

Королева Елена Георгиевна

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЫВОРОТОЧНЫХ  
КОНЦЕНТРАЦИЙ РЯДА ЦИТОКИНОВ У РОССИЙСКИХ ЖЕНЩИН  
ЕВРОПЕОИДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С МИОМОЙ МАТКИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной лимфологии – филиале федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» и в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

**Коненков Владимир Иосифович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Кира Евгений Федорович**

(Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазии», президент)

доктор медицинских наук, профессор

**Макаренко Татьяна Александровна**

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра оперативной гинекологии ИПО, заведующий кафедрой)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Залесского, 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4655>)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

**К. Ю. Макаров**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Миома (или лейомиома, фиброма) тела матки (ММ) является одним из наиболее распространенных доброкачественных моноклональных гормонозависимых новообразований миометрия, частота которого увеличивается у женщин с возрастом (Адамян Л. В. и др., 2023; Carbajo-García M. C. et al., 202). Клиническими проявлениями ММ являются болевой синдром, кровотечения, анемия, бесплодие, невынашивание беременности и др. (Савельева Г. М. и др., 2020). Вариантов долгосрочного или неинвазивного лечения ММ на сегодняшний день не существует из-за ограниченных знаний о молекулярных механизмах, лежащих в основе ее этиопатогенеза. При этом концепция генетической предрасположенности к развитию ММ является общепризнанной (Кузнецова М. В. и др., 2016; Yang Q. et al., 2022).

Миома матки характеризуется нарушениями пролиферативных процессов, приводящих к слабо контролируемым нарастаниям избыточной массы миометрия, что, вероятно, связано с нарушениями активности цитокинов, хемокинов и других ростовых и регуляторных факторов (Saad E. E. et al., 2024).

Особое внимание привлекают цитокины с выраженными провоспалительными и, как правило, с проангиогенными свойствами, которые способны вовлекать в системный процесс острофазные белки и клетки, участвующие в местном воспалении и способствующие неоангио- и васкулогенезу (Weyand C. M. et al., 2019). Самый важный аспект этиологии ММ – инициатор роста опухоли – остается неизвестным, хотя существует ряд теорий туморогенеза. Согласно одной из них, увеличение уровня эстрогенов и прогестерона приводит к росту митотической активности миоцитов с формированием миоматозных узлов, увеличивая вероятность соматических мутаций (Ramaiyer M. S. et al., 2024). Другая гипотеза предполагает наличие врожденной генетически детерминированной патологии миометрия у женщин с ММ, выраженной в увеличении количества эстрогеновых рецепторов (Marsh E. E. et al., 2006; Mlodawska O. W. et al., 2022).

Правомочна также еще одна концепция – нарушение контроля за процессами пролиферации, дифференцировки, биосинтеза и связанных с ними воспалением, неоангиогенезом, васкулогенезом, ремоделированием внеклеточного матрикса и фиброгенезом, которые регулируются суперсемейством сигнальных биомолекул – цитокинами, хемокинами и ростовыми факторами, образующими сложную

регуляторную сеть с аутокринными и паракринными связями. При этом интенсивность продукции цитокинов находится под генетическим контролем (Liu C. et al., 2021; Kuznetsova M. V. et al., 2022).

**Степень разработанности темы исследования.** В цикле пилотных работ показаны изменения концентрации ряда цитокинов с про- и противовоспалительной активностью, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови женщин с ММ репродуктивного возраста европеоидного происхождения, проживающих в Сибирском федеральном округе (Коненков В. И. и др., 2018). Роль полиморфизма генов ряда сигнальных молекул в патогенезе ММ привлекает внимание, при этом иммуногенетические исследования цитокинов и факторов роста у женщин с ММ единичны (Hsieh Y. Y. et al., 2008; Baranov V. S. et al., 2019), в частности, изучена связь между полиморфизмом генов интерлейкинов и ММ в клинике (Алтухова О. Б. и др., 2022).

**Цель исследования:** Для выявления конституциональных предикторов миомы матки провести сравнительный анализ характера ассоциированности сывороточных концентраций цитокинов, регулирующих активность воспаления и ангиогенеза, со структурами регуляторных фрагментов соответствующих генов у пациенток европеоидного происхождения с миомой матки и у женщин без миомы.

**Задачи исследования:**

1. Изучить концентрации цитокинов с про- и противовоспалительной активностью в сыворотке крови пациенток с миомой матки в зависимости от клинической манифестации, сопутствующего гинекологического статуса и проводимой гормонотерапии.
2. Определить концентрации ряда хемокинов в сыворотке крови пациенток с миомой матки и контрольной группы.
3. Построить графические модели корреляционных отношений исследуемых цитокинов в сравниваемых группах женщин.
4. Провести исследование распределения SNP генов про- и противовоспалительных цитокинов в сравниваемых группах женщин.
5. Провести анализ информативности и возможной прогностической значимости комбинированных SNP генов цитокинов в качестве признаков предрасположенности и резистентности российских женщин европеоидного происхождения к развитию миомы матки.

**Научная новизна исследования.** Наличие ММ у российских женщин европеоидного происхождения, родившихся и проживающих в Сибирском федеральном округе, сопровождается нарушением баланса цитокинов и хемокинов в сыворотке крови с альтернативным характером воздействия на процессы воспаления и ангиогенеза, что свидетельствует о системном характере нарушений в цитокиновой сети. Степень и характер выявленных нарушений зависят от наличия патологии эндометрия и количества миоматозных узлов.

С помощью метода выделения максимальных взаимосвязей между признаками в корреляционном графе впервые получены три варианта корреляционных плеяд: группа корреляционных отношений, общих для здоровых женщин и пациенток с ММ, представленных шестью парами положительных корреляций (IL-1 – IL-6; IL-1 – IL-8; IL-4 – IL-10; IL-6 – IL-10; TNF- $\alpha$  – IL-1; TNF- $\alpha$  – IL-6) и две группы альтернативных корреляционных графов, одна характерна только для здоровых женщин (IL-1 – IL-4; IL-1 – IL-10; IL-4 – IL-6; IL-4 – TNF- $\alpha$ ; IL-6 – VEGF; IL-10 – TNF- $\alpha$ ), а вторая группа специфична исключительно для пациенток с ММ (IL-6 – IL-8), TNF- $\alpha$  – IL-8 и IL-1 – VEGF.

