

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-40-46>

Анализ изменения содержания уровней растворимых молекул CD50, CD54 и CD95 в сыворотке крови больных миомой матки в зависимости от особенностей течения заболевания (пилотное исследование)

А.В. Алясова¹, М.Е. Мамаева², Н.И. Кубышева³, В.В. Новиков^{4,5}

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 603005 Нижний Новгород, Нижневолжская наб., 2;

³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420000 Казань, ул. Кремлевская, 18;

⁴ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71;

⁵ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; Россия, 603022 Нижний Новгород, пр-кт Гагарина, 23

Контакты: Наилия Исхаковна Кубышева aibolit70@mail.ru

Введение. В настоящее время актуальным является поиск циркулирующих иммунологических и воспалительных маркеров, играющих весомую роль в патогенезе миомы матки (ММ).

Цель исследования – изучить изменения сывороточного содержания растворимых молекул CD50 (sCD50), CD54 (sCD54) и CD95 (sCD95) у больных ММ в зависимости от особенностей течения заболевания.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 78 пациенток с ММ в возрасте 31–59 лет и 45 клинически здоровых женщин сопоставимого возраста. Больные были разделены на группы в зависимости от локализации миоматозного узла (МУ): 1-я группа ($n = 17$) – интерстициально-субсерозная локализация, 2-я группа ($n = 16$) – субсерозная локализация, 3-я группа ($n = 15$) – субмукозная локализация, 4-я группа ($n = 15$) – интерстициально-субмукозная локализация и 5-я группа ($n = 15$) – интерстициальная локализация. У 34,6 % пациенток число МУ составило 4–6, у 46,2 % женщин – 2–3 МУ, у 19,2 % – 1 МУ. Определение сывороточной концентрации sCD50, sCD54 и sCD95 проводили с помощью иммуноферментного анализа и их содержание выражали в условных единицах (У/мл).

Результаты. Среднестатистическая сывороточная концентрация sCD95, sCD54 и sCD50 у всех больных ММ значимо превышала показатели контрольной группы ($p < 0,05$). Максимальный уровень тестируемых молекул обнаружен в сыворотке крови пациенток с субмукозной локализацией ММ и наличием 1 МУ. Сывороточная концентрация sCD50, sCD54 и sCD95 при субсерозной локализации ММ не отличалась от значений у здоровых женщин ($p > 0,05$).

Заключение. Обнаруженное увеличение содержания sCD50, sCD54 и sCD95 в сыворотке крови пациенток с ММ свидетельствует об участии данных белков в иммунопатогенезе этой патологии. Несбалансированность содержания исследуемых белков наиболее выражена при субмукозной локализации ММ, что может указывать на неблагоприятное течение заболевания и служить дополнительным критерием отбора пациенток в предоперационный период.

Ключевые слова: растворимые формы дифференцировочных молекул, растворимые молекулы адгезии, маркеры апоптоза, миома матки

Для цитирования: Алясова А.В., Мамаева М.Е., Кубышева Н.И., Новиков В.В. Анализ изменения содержания уровней растворимых молекул CD50, CD54 и CD95 в сыворотке крови больных миомой матки в зависимости от особенностей течения заболевания (пилотное исследование). Российский биотерапевтический журнал 2024;23(3):40–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-40-46>

Analysis of changes in the levels of soluble molecules CD50, CD54 and CD95 in the blood serum of patients with uterine fibroids depending on the characteristics of the disease (pilot study)

Anna V. Alyasova¹, Marina E. Mamaeva², Nailya I. Kubysheva³, Viktor V. Novikov^{4,5}

¹Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minina and Pozharskogo Square, Nizhny Novgorod 603950, Russia;

²Privolzhsky District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency; 2 Nizhnevolzhskaya nab., Nizhny Novgorod 603005, Russia;

³Kazan (Volga region) Federal University; 18 Kremlyovskaya St., Kazan 420000, Russia;

⁴I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 71 Malaya Yamskaya St., Nizhny Novgorod 603950, Russia;

⁵National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod 603022, Russia

Contacts: Nailya Iskhakovna Kubysheva aibolit70@mail.ru

Background. Currently, the search for circulating immunological and inflammatory markers that play a significant role in the pathogenesis of uterine fibroids (UF) is relevant.

