.immuni.2012.06.014.

306. The effects of CD14 and IL-27 on induction of endotoxin tolerance in human monocytes and macrophages / C. Petes, V. Mintsopoulos, R. L. Finnen [et al.] // J. Biol. Chem. – 2018. – Vol. 293. – P. 17631–17645. – DOI 10.1074/jbc.RA118.003501.

307. The effects of exposure to air pollution on the development of uterine fibroids / C. Y. Lin, C. M. Wang, M. L. Chen, B. F. Hwang // Int. J. Hyg. Environ. Health. – 2019. – Vol. 222, № 3. – P. 549–555. – DOI 10.1016/j.ijheh.2019.02.004.

308. The importance of pseudocapsule preservation during hysteroscopic myomectomy / A. Tinelli, A. Favilli, R. B. Lasmar [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2019. – Vol. 243. – P. 179–184. – DOI 10.1016/j.ejogrb.2019.09.008.

309. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function / L. W. Collison, C. J. Workman, T. T. Kuo [et al.] // Nature. – 2007. – Vol. 450, № 7169. – P. 566–569. – DOI 10.1038/nature06306.

310. The NKp46 receptor contributes to NK cell lysis of mononuclear phagocytes infected with an intracellular bacterium / R. Vankayalapati, B. Wizel, S. E. Weis [et al.] // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168, № 7. – P. 3451–3457. – DOI 10.4049/jimmunol.168.7.3451.

311. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights / A. S. Laganà, S. Garzon, M. Götte [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 22. – P. 5615. – DOI 10.3390/ijms20225615.

312. The regulatory B cell-Mediated peripheral tolerance maintained by mast cell IL-5 suppresses oxazolone-induced contact hypersensitivity / H. Kim, M. Lee, D. Lee [et al.] // Sci. Adv. – 2019. – Vol. 5, № 7. – eaav8152. – DOI 10.1126/sciadv.aav8152.

313. The relationship of CD16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes / L. L. Lanier, A. M. Le, C. I. Civin [et al.] // J. Immunol. – 1986. – Vol. 136, № 12. – P. 4480–4486. – DOI 10.4049/jimmunol.136.12.4480.

314. The role of cytokines in the regulation of NK cells in the tumor environment / G. M. Konjević, A. M. Vuletić, K. M. Mirjačić Martinović [et al.] // Cytokine. – 2019. – Vol. 117. – P. 30–40. – DOI 10.1016/j.cyto.2019.02.001.

315. The tryptophan catabolite l-kynurenine inhibits the surface expression of NKp46- and NKG2D-activating receptors and regulates NK-cell function / M. Della Chiesa, S. Carlomagno, G. Frumento [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 108, № 13. – P. 4118–4125. – DOI 10.1182/blood-2006-03-006700.

316. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years : 2018 revisions / M. G. Munro, H. O. Critchley, I. S. Fraser [et al.] // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2018. – Vol. 143, № 3. – P. 393-408.

317. The use of mifepristone in abortion associated with an increased risk of uterine leiomyomas / Q. Shen, L. Shu, H. Luo [et al.] // Medicine. – 2017. – Vol. 96, № 17. – e6680.

318. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis / L. Manta, N. Suciu, O. Toader [et al.] // J. Med. Life. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 39–45. PMID: 27974911; PMCID: PMC5152611.

319. Thompson, A. Emerging IL-12 family cytokines in the fight against fungal infections / A. Thompson, S. J. Orr // Cytokine. – 2018. – Vol. 111. – P. 398–407. – DOI 10.1016/j.cyto.2018.05.019.

320. Toka, H. R. New functional aspects of the extracellular calcium-sensing receptor / H. R. Toka // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 352–360. – DOI 10.1097/01.mnh.0000447016.21228.e0.

321. Toprani , S. M. Role of DNA damage and repair mechanisms in uterine fibroid/leiomyomas: a review / S. M. Toprani , V. Kelkar Mane // Biol. Reprod. – 2021. – Vol. 104, № 1. – P. 58–70. – DOI 10.1093/biolre/ioaa157.

