

ВОСКРЕСЕНСКАЯ Дарья Леонидовна

**УЧАСТИЕ КЛЕТОК МАКРОФАГАЛЬНОГО РЯДА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ И ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ДАННОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

**Малышкина Анна Ивановна
Сотникова Наталья Юрьевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России

Унанян Ара Леонидович

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства, гинекологии
и репродуктологии ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России

Линде Виктор Анатольевич

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «ИВ НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, сайт: www.niimid.ru
Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лейомиома матки (ЛММ) является весьма распространённой доброкачественной опухолью женских половых органов, занимая второе место в структуре гинекологических заболеваний (Линде В.А. и др., 2010; Адамян Л.В. и др., 2015; D. Ravone et al., 2018). Симптомная ЛММ оказывает отрицательное влияние на менструальную и репродуктивную функции, общее состояние здоровья женщины и качество ее жизни (Rice K. et al., 2012; Wise L.A., 2016). В настоящее время увеличивается число женщин репродуктивного возраста, страдающих этим заболеванием. В связи с этим достаточно остро встаёт вопрос о сохранении их репродуктивной функции, своевременном прогнозировании роста миоматозного узла и разработке новых подходов к медикаментозному лечению данной гинекологической патологии.

Патогенез ЛММ пока еще до конца не изучен. Исследования последних лет продемонстрировали непосредственное участие иммунных механизмов в развитии и росте данной доброкачественной опухоли (Малышкина А.И., 2006; Анциферова Ю.С. и др., 2017; Ciarmela P. et al., 2011). Особого внимания заслуживает вопрос о роли эндометриальных макрофагов в механизмах регуляции роста ЛММ. Показано, что митогенное действие половых стероидных гормонов в ткани ЛММ во многих случаях связано с экспрессией в клетках опухоли многочисленных факторов роста, цитокинов и хемокинов, вырабатываемых макрофагами (Chegini N. et al., 2010). Однако механизмы функционирования эндометриальных макрофагов и особенности их дифференцировки при ЛММ остаются практически не изученными. Ранее было показано, что тканевые макрофаги играют важную роль в регуляции фиброза, причем на начальных этапах этого процесса усиливается активность классически активированных макрофагов, тогда как более поздние этапы фиброза сопровождаются повышением количества альтернативно активированных клеток (Shen B. et al., 2014). Поскольку увеличение размеров ЛММ может происходить не только за счет усиленной клеточной пролиферации, но и за счет активной продукции клетками опухоли компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), преимущественно коллагена 1 типа, можно предположить, что изменение направленности дифференцировки эндометриальных макрофагов в сторону усиления активности альтернативно активированных макрофагов может быть связано с продукцией ЭЦМ и быстрым увеличением размеров опухоли. Однако исследований, посвященных этому вопросу, в доступной нам литературе мы не встретили.

В настоящее время особую актуальность приобретают вопросы разработки патогенетически обоснованного медикаментозного лечения пациенток с ЛММ. До сих пор наиболее распространенным методом лечения пациенток с ЛММ остается гистерэктомия, проведение которой связано с риском развития послеоперационных осложнений и с полной утратой

репродуктивной функции женщин. В связи с этим, в последние годы ведется интенсивный поиск новых методов медикаментозного лечения данного заболевания. По данным литературы, «семейство ретиноидов», особенно ретиноевую кислоту, рассматривают как перспективный препарат противоопухолевого действия (Siddikuzzaman G. et al., 2011). В экспериментальных работах, посвященных оценке влияния ретиноевой кислоты на лейомиоциты, было показано, что она ингибировала пролиферацию клеток, выделенных из миоматозных узлов, с вовлечением PI3K/Akt-сигнального пути (Ben-Sasson H. et al., 2011; Joseph D.S. et al., 2010). Кроме того, ретиноевая кислота снижала экспрессию генов, отвечающих за выработку коллагена, клетками миоматозных узлов (Gilden M. et al., 2012). Однако механизмы влияния ретиноевой кислоты на выработку компонентов ЭЦМ лейомиоцитами изучены недостаточно. Нет данных о возможном участии ретиноевой кислоты в регуляции синтеза лейомиоцитами активина А, как одного из важных факторов роста, связанного с процессом фиброзированием и участвующего в патогенезе развития ЛММ.

Степень разработанности темы исследования

Много исследований посвящено изучению патогенеза роста и развития, а также лечения лейомиомы матки, как одной из самых часто встречающихся доброкачественных опухолей женских половых органов (Сидорова И.С., 2002; Тихомиров А.Л., 2006). До сих пор нет единого мнения о механизмах роста миоматозного узла, а также продолжается поиск новых альтернативных препаратов для терапии данного гинекологического заболевания.

Научных работ по участию альтернативно активированных моноцитов/макрофагов и вырабатываемых ими факторов роста в усиленном синтезе компонентов экстрацеллюлярного матрикса при различных клинических вариантах лейомиомы матки и о возможном использовании ретиноевой кислоты в качестве медикаментозного средства для лечения данного гинекологического заболевания ранее не проводилось.

Цель исследования: на основании изучения роли альтернативно активированных моноцитов и эндометриальных макрофагов в регуляции выработки компонентов экстрацеллюлярного матрикса в миоматозных узлах разработать новые методы прогнозирования роста лейомиомы матки и обосновать *in vitro* возможность использования ретиноевой кислоты для лечения данного заболевания.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику пациенток с лейомиомой матки фертильного возраста, уточнить факторы риска развития лейомиомы матки.
2. Выявить взаимосвязь между содержанием альтернативно активированных моноцитов/макрофагов крови и эндометрия (CD36+, CD204+, CD206+),

особенностями синтеза ими активина А и интенсивностью синтеза коллагена I типа в ткани миоматозных узлов у пациенток с лейомиомой матки различных темпов роста и размеров.

3. Разработать способы прогнозирования роста миоматозного узла на основании содержания альтернативно активированных макрофагов в эндометрии пациенток с лейомиомой матки.

4. В эксперименте *in vitro* оценить влияние ретиноевой кислоты на синтез активина А и коллагена I типа клетками лейомиомы матки для разработки новых подходов к медикаментозному лечению данного заболевания.

Научная новизна исследования

Впервые выявлено, что повышение альтернативно активированных макрофагов эндометрия, расположенного в проекции миоматозного узла, способствует активной выработке компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а именно коллагена I типа, в ткани лейомиомы матки.