Aim. Changes in the serum levels of soluble molecules CD50 (sCD50), CD54 (sCD54) and CD95 (sCD95) in patients with UF depending on the characteristics of the disease.

Materials and methods. The study involved 78 patients with UF aged 31–59 years and 45 clinically healthy women of comparable age. The patients were divided into the following groups depending on the localization of the myomatous node: interstitial-subserous localization ($n = 17$), subserous localization ($n = 16$), submucosal localization ($n = 15$), interstitial-submucosal localization ($n = 15$), interstitial localization ($n = 15$). In 34.6 % patients, the number of myoma nodes was 4–6, in 46.2 % women there were 2–3 nodes, in 19.2 % – 1 node. Determination of the serum concentration of sCD50, sCD54 and sCD95 molecules was performed using a two-site enzyme immunoassay and expressed in conventional units (U/ml).

Results. The average serum concentration of sCD95, sCD54 and sCD50 in all patients with UF was significantly higher than in the control group ($p < 0.05$). The maximum level of the tested molecules was found in UF patients with submucosal localization and the presence of one myomatous node.

Conclusions. The detected increase in sCD50, sCD54 and sCD95 levels in UF patients indicates the participation of these proteins in the immunopathogenesis of this pathology. The imbalance in studied proteins levels is most pronounced in submucosal localization of fibroids, which may indicate an unfavorable course of the disease and serve as an additional criterion for selecting patients in the preoperative period.

Keywords: soluble forms of differentiation molecules, soluble adhesion molecules, apoptosis markers, uterine fibroids

For citation: Alyasova A.V., Mamaeva M.E., Kubysheva N.I., Novikov V.V. Analysis of changes in the levels of soluble molecules CD50, CD54 and CD95 in the blood serum of patients with uterine fibroids depending on the characteristics of the disease (pilot study). *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2024;23(3):40–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-40-46>

Введение

Миома матки (ММ) — доброкачественная опухоль в гладкомышечном слое матки. Распространенность этой опухоли составляет примерно 70–80 % у женщин разных возрастных групп. Диагноз ММ обычно устанавливается с помощью рентгенологических методов или хирургических вмешательств [1]. В то же время существует необходимость определения потенциальных биомаркеров для диагностики и мониторинга терапии ММ.

За развитие ММ ответственны многие факторы, к числу которых относятся генетические изменения, влияние таких гормонов, как эстрогены и прогестероны, избыточное накопление внеклеточного матрикса [1, 2]. Аккумуляция внеклеточного матрикса

предполагает воспалительную природу этой опухоли. За последнее время многие исследователи акцентируют внимание на изучении роли различных показателей воспаления и иммунитета в формировании патогенетических механизмов данной патологии [3].

На современном этапе молекулярные и клеточные биомаркеры воспаления ММ представлены в основном на локальном уровне: в перитонеальной жидкости и миометрии [4–7]. Внутри лейомиомы обнаружено высокое количество макрофагов, лимфоцитов, плазматических и тучных клеток, вовлеченных в патофизиологию данной опухоли [6]. Показано, что эти клетки в миометрии содержат многочисленные цитокины и медиаторы, которые участвуют в активации сигнальных путей и регуляции механизмов

развития ММ [7]. Установлено, что такие цитокины, как интерлейкины 1, 6, 11, 13, 15, 33, фактор некроза опухоли α и гранулоцитарный фактор, стимулирующий колонию макрофагов, вовлечены в патофизиологию лейомиомы и влияют на формирование воспаления, пролиферацию, ангиогенез и фиброзные процессы в матке [7, 8].

В настоящее время актуален поиск циркулирующих иммунологических и воспалительных маркеров, играющих весомую роль в патогенезе ММ [9, 10]. Продемонстрировано изменение сывороточной концентрации ряда цитокинов у пациенток с ММ по сравнению со здоровыми женщинами [6, 9–11]. Считается, что отклонение уровня данных медиаторов в циркуляции от нормы является одним из показателей дисфункции иммунной системы в ответ на развитие воспаления при ММ.