Впервые изучен характер распределения полиморфных вариантов генов ряда исследованных цитокинов среди практически здоровых российских женщин и пациенток с ММ, показавший значительные различия в распределении как генотипов, так и комбинированных генетических признаков в сопоставляемых группах женщин европеоидного происхождения. Впервые выявлены устойчивые позитивные связи гомозиготных генотипов TNF-238 GG и TNF-308 GG с IL17A-197 AA у пациенток с ММ относительно контрольной группы. Еще более выражена позитивная ассоциативная связь гомозиготной комбинации TNF-308 GG \ TNF-238 GG\ IL17A-197 AA среди пациенток с ММ. Обращает на себя внимание 4-кратное повышение частоты встречаемости этого гомозиготного варианта AA среди пациенток с ММ до величины 0,155 ( $p = 0,0096$ ).

При оценке предполагаемой информативности выявленных изменений для возможного использования в клинической практике впервые установлено, что максимальной информативностью обладают такие признаки, как TNF-308 GG: TNF-238 GG:IL17-197 AA, который не выявлен ни в одном случае контрольной группы, но с высокой частотой выявляется среди пациенток с ММ (OR = 12,22;  $p = 0,0003$ ). Специфичность выявления этого показателя составляет 100 %, а величина

прогностического коэффициента достигает 13,3, что предполагает вероятность правильности прогноза 95 %. При этом среди негативно ассоциированных с ММ признаков таких показателей с сопоставимой информативностью и прогностической значимостью гораздо больше.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Выявленные изменения концентраций цитокинов и хемокинов у пациенток с ММ свидетельствуют о значительных и связанных с вариантами клинического течения отклонениях в функционировании элементов цитокиновой сети при доброкачественном опухолевом процессе в матке, что может являться признаками выраженных изменений в процессах воспаления и ангиогенеза. Характер выявленных изменений носит системный характер, что отражено в графических моделях взаимоотношений анализируемых регуляторных факторов. Выявленные изменения ассоциируются с отклонениями в характере распределения SNP регуляторных участков генов анализируемых цитокинов, что свидетельствует о вкладе этих признаков в генетическую предрасположенность к развитию ММ у части женщин. Ряд иммуногенетических признаков, со значительной частотой выявляемых преимущественно у пациенток с ММ, обладает высокой информативностью и специфичностью, что может быть использовано в клинической практике для выработки персонализированных прогностических критериев предрасположенности женщин к развитию ММ.

**Методология и методы исследования.** Диссертационная работа выполнена на клиническом материале. Объектом исследования являлись пациентки с ММ и контрольная группа практически здоровых женщин сопоставимого возраста и аналогичного европеоидного происхождения. Предмет исследования – образцы крови, изученные с помощью иммуноферментного и иммуногенетического исследования. Концентрации 24 цитокинов и хемокинов в сыворотке крови оценивали методом проточной флюориметрии; генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP – single nucleotide polymorphism) проводили методом RT-PCR (Real-Time ПЦР). Результаты обработаны с помощью методов статистического и корреляционного анализа.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Миома матки у женщин сопровождается значительными изменениями концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, которые

находятся в коррелятивных отношениях, со значительным смещением баланса в сторону преобладания активности провоспалительных и проангиогенных факторов.

2. В группе пациенток с миомой матки, по сравнению с контрольной группой, регистрируются отклонения в распределении частот полиморфных вариантов регуляторных участков генов исследованных цитокинов, что может являться одним из факторов генетической предрасположенности к развитию доброкачественного опухолевого роста в миометрии.

3. Некоторые комбинации ряда SNP генов TNF и IL-17 выявляются исключительно среди пациенток с миомой матки и не встречаются среди условно здоровых женщин, что можно использовать при разработке персонализированных прогностических критериев предрасположенности части российских женщин к развитию миомы матки.

**Степень достоверности.** Полученные результаты имеют высокую степень достоверности, которая подтверждается достаточным объемом клинического материала, тщательным клиническим анализом групп обследованных женщин; использованием современных методических приемов и высокоинформативных методов иммунологии и молекулярной генетики; высокотехнологичного оборудования и адекватных критериев для статистической обработки полученных результатов.

**Апробация результатов диссертации.** Основные положения работы доложены в виде научных докладов на международных конференциях: «IEEE Cognitive Sciences, Genomics and Bioinformatics» (Новосибирск, 2020); «EndoDubai» (Дубай, 2024); «SIBIRCON» (Новосибирск, 2024).

Диссертационная работа апробирована на семинаре клинического отдела ФГБНУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиале ИЦИГ СО РАН и на заседании проблемной комиссии «Охрана здоровья детей и подростков» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024, 2025).

Диссертация выполнена в рамках Государственного задания Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ ИЦИГ СО РАН (далее НИИКЭЛ – филиал ИЦИГ СО РАН), тема № 122022800132-1 и в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный

медицинский университет» Минздрава России по теме «Разработка и внедрение методов диагностики, лечения и реабилитации гинекологических заболеваний женщин в различные возрастные периоды и наблюдение беременных при осложнённом течении беременности», номер государственной регистрации 123121500001-2.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования используются в лечебной и диагностической деятельности отделений клиники НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 10 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 8 статей в журналах категории К1, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, 9 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus и Web of Science.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 218 источниками, из которых 193 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 24 таблиц и 3 рисунков.

