

ИММУНОФЕРМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ОПУХОЛЕВЫХ СУПЕРНАТАНТАХ У ПАЦИЕНТОК С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИОМОЙ МАТКИ

И.О. Маринкин ¹, Д.А. Соляников ², А.В. Волчек ³,
Е.С. Михайлова ⁴, Л.А. Пивень ⁵, С.В. Айдагулова ⁶

¹⁻⁶ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Новосибирск, Россия

⁶ s.aydagulova@gmail.com

Аннотация

Введение. Лейомиома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью у женщин, которая сопровождается снижением качества жизни и бесплодием. Несмотря на многочисленные исследования, этиология миомы матки по-прежнему неизвестна. **Цель работы** — изучить эффект поликлональных активаторов на продукцию интерлейкинов и 17-ОН-прогестерона в ткани доминирующего миоматозного узла и перифокального миометрия в условиях применения улипристала ацетата (УА), селективного модулятора прогестероновых рецепторов. **Материалы и методы.** Операционный материал 35 женщин репродуктивного возраста с множественной миомой матки исследован с помощью иммуноферментного (ИФА) анализа (1-я группа — без гормонотерапии, 2-я группа — после применения УА). После определения спонтанной и стимулированной поликлональными активаторами фитогемагглютинином, конканавалином А и липополисахаридом продукции цитокина вычисляли индекс влияния (ИВПА) с последующим статистическим анализом. **Результаты.** У пациенток 1-й группы ИВПА продукции Ил-1 β , Ил-6 и Ил-10 в миоматозном узле и миометрии не имели статистически значимых различий, при этом ИВПА Ил-18 и 17-ОН-прогестерона были выше в миометрии по сравнению с узлом ($p < 0,05$). У пациенток 2-й группы, принимавших УА перед миомэктомией, в миометрии по сравнению с доминантным узлом статистически значимо был выше ИВПА продукции Ил-6 ($p < 0,001$) и Ил-10 ($p = 0,002$). При сравнении узлов и миометрия между группами установлено, что по сравнению с 1-й группой у пациенток после применения УА в супернатантах миоматозных узлов из 5 изученных маркеров статистически значимо снижен ИВПА провоспалительного цитокина Ил-6 ($p = 0,013$). В супернатантах миометрия при применении УА, по сравнению с 1-й группой, выявлены более высокий ИВПА противовоспалительного Ил-10 ($p < 0,001$), а также более низкие показатели провоспалительного Ил-18 ($p < 0,001$). **Обсуждение.** Результаты ИФА свидетельствуют о противовоспалительном влиянии УА на клеточные элементы доминирующих миоматозных узлов и перифокального миометрия, а также подтверждают роль воспаления в патогенезе миомы матки. **Заключение.** Поликлональные активаторы при инкубировании *in vitro* оказали разнонаправленные эффекты на продукцию ряда интерлейкинов и содержание метаболита прогестерона в ткани доминирующего миоматозного узла и перифокального миометрия.

Ключевые слова: миома матки, миометрий, селективный модулятор прогестероновых рецепторов, интерлейкины, иммуноферментный анализ.

Для цитирования: Иммуноферментное исследование содержания интерлейкинов в опухолевых супернатантах у пациенток с множественной миомой матки / И. О. Маринкин, Д. А. Соляников, А. В. Волчек [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 51-56. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-51-56>.

@ Маринкин И.О., Соляников Д.А., Волчек А.В., Михайлова Е.С., Пивень Л.А., Айдагулова С.В.