В реализации воспалительных процессов немаловажную роль играют растворимые формы дифференцировочных молекул (sCD), образующиеся за счет альтернативного сплайсинга и/или протеолитического отщепления с поверхности мембраны клеток [12]. Известны несколько десятков растворимых дифференцировочных форм, например модулирующие адгезивные клеточные реакции молекулы sICAM-1 (sCD54) и sICAM-3 (sCD50), опосредующие апоптоз растворимые молекулы Fas (sCD95), молекулы главного комплекса гистосовместимости (sHLA) и т. д.

Решающая роль в воспалительных процессах принадлежит молекулам клеточной адгезии ICAM-1 и ICAM-3, которые принимают активное участие в стимулировании перемещения клеток (нейтрофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов) в область воспаления. Растворимые белки ICAM-1 (sCD54) и ICAM-3 (sCD50) могут ингибировать адгезию и миграцию клеток, а также блокировать инициацию процессов иммунного ответа [13, 14]. В настоящий момент роль sCD50 и sCD54 протеинов в развитии воспаления при ММ требует уточнения.

В развитии ММ существенное значение имеет дисрегуляция процессов апоптоза, что может быть причиной формирования доброкачественной опухоли при данной патологии [15]. Одним из специализированных клеточных рецепторов, инициирующих апоптоз, является CD95 (Fas) [16]. Исследование маркеров апоптоза в циркуляции у пациенток с ММ, в том числе в зависимости от локализации и количества миоматозных узлов (МУ), носит единичный характер и требует дальнейшего изучения.

Имеются немногочисленные публикации, посвященные оценке уровней ряда растворимых молекул у больных ММ. Так, P. Basta и соавт. обнаружили высокие сывороточные уровни sHLA-G у пациенток с лейомиомой матки [17]. В других работах представ-

лено, что развитие доброкачественной патологии тела матки сопровождается одновременным возрастанием уровней олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD38, а также увеличением концентрации sHLA-I и sHLA-DR [18, 19]. Изменение концентрации данных белков также зависело от числа и локализаций МУ. Повышение уровня концентрации указанных растворимых молекул может свидетельствовать об их роли в патогенетических механизмах развития ММ. Представляется актуальным дальнейшее изучение изменений концентраций растворимых дифференцировочных белков с целью оценки диагностических и прогностических возможностей этих молекул в формировании иммуноопосредованных механизмов при ММ.

Цель исследования – изучить изменения сывороточного содержания растворимых молекул CD50 (sCD50), CD54 (sCD54) и CD95 (sCD95) у больных ММ в зависимости от особенностей течения заболевания.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 78 больных ММ в возрасте 31–59 лет и 45 клинически здоровых женщин (контрольная группа), сопоставимых по возрасту с обследованными больными. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский медицинский исследовательский университет» (протокол № 88 от 30.03.2007). Письменное информированное согласие получено от каждой пациентки до включения в исследование.

Во всех наблюдениях диагноз заболевания был подтвержден данными ультразвукового исследования. Больные разделены на следующие группы в зависимости от локализации МУ: 1-я группа – интерстициально-субсерозная локализация ($n = 17$; 21,8 %), 2-я группа – субсерозная локализация ($n = 16$; 20,5 %), 3, 4 и 5-я группы – субмукозная, интерстициально-субмукозная и интерстициальная локализации (по 15 больных в каждой группе, или 19,2 %).

У 27 (34,6 %) женщин число МУ составило 4–6, у 36 (46,2 %) пациенток – 2–3 узла, у 15 (19,2 %) исследуемых – 1 узел.

Образцы крови брали утром перед завтраком из срединной локтевой вены и сразу же центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Сыворотку экстрагировали и хранили при температуре – 80 °С.

Сывороточное содержание растворимых молекул определяли иммуноферментным методом с помощью моноклональных антител серии ИКО (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия). При определении концентрации sCD54 и sCD50

использовали козы поликлональные антитела против лейкоцитарных антигенов человека и мышинные моноклональные антитела ИКО-60 и ИКО-184 против антигенов CD54 и CD50, конъюгированных с пероксидазой хрена. Содержание sCD95 определяли с использованием козы поликлональных антител к поверхностным антигенам и мышинных моноклональных антител ИКО-160 к антигену CD95, конъюгированному с пероксидазой хрена. Измерение проводили с помощью ридера Multiscan MC для иммуноферментного анализа (Labsystems, Финляндия) при длине волны 405 нм. Результаты выражали в условных единицах (усл. ед./мл).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Для определения нормальности распределения использовали критерий Шапиро—Уилка. Дальнейший анализ проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

Средняя концентрация растворимых молекул sCD95, sCD54 и sCD50 у всех больных ММ значимо превышала показатели в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 1).