Впервые предложено прогнозировать увеличение размеров лейомиомы матки по определению в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, альтернативно активированных макрофагов с фенотипами CD36+ и CD204+.

Впервые выявлено, что у пациенток с лейомиомой матки снижена продукция активина А альтернативно активированными моноцитами, тогда как продукция активина А альтернативно активированными эндометриальными макрофагами усилена.

Впервые установлено, что у пациенток с лейомиомой матки повышенный синтез коллагена I типа в ткани миоматозных узлов ассоциирован с усиленной продукцией активина А альтернативно активированными эндометриальными макрофагами.

Дано научное обоснование возможности использования ретиноевой кислоты в лечении лейомиомы матки за счет ее влияния на один из механизмов роста опухоли, обусловленный усиленным синтезом коллагена и повышенной выработкой активина А.

Теоретическая и практическая значимость работы

Уточнены патогенетические механизмы быстрого роста лейомиомы матки, заключающиеся в усиленной продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в частности, коллагена I типа, в тканях миоматозного узла за счет индукции альтернативно активированных макрофагов эндометрия и активной выработки ими активина А.

Гинекологической практике предлагается использовать новые способы прогнозирования роста лейомиомы матки, основанные на определении содержания в эндометрии, локализованном в проекции миоматозного узла, альтернативно активированных макрофагов с фенотипами CD36+ и/или CD204+.

Обоснована *in vitro* возможность применения ретиноевой кислоты в лечении лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста, основанная на ее влиянии на синтез активина А и коллагена I типа лейомиоцитами.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Малышкина А.И.) на базе IV гинекологического отделения (зав. отделением – заслуженный врач РФ, к.м.н. Романов В.Н.). Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии (зав. лабораторией – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Сотникова Н.Ю.).

Всего было обследовано 137 женщин репродуктивного возраста. Основную группу составили 83 женщины с ЛММ (код по МКБ-10 D25.1), обратившихся на оперативное лечение. Из них I подгруппа – 34 пациентки с ЛММ стабильных размеров и II подгруппа – 49 пациенток с быстрорастущей ЛММ (увеличение общих размеров матки на 4-5 недель условной беременности в течение одного года наблюдения). Для более полного понимания механизма роста миоматозного узла в клинических группах были выделены группы женщин в зависимости от его размера: среди пациенток с ЛММ стабильных размеров у 26 женщин размеры миоматозного узла не превышали 6 см (группа женщин с ЛММ малых размеров), среди пациенток с быстрорастущей ЛММ у 37 женщин размеры узла превышали 6 см (группа женщин с ЛММ больших размеров). Для разработки способов прогнозирования роста ЛММ нами были дополнительно обследованы 19 женщин, обратившихся на обследование по поводу наличия у них ЛММ. Контрольную группу составили 35 практически здоровых женщин без пролиферативных гинекологических заболеваний на момент обследования.

Все пациентки обследованы согласно приказу Минздрава России №572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» от 1 ноября 2012 года и согласно «Стандарту оказания медицинской помощи больным с миомой матки» от 2006 г.

Материалом для исследования служили периферическая венозная кровь, биоптаты эндометрия, расположенные в проекции доминантного миоматозного узла, а также ткань миометрия и миоматозных узлов.

Лабораторные методы:

Иммунологические методы – методом многоцветной проточной цитофлуориметрии проводилось определение альтернативно активированных моноцитов периферической крови и макрофагов эндометрия с фенотипами CD36+, CD204+ и CD206+ с помощью моноклональных антител (МАТ) на приборе FACSCanto II (Becton Dickenson, США); определение экспрессии мРНК коллагена I типа в ткани миометрия и

миоматозного узла, активина А моноцитами периферической крови, макрофагами эндометрия и клетками миоматозного узла методом RT-PCR.

Культуральный метод – для оценки влияния ретиноевой кислоты на синтез активина А и коллагена I типа в культуре лейомиоцитов проводилась серия культивации клеток миоматозного узла с добавлением ретиноевой кислоты в концентрациях 0,03 мкг/мл, 0,3 мкг/мл и 3 мкг/мл. В качестве контрольного образца использовали клеточную культуру лейомиоцитов без добавления ретиноевой кислоты.

Математическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «Statistica 13.0.», «Microsoft Office 2007», «MedCalc» и «OpenEpi» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения. В программе «OpenEpi» рассчитывали относительный риск (OR) с 95% ДИ. С использованием программы «MedCalc» был проведен ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту

Одним из механизмов роста лейомиомы матки является усиленный синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в частности, коллагена I типа, за счет активации альтернативно активированных эндометриальных макрофагов с фенотипом CD36+ и повышенной выработки активина А.

Пороговые значения содержания альтернативно активированных макрофагов в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, с фенотипами CD36+ и CD204+ могут быть использованы для оценки прогноза роста миоматозного узла в течение одного года наблюдения.

Ретиноевая кислота *in vitro* оказывает дозозависимое действие на определенный механизм роста миоматозного узла, обусловленный усиленным синтезом коллагена I типа и повышенной выработкой активина А.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные способы прогнозирования роста лейомиомы матки (патент №2704817 от 31.10.2019 и патент №2704819 от 31.10.2019) прошли предрегистрационные испытания и используются в гинекологической клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России, кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Личное участие автора

Автором самостоятельно проводились отбор пациенток в группы, их клиническое обследование и лечение. Автор принимал участие в проведении иммунологических методик исследования пациенток. Автором выполнены статистико-математическая обработка полученных данных, анализ и описание полученных результатов, сформулированы научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные результаты исследований докладывались и обсуждались на Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2018, 2019), научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка 2019» с Интернет-трансляцией (Иваново, 2019), Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2018, 2019), Всероссийской конференции «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» в рамках форума университетской науки (Москва 2018), Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2018, 2019), IV Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2018), XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019), XXXII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019), VII Конференции по иммунологии репродукции в рамках Объединенного Иммунологического форума (Новосибирск, 2019), XIII Всероссийской с международным участием научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежь – практическому здравоохранению» (Иваново, 2019), II национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (ЛАБРИН 2020) (Москва, 2020).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, из них 8 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с клинической характеристикой обследованных женщин, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических

рекомендаций. Список литературы включает 210 источников, в том числе 61 отечественный и 149 иностранных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 12 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Все обследованные женщины находились в пределах репродуктивного возраста. Средний возраст женщин с ЛММ основной группы составил $36,7 \pm 0,6$ лет, что статистически значимо отличалось от показателя женщин контрольной группы ($30,5 \pm 0,98$ лет, $p=0,000$). В целом, нами отмечена тенденция омоложения данной патологии, которая согласуется с данными литературы (Бадмаева С.Ж. и др., 2019; Тоноян Н.М. и др., 2019) и результатами, полученными в наших ранее проведенных исследованиях, согласно которым средний возраст оперированных женщин с ЛММ составлял 41 год (Малышкина А.И., 2006). Поскольку в современных условиях ЛММ стала выявляться в более раннем возрасте, становится очевидным, что наличие этого заболевания негативно влияет на репродуктивные планы и качество жизни женщин в целом.