ENZYME IMMUNOASSAY OF INTERLEUKIN CONTENT IN TUMOR SUPERNATANTS IN PATIENTS WITH MULTIPLE UTERINE MYOMA

I.O. Marinkin ¹, D.A. Solyanikov ², A.V. Volchek ³, E.S. Mikhailova ⁴, L.A. Piven ⁵, S.V. Aidagulova ⁶

¹⁻⁶ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

⁶ s.aydagulova@gmail.com

Abstract

Introduction. Uterine leiomyoma is the most common benign tumor in women, which is accompanied by the life quality decrease and infertility. Despite numerous studies, the etiology of uterine myoma is still unknown. **The aim of the study** was to determine the effects of a mixture of polyclonal activators on the interleukin production by dominant myomatous and myometrial tissue samples under treating by ulipristal acetate (UA), a selective modulator of progesterone receptors. **Materials and methods.** Surgical material of 35 reproductive-aged women with multiple uterine myoma (1st group — without hormone therapy, 2nd group — after UA) was studied using enzyme immunoassay analysis. After determining of cytokine production, being spontaneous and stimulated by polyclonal activators phytohemagglutinin, concanavalin A, and lipopolysaccharide, the cytokine production stimulation index (SIPA) was calculated, followed by statistical analysis. **Results.** In patients of the 1st group the SIPA of IL-1 β , IL-6 and IL-10 in the myomatous nodes and myometrium did not differ; at the same time, SIPA of IL-18 and 17-OH-progesterone were statistically higher in the myometrium samples than in the nodes ($p < 0.05$). In patients of the 2nd group, who have been treated by UA before myomectomy, there was a significantly higher SIPA of the IL-6 ($p < 0.001$) and IL-10 ($p = 0.002$) in the myometrium samples, compared with the dominant nodes. When comparing the nodes and myometrium between two groups, it was revealed that, compared with the 1st group, in patients using UA in the supernatants of myomatous nodes, out of 5 studied markers, the SIPA of the pro-inflammatory cytokine IL-6 was down-regulated ($p = 0.013$). In the myometrial supernatants in the 2nd group, there were a higher SIPA of anti-inflammatory IL-10 ($p < 0.001$), as well as the lower levels of pro-inflammatory IL-18 ($p < 0.001$). **Discussion.** The results of study demonstrate the anti-inflammatory effect of UA on the cellular elements of the dominant myomatous nodes and perifocal myometrium, and also confirm the role of inflammation in the pathogenesis of uterine fibroids. **Conclusion.** Polyclonal activators during in vitro incubation, had multidirectional effects on the production of some interleukins and the content of the progesterone metabolite in the tissue of the dominant myomatous node and perifocal myometrium.

Keywords: uterine myoma, myometrium, selective progesterone receptor modulator, interleukins, enzyme immunoassay.

For citation:

Enzyme immunoassay of interleukin content in tumor supernatants in patients with multiple uterine myoma / I. O. Marinkin, D. A. Solyanikov, A. V. Volchek [et al.] // Ural medical journal. – 2021/ – Vol. 20 (6). – P. 51-56. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-51-56>.

ВВЕДЕНИЕ

Лейомиома (или фибромиома) матки, являющаяся самой распространенной доброкачественной опухолью у женщин, возникает в результате клональной пролиферации активированных гладкомышечных клеток миометрия [1, 2]. Относительно медленная скорость пролиферации клеток опухоли редко имеет фатальные последствия для пациентки, однако наличие множественных миоматозных узлов резко снижает качество жизни и репродуктивное здоровье, сопровождаясь бесплодием и привычным невынашиванием беременности [3, 4, 5]. Кроме того, в некоторых случаях лейомиомы вызывают множество симптомов, в том числе аномальные маточные кровотечения, тазовую боль, дисфункцию мочевого пузыря и кишечника и в экономически развитых странах являются наиболее частым показанием для гистерэктомии. Операция проводится при наличии строгих показаний, лечением первой линии считается медикаментозная терапия [6, 7].