Обнаружено различие в содержании исследуемых растворимых белков в сыворотке крови в зависимости от расположения МУ (табл. 2).

В случаях преимущественной интерстициальной, интерстициально-субмукозной, субмукозной локализации МУ уровень sCD50 и sCD95 превышал соответствующие значения в контрольной группе ($p < 0,001$). При интерстициально-субмукозном и интерстициально-субсерозном расположении МУ содержание

растворимых молекул CD54 не отличалось от показателей здоровых лиц. У больных с преимущественной субсерозной локализацией МУ содержание тестируемых растворимых молекул было сопоставимо с контрольной группой.

Максимальная концентрация растворимых белков отмечена при преимущественной субмукозной локализации МУ. Уровень растворимых молекул CD95, CD50, CD54 в данной группе больных был от 2,1 до 2,48 раза выше показателей здоровых лиц ($p < 0,001$).

В нашем исследовании выявлено снижение сывороточного уровня sCD50, sCD54 и sCD95 на фоне роста числа МУ (табл. 3).

Наиболее высокая концентрация данных растворимых молекул зафиксирована у пациенток с 1 МУ. Уровень данных белков в этой группе больных был значимо выше контроля ($p < 0,001$) и в 1,6–2 раза превышал значения при наличии 3–4 новообразований в ММ.

Уровни растворимых молекул CD95 и sCD54 у больных с 4–6 МУ не отличались от показателей в контрольной группе ($p > 0,05$).

Обсуждение

В настоящей работе были определены изменения в концентрации растворимых молекул CD50, CD54 и CD95 в крови у пациенток с различной локализацией ММ и числом МУ. Функциональное значение данных растворимых молекул определяется их участием в иммунологических механизмах на разных этапах реализации воспалительного процесса. Молекулы адгезии ICAM-1 и ICAM-3 и их растворимые формы играют важную роль в миграции клеток иммунной системы в место повреждения. Одними из маркеров апоптотических процессов являются sCD95, и их содержание может характеризовать интенсивность процессов запрограммированной гибели клеток [12]. Обнаруженное повышенное содержание sCD50, sCD54 и sCD95 у всех обследованных больных ММ может указывать на усиленное высвобождение данных молекул клетками-продуцентами, несущими гомологичные рецепторы, и на возможную роль этих растворимых форм в иммунопатогенезе ММ. Кроме того, рост концентрации данных белков в циркуляции может свидетельствовать об активации и наличии системного воспаления при ММ.

При сравнительном анализе уровня исследуемых растворимых молекул в зависимости от локализации МУ обнаружено, что максимальная концентрация sCD50, sCD54 и маркеров апоптоза sCD95 характерна для пациенток с субмукозной ММ. В то же время при серозной ММ уровень тестируемых белков не отличался от контрольной группы. Можно предположить, что для субмукозной локализации МУ свойственно развитие наиболее активного системного

Таблица 1. Содержание растворимых дифференцировочных молекул CD95, CD54 и CD50 в сыворотке крови пациенток с миомой матки

Table 1. Serum concentration of soluble differentiation molecules CD95, CD54 and CD50 in patients with uterine fibroids

Растворимые молекулы, U/ml Soluble molecules, U/ml	Контрольная группа, n = 45 Control group, n = 45	Больные с миомой матки, n = 78 Patients with uterine fibroids, n = 78
sCD95	374,3 \pm 23,8	507,4 \pm 49,8; $p = 0,001^*$
sCD54	65,3 \pm 10,4	79,5 \pm 11,8; $p = 0,001^*$
sCD50	353,7 \pm 48,2	556,3 \pm 61,0; $p = 0,001^*$

*Статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

*Statistically significant differences compared to the control group ($p < 0.05$).

