

СИСТЕМНЫЕ ФАКТОРЫ РЕГУЛЯЦИИ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИОМЕ МАТКИ

**Коненков В.И.¹, Шевченко А.В.¹, Прокофьев В.Ф.¹, Королева Е.Г.²,
Тимофеева Ю.С.^{2,3}, Айдагулова С.В.³, Маринкин И.О.³**

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

² Медицинский центр «Авиценна», г. Новосибирск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

Резюме. Лейомиомы матки (ЛМ) являются доброкачественными опухолями матки. Гипертрофическое нарастание мышечной массы при ЛМ сопровождается развитием сосудистых сетей, которые регулируется балансом проангиогенных факторов, одним из которых является VEGF-A. Кроме того, проангиогенным эффектом обладает ряд воспалительных молекул, наиболее значимые из которых IL-1 β , IL-8 и др. Спектр их активности может перекрываться и регулироваться другими цитокинами. Цель – оценить уровень концентрации цитокинов, принимающих активное участие в регуляции роста сосудистой сети в периферической крови пациенток с множественной миомой матки в сопоставлении с данными по группе условно здоровых женщин.

В обследование вошли 178 женщин. Из них 89 женщин (23-60 лет) с ЛМ и 89 условно здоровых женщин аналогичного возраста (22-61 год). Уровни TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и VEGF-A определялся методом ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 (США).

Концентрации IL-6, TNF α и IL-8 в сыворотке крови выше среди пациенток при сравнении со здоровыми женщинами. Установлена достоверная зависимость содержания VEGF от количества миоматозных узлов. При множественных выявленных узлах уровень VEGF выше. У здоровых женщин повышение концентрации TNF α , прямо коррелирует с повышением сывороточных концентраций IL-6. Корреляция с концентрацией VEGF носит слабо отрицательный характер. При лейомиоме характер этих взаимосвязей сохраняется: для IL-6, IL-8, VEGF. Для всех пациенток картина корреляционных отношений остается неизменной.

Полученные данные имеют практическое значение не только в качестве основы для разработки прогностических критериев развития ЛМ на доклиническом этапе, но и в качестве дифференциально-диагностических дополнительных лабораторных признаков. В частности, при дифференциации лейо-

Адрес для переписки:

Шевченко Алла Владимировна
Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной лимфологии
630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
Тел.: 8 (952) 901-36-80.
E-mail: shalla64@mail.ru

Address for correspondence:

Alla V. Shevchenko
Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology
2 Timakov St
Novosibirsk
630060 Russian Federation
Phone: +7 (952) 901-36-80.
E-mail: shalla64@mail.ru

Образец цитирования:

В.И. Коненков, А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев,
Е.Г. Королева, Ю.С. Тимофеева, С.В. Айдагулова,
И.О. Маринкин «Системные факторы регуляции
ангиогенеза при множественной миоме матки»
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 1.
С. 57-68. doi: 10.15789/1563-0625-SRF-2978

© Коненков В.И. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.I. Konenkov, A.V. Shevchenko, V.F. Prokofiev,
E.G. Koroleva, Yu.S. Timofeeva, S.V. Aidagulova,
I.O. Marinkin “Systemic regulatory factors of angiogenesis
in multiple uterine myoma”, Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 1,
pp. 57-68.
doi: 10.15789/1563-0625-SRF-2978

© Konenkov V.I. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-SRF-2978

омиомы матки, наиболее частой доброкачественной миоматозной опухоли матки, от злокачественных лейомиосарком матки.

Ключевые слова: миома матки, иммуноферментный анализ, TNF α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, VEGF

SYSTEMIC REGULATORY FACTORS OF ANGIOGENESIS IN MULTIPLE UTERINE MYOMA

Kononkov V.I.^a, Shevchenko A.V.^a, Prokofiev V.F.^a, Koroleva E.G.^b,
Timofeeva Yu.S.^{b,c}, Aidagulova S.V.^c, Marinkin I.O.^c

^a Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Institute Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

^b Avicenna Medical Center, Novosibirsk, Russian Federation

^c Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Uterine leiomyomas (UL) are benign uterine tumors. Hypertrophic increase in muscle mass in LM is accompanied by development of vascular networks, which are regulated by the balance of pro-angiogenic factors, e.g., VEGF-A. Moreover, a number of inflammatory molecules exert pro-angiogenic effects, especially, IL-1 β , IL-8, etc. The spectrum of their activity may overlap, being regulated by other cytokines. The aim of our work was to assess serum concentrations of cytokines actively involved in vascular network growth in the patients with multiple uterine fibroids, as compared with data obtained in conditionally healthy women. The survey included 178 females: 89 women (23–60 years old) with uterine fibroids, and 89 conditionally healthy age-matched women (22–61 years old). The levels of TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 and VEGF-A were detected by ELISA technique (Vector-Best, Russia). Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics 23 (USA). Serum levels of IL-6, TNF and IL-8, were higher among patients compared with healthy women. The dependence of VEGF level on the number of myoma nodes has been established: VEGF serum level was higher in patients with multiple tumor nodes. In healthy women, an increase in TNF α level showed direct correlation with higher serum level of IL-6. Correlation with VEGF level was weakly negative. In leiomyoma, these relationships persist for IL-6, IL-8, VEGF levels. The obtained data are of practical importance not only as potential prognostic criteria for development of the uterine myoma at preclinical stage, but also as additional laboratory indexes for differential diagnostics, in particular when discerning uterine leiomyoma, the most common benign myomatous tumor of uterus, from malignant uterine leiomyosarcomas.