Клетки лейомиом чувствительны к стероидным гормонам, установлены биохимические, гистологические и клинические доказательства

решающей роли прогестерона и гестагенов в патогенезе миом, что лежит в основе медикаментозного лечения [8]. Относительно новый препарат улипристала ацетат (УА) является селективным модулятором прогестероновых рецепторов в клетках миометрия и эндометрия. Из-за молекулярной мимикрии с прогестероном УА при взаимодействии с его рецепторами может индуцировать репрессирующие или активирующие эффекты, что зависит от конформационных изменений рецептора, а также от наличия дополнительных факторов, в том числе уровня других гормонов и цитокинов [9]. Изучение эффектов УА, модулирующего патологический процесс, способствует дальнейшему изучению патогенеза лейомиомы [10, 11]. При развитии опухолей межклеточные взаимодействия осуществляются с помощью сигнальных молекул, продуцируемых и трансформированными клетками, и элементами опухолевого микроокружения. Для оценки цитокин-продуцирующего потенциала в пределах тканевого образца наиболее показательным является соотношение спонтанной и экзогенно индуцированной продукции цитокинов, в том числе неспецифической, с помо-

чью поликлональных активаторов, что позволяет нивелировать различия между содержанием клеток в изучаемом опухолевом образце.

Нами было показано, что применение УА пациентками репродуктивного возраста по стандартной схеме перед оперативным лечением вызывает снижение продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) клетками миоматозных узлов, но не влияет на перифокальный миометрий [12]. Несмотря на многочисленные исследования, этиология данной опухоли по-прежнему неизвестна [13].

Цель работы — изучить эффект поликлональных активаторов на продукцию интерлейкинов и 17-ОН-прогестерона в ткани доминирующего миоматозного узла и перифокального миометрия в условиях применения улипристала ацетата (УА), селективного модулятора прогестероновых рецепторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено комплексное рандомизированное неконтролируемое исследование 35 пациенток репродуктивного возраста с клиническим диагнозом «множественная миома матки», прооперированных в гинекологическом отделении ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Исследование одобрено Этическим комитетом Государственной Новосибирской областной клинической больницы (протокол № 3 от 28.11.2013). Критерии включения в исследование: диагностированные миоматозные узлы в матке с клиническими показаниями к оперативному лечению [14], репродуктивный возраст, уровень фолликулостимулирующего гормона ≤ 12 мЕд/мл и информированное согласие пациентки. Критерии невключения: проявления пременопаузы, возраст старше 45 лет, опухолевые процессы и декомпенсированные соматические заболевания. Критерии исключения: выраженный отек ткани узла, выраженные дегенеративные изменения до частичного некроза макроскопически, а также в плановом гистологическом исследовании; узлы аденомиоза; ткань миоматозного узла с подтвержденным гистологически неопластическим процессом (саркома).

Обследование пациенток включало в себя общеклинические и инструментальные методы; изучены жалобы, акушерско-гинекологический анамнез и экстрагенитальная патология. Первую группу (контрольную) составили 23 пациентки $40,5 \pm 3,4$ лет без гормонального лечения, вторую группу — случайно выбранные 12 женщин $39,5 \pm 3,3$ лет ($p = 0,62$), которым перед операцией для снижения риска кровопотери был рекомендован прием УА (Эсмия®) по стандартной схеме, — ежедневно в течение трех месяцев в дозе 5 мг.

В каждом клиническом наблюдении при лапароскопической миомэтомии из доминантного узла и внешне интактного перифокального миометрия стерильными инструментами иссекали два макроскопически идентичных фрагмента объемом по 4 мм³ и помещали во флаконы с 2 мл питательной среды, нагретой в термостате до 37°C; при этом в один из флаконов были добавлены поликлональные активаторы: 4 мкг/мл фитогемагглютинаина, 4 мкг/мл конканавалина А и 2 мкг/мл липополисахарида. Затем образцы узлов и миометрия инкубировали в термостате при 37°C в течение трех суток. После окончания инкубации

образцы ткани фиксировали в 10%-м забуференном формалине, супернатанты аликвотировали, хранили при -80°C и использовали для исследования цитокинпродуцирующего потенциала клеток с помощью твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА). Исследовали спонтанный (базовый) и стимулированный поликлональными активаторами уровень продукции интерлейкинов (Ил-1, Ил-6, Ил-10, Ил-18) и 17-ОН-прогестерона клеточными элементами опухолевых узлов и перифокальной интактной ткани миометрия, содержащиеся в супернатантах, с помощью наборов «Цитокин-Стимул-Бест» производства ЗАО «Вектор-Бест» по инструкции производителя.