Таблица 2. Содержание sCD50, sCD54 и sCD95 в сыворотке крови больных с различной локализацией миоматозных узлов

Table 2. Concentration of sCD50, sCD54 and sCD95 in blood serum in patients with different localization of myomatous nodes

Исследуемая группа, <i>n</i> Study group, <i>n</i>	Содержание растворимых молекул, U/ml Soluble molecules content, U/ml		
	sCD50	sCD54	sCD95
Контрольная группа, <i>n</i> = 45 Control group, <i>n</i> = 45	353,7 ± 48,2	65,3 ± 10,4	374,3 ± 23,8
Группы пациенток в зависимости от локализации миоматозных узлов Patient groups depending on the localization of myomatous nodes			
интерстициальная, <i>n</i> = 15 interstitial, <i>n</i> = 15	591,9 ± 69,9; <i>p</i> = 0,001*	93,5 ± 9,9; <i>p</i> = 0,001*	483,1 ± 59,6; <i>p</i> = 0,001*
интерстициально-субмукозная, <i>n</i> = 15 interstitial-submucosal, <i>n</i> = 15	585,7 ± 59,1; <i>p</i> = 0,001*	71,7 ± 9,3; <i>p</i> = 0,19	468,5 ± 49,7; <i>p</i> = 0,001*
субмукозная, <i>n</i> = 15 submucosal, <i>n</i> = 15	877,1 ± 92,6; <i>p</i> = 0,001*	143,7 ± 19,1; <i>p</i> = 0,001*	783,7 ± 90,1; <i>p</i> = 0,001*
интерстициально-субсерозная, <i>n</i> = 17 interstitial-subserous, <i>n</i> = 17	451,1 ± 48,2; <i>p</i> = 0,001*	57,8 ± 8,3; <i>p</i> = 0,14	464,07 ± 58,9; <i>p</i> = 0,001*
субсерозная, <i>n</i> = 16 subserosal, <i>n</i> = 16	334,2 ± 36,7; <i>p</i> = 0,15	55,8 ± 6,8; <i>p</i> = 0,12	355,1 ± 41,5; <i>p</i> = 0,21

*Статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой (*p* < 0,05).*Statistically significant differences compared to the control group (*p* < 0.05).

Таблица 3. Содержание sCD50, sCD54 и sCD95 в сыворотке крови пациенток с миомой матки в зависимости от числа миоматозных узлов (МУ)

Table 3. Serum concentrations of sCD50, sCD54 and sCD95 in patients with uterine fibroids depending on the number of myomatous nodes (MN)

Растворимые молекулы, U/ml Soluble molecule, U/ml	1 МУ 1 MN <i>n</i> = 15	2–3 МУ 2–3 MN <i>n</i> = 36	4–6 МУ 4–6 MN <i>n</i> = 27	Контрольная группа Control group
sCD95	617,4 ± 60,2; <i>p</i> = 0,001*	469,1 ± 40,2; <i>p</i> = 0,001*	371,9 ± 33,7; <i>p</i> = 0,72	374,3 ± 23,8
sCD50	726,4 ± 83,1; <i>p</i> = 0,001*	500,8 ± 49,8; <i>p</i> = 0,001*	397,2 ± 56,3; <i>p</i> = 0,015*	353,7 ± 48,2
sCD54	118,3 ± 21,3; <i>p</i> = 0,001*	92,4 ± 14,1; <i>p</i> = 0,001*	57,7 ± 8,3; <i>p</i> = 0,35	65,3 ± 10,4

*Статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой (*p* < 0,05).*Statistically significant differences compared to the control group (*p* < 0.05).

воспалительного ответа, которое сопровождается усиленным высвобождением sCD50, sCD54 и sCD95 в периферической крови у пациенток с ММ.

Одним из основных механизмов иммуномодулирующего действия растворимых форм дифференцировочных молекул является связывание лиганда и предотвращение его взаимодействия с мембранной формой рецептора [12]. Растворимые молекулы sICAM-1 и sICAM-3 могут ингибировать активацию, адгезию и миграцию клеток. Возможно, избыточная продукция циркулирующих молекул sICAM-1 и sICAM-3 может быть частью рестриктивного

механизма, направленного на торможение чрезмерной миграции воспалительных клеток во флогогенный участок, и в итоге способна привести к нарушению адекватного иммунного ответа при ММ. Повышенное содержание растворимых CD95 молекул может быть причиной устойчивости клеток к Fas-зависимому апоптозу, поскольку sCD95 способны ингибировать апоптоз Fas-положительных клеток [12]. Таким образом, увеличение данных растворимых молекул отражает как активность воспаления, так и направленность к подавлению интенсификации этого процесса.