Изучение соматического статуса пациенток с ЛММ основной группы показало, что наличие экстрагенитальной патологии у женщин является коморбидным фоном развития ЛММ. Преобладающими в структуре экстрагенитальных заболеваний у этих пациенток являлись заболевания сердечно-сосудистой системы (24,1%), желудочно-кишечного тракта (15,7%) и ожирение (16,9%). Наши данные совпадают с результатами ранее проведенного исследования, в котором отмечено, что эти заболевания превалировали у пациенток с ЛММ (Хворостухина Н.Ф. и др., 2015). При более детальном анализе соматического статуса женщин с ЛММ основной группы, независимо от темпа роста миоматозного узла, нами была выявлена высокая частота встречаемости железодефицитной анемии по сравнению с пациентками контрольной группы (36,1 % против 11,4%, $p=0,007$). По данным литературы, одной из отличительных особенностей пациенток с ЛММ от здоровых женщин является наличие анемии различной степени тяжести (Хворостухина Н.Ф. и др., 2015). По данным литературы, сочетание экстрагенитальных заболеваний и ЛММ часто встречается и является одним из факторов риска возникновения данной гинекологической патологии (Кичигин О.В. и др., 2013; Сафарова С.М., 2017; Тихомиров А.Л., 2013). Полагают, что ЛММ можно считать заболеванием дезадаптации, связанным с длительным психоэмоциональным напряжением, чем можно объяснить его ассоциацию с такой экстрагенитальной патологией, как артериальная гипертензия и ожирение (Брехман Г.И. и др., 2000).

Наличие высокой частоты встречаемости ОРВИ (4 и более раз в год) в анамнезе у пациенток с ЛММ основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы является подтверждением важной роли инфекционного фактора в этиопатогенезе заболевания (80,7% против 60%, $p=0,01$). Вирусное

инфицирование является преморбидным фоном развития ЛММ и считается доказанным фактором риска данной гинекологической патологии. По результатам ранее проводимых исследований, одной из наиболее распространенных инфекций, выявляемых при ЛММ, является герпетическая. Полагают, что длительная персистенция вируса в организме человека нарушает каскад иммунного ответа (Посисеева Л.В. и др., 2010; Малышкина А.И. и др., 2010). Герпесвирусная инфекция оказывает свое действие за счет усиления выработки эпидермального фактора роста (EGF) как на системном, так и на локальном уровнях, что определяет темп и тип роста миоматозного узла (Посисеева Л.В. и др., 2010). По данным других авторов, наличие хронических урогенитальных инфекций, таких как уреоплазмоз, хламидиоз и герпетическая инфекция у женщин с ЛММ, приводит к нарушению выработки как противо-, так и провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6), что способствует снижению функции лимфоцитов, угнетению апоптоза и прогрессированию опухолевого роста (Хворостухина Н.Ф. и др., 2015).

Анализ особенностей менструальной функции обследованных женщин основной и контрольной групп показал, что возраст менархе в них не различался ($p > 0,05$). Нами было отмечено, что у пациенток с ЛММ основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы чаще встречалось нарушение менструальной функции в виде аномальных маточных кровотечений по типу обильных кровотечений (67,5% против 20%, $p = 0,000$) с увеличением продолжительности менструации (5,8 (5-7) дней против 5,0 (4-6) дней, $p = 0,008$), что согласуется с данными литературы и, как следствие, приводит к возникновению анемии (Адамян Л.В. и др., 2015; Zimmermann A. et al., 2012). По мнению ряда авторов, патогенез патологических кровотечений при ЛММ обусловлен следующими факторами: наличием гиперпластических процессов в эндометрии, усилением неоангиогенеза в эндометрии под действием факторов роста, образованием «патологических» низкорезистентных сосудов; связыванием гепарина факторами роста (FGF, EGF), а также его накоплением в матке (Сидорова И.С. и др., 2010; Тихомиров А.Л. и др., 2011). По мнению других авторов, именно высокое содержание внеклеточного матрикса играет ключевую роль в появлении основных симптомов ЛММ, таких как аномальные маточные кровотечения и синдром хронических тазовых болей (Ciarmela P. et al., 2011; Islam M.S. et al., 2018).

При анализе репродуктивной функции обследованных пациенток отмечено, что женщины с ЛММ основной группы по сравнению с группой контроля чаще прерывали нежелательную беременность путем медицинского аборта (42,2% против 22,8%, $p = 0,02$), что является уже доказанным фактором риска развития этого заболевания (Тихомиров А.Л. и др., 2006; Shen Q. et al., 2017). Тем не менее, существуют данные, согласно которым не было выявлено связи между наличием медицинских аборт в анамнезе у женщины и возникновением ЛММ (Yang Y. et al., 2014). Полагают, что наличие данной доброкачественной опухоли миометрия и ее рост могут

приводить к различным репродуктивным нарушениям у пациенток (Унанян А.Л. и др., 2018; Song L. et al., 2017). По результатам нашего исследования установлено, что каждая шестая женщина с ЛММ в основной группе страдала бесплодием, тогда как в группе контроля таких женщин не было (16,9% против 0, $p=0,000$). Литературные данные о том, что ЛММ является фактором снижения фертильности и бесплодия противоречивы. Считается, что наиболее негативное влияние на фертильность оказывают миоматозные узлы подслизистой локализации (Carranza-Mamane V. et al., 2015). При этом интрамуральная локализация узла ассоциирована с повышенной частотой встречаемости аномалий родовой деятельности, преждевременных родов, оперативного родоразрешения с возможным увеличением объема кровопотери (Klatsky P.C. et al., 2008; Sei K. et al., 2018). Ряд научных работ объясняют неблагоприятное воздействие ЛММ на фертильность следующими механизмами: нарушение транспорта гамет или имплантации эмбрионов, хроническое воспаление и нарушение кровоснабжения эндометрия, изменение анатомической формы полости матки миоматозными узлами, повышенная сократительная способность матки и измененный гормональный фон (Somigliana E. et al., 2007; Horne A.W. et al., 2007). В одном из проводимых ранее исследований, удаление миоматозного узла приводило к увеличению частоты наступления беременности с 25% до 42%, что также может служить доказательством того, что наличие ЛММ связано со снижением фертильности пациенток (Guo X.C. et al., 2012). В то же время, есть научные исследования, по результатам которых не выявлено негативного влияния на частоту возникновения и течения беременности у женщин с интрамуральной ЛММ (Styer A.K. et al., 2017; Brady P. et al., 2013).