Абсолютное содержание изучаемых молекул использовали для расчета индекса влияния поликлональных активаторов (ИВПА), который выражали в условных единицах и высчитывали как соотношение уровней стимулированной и базовой (спонтанной) продукции цитокина [15]. При статистическом анализе использовали метод непараметрической статистики U-критерий Манна-Уитни, поскольку для полученных данных не было доказано нормальное распределение. Значения ИВПА представлены на графиках в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациенток с множественной миомой матки аномальные маточные кровотечения сопровождалась тазовой болью и анемией средней степени тяжести, варьируя по степени тяжести. После оперативного лечения пациентки 1-й группы отметили улучшение самочувствия. Пациентки 2-й группы, применявшие УА в течение трех месяцев перед миомэтомией, после операции характеризовались более высоким ($p = 0,002$) содержанием гемоглобина в клиническом анализе крови ($116,0 \pm 4,2$ г/л) по сравнению с показателями 1-й группы ($101,3 \pm 4,1$ г/л), причем такая динамика отмечена и другими исследователями [16].

В миоматозных узлах по сравнению с нормальной тканью миометрия изменена активность ряда иммунокомпетентных клеток, влияющих на сигнальные процессы, о чем свидетельствовали различия в продукции цитокинов и метаболизме прогестерона. По данным ИФА супернатантов операционного материала, у пациенток 1-й группы (без применения УА до оперативного лечения) ИВПА на продукцию Ил-18 (рис. 1) и содержания 17-ОН-прогестерона (рис. 2) был выше в миометрии по сравнению со средой инкубации доминантного миоматозного узла тех же пациенток ($p = 0,046$ и $p = 0,049$ соответственно). При этом показатели ИВПА на продукцию Ил-1 β , Ил-6 и Ил-10 не имели статистически значимых различий между нормальной тканью и опухолью.

У пациенток 2-й группы, принимавших УА перед миомэтомией, в миометрии по сравнению с доминантным узлом тех же пациенток статистически значимо был выше ИВПА на продукцию Ил-6 ($p < 0,001$) и Ил-10 ($p = 0,002$) (рис. 3 и 4).

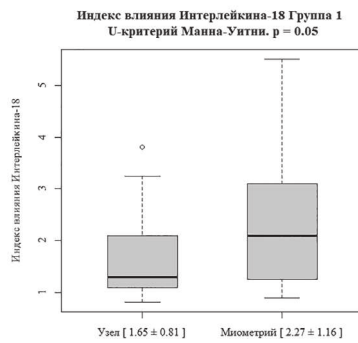


Рис. 1. ИВПА на продукцию Ил-18 клетками перифокального миометрия у пациенток 1-й группы без предоперационной терапии статистически значимо ($p = 0,046$) превышает показатель миоматозного узла (U-критерий Манна-Уитни)



Рис. 2. ИВПА на содержание 17-ОН-прогестерона в перифокальном миометрии у пациенток 1-й группы без предоперационной гормонотерапии статистически значимо ($p = 0,049$) превышает показатель миоматозного узла (U-критерий Манна-Уитни)

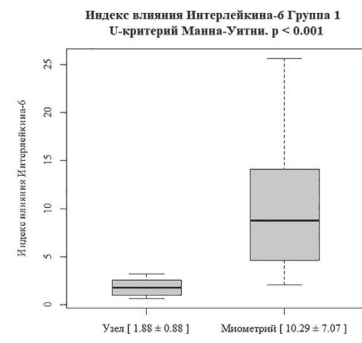


Рис. 3. ИВПА на продукцию Ил-6 в миометрии у пациенток 2-й группы, принимавших УА в качестве предоперационной подготовки, статистически значимо ($p < 0,001$) превышает показатель миоматозного узла (U-критерий Манна-Уитни)