Keywords: uterine leiomyoma, immunoenzyme assay, TNF α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, VEGF

Введение

Лейомиомы матки (ЛМ), или миомы матки (ММ), представляют собой доброкачественные опухоли матки. Предполагаемая распространенность этой опухоли среди женщин европеоидного происхождения составляет более 70%, а среди африканских женщин – более 80% в возрасте свыше 50 лет [25]. Вместе с тем необходима достоверная и своевременная диагностика для обеспечения правильного ведения и предотвращения ошибочного диагноза аденомиоза, эндометриоза, беременности, лейомиосаркомы, карциносаркомы матки или рака эндометрия, поскольку они могут проявляться сходными симптомами [23]. Кроме того, эта дифференциация важна для разработки точного прогноза, поскольку ЛМ связана с по-

тенциально повышенным риском развития рака эндометрия [29].

Гипертрофическое нарастание мышечной массы при ЛМ неизбежно сопровождается и развитием соответствующих сосудистых сетей, формирующихся согласно процессам неоангиогенеза и неоваскулогенеза, которые регулируются балансом семейств проангиогенных и антиангиогенных факторов. При гистологическом исследовании препаратов пролиферирующих вариантов развития ЛМ были выявлены некоторые признаки активации неоангиогенеза в виде повышения экспрессии CD34, эпидермального фактора роста (EGF), рецептора к нему (EGFR) и фактора роста фибробластов (FGF) [9]. Основными проангиогенными факторами являются семейство фактора роста эндотелия сосудов

VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E), фактор роста фибробластов (bFGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β), ангиопоэтины 1, 2 (Ang-1, Ang-2), ангиогенин, плацентарный фактор роста, интерферон α (IFN α) и др. Кроме того, проангиогенным эффектом обладает ряд воспалительных молекул, наиболее значимые из которых матричные металлопротеиназы (MMP), молекулы системы комплимента (C2, C3, C5), молекулы адгезии и миграции моноцитов (MCP-1, IL-1 β , IL-18, IL-8) и др. Каждый из цитокинов или факторов роста обладает своими контрольно-регуляторными функциями. Спектр их активности может перекрываться и регулироваться другими цитокинами или свободнорадикальными молекулами, такими как оксид азота (NO) и др. [2, 14, 21].

Важным стимулом экспрессии основного стимулятора ангиогенеза – VEGF, является гипоксия, которая способствует связыванию индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α) с элементом ответа на гипоксию (HRE) в промоторе VEGF, что приводит к увеличению экспрессии фактора роста. VEGF играет важную роль в васкулогенезе, формировании *de novo* первичной сосудистой структуры из эндотелиальных клеток-предшественников во время эмбрионального и постнатального развития, хотя у взрослых он ограничен такими случаями, как заживление ран и женские репродуктивные циклы [22]. Нельзя недооценивать роль выражено модулирующих ангиогенез цитокинов, таких как фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и опухоль некротизирующего фактора альфа (TNF α) в развитии лейомиомы [21, 24, 33, 39]. Показано, что IL-6 стимулирует развитие свежих кровеносных сосудов при ангиогенезе, поставляя необходимые питательные вещества и кислород для поддержания роста пролиферирующих клеток [31]. IL-8 (он же хемокин CXCL) может регулировать миграцию неиммунных клеток и стимулировать неоваскуляризацию и способствует ангиогенезу путем индукции миграции и пролиферации CXCR2-экспрессирующих неоваскуляризирующих эндотелиальных клеток, образуя новые кровеносные сосуды [18]. TNF α усиливает экспрессию E-селектина, VCAM-1 и ICAM-1 в стромальных клетках костного мозга и микрососудистых эндотелиальных клетках дермы человека и индуцирует ангиогенез [35]. Однако определение концентраций цитокинов в сыворотке крови методами иммуноферментного анализа (ИФА) всегда дает высокий разброс данных, полученных в различных лабораториях. Кроме того, есть расхождения и для нормативных значений при ис-

пользовании тест-систем разных производителей и разными методиками. Так, в одной из наиболее обоснованных статей приводятся нормативные значения концентраций VEGF в сыворотке крови 102 здоровых человек с достаточно широким разбросом: 10-246 пг/мл при средних значениях 152,21 \pm 56,7 пг/мл. Затем авторы приводят данные о разделении этой группы на две по принципу выше/ниже верхней границы 246 пг/мл [10]. Анализ публикаций по сходной тематике подтверждает эту информацию: 201,4 \pm 18,6 пг/мл [4, 7, 17]. В связи с этим закономерно ставится вопрос о проведении единовременных рандомизированных многоцентровых двойных слепых исследований для получения рекомендаций и нормативных значений [1]. Стоит подчеркнуть, что важный фактор достоверности результатов исследований – использование при сравнительном анализе данных результатов, полученных на реагентах одного производителя.

Цель настоящего исследования – оценить уровень концентрации цитокинов, принимающих активное участие в регуляции роста сосудистой сети в периферической крови пациенток с множественной миомой матки в сопоставлении с данными по группе условно здоровых женщин.

Материалы и методы

Пациентки

В обследование вошла 201 женщина. Из них 109 женщин (23-60 лет) с выраженной клинической картиной заболевания миомой матки (D25 по МКБ-10), подтвержденной данными УЗИ экспертного класса. У 67,8 % женщин выявлены единичные миоматозные узлы (диаметр узла 12 мм – 300 мм), у 32,2 % множественные узлы – от двух до семи (диаметр узлов 20 мм – 100 мм). В качестве контрольной группы обследованы 92 женщины аналогичного возраста (22-61 год), не предъявляющие жалоб на приеме и осмотре у гинеколога, при диспансерном обследовании которых по результатам УЗИ не было выявлено патологических изменений.