Анализ перенесенной гинекологической патологии пациенток с ЛММ основной группы показал, что в ее структуре чаще встречались неинвазивные заболевания шейки матки (25,3%) и кисты яичников (18,1%). По данным одного из исследований, наличие ЛММ сочетается с патологией шейки матки, при этом заболевания шейки матки ассоциированы с отсутствием применения пациентками методов контрацепции, преимущественно барьерного (Ша Ша и др., 2012). По результатам нашего исследования виды используемой контрацепции не различались в исследуемых группах ($p>0,05$). Около половины пациенток с ЛММ основной группы (47%) не использовали какую-либо контрацепцию, чем, возможно, и объясняется наличие патологии шейки матки у этих женщин. Также отсутствие применения различных методов контрацепции у пациенток с ЛММ основной группы можно объяснить и наличием у них бесплодия.

При гистологическом исследовании у пациенток с ЛММ основной группы по сравнению с группой контроля чаще выявлялась патология эндометрия в виде хронического эндометрита (48,2% против 5,7%, $p=0,000$) и железисто-фиброзной гиперплазии (26,5% против 0, $p=0,018$), что соответствует данным литературы (Сидорова И.С. и др., 2007; Тихомиров А.Л. и др., 2006). Гиперпластические процессы эндометрия могут быть следствием проявления гормональных нарушений, воспалительного процесса

гениталий, нарушений в эндокринной и иммунной системах (Стрижаков А.Н. и др., 2014). Сообщается, что имеет место сходство патогенетических механизмов, приводящих к пролиферативным и гиперпластическим изменениям в эндометрии и миометрии (Коган Е.А. и др., 2013). Высокие значения уровня экспрессии прогестероновых рецепторов в эндометрии и ткани ЛММ приводят к нарушению рецептивности эндометрия, росту миоматозных узлов, что может указывать на наличие тесной взаимосвязи между развитием патологических процессов эндометрия и миометрия (Коган Е.А. и др., 2013). Таким образом, установленные нами особенности сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии у больных с ЛММ совпадают с литературными данными.

При сравнении клинических особенностей течения заболевания у пациенток с ЛММ стабильных размеров и быстрорастущей ЛММ мы выявили некоторые различия. Болезненные менструации чаще сопровождали пациенток с ЛММ стабильных размеров (67,8% против 38,8%, $p=0,039$), тогда как жалобы на синдром хронических тазовых болей были присущи пациенткам с растущей ЛММ (63,3% против 50%), что можно объяснить сдавлением окружающих тканей растущим миоматозным узлом и накоплением внеклеточного матрикса в ткани опухоли (Islam M.S. et al., 2018). Также нами было установлено преобладание дисменореи у пациенток с ЛММ стабильных размеров по сравнению с группой контроля (67,8% против 34,3%, $p=0,022$). Патогенез дисменореи при наличии ЛММ может быть обусловлен гормональным дисбалансом эстрогена и прогестерона, повышенной выработкой простагландинов, что приводит к нарушению сократительной активности миометрия (Унанян А.Л. и др., 2014; Унанян А.Л. и др., 2017). Репродуктивный анамнез пациенток с быстрорастущей ЛММ по сравнению с группой женщин с ЛММ стабильных размеров был отягощен высокой частотой самопроизвольного прерывания беременности в малые сроки (24,5% против 8,8%, $p=0,04$), что можно объяснить одним из механизмов неблагоприятного влияния опухоли, заключающимся в изменении анатомической формы полости матки растущим миоматозным узлом, способствующим прерыванию беременности на ранних сроках (Horne A.W. et al., 2007).

Общие размеры матки в группе пациенток с быстрорастущей ЛММ соответствовали 10-12 неделям условной беременности (53,1% против 26,5%, $p=0,016$), тогда как у пациенток со стабильными размерами узла общие размеры матки соответствовали 7-9 неделям условной беременности (58,8% против 32,7%, $p=0,018$). Средний объем миоматозного узла был больше в группе пациенток с быстрорастущей ЛММ по сравнению с пациентками со стабильными размерами миоматозного узла (159,3 (97,8-235,3) см^3 против 63,3 (50,9-136,3) см^3 , $p=0,000$). По нашим данным, у большинства пациенток миоматозный узел был единственным (90,4%), что согласуется с результатами одного из современных исследований, где показано, что преобладающей у пациенток является ЛММ с одним миоматозным узлом (Ярмолинская М.И. и др., 2020). Тогда как по данным исследований,

проводимых 10-15 годами ранее, отмечен преимущественно множественный характер этой доброкачественной опухоли миометрия (Сидорова И.С. и др., 2007; Малышкина А.И., 2006).

Таким образом, сравнение параметров клинической характеристики женщин с ЛММ и здоровых женщин позволило уточнить факторы риска формирования ЛММ. Так, по нашим данным, факторами риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста являются высокая частота заболевания ОРВИ (4 и более раз в год) (ОР 1,428 95% ДИ 1,001–2,035) и прерывание нежелательной беременности путем медицинского аборта (ОР 1,272 95% ДИ 1,019–1,588). Травматизация эндометрия и персистирующая вирусная инфекция способствуют поддержанию хронического воспаления в ткани, тем самым создавая благоприятные условия для роста и развития опухолевых клеток. По мнению Тихомирова А. Л., рост миоматозного узла обусловлен нарушениями клеточного и молекулярного балансов в миометрии. При повреждении гладкомышечной ткани начинается процесс репарации, который может приобретать патологический характер за счет нарушения внутренних регуляторных механизмов (Тихомиров А. Л. и др., 2006).