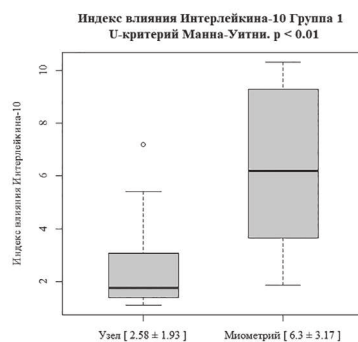


Рис. 4. ИВПА на продукцию Ил-10 в миометрии у пациенток 2-й группы, принимавших УА в качестве предоперационной подготовки, статистически значимо ($p = 0,002$) превышает показатель миоматозного узла (U-критерий Манна-Уитни)

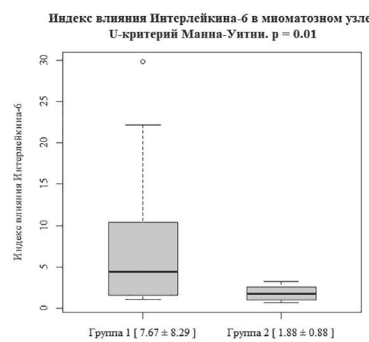


Рис. 5. Более низкие ($p = 0,013$) показатели провоспалительного цитокина Ил-6 (по ИВПА) в супернатантах миоматозных узлов после применения УА (2-я группа) (U-критерий Манна-Уитни)

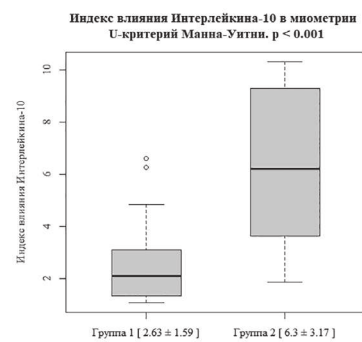


Рис. 6. Более высокая ($p < 0,001$) продукция противовоспалительного цитокина Ил-10 в перифокальном миометрии (по ИВПА) после применения УА (2-я группа) (U-критерий Манна-Уитни)

Далее проведено попарное сравнение 1-й и 2-й групп по показателям содержания цитокинов в среде инкубации образцов миоматозных узлов и миометрия.

После применения УА в супернатантах миоматозных узлов из 5 изученных параметров был статистически значимо более низким ИВПА провоспалительного цитокина Ил-6 ($p = 0,013$) (рис. 5), продуцируемого активированными макрофагами и Т-клетками, а также фибробластами и эндотелиоцитами. Важно отметить, что в перифокальном миометрии при сравнении двух групп показатель Ил-6 во 2-й группе имел тенденцию к превышению показателя 1-й группы. По-видимому, Ил-6 необходим в миометрии как миокин для гладкомышечной ткани, регулирующий доставку субстрата в миоциты [17].

Наряду со снижением продукции провоспалительного цитокина Ил-6 в миоматозных узлах после применения УА, в миометрии пациенток 2-й группы статистически значимо возросла продукция противовоспалительного цитокина Ил-10, секретируемого преимущественно моноцитами, Т-хелперами и тучными клетками (рис. 6).

Продукция Ил-18 (молекула из семейства цитокинов Ил-1) в миоматозных узлах двух групп не отличалась, однако для перифокального мио-

метрия выявлены более низкие показатели ($p < 0,001$) у пациенток 2-й группы (рис. 7).

Прием УА оказал влияние на более низкие ($p < 0,01$) показатели ИВПА для 17-ОН-прогестерона — продукта метаболизма прогестерона в образцах миометрия (рис. 8). Это может свидетельствовать о резистентности системы метаболизма данного стероидного гормона в гладких миоцитах пациенток с наличием миоматозных узлов в миометрии.