**Личное участие автора.** Автором самостоятельно проанализированы современные данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, выполнен набор клинического материала, проведено обследование и оперативное лечение пациенток, проведен забор крови, выделение ДНК и получение сывороток крови. Проведен анализ и статистическая обработка полученных результатов, сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Описание группы пациентов.** Проведено клиническое исследование и хирургическое лечение 109 пациенток в возрасте от 23 до 61 лет с диагнозом «миома

матки» (ММ) (D25 по МКБ-10). Критериями включения были диагностические критерии, сформулированные в клинических рекомендациях «Миома матки», одобренных Научно-практическим Советом Минздрава России в 2020 г. Согласно этому нормативному документу, «диагноз миома матки устанавливается на основании жалоб, анамнестических данных, физикального обследования, данных ультразвукового исследования и МРТ (по показаниям) органов малого таза». Указанные признаки с учетом информированного согласия служили критериями включения в исследование.

Всем пациенткам по показаниям проведена миомэктомия лапароскопическим доступом; в послеоперационном периоде осложнений не было. Критерии исключения: беременность, аутоиммунные, тяжелые соматические, опухолевые и другие заболевания в стадии декомпенсации или обострения.

Контрольную группу формировали из 92 женщин аналогичного возраста без ММ и других гинекологических заболеваний. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИКЭЛ – филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 115 от 24.12.2015) и Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 107 от 31.05.2018).

**Методы определения цитокинов.** Однократно замороженную сыворотку крови размораживали перед исследованием до комнатной температуры, осадок удаляли центрифугированием (10 000 об/мин в течение 10 мин) при 4 °С. Концентрации 24 цитокинов и хемокинов в сыворотке крови оценивали методом проточной флюориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе Bio-Plex Assay System (Bio-Rad, США) с использованием коммерческой тест-системы (определяемый динамический диапазон 2–32 000 пкг/мл) в соответствии с инструкцией производителя после построения калибровочной кривой. Полученные данные обрабатывали в программе «Bio-Plex Manager Software 4.1». В других сериях исследования концентрации цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе для планшетов ELx800 (BioTek, Тайвань) в лунках при длине волны 450 нм с использованием пероксидазы хрена и стандартизованных наборов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и VEGF-A производства АО «Вектор-Бест» (Россия) по протоколу производителя. Концентрацию цитокинов выражали в пг/мл.

**Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) TNF-863C/A,**

TNF-308G/A, TNF-238G/A, IL1B-31T/C, IL6-174C/G, IL8-251T/A, IL17A-197G/A в указанных полиморфных позициях проводили методом ПЦР с использованием интеркалирующего красителя SYBER GREEN (Litex, Россия) на амплификаторе «ДТ-96» (ДНК-Технология) согласно инструкции фирм-производителей.

**Статистический анализ.** Полученные результаты обрабатывали с использованием IBM SPSS Statistics версия 23. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Для показателей, измеренных по интервальным шкалам, при нормальном распределении производили расчет средних значений (M) и стандартного отклонения (SD) с представлением в формате M (SD). Для показателей без нормального распределения Гаусса (ИМТ и концентрации цитокинов IL-1, IL-4, IL-6, IL-10) рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах – квантили Q1 и Q3 (Q<sub>025</sub>–Q<sub>075</sub>). Для сравнения количественных показателей в независимых группах применяли ранговый критерий Манна – Уитни. При корреляционном анализе вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Минимальный диаметр миоматозного узла составлял 12 мм (0,7 %), максимальный достигал 300 мм. У женщин с одиночными миоматозными узлами их диаметр колебался от 12 до 300 мм, с множественными – от 20 до 100 мм. Наиболее часто встречались размеры узлов 40–60 и 80 мм, на долю которых приходилось до 51 % от всех наблюдаемых вариантов размеров узлов. Наиболее часто встречающимися патологическими процессами, выявленными по результатам гистероскопии и изучения пайпель-биоптатов, были: хронический эндометрит, полипы эндометрия, внутриматочные синехии, гиперплазия эндоцервикса и гиперплазия эндометрия без атипии. В течение 3 мес. до миомэктомии 78/109 женщин (71,6%) не использовали гормональные препараты, остальные пациентки – 31/109 (28,4%) – принимали их для купирования боли и меноррагий. Чаще всего были назначены агонисты гонадотропин релизинг-гормона (9,3 %), левоноргестрел (3,6 %), антигестагены (2,1 %) и эстрадиол + дидрогестерон (1,4 %). Среди сопутствующих гинекологических заболеваний доминировали хронический эндометрит, аденомиоз и наружный генитальный эндометриоз (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пациенток с ММ (n = 109)

| Характеристика клинических наблюдений   | Показатели               |
|---|--------------------------|
| Возраст, лет  | 39,7 (6,5) (от 23 до 61) |
| Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>  | 23,5 (20,8; 26,3)        |
| Миоматозные узлы:   |                          |
| Одиночные   | 74 (67,8 %)              |
| Множественные (2–7)   | 35 (32,1 %)              |
| Локализация узлов   |                          |
| Субмукозная   | 19 (17,4 %)              |
| Интрамуральная  | 90 (82,6 %)              |
| Паритет   | 59 (54,1 %)              |
| Искусственное прерывание беременности   | 34 (31,2 %)              |
| Спонтанные выкидыши   | 9 (8,3 %)                |
| Отсутствие беременности в анамнезе  | 35 (32,1 %)              |
| Сопутствующие гинекологические заболевания:   |                          |
| Хронический эндометрит  | 44 (40,4 %)              |
| Наружный генитальный эндометриоз  | 23 (21,1 %)              |
| Аденомиоз   | 43 (39,4 %)              |
| Полипы эндометрия   | 23 (21,1 %)              |
| Аномальные маточные кровотечения  | 49 (45,0 %)              |
| Доброкач. новообразование яичника   | 12 (11,1 %)              |
| Гистологическое исследование биоптатов эндометрия   |                          |
| Без патологических изменений  | 42 (38,5 %)              |
| Хронический эндометрит  | 63 (57,8 %)              |
| Примечания: данные возраста представлены в формате М (SD); ИМТ – как медиана и интерквартильный размах: Me (Q1; Q3); остальные – в формате n (%). |                          |

Впервые у пациенток с ММ проведено практически полное исследование цитокиновой сети в сыворотке крови, включающее в себя концентрации цитокинов с про- и противовоспалительной активностью, факторов регуляции ангиогенеза и хемокинов методом проточной цитофлуориметрии BioPlex микроанализа (microarray) с помощью микросфер, нагруженных мечеными моноклональными антителами (Таблица 2).