Методы ИФА

Для анализа использовали сыворотку венозной крови, забранной утром натощак. Уровни TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и VEGF-A определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. По каждому цитокину измерено 89 образцов от пациенток с ММ и 89 образцов от условно здоровых женщин. Использовали стандартные тест-системы производства АО «Вектор-Бест» (Россия). Считывание и расчет результатов проводили на спектрофотометре ELx800 (BioTek, Тайвань), измеряя оптическую плотность рас-

творов в лунках при длине волны 450 нм. Количественное содержимое цитокинов в сыворотке крови выражалось в пг/мл.

Статистические методы анализа

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 (США). Проверку гипотезы о нормальном распределении количественных параметров проводили с использованием непараметрического критерия согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При этом нормальным считалось распределение, у которого значение D статистики критерия Колмогорова–Смирнова в отличие от теоретически нормального распределения Гаусса была не значима ($p > 0,05$). Описательные статистики для показателей, измеренных по интервальным шкалам, представлены в виде среднего значения, стандартной ошибки, стандартного отклонения, минимума и максимума, моды и медианы с интерквартильным размахом в формате Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Для анализа количественных данных использовали непараметрические методы статистики (U-тест Манна–Уитни, ранговая корреляция Спирмена). Для сравнения качественных признаков использовали тесты стати-

стической значимости: критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, точный двусторонний критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Результаты проведенного нами исследования концентраций цитокинов с проангиогенной активностью в группе из 89 здоровых женщин среднего возраста представлены в таблице 1. Полученные значения соответствуют опубликованным данным большинства других российских лабораторий, проводимых на системах АО «Вектор-Бест».

Результаты наших исследований, полученных при обследовании 89 пациенток соответствующего контрольной группе возраста, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что характер распределения значений концентрации таких цитокинов, как IL-6, IL-8, VEGF и TNF α в группе пациенток с ЛМ, как и в группе здоровых женщин, не подчиняется нормальному распределению и требует для сопоставления применения

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (n = 89)

TABLE 1. THE SERUM LEVEL OF CYTOKINES IN HEALTHY WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE (n = 89)

Показатели Index	Возраст Age	TNF α	IL-1	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	VEGF	
Среднее Mean	33,93	5,66	9,85	3,63	2,19	3,72	8,54	512,23	
Ошибка среднего значения Standard error	0,66	0,31	0,47	0,40	0,17	0,23	0,49	24,26	
Среднеквадратическое отклонение Standard deviation	6,32	2,92	4,40	3,75	1,63	2,13	4,64	228,90	
Медиана Mediana	34,00	5,00	9,00	2,42	1,93	3,18	8,18	496,84	
Мода Moda	29,00	3,24	5,21	0,91	0,51	1,30	8,47	243,91	
Асимметрия Skewness	0,87	0,91	0,92	2,27	1,51	1,47	1,21	0,57	
Экссесс Excess	2,83	0,75	1,12	8,92	2,99	2,70	2,22	0,58	
Минимум Minimum	22,00	0,33	1,64	0,00	-0,04	1,04	-1,04	57,81	
Максимум Maximum	61,00	13,93	25,31	24,07	7,99	11,70	25,29	1220,95	
Процентили Percentiles	25	29,25	3,54	6,32	0,97	0,95	2,24	5,33	372,93
	75	38,00	6,93	12,96	5,86	3,00	4,83	10,65	624,96

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (n = 89)

TABLE 2. CYTOKINE SERUM LEVELS IN PATIENTS WITH UTERINE FIBROIDS OF REPRODUCTIVE AGE (n = 89)

Показатели Index	Возраст Age	TNF α	IL-1	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	VEGF	
Среднее Mean	39,75	13,72	54,71	4,85	9,71	9,24	9,08	373,51	
Ошибка среднего значения Standard error	0,62	0,46	3,05	0,33	0,57	1,62	0,64	19,10	
Среднеквадратическое отклонение Standard deviation	6,48	4,35	28,76	3,12	5,42	15,31	6,03	180,20	
Медиана Mediana	40,00	13,57	51,43	4,09	8,93	6,76	7,76	344,74	
Мода Moda	37,00	14,20	35,97	3,59	3,88	6,97	3,50	79,25	
Асимметрия Skewness	-0,13	0,37	4,66	1,23	0,61	6,36	3,25	1,43	
Экссесс Excess	0,88	0,21	32,34	2,21	-0,45	42,28	16,96	3,25	
Минимум Minimum	23,00	4,65	24,20	0,13	1,68	1,33	1,33	79,25	
Максимум Maximum	61,00	25,88	265,12	17,37	24,70	122,12	46,92	1112,54	
Процентили Percentiles	25	36,00	10,83	39,66	2,36	4,95	4,82	5,43	247,52
	75	44,00	16,10	62,50	6,94	14,11	8,24	10,78	462,41

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

TABLE 3. COMPARATIVE CYTOKINE SERUM LEVELS IN HEALTHY WOMEN AND PATIENTS WITH UTERINE FIBROIDS

Показатели Index	Здоровые Healthy (n = 89)	Пациентки с миомой Patients with fibroids (n = 89)	P ₁₋₂	Количество миоматозных узлов Number of myomatous nodes		P ₃₋₄
				Единичные Single	Множественные Multiple	
				3	4	
TNF α	5,00 (3,54-6,93)	13,57 (10,83-16,10)	< 0,001	13,23 (10,36-15,63)	14,09 (11,23-16,27)	0,242
IL-6	1,93 (0,95-3,00)	8,93 (4,95-14,11)	< 0,001	8,81 (3,88-12,63)	8,93 (5,17-14,63)	0,364
IL-8	3,18 (2,24-4,83)	6,76 (4,82-8,24)	< 0,001	6,28 (5,09-7,88)	6,97 (4,77-8,49)	0,360
VEGF	496,84 (372,93-624,96)	344,74 (247,52-462,41)	< 0,001	315,63 (218,94-397,25)	383,78 (266,39-482,48)	0,035

Примечание. Данные представлены как медианы и интерквартильный размах: Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). p₁₋₂ и p₃₋₄ – статистическая значимость различий по U-критерию Манна–Уитни (двусторонняя).