В нашей работе также был проведен анализ содержания тестируемых растворимых молекул в зависимости от числа МУ. Наиболее высокий уровень всех исследуемых белков в сыворотке крови обнаружен у пациенток с 1 МУ. По мере увеличения числа новообразований сывороточная концентрация sCD50, sCD54 и sCD95 белков снижалась. При этом уровень апоптотического маркера и sCD54 у больных с 4–6 МУ не отличались от контрольной группы. Вероятно, что с увеличением числа МУ происходит угнетение функциональной активности клеток-продуцентов данных белков в результате нарастания фиброзирующих процессов в ткани матки. Снижение сывороточного уровня sCD95 молекул до нормальных значений при росте количества новообразований мо-

жет привести к нарушению эффективной реализации механизмов Fas-зависимой программируемой клеточной гибели, что в конечном счете может создать условия для прогрессирования апоптоза патогенетически значимых клеток и неадекватного иммунного ответа при ММ.

Заключение

В настоящем исследовании обнаружено среднестатистическое увеличение содержания растворимых молекул CD50, CD54 и CD95 в крови у пациенток с ММ, что свидетельствует об их участии в иммунопатогенезе данного заболевания. Максимальная концентрация указанных белков зафиксирована у пациенток с субмукозной локализацией ММ и наличием 1 МУ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Mathew R.P., Francis S., Jayaram V., Anvarsadath S. Uterine leiomyomas revisited with review of literature. *Abdom Radiol* (NY) 2021;46(10):4908–26. DOI: 10.1007/s00261-021-03126-4
- Dvorská D., Škovierová H., Braný D. et al. Liquid biopsy as a tool for differentiation of leiomyomas and sarcomas of corpus uteri. *Int J Mol Sci* 2019;20(15):3825. DOI: 10.3390/ijms20153825
- AlAshqar A., Reschke L., Kirschen G.W., Borahay M.A. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies. *Biol Reprod* 2021;105(1):7–31. DOI: <https://doi.org/10.1093/biolre/iaab054>
- Sahar T., Nigam A., Anjum S. et al. Interactome analysis of the differentially expressed proteins in uterine leiomyoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2019;19(10):1293–312. DOI: 10.2174/1871520619666190206143523
- Governini L., Marrocco C., Semplici B. et al. Extracellular matrix remodeling and inflammatory pathway in human endometrium: insights from uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2021; 116 (5): 1404–14. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.023
- Protic O., Toti P., Islam M.S. et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell Tissue Res* 2016;364(2):415–27. DOI: 10.1007/s00441-015-2324-3
- Zannotti A., Greco S., Pellegrino P. et al. Macrophages and immune responses in uterine fibroids. *Cells* 2021;10(5):982. DOI: 10.3390/cells10050982
- Szydłowska I., Grabowska M., Nawrocka-Rutkowska J. et al. Markers of inflammation and vascular parameters in selective progesterone receptor modulator (ulipristal acetate)-treated uterine fibroids. *J Clin Med* 2021;10(16):3721. DOI: 10.3390/jcm10163721
- Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л. В., Анциферова Ю.С. Прогностическое значение иммунологического исследования перитонеальной жидкости у больных миомой матки. *Медицинская иммунология* 2005;7(4):437–40. DOI: 10.15789/1563-0625-2005-4-437-440.
- Malyshkina A.I., Sotnikova N.J., Posiseeva L.V., Antzyferova J.S. Immune parameters of the peritoneal fluid in uterine myoma. Prognostic relevance. *Medicinskaja immunologija = Medical Immunology (Russia)* 2005;7(4):437–40. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2005-4-437-440
- Konenkov V.I., Koroleva E.G., Orlov N.B. et al. Blood serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-8, IL-12p70, and IFN γ) in patients with uterine myoma. *Bull Exp Biol Med* 2018;165(5):698–701. DOI: 10.1007/s10517-018-4245-0
- Sikorski R., Kapeć E., Zaleska W. Serum levels of proinflammatory cytokines in women with uterine myomas. *Ginekol Pol* 2001;72(12A):1485–8. PMID: 11883301
- Novikov V.V., Karaulov A.V. Storm of soluble differentiation molecules in COVID-19. *Immunologiya* 2022;43(4):458–67. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-4-458-467
- Bleijis D.A., Geijtenbeek T.B., Figdor C.G., van Kooyk Y. DC-SIGN and LFA-1: a battle for ligand. *Trends Immunol* 2001;22(8):457–63. DOI: 10.1016/S1471-4906(01)01974-3
- Wu M., Tong X., Wang D. et al. Soluble intercellular cell adhesion molecule-1 in lung cancer: A meta-analysis. *Pathol Res Pract* 2020;216(10):153029. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153029
- Kovács P., Joó J.G., Tamás V. et al. The role of apoptosis in the complex pathogenesis of the most common obstetrics and gynaecology diseases. *Physiol International* 2020;107(1):106–19. DOI: 10.1556/2060.2020.00014
- Guégan J.P., Ginestier C., Charafe-Jauffret E. et al. CD95/Fas and metastatic disease: What does not kill you makes you stronger. *Semin Cancer Biol* 2020;60:121–31. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.06.004
- Basta P., Mach P., Pitynski K. et al. Differences in the blood serum levels of soluble HLA-G concentrations between the menstrual cycle phases and menopause in patients with ovarian endometriosis and uterine leiomyoma. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30:91–8. PMID: 19300397
- Мамаева М.Е., Новиков Д.В., Алясова А.В. и др. Содержание олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD38 в сыворотке крови больных миомой матки.