Таблица 2 – Концентрации цитокинов, факторов роста и хемокинов в сыворотке крови женщин с ММ, пг/мл

| Показатели                     | M ± m                |
|--------------------------------|----------------------|
| Провоспалительные цитокины     |                      |
| IL-1β                          | 2,31 ± 0,42          |
| IL-6                           | 16,19 ± 2,92         |
| IL-8                           | 30,60 ± 5,13         |
| IL-12p70                       | 26,01 ± 5,64         |
| IFN-γ                          | 52,37 ± 8,15         |
| TNF-α                          | 32,32 ± 2,11         |
| Противовоспалительные цитокины |                      |
| IL-1Ra                         | 85,48 ± 19,90        |
| IL-4                           | 4,86 ± 0,21          |
| IL-10                          | 18,97 ± 10,7         |
| IL-13                          | 13,15 ± 2,73         |
| Факторы роста и ангиогенеза    |                      |
| IL-5                           | 2,22 ± 0,39          |
| IL-7                           | 8,16 ± 0,75          |
| IL-9                           | 89,75 ± 4,84         |
| FGF-β                          | 46,32 ± 3,97         |
| G-CSF                          | 54,26 ± 3,50         |
| VEGF                           | 79,72 ± 8,35         |
| PDGF                           | 4 212,52 ± 388,62    |
| Хемокины                       |                      |
| Eotaxin                        | 86,40 ± 6,85         |
| MCP-1                          | 38,85 ± 6,70         |
| MIP-1α                         | 5,08 ± 1,02          |
| MIP-1β                         | 152,41 ± 14,39       |
| RANTES                         | 15 479,43 ± 1 010,56 |

Методом ИФА выявлено почти 6-кратное превышение IL-1β в группе с ММ относительно контрольной группы – 51,43 (39,66; 62,50) пг/мл,  $p < 0,001$ . Для женщин контрольной группы нами определены «нормативные значения» для данного цитокина – 9,00 (6,32; 12,96) пг/мл (Таблица 3).

Таблица 3 – Концентрации цитокинов (пг/мл) с про- и противовоспалительной активностью в сыворотке крови пациенток с миомой матки и женщин контрольной группы

| Цитокины | Контрольная группа ( $n = 92$ ) | Пациентки с ММ ( $n = 109$ ) | $p$ |
|----------|---------------------------------|------------------------------|-----|
|----------|---------------------------------|------------------------------|-----|

|   |                    |                      |         |
|---|--------------------|----------------------|---------|
| IL-1 $\beta$  | 9,00 (6,32; 12,96) | 51,43 (39,66; 62,50) | < 0,001 |
| IL-6  | 1,93 (0,95; 3,00)  | 8,93 (4,95; 14,11)   | < 0,001 |
| IL-4k   | 2,42 (0,97; 5,86)  | 4,09 (2,36; 6,94)    | < 0,001 |
| IL-10   | 8,18 (5,33; 0,65)  | 7,76 (5,43; 10,78)   | 0,804   |
| Примечание: данные представлены как медианы и интерквартильный размах Me (Q <sub>025</sub> ; Q <sub>075</sub> ); <i>p</i> – статистическая значимость по U-критерию Манна – Уитни (двусторонняя). |                    |                      |         |

Клинико-иммунологический анализ всей группы пациенток с ММ выявил зависимость уровня концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке крови от состояния эндометрия, установленного по результатам предоперационной гистероскопии и исследования биоптатов эндометрия. Пациентки были проанализированы в зависимости от наличия или отсутствия патологии эндометрия (Таблица 4).

Таблица 4 – Концентрации цитокинов (пг/мл) с про- и противовоспалительной активностью в сыворотке крови пациенток с ММ в зависимости от сопутствующей патологии эндометрия

| Содержание цитокинов, пг/мл   | Результаты гистероскопии и изучения биоптатов эндометрия |  | <i>p</i> |
|---|--|--|----------|
|   | ММ без патологии эндометрия<br>( <i>n</i> = 42)          | ММ с патологией эндометрия<br>( <i>n</i> = 67) |          |
| IL-1 $\beta$  | 45,98 (32,31; 54,11)                                     | 51,16 (40,62; 65,36)                           | 0,049    |
| IL-6  | 6,22 (3,88; 11,67)                                       | 9,67 (5,22; 14,60)                             | 0,045    |
| IL-4  | 3,92 (2,22; 6,94)  | 4,25 (2,44; 7,05)                              | 0,611    |
| IL-10   | 6,72 (5,17; 9,31)  | 7,93 (6,12; 11,81)                             | 0,251    |
| Примечание: данные представлены как медианы и интерквартильный размах Me (Q <sub>025</sub> ; Q <sub>075</sub> ); <i>p</i> – статистическая значимость по U-критерию Манна – Уитни (двусторонняя). |  |  |          |

Так, более высокие значения концентрации IL-1 выявляются в группе женщин с различными вариантами патологии эндометрия (*p* = 0,049), что связано с развитием воспалительного процесса при патологических состояниях эндометрия. Хотя нельзя не отметить, что имеет место значительное увеличение концентрации этого цитокина с провоспалительной активностью и при неосложненной ММ, что, вероятно, характеризует повышенную пролиферативную активность самого миометрия. Значительное возрастание концентрации IL-6 во всей группе пациенток с ММ (*p* < 0,001) максимально у пациенток с патологией эндометрия.

Синхронность в изменениях содержания в сыворотке крови обоих

провоспалительных цитокинов подтверждается и результатами корреляционного анализа, с наличием заметной положительной связи между IL-1 и IL-6 как в контроле ( $r_s = 0,58, p < 0,01$ ), так и у пациенток с ММ ( $r_s = 0,63, p < 0,01$ ).