Note. The data are presented as medians and interquartile range: Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). p₁₋₂ and p₃₋₄ are the statistical significance of differences according to the Mann–Whitney U test (two-sided).

ТАБЛИЦА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕПАРАМЕТРИЧЕСКОГО КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА КОНЦЕНТРАЦИЙ РЕГУЛЯТОРНЫХ ФАКТОРОВ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

TABLE 4. RESULTS OF NONPARAMETRIC CORRELATION ANALYSIS OF THE CONCENTRATIONS OF CYTOKINE REGULATORY FACTORS IN THE BLOOD SERUM OF HEALTHY WOMEN AND PATIENTS WITH UTERINE FIBROIDS

Показатели Index	TNF α	IL-6	IL-8	VEGF
Здоровые женщины Healthy women				
TNF α	1,000	0,446**	0,033	-0,009
IL-6	0,446**	1,000	0,112	0,283**
IL-8	0,033	0,112	1,000	-0,016
VEGF	-0,009	0,283**	-0,016	1,000
Пациентки с миомой матки Patients with uterine fibroids				
TNF α	1,000	0,664**	0,328**	-0,211
IL-6	0,664**	1,000	0,411**	-0,194
IL-8	0,328**	0,411**	1,000	0,203
VEGF	-0,211	-0,194	0,203	1,000

Примечание. * – корреляция статистически значима на уровне < 0,05; ** – на уровне < 0,01.

Note. *, correlation is statistically significant at the level of < 0.05; **, at the level of < 0.01.

непараметрических методов статистической обработки данных.

Исходя из этого, при сопоставлении результатов исследования в основной и контрольных группах женщин в таблице 3, данные квартильного анализа представлены как медианы и интерквартильный размах: Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), где p – статистическая значимость по U-критерию Манна–Уитни (двусторонняя).

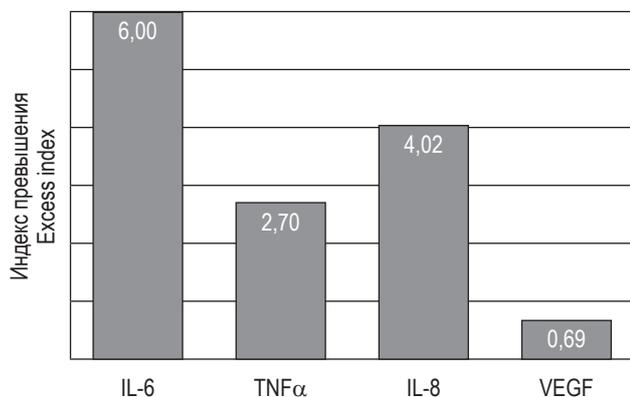


Рисунок 1. Числовые показатели изменений концентраций регуляторных факторов при лейомиоме

Figure 1. Numerical indicators of changes in levels of regulatory factors in leiomyoma

Из представленных данных следует, что концентрации обоих цитокинов с провоспалительной активностью IL-6 и TNF α , а также хемокина IL-8 (CXCL8) в сыворотке крови достоверно выше среди пациенток при сравнении со здоровыми женщинами того же возраста и этнически европеоидного происхождения, соответственно в 6,0, в 2,7 и в 4,02 раза (рис. 1).

Исключение из этой закономерности представляет ростовой фактор VEGF, концентрация которого в сыворотке крови как здоровых женщин, так и у пациенток с ЛМ, представлена трехзначными значениями 496,84 (372,93-624,96) и 344,74 (247,52-462,41) пг/мл соответственно. При клинико-иммунологическом анализе распределения значений концентрации среди пациенток с лейомиомой установлена достоверная зависимость содержания VEGF от количества миоматозных узлов, выявленных и удаленных оперативным путем. Из результатов, представленных в таблице 3, следует, что при множественных выявленных узлах (более двух) концентрация сывороточного VEGF достоверно выше, чем при выявлении одного узла. Согласно полученным нами данным, концентрация IL-6, IL-8 и TNF α в сыворотке крови пациенток со множественными миоматозными узлами также незначительно превышает значения этого показателя в группе женщин с единичными узлами ($p > 0,05$).

Проведенный нами далее тщательный клинико-иммунологический анализ зависимости концентраций всех проанализированных факторов с проангиогенной активностью от таких клинических характеристик течения заболевания, как возраст пациенток и длительность заболевания от момента постановки диагноза, индекс массы тела пациенток, гипертрофия миометрия, количества перенесенных беременностей, родов и спонтанных выкидышей, медицинских абортотворений в анамнезе, не выявил достоверных различий.

Все семь цитокинов были определены у 86 условно здоровых женщин и у 67 пациенток с ММ. В этих группах нами был проведен корреляционный анализ (табл. 4).