Современные технологии в медицине 2014;6(4):140.
 Mamaeva M.E., Novikov D.V., Alyasova A.V. et al. The content of oligomeric and total fractions of soluble CD38 molecules in blood serum of patients with hysteromyoma. *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine* 2014;6(4):140. (In Russ.).

19. Мамаева М.Е., Шумилова С.В., Казацкая Ж.А. и др.
 Сывороточное содержание растворимых молекул HLA

I класса и HLA-DR у больных патологией шейки и тела матки. *Современные технологии в медицине* 2014;6(2):85.

Mamaeva M.E., Shumilova S.V., Kazatskaya Zh.A. et al. The content of soluble HLA Class I and HLA-DR molecules in serum in patients with uterine cervix and body pathology. *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine* 2014;6(2):85. (In Russ.).

Вклад авторов

A.B. Алясова: концепция и разработка дизайна исследования, анализ и статистическая обработка результатов, написание текста рукописи, редактирование;

M.E. Мамаева: концепция и разработка дизайна исследования, проведение исследования, анализ и статистическая обработка результатов, написание текста рукописи, редактирование;

N.I. Кубышева: анализ и статистическая обработка, написание текста рукописи, редактирование;

V.V. Новиков: концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи, редактирование.

Author's contributions

A.V. Alyasova: conception and design of the study, analysis and statistical processing of the results, writing the text of the manuscript, editing;

M.E. Mamaeva: conception and design of the study, conducting research, analysis and statistical processing of the results, writing the text of the manuscript, editing;

N.I. Kubysheva: analysis and statistical processing, writing the text of the manuscript, editing;

V.V. Novikov: the concept and design of the study, writing the text of the manuscript, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.B. Алясова / A.V. Alyasova: <https://orcid.org/0000-0003-2621-0359>

M.E. Мамаева / M.E. Mamaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5961-7986>

N.I. Кубышева / N.I. Kubysheva: <https://orcid.org/0000-0002-5582-5814>

V.V. Новиков / V.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-2449-7213>

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed with out external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты дали письменное информированное согласие на использование образцов крови в исследовательских целях.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent to the use of their blood samples for research aims.

Статья поступила: 10.01.2024. Принята в печать: 20.08.2024. Опубликовано онлайн: .

Article received: 10.01.2024. Accepted for publication: 20.08.2024. Published online: .