Абсолютное содержание цитокинов с противовоспалительной активностью отличается от нормативных значений в гораздо меньшей степени (см. Табл. 3). Концентрация IL-4 в сыворотке крови пациенток составляет 4,09 (2,36; 6,94) пг/мл, что лишь незначительно, хотя и статистически значимо, превышает значения в контроле. Исключением является лишь концентрация IL-10 в контроле (8,18 (5,33; 10,65) пг/мл).

При ММ отсутствовали различия в концентрациях обоих противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10) и при наличии и при отсутствии патологических изменений в эндометрии, что свидетельствует о преобладании провоспалительной активности над противовоспалительной. Корреляционный анализ также выявил наличие прямой связи между концентрациями обоих цитокинов с противовоспалительной активностью, как в контроле ( $r_s = 0,70, p < 0,01$ ), так и у пациенток с ММ ( $r_s = 0,42, p < 0,01$ ).

Максимальный уровень преобладания концентрации сывороточных цитокинов отмечается для цитокинов с активационными функциями (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) и хемокина IL-8, тогда как концентрация цитокинов с противовоспалительной активностью (IL-4, IL-10) меняется незначительно (Рисунок 1).

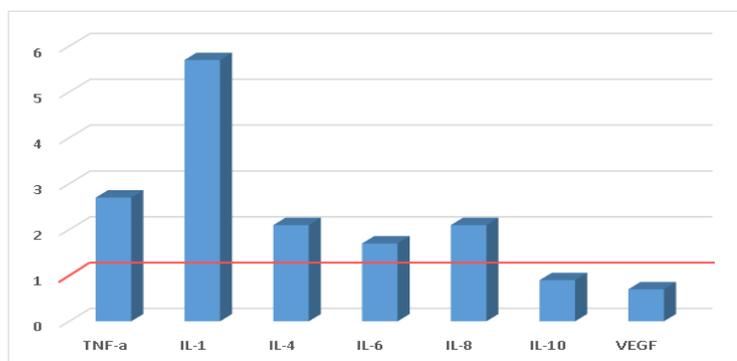


Рисунок 1 – Индексы изменений концентраций цитокинов в сыворотке крови пациенток с ММ относительно женщин контрольной группы (красная линия).

Кроме количественных показателей содержания цитокинов в сыворотке крови, высокой информативностью обладают показатели взаимосвязей между измеряемыми параметрами, т.е. корреляционный анализ (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа регуляторных факторов и

цитокинов в сыворотке крови женщин контрольной группы и пациенток с ММ

| Контрольная группа       |               |              |         |         |         |               |         |
|--------------------------|---------------|--------------|---------|---------|---------|---------------|---------|
| Показатели               | TNF- $\alpha$ | IL-1 $\beta$ | IL-4    | IL-6    | IL-8    | IL-10         | VEGF    |
| TNF- $\alpha$            | 1,000         | 0,551**      | 0,686** | 0,446** | 0,033   | 0,608**       | -0,009  |
| IL-1 $\beta$             | 0,551**       | 1,000        | 0,536** | 0,584** | 0,235*  | 0,680**       | 0,208   |
| IL-4                     | 0,686**       | 0,536**      | 1,000   | 0,465** | 0,226*  | 0,698**       | 0,082   |
| IL-6                     | 0,446**       | 0,584**      | 0,465** | 1,000   | 0,112   | 0,549**       | 0,283** |
| IL-8                     | 0,033         | 0,235*       | 0,226*  | 0,112   | 1,000   | 0,046         | -0,016  |
| IL-10                    | 0,608**       | 0,680**      | 0,698** | 0,549** | 0,046   | 1,000         | 0,165   |
| VEGF                     | -0,009        | 0,208        | 0,082   | 0,283** | -0,016  | 0,165         | 1,000   |
| Пациентки с миомой матки |               |              |         |         |         |               |         |
| Показатели               | IL-1 $\beta$  | IL-4         | IL-6    | IL-8    | IL-10   | TNF- $\alpha$ | VEGF    |
| IL-1 $\beta$             | 1,000         | -0,041       | 0,634** | 0,335** | 0,042   | 0,797**       | -0,281* |
| IL-4                     | -0,041        | 1,000        | 0,191   | -0,008  | 0,422** | 0,193         | -0,094  |
| IL-6                     | 0,634**       | 0,191        | 1,000   | 0,411** | 0,248*  | 0,664**       | -0,194  |
| IL-8                     | 0,335**       | -0,008       | 0,411** | 1,000   | 0,107   | 0,328**       | 0,203   |
| IL-10                    | 0,042         | 0,422**      | 0,248*  | 0,107   | 1,000   | 0,149         | -0,162  |
| TNF- $\alpha$            | 0,797**       | 0,193        | 0,664** | 0,328** | 0,149   | 1,000         | -0,211  |
| VEGF                     | -0,281*       | -0,094       | -0,194  | 0,203   | -0,162  | -0,211        | 1,000   |

Обращают на себя внимание прямые корреляции между провоспалительными цитокинами в контроле: показатели TNF- $\alpha$  коррелируют с IL-1 и IL-6 ( $r_s = 0,551$  и  $0,446$  соответственно,  $p < 0,001$ ); два последних тесно связаны между собой ( $r_s = 0,584$ ;  $p < 0,001$ ). Так же коррелируют между собой показатели противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 ( $r_s = 0,698$ ;  $p < 0,001$ ). Для VEGF характерно отсутствие достоверных корреляций с большинством показателей исследованных цитокинов.