Множеством проведенных исследований доказано, что иммунная система участвует в росте и развитии данной доброкачественной опухоли (Анциферова Ю.С. и др., 2017; Chegini N., 2010; Orciani M. et al., 2018; Protic O. et al., 2016). Самым распространенным вариантом ЛММ является простая миома, в которой преобладает стромальный компонент, за счет чего ее часто называют фиброидом. В таких опухолях лейомиоциты обладают повышенной синтетической активностью, что приводит к повышенной продукции ЭЦМ.

Одними из клеток врожденного иммунитета, участвующими в процессах фиброза, являются макрофаги (Wynn T.A et al., 2016). Установлена их роль в фиброзировании легких, печени и почек (Kisseleva T. et al., 2008; Shen B. et al., 2014). Согласно данным литературы, развитие опухолевого процесса связывают с усилением активности альтернативно активированных клеток (Bohlon S.S. et al., 2014). К наиболее изученным таким иммунокомпетентным клеткам относят моноциты/макрофаги, экспрессирующие на своей поверхности CD36, CD206 и CD204 рецепторы (Shrivastava R. et al., 2019).

В нашем исследовании мы не выявили значимых различий в содержании альтернативно активированных моноцитов в периферической крови пациенток с ЛММ и женщин контрольной группы ($p > 0,05$ во всех случаях). Однако, мы установили, что для пациенток с ЛММ по сравнению с группой контроля характерна повышенная инфильтрация макрофагами с фенотипом CD36+ эндометрия, локализованного в проекции миоматозного узла (46,31 (38,2-55,8) % против 34,13 (25,9-41,9) %, $p = 0,047$). Рост миоматозного узла у пациенток ассоциировался также с повышением содержания эндометриальных макрофагов с фенотипом CD36+ как по сравнению с показателем группы контроля (52,05 (47,1-56,2) % против 34,13

(25,9-41,9) %, $p=0,008$), так и с показателем женщин с ЛММ стабильных размеров (52,05 (47,1-56,2)% против 41,53 (32,1-49,9)%, $p=0,03$). Тогда как содержание макрофагов, экспрессирующих рецепторы CD204 и CD206, в эндометрии, локализованном в проекции миоматозного узла, в основной и контрольной группах не различалось и не зависело от темпа роста ЛММ ($p>0,05$ во всех случаях). Известно, что CD36 молекулы, относящиеся к классу фагоцитарных «рецепторов-мусорщиков», являются маркерами альтернативной активации макрофагов (Silverstein R.L. et al., 2009). Считается, что альтернативно активированные макрофаги играют важную роль в развитии опухолевых тканей за счет подавления иммунного ответа и усиления процессов фиброза (Zhang H. et al., 2016; Roszer T., 2015). Тем не менее, в «уже выросших» миоматозных узлах мы выявили снижение количества альтернативно активированных эндометриальных макрофагов с фенотипом CD36+ и CD204+. Можно предположить, что преобладание одного из путей дифференцировки макрофагов (классического или альтернативного) зависит от стадии роста миоматозного узла. Мы предполагаем, что росту миоматозного узла предшествует воспалительная реакция, сопровождающаяся сдвигом в сторону усиленной дифференцировки макрофагов по пути классической активации, на фоне которого уровень альтернативно активированных макрофагов снижается. На более поздних этапах роста миоматозного узла наряду с завершением воспалительной реакции происходит выраженный сдвиг дифференцировки в пользу альтернативно активированных макрофагов, так как они обладают противовоспалительным действием и участвуют в синтезе компонентов ЭЦМ. При завершении этих процессов пул альтернативно активированных макрофагов несколько снижается, что мы наблюдаем в случае с миоматозными узлами стабильных размеров.

На основании проведенного ROC-анализа по исследованию содержания альтернативно активированных макрофагов в эндометрии 19 женщин репродуктивного возраста, обратившихся на обследование по поводу наличия у них ЛММ, гинекологической практике были предложены новые способы прогнозирования роста миоматозного узла у пациенток с ЛММ в течение одного года наблюдения (патент № 2704817 от 31.10.2019 «Способ прогнозирования увеличения размеров лейомиомы», патент № 2704819 от 31.10.2019 «Способ прогнозирования увеличения размеров лейомиомы матки»). У пациенток с выявленным ростом миоматозного узла содержание CD36+ и CD204+ эндометриальных макрофагов было значительно ниже по сравнению с женщинами, у которых размеры узла остались стабильными (15,9 (14,3-21,9) % против 28,3 (26,2-32,1) %, $p=0,001$ и 16,0 (10,2-18,7) % против 29,2 (21,4-52,1) %, $p=0,01$). Проведенное нами ретроспективное исследование позволило выявить пороговые значения содержания CD36+ (менее 22%) и CD204+ (менее 20%) макрофагов в эндометрии, локализованном в проекции миоматозного узла, пациенток с ЛММ и с высокой точностью (89,5% и 84,2%), чувствительностью (80% и 80%) и специфичностью (100% и 88,9%) прогнозировать увеличение

размеров миоматозного узла в течение одного года наблюдения, что способствует дальнейшему выбору оптимальной тактики ведения пациентки.

Доказано, что различные факторы роста участвуют в развитии доброкачественного опухолевого процесса (Ciarmela P. et al., 2011). Одним из наиболее изученных таких факторов является TGF β (Morikawa M. et al., 2016). Доказано, что процессы фиброобразования ассоциированы с увеличением синтеза этого ростового фактора (Sisto M. et al., 2018). Одним из представителей семейства TGF β является активин А, одними из его продуцентов считаются моноциты и макрофаги. Изучение особенностей синтеза активина А этими иммунокомпетентными клетками позволило выявить новые механизмы роста миоматозного узла.

Нами установлено, что у пациенток с ЛММ синтез активина А альтернативно активированными моноцитами периферической крови был снижен по сравнению с контрольной группой (0 (0-0,03) копий пар*10³/мкл против 85,13 (73,4-98,6) копий пар*10³/мкл, p=0,008). Тогда как на уровне эндометрия, расположенного в проекции миоматозного узла, синтез активина А альтернативно активированными макрофагами был повышен (4,69 (2,1-26,4) копий пар*10³/мкл против 0 (0-1,9) копий пар*10³/мкл, p=0,02).

В дальнейшем нами был проведен дифференцированный анализ данных синтеза активина А эндометриальными макрофагами у пациенток с ЛММ различных клинических вариантов (таблица 1). Установлено, что у пациенток с быстрорастущей ЛММ синтез активина А альтернативно активированными макрофагами повышен как по сравнению с группой контроля (p=0,03), так и по сравнению с пациентками с ЛММ стабильных размеров (p=0,03). У пациенток с ЛММ как больших, так и малых размеров повышен синтез активина А эндометриальными макрофагами по сравнению с показателем контрольной группы (p=0,02 в обоих случаях).