Концентрации цитокинов с проангиогенной активностью в сыворотке крови здоровых женщин находятся в логично объясняемых корреляционных отношениях. Так, повышение концентрации TNF α , согласно полученным результатам, высоко достоверно прямо коррелирует с повышением сывороточных концентраций к IL-6 (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена составляет $r_s = 0,45$ ($p < 0,01$)). Наряду с этим корреляция с концентрацией VEGF носит слабоотрицательный характер ($r_s = 0,01$). При лейомиоме характер этих взаимосвязей сохраняется: для IL-6 ($r_s = 0,66$, $p < 0,01$), для IL-8 ($r_s = 0,33$, $p < 0,01$), для VEGF ($r_s = 0,21$). Как среди пациенток с одиночными, так и со множественными узлами картина корреляционных отношений остается неизменной.

Обсуждение

Ангиогенез, при котором новые капилляры прорастают из ранее существовавшего сосуда, является более часто изучаемой и лучше изученной формой формирования сосудов и обычно влечет за собой серию хорошо организованных процессов, управляемых идентифицированными проангиогенными факторами. Движущей силой этого явления является потребность окружающих тканей в кислороде и питательных веществах, что провоцирует выработку VEGF, факторов роста фибробластов (FGF) и других проангиогенных медиаторов несосудистыми клетками [26, 27]. Нами показано значительное возрастание IL-6 и TNF α , IL-8 в сыворотке крови пациенток с миомой матки. Сходные результаты получены и в исследовании сывороток крови 47 женщин с ММ большого размера в сопоставлении с группой из 25 здоровых женщин в российской популяции [3], и в исследовании польских коллег [36]. При этом, полученные нами показатели концентрации TNF α при ЛМ $13,57 \pm 0,46$ пг/мл, достоверно превышают значения данных большинства лабораторий ($p < 0,001$), исследующих этот по-

казатель у здоровых женщин с использованием реагентов фирмы АО «Вектор-Бест» [4, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 17]. Превышение же концентраций сывороточного IL-8 у женщин с ММ относительно здоровых женщин показано только при миомах большого размера [3]. Высокие значения VEGF, концентрация которого в сыворотке крови как здоровых женщин, так и у пациенток может быть связана с постоянно функционирующим физиологическим механизмом поддержания определенного уровня процессов неоангиогенеза и ремоделирования соединительной ткани и экстрацеллюлярного матрикса, в которые погружены капиллярные и сосудистые сети кровеносной и лимфатической систем. Значительное повышение VEGF уровня при больших размерах миомы может косвенно свидетельствовать о запросе на усиленный неоангиогенез при распространенном миоматозе. Эти результаты лишней раз подчеркивают системный каскадный характер воздействия компонентов цитокиновой сети на многие тканевые процессы, включая ангиогенез.

Фактор роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A) является ключевым медиатором ангиогенеза, передающим сигнал через семейство тирозинкиназных рецепторов класса IV рецепторов VEGF (VEGFR). Хотя лиганды VEGF-A связываются как с VEGFR1, так и с VEGFR2, они в первую очередь передают сигнал через VEGFR2, что приводит к пролиферации, выживанию, миграции и сосудистой проницаемости эндотелиальных клеток. Различные изоформы VEGF-A возникают в результате альтернативного сплайсинга одноименного гена в экзоне 8, что приводит к образованию изоформ VEGF xxx a или VEGF xxx b. Альтернативные события сплайсинга в экзонах 5-7, в дополнение к недавно выявленным событиям посттрансляционного считывания, производят изоформы VEGF-A, которые различаются по своей биодоступности [32].

Многочисленные доклинические исследования выявили тесную связь между VEGF и TNF α , например, TNF α активирует Etk и VEGFR2 специфически через TNFR2 для усиления передачи сигналов P13K-Akt, что непосредственно приводит к TNF-индуцированной миграции эндотелиальных клеток (EC). TNF α усиливает экспрессию E-селектина, VCAM-1 и ICAM-1 в стромальных клетках костного мозга и микрососудистых эндотелиальных клетках человека и индуцирует ангиогенез. TNF α стимулирует эндотелиальные клетки экспрессировать и секретировать MCP-1, который является важным хемокином для рекрутирования макрофагов. Продукция MMP-9 в клетках B-CLL, THP-1 или Jurkat поддерживается аутокринным TNF α через TNFR1. Кроме того, TNF α усиливает экспрессию мембранного

MMP-1 в клетках, что приводит к усилению активации MMP-2 и клеточной миграции [39].

В низких концентрациях провоспалительный цитокин TNF α индуцирует миграцию и пролиферацию ЭК и формирование сосудоподобных структур. Повышенная продукция макрофагами TNF α приводит к стимуляции синтеза VEGF клетками и активации неоангиогенеза. К естественным ингибиторам ангиогенеза относят следующие цитокины: фактор пигментного эпителия (PEDF), ангиостатин, эндостатин, TGF- β , IFN γ , IFN α и все тот же TNF α , который при длительном воздействии на ЭК тормозит их пролиферацию и в итоге запускает апоптоз [20, 34]. Обратная регуляция TNF α и VEGF описана и при неопластическом ангиогенезе [16]. Нарушенная регуляция генов влияет на развитие/подавление опухолевых процессов, апоптоза, ангиогенеза, формирование внеклеточного матрикса, различных сигнальных путей, связанных с развитием опухолей, и дифференцировку стволовых клеток [30].