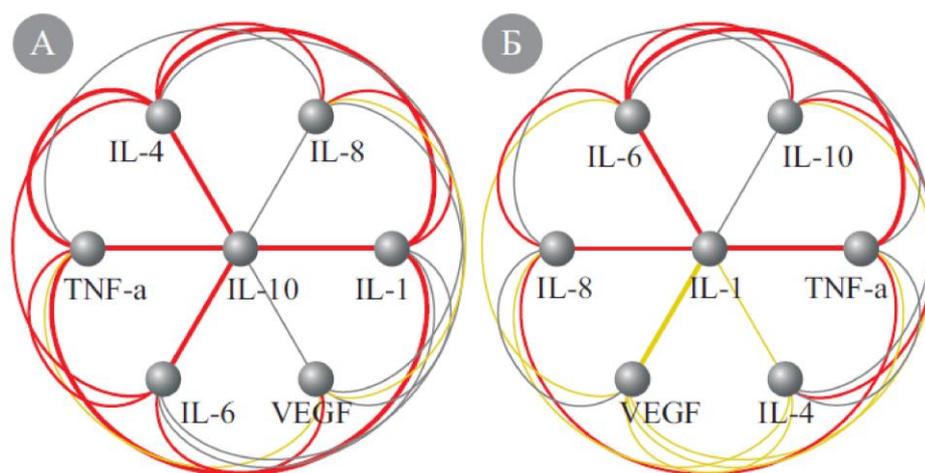


Рисунок 2 – Корреляционный граф положительных (красные линии) и отрицательных (желтые линии) связей цитокинов в сыворотке крови женщин контрольной группы (А) и пациенток с ММ (Б)

Обе коррелограммы по форме представлены «звездой» с дополнительными боковыми связями, но с различными центральными элементами – при ММ это провоспалительный IL-1, а в контроле - противовоспалительный IL-10. Используя метод выделения максимальных взаимосвязей между признаками в корреляционном графе, нами получены 3 варианта корреляционных плеяд - группы корреляций, общих для женщин с ММ и без ММ, представленных шестью парами положительных корреляций (IL-1 – IL-6; IL-1 – IL-8; IL-4 – IL-10; IL-6 – IL-10; TNF- $\alpha$  – IL-1; TNF- $\alpha$  – IL-6) со значениями коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) от 0,34 до 0,80 ( $p < 0,01$ ).

Важно отметить выявленное нами при ММ значительное повышение концентрации в сыворотке крови IL-6 (в 4,5 раза выше медианы в контроле), IL-1 (более чем в 5 раз) и TNF- $\alpha$  (почти в 3 раза); в меньшей степени повышена при ММ концентрация хемокина IL-8. CXCL8 представляет собой провоспалительный хемокин, член семейства хемокинов CXС, продуцируемый при воспалении. IL-6, IL-8 и соответствующие им рецепторы экспрессируются в эндометрии на протяжении всего менструального цикла. Содержание цитокинов с противовоспалительной активностью при ММ изменено или незначительно (IL-4), или статистически незначимо (IL-10).

Результаты настоящего исследования указывают на то, что развитие ММ сопровождается значительным повышением концентрации провоспалительных цитокинов в системном кровотоке и кардинальным образом влияет на характер

функциональных связей в исследованном фрагменте общей цитокиновой сети, что наглядно иллюстрируется изменениями графических элементов в корреляционном графе с выделением двух альтернативных ортогональных групп корреляционных плеяд, выявляемых в контроле и у пациенток с ММ.

При исследовании частоты распределения 10 SNP генов провоспалительных цитокинов TNF-863C/A, TNF-308G/A, TNF-238G/A, IL17-197A/G, IL1B-31T/C, IL6-174C/G, IL8-251T/A и противовоспалительных цитокинов IL4-590C/T, IL10-592 A/C, IL10-1082A/G в группе с ММ и репрезентативной группе сравнения выявлено 129 признаков, различающихся между собой с достоверностью менее 0,05 при применении критерия Фишера. Применение поправки Бонферрони на проверку гипотез для устранения эффекта множественных сравнений повысило достоверность различий и привело к сокращению числа статистически значимых различий с уровнем менее 0,05 до 39 признаков.

Ранжирование этих признаков по величине показателя OR позволяет выявить группу показателей, частота которых среди здоровых женщин чрезвычайно низка или отсутствует, тогда как среди пациенток они распространены гораздо чаще. Величины показателя OR для этих признаков достигают двузначных величин, что делает их пригодными для использования в качестве персонализированных дополнительных лабораторных критериев прогноза предрасположенности женщины с таким вариантом цитокинового генома к развитию ММ. Среди цитокинов, SNP генов которых представлены в описываемой группе факторов риска развития ММ, присутствуют сигнальные молекулы с провоспалительными и проангиогенными функциями, концентрации которых значительно повышены в сыворотке крови пациенток с ММ. К таким признакам можно отнести комбинации SNP генов IL17-197AA (OR = 4,33; p = 0,0096), TNF-308:IL17-197 GG-AA (OR = 7,03; p = 0,0162), TNF-238:IL17-197GG-AA (OR = 7,38; p = 0,0171) и TNF-308: TNF-238:IL17-197 GG-GG-AA (OR = 12,224; p = 0,0054).

Отмечены признаки, частота которых значительно снижена среди пациенток с ММ относительно контрольной группы, что свидетельствует о том, что у женщин без ММ преобладают комбинации SNP генов цитокинов с протективным эффектом. Из них к наиболее значимым можно отнести признак IL1B-31:IL6-174:IL8-251:IL17-197 TC-CC-TA-A (OR = -50,00; p = 0,0068), TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL8-251:IL17-197GG-TC-CC-

TA-GA (OR = -50,00; p = 0,0093), TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL8-251:IL17-197CC-TC-CC-TA-GA (OR = -33,33; p = 0,0095), TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL8-251:IL17-197CC-GG-TC-CC-TA-GA (OR = -33,33; p = 0,0117), TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL8-251:IL17-197 GG-TC-CC-TA-GA (OR = -25,00; p = 0,0096), и TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL8-251:IL17-197GG-GG-TC-CC-TA-GA (OR = -25,00; p = 0,0122), IL4-590:IL10-592 CC-CC (OR = 2,22; p = 0,0234).