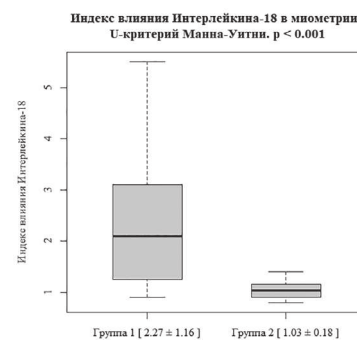


Рис. 7. Более низкая ($p < 0,001$) продукция провоспалительного цитокина Ил-18 в перифокальном миометрии (по ИВПА) у пациенток после применения УА (2-я группа) (U-критерий Манна-Уитни)

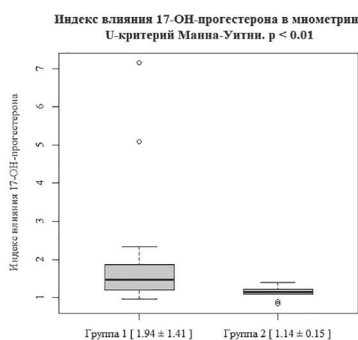


Рис. 8. Более низкие ($p < 0,01$) показатели ИВПА для содержания 17-ОН-прогестерона в перифокальном миометрии (по ИВПА) у пациенток после применения УА (2-я группа) (U-критерий Манна-Уитни)

ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительное микроокружение лейомиомы может играть как провоцирующую, так и поддерживающую роль в развитии данной доброкачественной опухоли, поскольку воспаление является одним из патологических процессов, лежащих в основе патогенеза большинства опухолей, в т.ч. злокачественных [18]. При этом хроническое воспаление сопровождается продукцией множества цитокинов, секретируемых иммунными, мало-дифференцированными и опухолевыми клетками и, по мнению [19], используемых опухолевыми клетками для уклонения от иммунной системы хозяина.

По аналогии с большинством гормонозависимых опухолей, в патогенезе лейомиомы принимают участие не только женские стероидные гормоны, но и воспалительное микроокружение с многочисленными иммунокомпетентными клетками [20]. В свою очередь, пролиферирующие опухолевые клетки лейомиом управляют своим микроокружением — эндотелиоцитами, фибробластами, Т- и В-лимфоцитами, антиген-презентирующими и другими клетками, влияя на их функциональную активность и продукцию молекулярных медиаторов, в т.ч. цитокинов и факторов роста. Сложное взаимодействие стероидных гормонов и множества сигнальных молекул местного и дистантного действия может определять широкий спектр вариантов клинического течения, как миомы матки, так и ряда патологий в миометрии [21, 22]. Ассоциация между доброкачественными

опухолями матки и маркерами воспаления продолжает привлекать внимание [23].

Сообщалось об участии ряда цитокинов и факторов роста в патогенезе миомы матки, в т.ч. фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерферона-гамма (IFN- γ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (G-CSF), трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β 1), а также Ил-6 как провоспалительного цитокина [24, 25, 26]; при этом содержание TNF- α снижалось при назначении препаратов прогестерона [27]. Определенные надежды на регулирование роста миоматозных узлов были связаны с подавлением экспрессии VEGF [28, 29].

Такие молекулы, как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), G-CSF, (TGF- β 1), активин А и ФНО- α , играют важную роль в воспалении с участием макрофагов, что способствует патологическому фиброзу, который представляет собой типичную особенность миомы матки [30].