Эти результаты многое проясняют в клеточных механизмах развития ММ. Но не дают ответа на важный вопрос о причинных факторах избирательности развития заболевания у одной части женщин и резистентности к его возникновению у другой части, проживающей в тех же условиях. Вместе с тем хорошо известно, что у этой болезни наблюдается явное расовое неравенство. По оценкам, афроамериканские женщины в три раза чаще заболевают лейомиомой матки и, как правило, имеют более серьезные симптомы. Существует также семейная группировка между родственниками первой степени родства и близнецами, а также множественные наследственные синдромы, при которых происходит развитие миомы [19].

Проведенное нами ранее исследование показало, что варианты полиморфных участков генов VEGF и TNF α входят в состав большинства полигенных показателей риска (PRS – Polygenic Risk Score), с высокой частотой выявляемых в группе пациенток с ММ и практически не выявляемых в группе здоровых женщин [5, 28].

Эти данные раскрывают некоторые механизмы генетической предрасположенности к развитию ММ, т. к. прямо указывают на возможность связи развития ММ с генотипом женщины, несущих в своем геноме варианты регуляторных участков генов, обеспечивающих высокий уровень экспрессии этих генов и, соответственно, высокий уровень секреции их белковых продуктов с ангиогенез-модулирующей активностью во внеклеточную среду.

Комплексный анализ собственных и литературных данных позволяет высказать гипотезу о

том, что значительная часть генетических факторов риска развития ММ у части женщин связана с носительством в геноме локусов количественных признаков (QTL), ассоциированных с высоким уровнем продукции регуляторных факторов модуляции ангиогенеза. В свою очередь, высокая предуготовленность клеток таких женщин к способности выделять большие концентрации цитокинов с проангиогенной и провоспалительной активностью при поступлении запроса на активацию, может являться одним из механизмов реализации генетической предрасположенности к развитию ММ.

Кроме того, эти данные могут уже сейчас иметь и практическое значение не только в качестве основы для разработки прогностических критериев развития ММ на доклиническом этапе, но и в качестве дифференциально-диагностических дополнительных лабораторных признаков. В частности, лейомиомы матки, наиболее частые доброкачественные миоматозные опухоли матки, часто невозможно отличить от злокачественных лейомиосарком матки по клиническим критериям. Более того, дифференциация изображений УЗИ/МРТ между обоими объектами часто является сложной задачей из-за их потенциально перекрывающихся особенностей. Поскольку подозрение на лейомиому часто лечится консервативно или с помощью минимально инвазивных методов лечения, ошибочный диагноз лейомиосаркомы как доброкачественной лейомиомы потенциально может привести к значительной задержке лечения, что приведет к увеличению заболеваемости и смертности [37].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о значительной активации продукции цитокинов с проангиогенными свойствами при развитии ММ. Высокие концентрации таких цитокинов IL-6, IL-8, VEGF и TNF α в сыворотке крови пациенток, в сочетании с их корреляционными взаимоотношениями, свидетельствуют о системном характере активационных воздействий на неоангиогенез, что вероятно связано с процессами очаговой пролиферации мышечной ткани при развитии миоматозных узлов.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность лаборанту лаборатории клинической иммуногенетики Барсуковой Галине Александровне за большой вклад в проведение экспериментальных исследований.