Таблица 1 – Особенности синтеза активина А эндометриальными макрофагами у пациенток с ЛММ различных клинических вариантов

Показатель, копий пар*10 ³ /мкл (Me (Q25%-Q75%))	Контрольная группа (n=6)	Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=11)	Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=14)	Женщины с ЛММ малых размеров (n=17)	Женщины с ЛММ больших размеров (n=8)
Активин А	0 (0-1,9)	0,1 (0-19,6)	7,45 (2,1-64,9) p ₁ =0,03 p ₂ =0,03	3,1(0,7-15,9) p ₁ =0,02	6,2 (2,3-23,0) p ₁ =0,02

Примечание: p₁ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, p₂ – различия статистически значимы между группами пациенток с быстрорастущей ЛММ и ЛММ стабильных размеров

Согласно одним данным, активин А усиливает экспрессию классически активированных макрофагов (Wang S.-Y. et al., 2008). Другие же авторы говорят о том, что повышенная экспрессия активина А сопряжена с активацией альтернативно активированных макрофагов (Ogawa K. et al.,

2006). Однако в настоящее время, по последним данным литературы, становится понятно, что активин А способен влиять на поляризацию макрофагов как в сторону классической, так и в сторону альтернативной активации. Степень этого влияния зависит от статуса активации и типа стимуляции самих клеток (Morianos I. et al., 2019). Действие активина А опосредовано через МАРК-сигнальный путь, что приводит к усилению пролиферации клеток, трансформации миоцитов в миофибробласты, и, как следствие, способствует накоплению ЭЦМ (Wao H. et al., 2018).

К настоящему времени известны два механизма роста миоматозного узла: «истинный» – за счет усиленной пролиферативной активности клеток и «ложный» – за счет усиленной продукции компонентов ЭЦМ в ткани ЛММ (Савицкий Г.А. и др., 2000; Islam S. et al., 2013). Стоит отметить, что патогенетические особенности первого достаточно полно отражены в литературе (Сидорова И.С., 2002; Анциферова Ю.С. и др., 2017; Савицкий Г.А. и др., 2000). Однако в последнее время широко обсуждается вопрос о роли и значении стромального компонента в развитии опухолевого процесса, поскольку от понимания механизма роста миоматозного узла зависит возможность использования патогенетической терапии (Сидорова И.С. и др., 2019).

В нашем исследовании мы изучили особенности синтеза коллагена I типа, как самого часто встречающегося компонента ЭЦМ, при различных клинических вариантах ЛММ. Анализ данных не выявил значимых различий в синтезе коллагена I типа в миоматозном узле и неизменном миометрии ($p > 0,05$). Однако, нами была выявлена тенденция к снижению синтеза коллагена I типа у пациенток с быстрорастущей ЛММ по сравнению с показателем неизменного миометрия, хотя она не являлась статистически значимой ($p = 0,054$). Также нами не было выявлено статистически значимых различий в синтезе коллагена I типа у пациенток с быстрорастущей ЛММ и пациенток с ЛММ стабильных размеров ($p > 0,05$). В то же время, по нашим данным, в группе пациенток с ЛММ больших размеров синтез коллагена I типа в ткани миоматозного узла был снижен по сравнению с пациентками с ЛММ малых размеров (0,0 (0-0,40) копий пар* 10^3 /мкл против 1,05 (0,-37,4) копий пар* 10^3 /мкл, $p = 0,024$) и по сравнению с неизменным миометрием (0,0 (0-0,40) копий пар* 10^3 /мкл против 3,77 (1,3-14,3) копий пар* 10^3 /мкл, $p = 0,001$). По данным литературы, большим потенциалом к росту обладают миоматозные узлы малых размеров (David M. et al., 2014; Holdsworth-Carson S.J. et al., 2016). По нашим данным, именно в этих узлах усилена продукция коллагена, и их рост может происходить за счёт накопления компонентов ЭЦМ. Основными клетками, продуцирующими коллаген в ткани миоматозного узла, являются миофибробласты (Moore A.V. et al., 2010). Предполагается, что развитие фиброза тканей, вызванного хроническим воспалением и/или повреждением, сопровождается следующей последовательностью событий: нарушение эпителиально-эндотелиального барьера, высвобождение TGF β 1, привлечение провоспалительных клеток к месту повреждения, выработка активных форм кислорода, активация

коллаген-продуцирующих клеток и миофибробластов и, в случаях прекращения действия повреждающего фактора, постепенное затухание фиброза (Kisseleva T. et al., 2008). Так, например, проводимое выскабливание полости матки вызывает изменение архитектоники лейомиоцитов, провоцируя их избыточную пролиферативную активность, в ряде случаев, приобретающую патологический характер (Тихомиров А.Л. и др., 2006). Таким образом, полученные нами результаты позволяют говорить о том, что повышенная продукция активина А и усиленная выработка коллагена являются основой быстрого роста опухоли. Факт усиленного синтеза коллагена в узлах меньших размеров свидетельствует о высоком потенциале к росту именно небольших опухолей, не достигших максимальных размеров, что должно приниматься во внимание при наблюдении пациенток с ЛММ. Это является одним из основных аргументов против пассивной выжидательной тактики ведения пациенток. Выявление у женщины, особенно репродуктивного возраста, миоматозных узлов малых размеров должно рассматриваться как обоснование активной терапии заболевания (Тихомиров А.Л. и др., 2006).

В последние годы ведется интенсивная разработка новых консервативных методов лечения ЛММ, которые позволили бы снизить риск развития быстрого роста опухоли и избежать необходимости проведения оргоуносящих операций. Одним из новых перспективных препаратов, влияющих на опухолевый рост, является ретиноевая кислота (Ju J. et al., 2015). Свое действие она оказывает при связывании с семейством ядерных гормональных рецепторов ретиноевой кислоты (RAR). Экспериментально установлено, что ретиноевая кислота при взаимодействии с RAR α (изоформой рецептора ретиноевой кислоты) увеличивает экспрессию белка P21, блокирует репликацию хромосом в клетке, тем самым подавляя дальнейшую пролиферацию клеток, что, в частности, относится к лейомиоцитам (Malik M. et al., 2008).