С помощью ИФА нами продемонстрированы особенности продукции интерлейкинов и 17-ОН-прогестерона клетками резецированных миоматозных узлов и перифокального миометрия, суммированные в виде ИВПА, который высчитывали как отношение уровней стимулированной и спонтанной продукции цитокина. Показатели ИВПА свидетельствуют о противовоспалительном влиянии УА на клеточные элементы доминирующих миоматозных узлов и перифокального миометрия, а также подтверждают роль воспаления в патогенезе миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из пяти изученных маркеров после применения пациентками УА в супернатантах миоматозных узлов статистически значимо уменьшен ИВПА на продукцию провоспалительного цитокина Ил-6; в супернатантах миометрия статистически значимо повышен ИВПА для противовоспалительного Ил-10, снижен ИВПА для провоспалительного Ил-18, и уменьшен ИВПА для 17-ОН-прогестерона. В целом, поликлональные активаторы фитогемагглютинин, конканавалин А и липополисахарид при инкубировании *in vitro* оказали разнонаправленные эффекты на продукцию ряда интерлейкинов и содержание метаболита прогестерона в ткани доминирующего миоматозного узла и перифокального миометрия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Леваков С. А., Зайратьянц О. В., Мовтаева Х. Р. Миома матки. – М.: Группа МДВ, 2019. – 168 с.
2. Machado-Lopez A., Simón C., Mas A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8483. doi: 10.3390/ijms22168483
3. Evidence that geographic variation in genetic ancestry associates with uterine fibroids / Keaton J. M., Jasper E. A., Hellwege J. N. [et al.] // *Hum. Genet.* 2021; 140(10): 1433-1440. doi: 10.1007/s00439-021-02322-y
4. Uterine fibroids and infertility / Freytag D., Günther V., Maass N., Alkatout I. // *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1455. doi: 10.3390/diagnostics11081455.
5. Contribution of ovarian follicular tissue abnormalities into the development of ovarian dysfunction / Aidagulova S. V., Nepomnyashchikh G. I., Galkina Yu. V. [et al.] // *Bull. Exper. Biol. Med.* 2007; 144(4): 570-574. DOI: 10.1007/s10517-007-0380-8.
6. Angioni S., D'Alterio M. N., Daniilidis A. Highlights on medical treatment of uterine fibroids. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27(36): 3821-3832. doi: 10.2174/1381612826666210101152820.
7. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E. E. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(1):3-9. doi: 10.1002/ijgo.13102.
8. Donnez J. Uterine fibroids and progestogen treatment: Lack of evidence of its efficacy: A Review. *J. Clin. Med.* 2020;9(12):3948. doi: 10.3390/jcm9123948.
9. Selective progesterone receptor modulators for the medical treatment of uterine fibroids with a focus on Ulipristal acetate / Rabe T., Saenger N., Ebert A. D. [et al.] // *Biomed. Res. Int.* 2018; 1374821. doi: 10.1155/2018/1374821. eCollection 2018.