Среди этой группы признаков, которые можно отнести к группе «резистентности», число входящих в их состав SNP несколько шире, чем в группе признаков «предрасположенности», и среди них имеются SNP хемокина IL-8 и SNP противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. Необходимо отметить также высокую специфичность перечисленных признаков обеих групп для пациенток с ММ, превышающую в большинстве случаев показатель 90 %.

При анализе данных обращает на себя внимание широкое представительство во многих SNP комбинациях вариантов гена TNF- $\alpha$ . Данный цитокин играет важную роль в различных нарушениях иммунной системы, участвует в развитии воспаления, апоптоза, а также в развитии и прогрессировании опухолевого роста. Цитокин IL-6 обладает проангиогенной активностью, что важно для активации неоангио- и васкулогенеза при ММ. Хемокин IL-8 также способен стимулировать ангиогенез путем индукции миграции и пролиферации CXCR2-экспрессирующих эндотелиальных клеток, образующих новые кровеносные сосуды.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Нами показано, что ММ сопровождается значительным превышением содержания провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в сыворотке крови пациенток на фоне менее выраженного повышения концентраций цитокинов с противовоспалительной активностью IL-4 и IL-10. Это указывает на необходимость системного подхода к анализу взаимозависимых изменений состояния цитокиновой сети, находящейся под полигенным контролем.

Разработан прогностический алгоритм, с помощью «обучающей выборки» позволяющий по результатам исследования полиморфных вариантов генов цитокинов TNFA, IL-4 и IL-17 выявить два наиболее значимых лабораторных показателя прогноза предрасположенности женщины к развитию ММ с показателем положительного прогностического значения и специфичности 100 % и вероятностью реализации

правильного прогноза 95 %.

В сочетании с тремя выявленными показателями прогноза резистентности женщины к развитию ММ алгоритм позволяет формировать группы повышенного риска развития заболевания для диспансерного наблюдения, проведения профилактических мероприятий и выработки рекомендаций по репродуктивному поведению в молодом возрасте.

## ВЫВОДЫ

1. У пациенток с миомой матки в сыворотке крови в 5,2 раза повышено содержание провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в сочетании с менее выраженным повышением (в 1,3 раза) концентраций цитокинов с противовоспалительной активностью IL-4 и IL-10. Максимальные значения концентрации IL-1 $\beta$  и IL-6 выявлены у женщин с миомой матки и патологией эндометрия. Содержание VEGF в сыворотке крови у пациенток с единичным миоматозным узлом было меньше показателя женщин с множественными миоматозными узлами ( $p = 0,035$ ). Для показателей концентрации VEGF характерно отсутствие корреляции с большинством цитокинов. Другие клинические показатели (паритет, прерывание беременности в анамнезе, прием гормональных препаратов) не влияли на уровень цитокинов.

2. У пациенток с миомой матки содержание в сыворотке крови хемокинов Eotaxin, MCP-1 и MIP-1 $\alpha$  статистически значимо более низкое по сравнению с контрольной группой; при этом концентрация MIP-1 $\beta$  не отличалась. Концентрация RANTES достоверно повышена при миоме матки. Разнонаправленный характер изменений содержания хемокинов при миоме матки подтверждается результатами корреляционного анализа: повышение уровня концентрации RANTES сопровождалось снижением содержания хемокинов Eotaxin, MIP-1 $\alpha$  и MIP-1 $\beta$ . При этом снижение концентраций хемокинов CCL2, CCL3, CCL4 и CCL11 прямо коррелировало между собой.

3. Методом выделения максимальных взаимосвязей между цитокинами получены три варианта корреляционных плеяд: группа корреляций, общих для всех женщин независимо от наличия миомы матки, представленных шестью парами положительных корреляций (IL-1 $\beta$  – IL-6; IL-1 $\beta$  – IL-8; IL-4 – IL-10; IL-6 – IL-10; TNF- $\alpha$  – IL-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$  – IL-6), а также две группы ортогональных коррелограмм – одна

характерна только для женщин без миомы матки (IL-1 $\beta$  – IL-4; IL-1 $\beta$  – IL-10; IL-4 – IL-6; IL-4 – TNF- $\alpha$ ; IL-6 – VEGF; IL-10 – TNF- $\alpha$ ) и другая – специфична только для пациенток с миомой матки (IL-6 – IL-8), TNF- $\alpha$  – IL-8 и IL-1 $\beta$  – VEGF.

4. Среди цитокинов, SNP гены которых представлены в описываемой группе факторов риска развития миомы матки, присутствуют исключительно провоспалительные и проангиогенные, концентрации которых значительно повышены в сыворотке крови пациенток с миомой матки. Это комбинации SNP генов IL17-197AA; TNF-308:IL17-197 GG-AA; TNF-238:IL17-197GG-AA и TNF-308: TNF-238:IL17-197GG-GG-AA. К наиболее значимым «защитным» комбинациям SNP генов цитокинов можно отнести признак IL1B-31 : IL6-174 : IL8-251 : IL17-197 TC-CC-TA-GA; TNF-238 : IL1B-31 : IL6-174 : IL8-251 : IL17-197 GG-TC-CC-TA-GA; TNF-863 : IL1B-31 : IL6-174 : IL8-251 : IL17-197 CC-TC-CC-TA-GA; TNF-863 : TNF-238 : IL1B-31 : IL6-174 : IL8-251 : IL17-197 CC-GG-TC-CC-TA-GA; TNF-308 : IL1B-31 : IL6-174 : IL8-251 : IL17-197 GG-TC-CC-TA-GA и TNF-308 : TNF-238 : IL1B-31 : IL6-174 : IL8-251 : IL17-197 GG-GG-TC-CC-TA-GA; IL4-590 : IL10-592 CC-CC.