Список литературы / References

1. Арсентьева Н.А., Тотолян А.А. Методические сложности при определении содержания некоторых цитокинов в периферической крови практически здоровых лиц // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 5. С. 763-774. [Arsentieva N.A., Totolian A.A. Methodological issues of determining concentrations of some cytokines in peripheral mblood from healthy individuals. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 5, pp. 763-774. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-763-774.
2. Архипова М.М., Лихванцева В.Г., Геворкян А.С., Рычкова С.И., Сельков С.А. Изучение уровня про- и антиангиогенных факторов роста в стекловидной жидкости при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации на фоне лечения // Офтальмология, 2022. Т. 19, № 2. С. 368-377. [Arkhipova M.M., Likhvantseva V.G., Gevorkyan A.S., Rychkova S.I., Selkov S.A. Study of the level of pro- and antiangiogenic growth factors in vitreous fluid in neovascular age-related macular degeneration on the background of treatment. *Oftalmologiya = Ophthalmology in Russia*, 2022, Vol. 19, no. 2, pp. 368-377. (In Russ.)]
3. Исакова О.В., Баженова Л.Г., Шрамко С.В., Зорина В.Н. Иммунорегуляторные белки и цитокины при миоме тела матки // Российский вестник акушера-гинеколога, 2015. Т. 15, № 5. С. 15-18. [Isakova O.V., Bazhenova L.G., Shramko S.V., Zorina V.N. Immunoregulatory proteins and cytokines in myoma of the corpus uteri. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 2015, Vol. 15, no. 5, pp. 15-18. (In Russ.)]
4. Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А. Факторы роста семейства VEGF и FGF 21 в сыворотке крови в динамике развития рака яичников // Современные проблемы науки и образования, 2017. № 1. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25898>. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Verenikina E.V., Cheryarina N.D., Kozlova L.S., Pogorelova Y.A. Growth factors of VEGF and FGF 21 family in blood serum in the ovarian cancer dynamics. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2017, no. 1. [Electronic resource]. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25898>. (In Russ.)]
5. Королева Е.Г., Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Орлов Н.Б., Тимофеева Ю.С., Айдагулова С.В., Маринкин И.О. Ассоциированность полиморфных вариантов генов цитокинов, фактора роста эндотелия и матричных металлопротеиназ с развитием миомы матки среди русских женщин // Сибирский научный медицинский журнал, 2024. Т.44, № 2. С. 113-122. [Koroleva E.G., Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Orlov N.B., Timofeeva Yu.S., Aidagulova S.V., Marinkin I.O. Association of polymorphic variants of cytokines genes, endothelial growth factor and matrix metalloproteinases with the development of uterine fibroids among russian women. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024, Vol. 44, no. 2, pp. 113-122. (In Russ.)].
6. Лаптева А.М., Коленчукова О.А., Смирнова С.В. Особенности иммунного статуса и назального микробиоценоза при полипозном риносинусите и астматической триаде // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 6. С. 563-568. [Lapteva A.M., Kolenchukova O.A., Smirnova S.V. Immune parameters and nasal microflora in patients with polypoid rhinosinusitis and asthmatic triad. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 6, pp. 563-568. (In Russ.)] doi: 0.15789/1563-0625-2016-6-563-568.
7. Ребров А.П., Захарова Н.Б., Патрикеева Д.А., Карпова О.Г., Оксеньчук А.Н., Попыхова Э.Б. Взаимосвязь содержания факторов роста, цитокинов в сыворотке крови и моче с возрастом у пациентов с системной склеродермией // Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2014. Т. 4, № 1. С. 8-13. [Rebrov A.P., Zakharova N.B., Patrikeeva D.A., Karpova O.G., Oxenchuk A.N., Pykhova E.B. The relationship of the content of growth factors, cytokines in blood serum and urine with age in patients with systemic scleroderma. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*, 2014, Vol. 4, no. 1, pp. 8-13.
8. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здитовецкий Д.Э., Гвоздев И.И. Особенности цитокиновой регуляции респираторного взрыва нейтрофилов крови в прогнозе развития абдоминального сепсиса у больных распространенным гнойным перитонитом // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 5. С. 475-482. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetsky D.E., Gvozdev I.I. Cytokine regulation of respiratory burst in blood neutrophils for prediction of abdominal sepsis in patients with extended purulent peritonitis. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 5, pp. 475-482. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-475-482.
9. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А., Гуриев Т.Д. Миома матки у больных молодого возраста: клинико-патогенетические особенности // Акушерство, гинекология, репродукция, 2010. Т. 4, № 1. С. 16-19. [Sidorova I.S., Hunanyan A.L., Kogan E.A., Guriev T.D. Uterine fibrosis in young patients: clinical and pathogenetic characteristics. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2010, Vol. 4, no. 1, pp. 16-19. (In Russ.)]
10. Скальный А.В., Мазилина А.Н. Фактор роста эндотелия сосудов VEGF и металло-лигандный гомеостаз в патогенезе ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2021. Т. 121, № 8-2. С. 30-34. [Skalny A.V., Mazilina A.N. Vascular endothelial growth factor VEGF and metal-ligand homeostasis in the pathogenesis of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2021, Vol. 121, no. 8-2, pp. 30-34. (In Russ.)]
11. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Поливанова Т.В., Агилова Ю.Н. Особенности цитокиновой регуляции при прогрессировании множественной миеломы // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 3.

С. 261-268. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Polivanova T.V., Agilova Yu.N. Cytokine regulation in the course of multiple myeloma progression. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 3, pp. 261-268. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-261-268.

12. Смирнова О.В., Цуканов В.В., Титова Н.М., Губанов Б.Г. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой злокачественного генеза // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 1. С. 135-144. [Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Titova N.M., Gubanov B.G. Features of cytokine regulation in patients with mechanical jaundice of malignant genesis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 1, pp. 135-144. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-135-144.

13. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Ильенкова Н.А., Коноплева О.С. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 4. С. 453-460. [Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Ilyenkova N.A., Konopleva O.S. Immunological markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 453-460. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-453-460.

14. Соколов Д.И., Колобов А.В., Лесничия М.В., Костючек И.Н., Боля К.В., Аржанова О.Н., Кветной И.М., Сельков С.А. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 4-5. С. 347-352. [Sokolov D.I., Kolobov A.V., Lesnichija M.V., Kostiouchek I.N., Bolya K.V., Arzhanova O.N., Kvetnoy I.M., Selkov S.A. Role of pro- and antiangiogenic factors in placental development. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 4-5, pp. 347-352. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-347-352.

15. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Минеев В.Н., Лим В.В., Трофимов В.И. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 3. С. 313-318. [Sorokina L.N., Ivanov V.A., Lim V.V., Mineev V.N., Trofimov V.I. Cytokine profile features in the patients with nonallergic bronchial asthma with co-existing type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 313-318. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318.

16. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // Вестник Российской академии медицинских наук, 2012. Т. 67, № 2. С. 23-34. [Chekhonin V.P., Shein S.A., Korchagina A.A., Gurina O.I. VEGF in neoplastic angiogenesis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, Vol. 67, no. 2, pp. 23-34. (In Russ.)]

17. Хворостухина Н.Ф., Островская А.Е., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Цитокиновый профиль при осложнениях гормонотерапии миомы матки // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 739-748. [Khvorostukhina N.F., Ostrovskaya A.E., Novichkov D.A., Stepanova N.N. Cytokine profile in complications of hormone therapy administered for uterine fibroids. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 6, pp. 739-748. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-739-748.

18. Cambier S., Gouwy M., Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cell. Mol. Immunol.*, 2023, Vol. 20, no. 3, pp. 217-251.

19. Commandeur A.E., Styer A.K., Teixeira J.M. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. *Hum. Reprod. Update*, 2015, Vol. 21, no. 5, pp. 593-615.

20. Dreyfuss J.L., Giordano R.J., Regatieri C.V. Ocular Angiogenesis. *J. Ophthalmol.*, 2015, Vol. 2015, 892043. doi: 10.1155/2015/892043.