10. Matrix metalloproteinase activity correlates with uterine myoma volume reduction after ulipristal acetate treatment / Courtoy G. E., Henriet P., Marbaix E., [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2018. doi: 10.1210/jc.2017-02295
11. The biological impact of ulipristal acetate on cellular networks regulating uterine leiomyoma growth / Tinelli A., Kosmas I. P., Mynbaev O. A. [et al.] // Curr. Pharm. Des. 2020;26(3):310-317. doi: 10.2174/1381612826666200121141533
12. Клинические и гистологические особенности миомы матки у женщин репродуктивного возраста в условиях применения селективного модулятора прогестероновых рецепторов / Маринкин И. О., Пивень Л. А., Волчек А. В. [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. 2020; 40 (1): 39 – 44. doi: 10.15372/SSMJ20200105.
13. Aninye I. O., Laitner M. H. Uterine fibroids: Assessing unmet needs from bench to bedside. J. Womens Health (Larchmt). 2021;30(8): 1060-1067. doi: 10.1089/jwh.2021.0280
14. Акушерство и гинекология : клинические рекомендации / Под ред. Серов В. Н., Сухих Г. Т. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с.
15. Effects of polyclonal activators on cell differentiation and cytokine production of cultured invasive breast carcinoma of no special type, their association with tumour histopathological parameters and lymph node metastasis / Autenshlyus A., Arkhipov S., Mikhailova E. [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2020; 34: 2058738420950580. doi: 10.1177/2058738420950580.
16. Myoma migration: An unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment / Willame A., Marci R., Petignat P., Dubuisson J. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20 (8): 1439-1444. PMID: 27160112.
17. Brandt C., Pedersen B. K. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. J. Biomed. Biotechnol. 2010; 2010: 520258. doi:10.1155/2010/520258.
18. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell. 2011; 144(5): 646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
19. Inflammation-induced cancer: Crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms / Elinav E., Nowarski R., Thaiss C. A. [et al.] // Nat. Rev. Cancer. 2013; 13(11): 759–771. doi: 10.1038/nrc3611.
20. Chronic inflammation may enhance leiomyoma development by the involvement of progenitor cells / Orciani M., Caffarini M., Biagini A. [et al.] // Stem Cells Int. 2018; 2018: 1716246. doi: 10.1155/2018/1716246. eCollection 2018.
21. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: From pathogenesis to novel therapies / AlAshqar A., Reschke L., Kirschen G. W., Borahay M. A. // Biol. Reprod. 2021; 105(1): 7-31. doi: 10.1093/biolre/iob054.
22. Особенности экспрессии эндогликозидазы в очагах аденомиоза у пациенток репродуктивного возраста с миомой тела матки / Маринкин И. О., Пивень Л. А., Соляников Д. А. [и др.] // Акушерство и гинекология. 2016. № 11. С. 79-85. DOI: 10.18565/aig.2016.11.79-85.
23. Inflammatory markers in women with reported benign gynecologic pathology: An analysis of the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial / King M. L. A., Wentzensen D. N., Purdue D. M. P. [et al.] // Ann. Epidemiol. 2021; S1047-2797(21)00344-6. doi: 10.1016/j.annepidem.2021.12.003.
24. Sozen I., Arici A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. Fertil. Steril. 2002; 78(1): 1–12. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03154-0
25. Immunohistochemical localization of selected pro-inflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages / Plewka A., Madej P., Plewka D. [et al.] // Folia Histochem Cytobiol. 2013; 51(1): 73-83. doi: 10.5603/FHC.2013.0011
26. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications / Ciarmela P., Islam M. S., Reis F. M. [et al.] // Hum Reprod Update. 2011;17(6):772-790. doi: 10.1093/humupd/dmr031
27. Tumor necrosis factor- α expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone / Kurachi O., Matsuo H., Samoto T., Maruo T. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(5): 2275–2280
28. Kubota Y. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy. Keio J. Med. 2012; 61(2): 47-56. doi: 10.2302/kjm.61.47
29. VEGF pathway targeting agents, vessel normalization and tumor drug uptake: from bench to bedside / Arjaans M., Schröder C. P., Oosting S. F. [et al.] // Oncotarget. 2016; 7(16): 21247-58. doi: 10.18632/oncotarget.6918
30. Macrophages and immune responses in uterine fibroids / Zannotti A., Greco S., Pellegrino P. [et al.] Macrophages // Cells. 2021;10(5):982. doi: 10.3390/cells10050982

Сведения об авторах:

И.О. Маринкин — доктор медицинских наук, профессор
 Д. А. Соляников — аспирант
 А.В. Волчек — младший научный сотрудник
 Е.С. Михайлова — научный сотрудник
 Л.А. Пивень — кандидат медицинских наук
 С.В. Айдагулова — доктор биологических наук, профессор

Information about the authors

Igor O. Marinkin — Dr. Sci. (Med.), Professor
 Dmitriy A. Solyanikov — post-graduate Student
 Alexandr V. Volchek — Senior Researcher
 Elena S. Mihailova — Senior Researcher
 Lyudmila A. Piven — Cand. Sci. (Med.)
 Svetlana V. Aidagulova — Dr. Sci. (Biol.), Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ на осуществление научных исследований и разработок на 2021 г. № 121021700349-8.

Статья поступила в редакцию 12.12.2021; одобрена после рецензирования 25.12.2021; принята к публикации 27.12.2021.
 The article was submitted 12.12.2021; approved after reviewing 25.12.2021; accepted for publication 27.12.2021.