Нами было изучено *in vitro* влияние ретиноевой кислоты на механизм роста миоматозного узла, обусловленный усиленным синтезом коллагена I типа и повышенной выработкой активина А (таблица 2). Мы выявили дозозависимый эффект снижения синтеза активина А в клеточной культуре лейомиоцитов. Ретиноевая кислота в концентрации 3 мкг/мл максимально снижала синтез активина А в клеточной культуре по сравнению с необработанным образцом ($p=0,046$). Также мы установили, что ретиноевая кислота в концентрации 3 мкг/мл подавляет синтез коллагена I типа в культуре лейомиоцитов в отличие от действия ретиноевой кислоты в концентрациях 0,03 мкг/мл и 0,3 мкг/мл ($p=0,03$ и $p=0,02$). По нашим данным ретиноевая кислота в этих концентрациях незначительно стимулирует синтез коллагена I типа в клеточной культуре лейомиоцитов по сравнению с контрольным образцом.

Таблица 2 – Влияние различных концентраций ретиноевой кислоты на синтез активина А и коллагена в культуре клеток миоматозного узла

Показатель, копий пар*10 ³ /мкл, (Ме (Q _{25%} -Q _{75%}))	Контрольный образец (n=11)	Ретиноевая кислота в концентрации 0,03 мкг/мл (n=11)	Ретиноевая кислота в концентрации 0,3 мкг/мл (n=11)	Ретиноевая кислота в концентрации 3 мкг/мл (n=11)
Активин А	16923,1 (0-173033,7)	7610,26 (2,3-54016,4)	5771,14 (226,5-38840,6)	0,54 (0-10403,2) p ₁ =0,046
COL1A1	2,6 (0,0-21775,15)	10,2 (1,4-31826,1)	204,0 (0-32649,0)	0,0 (0-2,3) p ₂ =0,03 p ₃ =0,02

Примечание: p₁ – различия статистически значимы между эффектом влияния ретиноевой кислоты в концентрации 3 мкг/мл и контрольным образцом, p₂ – различия статистически значимы между эффектом влияния ретиноевой кислоты в концентрации 0,03 мкг/мл и ретиноевой кислоты в концентрации 3 мкг/мл, p₃ – различия статистически значимы между эффектом влияния ретиноевой кислоты в концентрации 0,3 мкг/мл и ретиноевой кислоты в концентрации 3 мкг/мл.

Полученные нами экспериментальные данные согласуются с данными литературы. Группой авторов было доказано, что при действии ретиноевой кислоты в больших концентрациях происходит ингибирование синтеза коллагена I типа в гладкомышечных клетках, в то время как при более низких концентрациях ретиноевая кислота оказывает стимулирующее действие на экспрессию мРНК коллагена в лейомиоцитах (Axel D.I. et al., 2001). Негеномный эффект ретиноевой кислоты можно связать и с активацией МАРК-сигнального пути, что опосредованно может привести к усилению синтеза коллагена (Alasyed Y. et al., 2001). Наши исследования определяют перспективы возможного использования препаратов ретиноевой кислоты у женщин репродуктивного возраста с целью медикаментозной терапии ЛММ.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили выявить новые патогенетические механизмы развития ЛММ, на основании которых разработаны методы прогнозирования роста этой доброкачественной опухоли миометрия, а также экспериментально обосновать возможность применения ретиноевой кислоты для лечения данного заболевания у женщин репродуктивного возраста.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста являются частые ОРВИ в анамнезе (4 и более раз в год) (ОР 1,428 95% ДИ 1,001–2,035) и прерывание нежелательной беременности путем медицинского аборта (ОР 1,272 95% ДИ 1,019–1,588).

2. У пациенток с лейомиомой матки в целом, а также у пациенток с быстрорастущей лейомиомой, в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, наблюдается повышенное содержание альтернативно активированных макрофагов с фенотипом CD36+.

3. У пациенток с лейомиомой матки снижен синтез активина А альтернативно активированными моноцитами периферической крови, тогда как на уровне эндометрия, расположенного в проекции миоматозного узла, усилен синтез активина А альтернативно активированными макрофагами, в том числе и у пациенток с быстрорастущей лейомиомой матки независимо от размеров миоматозного узла.

4. У пациенток с лейомиомой матки малых размеров наблюдается усиленный синтез коллагена 1 типа в ткани миоматозного узла по сравнению с пациентками с лейомиомой матки больших размеров.

5. Установленные показатели содержания альтернативно активированных макрофагов с фенотипами CD36+ (менее 22%) и CD204+ (менее 20%) в эндометрии пациенток с лейомиомой матки позволяют с высокой точностью (89,5 % и 84,2% соответственно) дать прогноз роста миоматозного узла в течение одного года наблюдения.

6. In vitro показано, что ретиноевая кислота в концентрации 3 мкг/мл подавляет синтез активина А и коллагена 1 типа в клеточной культуре лейомиоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациенток позднего репродуктивного возраста необходимо учитывать следующие факторы риска развития лейомиомы матки: частые ОРВИ в анамнезе (4 и более раз в год) и прерывание нежелательной беременности путем медицинского аборта.

2. Пациенткам с лейомиомой матки малых размеров рекомендуется определять содержание CD36+ и/или CD204+ макрофагов в эндометрии уже при первичном выявлении заболевания, при значении этих показателей ниже 22% и 20% соответственно прогнозируется высокий риск роста миоматозного узла в течение одного года наблюдения и рекомендуется более активная лечебная тактика.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. Ассоциация данных МРТ картины лейомиомы матки с параметрами, характеризующими пролиферацию клеток миоматозных узлов / С. Н. Нагорный, Ю. С. Анциферова, А. И. Малышкина, Д. Н. Воронин, Д. Л. **Воскресенская** // Медицинская визуализация. – 2018. – № 22(6). – С. 97–104.

2. Фенотипирование эндометриальных макрофагов пациенток с лейомиомой матки методом проточной цитометрии для разработки дополнительных критериев характера роста опухоли / Д. Н. Воронин, Д. Л. **Воскресенская**, С. Н. Нагорный [и др.] // Лабораторная служба. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 150–151

3. **Воскресенская, Д. Л.** Взаимосвязь характера синтеза коллагена в ткани лейомиомы матки с особенностями роста опухоли / Д. Л. Воскресенская, А.

И. Малышкина, Ю. С. Анциферова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22), № 2. – С. 192–193.