21. Dudley A.C., Griffioen A.W. Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies. *Angiogenesis*, 2023, Vol. 26, pp. 313-347.

22. Ferrara N., Gerber H.-P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.*, 2003, Vol. 9, pp. 669-676.

23. Fleischer A.C., James A.E.Jr., Millis J.B., Julian C. Differential diagnosis of pelvic masses by gray scale sonography. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 1978, Vol. 131, pp. 469-476.

24. Fousek K., Horn L.A., Palena C. Interleukin-8: A chemokine at the intersection of cancer plasticity, angiogenesis, and immune suppression. *Pharmacol. Ther.*, 2021, Vol. 219, 107692. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107692.

25. Islam M.S., Protic O., Stortoni P., Grechi G., Lamanna P., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertil. Steril.*, 2013, Vol. 100, pp. 178-193.

26. Jeong J.H., Ojha U., Lee Y.M. Pathological angiogenesis and inflammation in tissues. *Arch. Pharm. Res.*, 2021, Vol. 44, no. 1, pp. 1-15.

27. Kirk S.L., Karlik S.J. VEGF and vascular changes in chronic neuroinflammation. *J. Autoimmun.*, 2003, Vol. 21, no. 4, pp. 353-363.

28. Koltsova A.S., Efimova O.A., Pendina A.A. View on Uterine Leiomyoma Genesis through the Prism of Genetic, Epigenetic and Cellular Heterogeneity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 6, 5752. doi: 10.3390/ijms24065752.

29. Lagana A.S., Scioscia M. Endometrial cancer in women with adenomyosis: an underestimated risk? *Int. J. Fertil. Steril.*, 2020, Vol. 14, pp. 260-261.

30. Mlodawska O.W., Saini P., Parker J.B., Wei J.J., Bulun S.E., Simon M.A., Chakravarti D. Epigenomic and enhancer dysregulation in uterine leiomyomas. *Hum. Reprod. Update*, 2022, Vol. 28, no. 4, pp. 518-547.

31. Nenu I., Toadere T.M., Topor I., Țichindeleanu A., Bondor D.A., Trella Ș.E., Sparchez Z., Filip G.A. Interleukin-6 in Hepatocellular Carcinoma: A Dualistic Point of View. *Biomedicines*, 2023, Vol. 11, no. 10, 2623. doi: 10.3390/biomedicines11102623.
32. Peach C.J., Mignone V.W., Arruda M.A., Alcobia D.C., Hill S.J., Kilpatrick L.E., Woolard J. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 4, 1264. doi: 10.3390/ijms19041264.
33. Qi C., Song X., Wang H., Yan Y., Liu B. The role of exercise-induced myokines in promoting angiogenesis. *Front. Physiol.*, 2022, Vol. 13, 981577. doi: 10.3389/fphys.2022.981577.
34. Rajappa M., Saxena P., Kaur J. Ocular angiogenesis: mechanisms and recent advances in therapy. *Adv. Clin. Chem.*, 2010, Vol. 50, pp. 103-121.
35. Shu Q., Amin M.A., Ruth J.H., Campbell P.L., Koch A.E. Suppression of endothelial cell activity by inhibition of TNF α . *Arthritis Res. Ther.*, 2012, Vol. 14, pp. 88-96.
36. Sikorski R., Kapeć E., Zaleska W. Serum levels of proinflammatory cytokines in women with uterine myomas. *Ginekol. Pol.*, 2001, Vol. 72, no. 12A, pp. 1485-1488.
37. Sun S., Bonaffini P.A., Nougaret S., Fournier L., Dohan A., Chong J., Smith J., Addley H., Reinhold C. How to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma with imaging. *Diagn. Interv. Imaging*, 2019, Vol. 100, no. 10, pp. 619-634.
38. Wei Y., Erfani S., Schweer D., de Gouvea R., Qadir J., Shi J., Cheng K., Wu D., Craven R., Wu Y., Olivier T., Baldwin L.A., Zhou B., Zhou Y., Zhao W., Yang B.B., Ueland F.R., Yang X.H. Targeting receptor tyrosine kinases in ovarian cancer: Genomic dysregulation, clinical evaluation of inhibitors, and potential for combinatorial therapies. *Mol. Ther. Oncolytics*, 2023, Vol. 28, pp. 293-306.
39. Zhou X., Li Z., Zhou J. Tumor necrosis factor α in the onset and progression of leukemia. *Exp. Hematol.*, 2017, Vol. 45, pp. 17-26.

Авторы:

Коненков В.И. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Шевченко А.В. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Прокофьев В.Ф. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Konenkov V.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Institute Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Shevchenko A.V., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Institute Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Prokofiev V.F., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Institute Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Королева Е.Г. — врач — акушер-гинеколог Медицинского центра «Авиценна», г. Новосибирск, Россия

Тимофеева Ю.С. — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач акушер-гинеколог, Медицинский центр «Авиценна», г. Новосибирск, Россия

Айдагулова С.В. — д.б.н., профессор, заведующая лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

Маринкин И.О. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ректор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

Koroleva E.G., Obstetrician-Gynecologist, Avicenna Medical Center, Novosibirsk, Russian Federation

Timofeeva Yu.S., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University; Obstetrician-Gynecologist, Avicenna Medical Center, Novosibirsk, Russian Federation

Aidagulova S.V., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Cell Biology and Fundamentals of Reproduction, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Marinkin I.O., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, rector, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 29.03.2024

Отправлена на доработку 23.05.2024

Принята к печати 13.08.2024

Received 29.03.2024

Revision received 23.05.2024

Accepted 13.08.2024