322. Trial Watch: Immunotherapy plus radiation therapy for oncological indications / E. Vacchelli, N. Bloy, F. Aranda [et al.] // Oncoimmunology. – 2016. – Vol. 5, № 9. – P. e1214790.

323. Use of a mouse model to identify a blood biomarker for IFNγ activity in pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis / V. Buatois, L. Chatel, L. Cons [et al.] // Transl. Res. – 2017. – Vol. 180. – P. 37–52.

324. Uterine fibroids - current trends and strategies / M. Grube, F. Neis, S. Y. Brucke [et al.] // Surg. Technol. Int. – 2019. – Vol. 34. – P. 257–263. .

325. Uterine fibroids / E. A. Stewart, S. K. Laughlin-Tommaso, W. H. Catherino [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 1–18.

326. Uterine fibroids and diet / A. Tinelli, M. Vinciguerra, A. Malvasi [et al.] // Int. J. Environ Res Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 1066. – DOI 10.3390/ijerph18031066.

327. Uterine fibroids and infertility / D. Freytag , V. Günther , N. Maass , I. Alkatout // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 1455. – DOI 10.3390/diagnostics11081455.

328. Uterine Myomas : Endovascular Treatment / A. Contegiacomo, A. Cina, C. Di Stasi [et al.] // Semin Ultrasound CT and MRI. – 2021. – Vol. 42, № 1. – P. 13–24. – DOI 10.1053/j.sult.2020.07.002.

329. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure / S. Quenby, H. Nik, B. Innes [et al.] // Human Reproduction. – 2008. – Vol. 24, № 1. – P. 45–54.

330. Variable expression of Epstein-Barr virus-induced gene 3 during normal B-cell differentiation and among B-cell lymphomas / F. Larousserie, E. Bardel, A. Coulomb L'Hermine [et al.] // J. Pathol. – 2006. – Vol. 209, № 3. – P. 360–368. – DOI 10.1002/path.1995.

331. Vitamin D : mechanism of action and biological effects in uterine fibroids / D. Vergara, W. H. Catherino, G. Trojano, A. Tinelli // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 597. – DOI 10.3390/nu13020597.

332. Vitamin D plus epigallocatechin gallate : a novel promising approach for uterine myomas / G. Porcaro, A. Santamaria, D. Giordano, P. Angelozzi // Eur.

Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2020. – Vol. 24, № 6. – P. 3344–3351. – DOI 10.26355/eur- rev_202003_20702.

333. Wegienka, G. Are uterine leiomyoma a consequence of a chronically inflammatory immune system? / G. Wegienka // Medical Hypotheses. – 2012. – Vol. 79, № 2. – P. 226–231.

334. Whole genome scan identifies several chromosomal regions linked to equine sarcoids / V. Jandova, J. Klukowska-Rotzler, G. Dolf [et al.] // Schweizer Archiv f¨ur Tierheilkunde. – 2012. – Vol. 154, № 1. – P. 19–25.

335. WSX 1 and glycoprotein 130 constitute a signal-transducing receptor for IL-27 / S. Pflanz, L Hibbert, J. Mattson [et al.] // J. Immunol. – 2004. – Vol. 172. – P. 2225–2231. – DOI 10.4049/jimmunol.172.4.2225.

336. Yasuda, K. Interleukin-18 in health and disease / K. Yasuda, K. Nakanishi, H. Tsutsui // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 649. – DOI 10.3390/ijms20030649/

337. Yoshida , H. The immunobiology of interleukin-27 / H. Yoshida , C. A. Hunter // Annu. Rev. Immunol. – 2015. – Vol. 33. – P. 417–443. – DOI 10.1146/annurev-immunol-032414-112134.

338. Zwirner, N. W. Cytokine regulation of natural killer cell effector functions / N. W. Zwirner, C. I. Domaica // Biofactors. – 2010. – Vol. 36, № 4. – P. 274–288.

339. Zwirner, N.W. Regulation of NK cell activation and effector functions by the IL-12 family of cytokine : the case of IL-27 / N.W. Zwirner, A. Ziblat // Front. Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 25.