4. Воронин, Д. Н. Экспрессия различных изоформ TGF β и его рецепторов в лейомиоме матки / Д. Н. Воронин, Д. Л. **Воскресенская** // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22), № 2. – С. 190–191.

5. Пат. 2704817 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования увеличения размеров лейомиомы матки / **Воскресенская Д. Л.**, Воронин Д. Н., Анциферова Ю. С., Сотникова Н. Ю., Малышкина А. И.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2019121395; заяв. 26.04.2019; опубл. 31.10.2019; Бюл. № 31. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

6. Пат. 2704819 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования увеличения размеров лейомиомы матки / **Воскресенская Д. Л.**, Воронин Д. Н., Анциферова Ю. С., Сотникова Н. Ю., Малышкина А. И.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2019121396; заяв. 26.04.2019; опубл. 31.10.2019; Бюл. № 31. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

7. Иммуные механизмы регуляции роста миомы матки / А. И. Малышкина, Д. Л. **Воскресенская**, Д. Н. Воронин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – С. 111–115.

8. Способ прогнозирования роста миоматозного узла у пациенток с лейомиомой матки / Д. Л. **Воскресенская**, Д. Н. Воронин, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 81.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов

1. **Воскресенская, Д. Л.** Взаимосвязь содержания альтернативно активированных CD36⁺ моноцитов/макрофагов на системном и локальном уровне с особенностями роста лейомиомы матки / Д. Л. Воскресенская, Ю. С. Анциферова, А. И. Малышкина // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. И. К. Томиловой [и др.]. – Иваново: ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, 2018. – С. 3–4.

2. **Воскресенская, Д. Л.** Особенности синтеза коллагена в миоматозных узлах пациенток с лейомиомой матки различных размеров и типов роста / Д. Л. Воскресенская // Молодежь и медицинская наука: статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых

ученых с международным участием / Твер. гос. мед. ун-т; редкол.: М. Н. Калинкин [и др.]. – Тверь: Твер. гос. мед. ун-т, 2019. – С. 77–81.

3. **Воскресенская, Д. Л.** Особенности синтеза коллагена в миоматозных узлах пациенток с лейомиомой матки различных размеров / Д. Л. Воскресенская // Материалы II Регионального научно-образовательного форума акушеров-гинекологов с международным участием. – М., 2018. – С. 11.

4. Миома матки: от патогенеза к лечению / **Д. Л. Воскресенская**, С. Н. Нагорный, Д. А. Малышкина [и др.] // XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2019. – С. 445–446.

5. **Воскресенская, Д. Л.** Особенности синтеза коллагена в миоматозных узлах пациенток с лейомиомой матки различных размеров / Д. Л. Воскресенская // Снегиревские чтения: материалы VII образовательной научно-практической конференции с международным участием. – М., 2019. – С. 12.

6. **Воскресенская, Д. Л.** Участие тканевых фибробластов в регуляции развития и роста лейомиомы матки / Д. Л. Воскресенская, Д. А. Малышкина, А. И. Малышкина, Ю. С. Анциферова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. И. К. Томиловой [и др.]. – Иваново: ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2019. – С. 7–9.

7. Иммунные маркеры фиброобразования при лейомиоме матки / Д. Н. Воронин, **Д. Л. Воскресенская**, С. Н. Нагорный [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXXII Международного конгресса с курсом эндоскопии / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2019. – С. 12–13.

8. Особенности МРТ картины в зависимости от роста миоматозного узла / С. Н. Нагорный, Д. Н. Воронин, **Д. Л. Воскресенская** [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXXII Международного конгресса с курсом эндоскопии / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2019. – С. 50–51.

9. Особенности синтеза коллагена в миоматозных узлах различных размеров у пациенток с симптомной лейомиомой матки / **Д. Л. Воскресенская**, Д. Н. Воронин, Ю. С. Анциферова [и др.] // Мать и Дитя: материалы XX Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – М.: МЕДИ Экспо, 2019. – С. 99.

10. **Воскресенская, Д. Л.** Особенности синтеза коллагена в миоматозных узлах различных размеров у пациенток с лейомиомой матки / Д. Л. Воскресенская // Материалы 73 межвузовской (VIII Всероссийской) итоговой научной студенческой конференции с международным участием, посвященной 75-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета / под ред. В. А. Бивальveckич, Р. Ч. Мугинова. – Челябинск:

Издательство Южно-Уральского государственного медицинского университета, 2019. – С. 46.

11. **Воскресенская, Д. Л.** Особенности содержания альтернативно активированных CD36+ моноцитов/макрофагов у женщин с лейомиомой матки различных темпов роста / Д. Л. Воскресенская, А. И. Малышкина, Ю. С. Анциферова // Молодежь – практическому здравоохранению: материалы XIII Всероссийской с международным участием научной конференции студентов и молодых ученых / под ред. И. К. Томиловой [и др.]. – Иваново, 2019. – С. 10–12.

12. Влияние ретиноевой кислоты (АТРА) на миоматозный узел / **Д. Л. Воскресенская**, Д. Н. Воронин, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова // Национальная ассоциация ученых. – 2020. – № 52, часть 3. – С. 11–14.

13. **Воскресенская, Д. Л.** Возможность использования ретиноевой кислоты для лечения лейомиомы матки / Д. Л. Воскресенская, Д. Н. Воронин // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы VI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. И. К. Томиловой [и др.]. – Иваново: ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2020. – С. 129–131.

14. Воронин, Д. Н. Особенности синтеза активина А моноцитами и макрофагами различной локализации при лейомиоме матки / Д. Н. Воронин, **Д. Л. Воскресенская** // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы VI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. И. К. Томиловой [и др.]. – Иваново: ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2020. – С. 5–7.

15. Возможность применения ретиноевой кислоты в таргетной терапии лейомиомы матки у пациенток репродуктивного возраста / **Д. Л. Воскресенская**, А. И. Малышкина, Д. Н. Воронин, Н. Ю. Сотникова // Мать и Дитя: сборник тезисов XIII регионального научно-образовательного форума и материалы Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – М., 2020. – С. 109–110.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ЛММ – лейомиома матки

МАРК – митоген-активируемая протеинкиназа

МКБ-10 – Международная классификация болезней десятого пересмотра

ОР – относительный риск

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

COL1A1 – коллаген I типа

EGF – эпидермальный фактор роста

FGF – фактор роста фибробластов

IL – интерлейкин

RAR – рецептор ретиноевой кислоты

RT-PCR – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

TGF β – трансформирующий фактор роста бета