5. При оценке информативности выявленных изменений для использования в прогностических целях обращают на себя внимание такие признаки, как TNF-308 GG : TNF-238 GG:IL17-197 AA, который не выявлен ни в одном случае контрольной группы, но довольно часто выявляется среди пациенток с миомой матки (OR = 12,22; p = 0,0003). Специфичность выявления этого показателя составляет 100 %, величина прогностического коэффициента 13,3, что предполагает вероятность правильности прогноза 95 %. При этом среди негативно ассоциированных с миомой матки (протективных) признаков, таких показателей с сопоставимой информативностью и прогностической значимостью гораздо больше.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У женщин репродуктивного возраста с семейным анамнезом по миоме матки необходимо изучать генетическую предрасположенность к развитию миомы матки, что позволит формировать группы риска, персонализированно на раннем доклиническом этапе прогнозировать наличие высокой степени вероятности миоматозного процесса и направлять пациенток на углубленное инструментальное обследование матки.

2. Значительные изменения баланса концентраций цитокинов и хемокинов в

сыворотке крови женщин с миомой матки в сочетании с отклонениями в характере распределения SNP генов цитокинов свидетельствуют о возможном участии этих факторов в формировании генетической предрасположенности части женщин к развитию миомы матки, что необходимо учитывать при формировании групп риска.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Противовоспалительная активность цитокинов сыворотки крови (IL-4, IL-10, IL-13) и природного антагониста рецептора IL-1 $\beta$  (IL-1ra) у женщин с миомой матки. / В. И. Коненков, **Е. Г. Королева**, Н. Б. Орлов [и др.] // **Акушерство и гинекология**. – 2018. – № 10. – С. 80–85.
2. Уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8, IL-12p70, IFN $\gamma$ ) в сыворотке крови пациенток с миомой матки. / В. И. Коненков, **Е. Г. Королева**, Н. Б. Орлов [и др.] // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. – 2018. – Т. 165, № 5. – С. 648–652.
3. Сывороточные уровни факторов роста гемопоэза и ангиогенеза (IL-5, IL-7, IL-9, FGF- $\beta$ , G-CSF, VEGF и PDGF) у женщин с миомой матки / В. И. Коненков, **Е. Г. Королева**, Н. Б. Орлов [и др.] // **Медицинская иммунология**. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 691–698.
4. Изменения концентраций CCL-хемокинов (MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES и Eotaxin) в сыворотке крови женщин с миомой матки / В. И. Коненков, **Е. Г. Королева**, Н. Б. Орлов [и др.] // **Акушерство и гинекология**. – 2019. – № 8. – С. 107–111.
5. Ассоциированность полиморфных вариантов генов цитокинов, фактора роста эндотелия и матричных металлопротеиназ с развитием миомы матки среди русских женщин / В. И. Коненков, **Е. Г. Королева**, А. В. Шевченко [и др.] // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2024. – Т. 44, № 2. – С. 113–123.
6. Характеристики состояния фрагмента цитокиновой сети (ФНО–ИЛ-1–ИЛ-4–ИЛ-6–ИЛ-8–ИЛ-10–VEGF) в периферической крови здоровых женщин и пациенток с лейомиомой / В. И. Коненков, В. Ф. Прокофьев, А. В. Шевченко [и др., в том числе **Е. Г. Королева**] // **Иммунология**. – 2024. – Т. 45, № 3. – С. 8–16.
7. Баланс цитокинов, регулирующих активность воспаления, в сыворотке крови пациенток с лейомиомой / В. И. Коненков, А. В. Шевченко, **Е. Г. Королева** [и др.] // **Акушерство и гинекология**. – 2024. – № 6. – С. 107–111.

8. Комплексы генотипов ряда цитокинов в конституциональной предрасположенности российских женщин европеоидного происхождения к развитию лейомиомы матки / В. И. Коненков, **Е. Г. Королева**, В. Ф. Прокофьев [и др.] // **Акушерство и гинекология**. – 2024. – № 9. – С. 108–115.

9. Альтернативные комбинации вариантов полиморфных участков гена IL17A с вариантами генов провоспалительных цитокинов TNF, IL1B, IL6 и IL8 при лейомиоме матки / В. И. Коненков, В. Ф. Прокофьев, А. В. Шевченко [и др., в том числе **Е. Г. Королева**] // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. – 2024. – Т. 178, № 12. – С. 742–746.

10. Системные факторы регуляции ангиогенеза при множественной миоме матки / В. И. Коненков, А. В. Шевченко, В. Ф. Прокофьев [и др., в том числе **Е. Г. Королева**] // **Медицинская иммунология**. – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 57–68.

11. Complex analysis of cytokine concentrations using x-map technology in women with uterine myoma / N. B. Orlov, V. I. Konenkov, **E. G. Koroleva**, A. M. Novikov // **Systems Biology and Biomedicine (SBioMed-2018) : Symposium. Abstracts**. – The Eleventh International Conference, 21–22 Aug. 2018. – Novosibirsk, 2018. – С. 107.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|   |   |
|---|---|
| ИФА   | – иммуноферментный анализ                                   |
| ММ  | – миома матки   |
| ДНК   | – дезоксирибонуклеиновая кислота                            |
| кДа   | – килодальтон, мера молекулярного веса белков               |
| РНК   | – рибонуклеиновая кислота                                   |
| ЦТЛ   | – цитотоксические Т-лимфоциты                               |
| CD  | – кластер дифференцировки                                   |
| СХС, СС, и ХС   | – семейства хемокинов                                       |
| FGFβ  | – фактор роста фибробластов β                               |
| G-CSF   | – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор               |
| GM-CSF  | – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор |
| IL (-1β, -1Ra, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -13, 12p70) | – интерлейкины  |
| IL1B  | – ген IL1-β   |
| INF (-α и -γ)   | – интерфероны α и γ   |
| MCP-1   | – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1                    |
| MHC   | – главный комплекс гистосовместимости                       |
| MIP (-1α, -1β)  | – макрофагальные воспалительные белки, хемокины             |
| NF-κB   | – ядерный фактор каппа В                                    |
| NK  | – натуральные киллеры                                       |
| OR  | – отношение шансов  |
| PDGF  | – тромбоцитарный фактор роста                               |

|               |  |
|---------------|--|
| RANTES        | – хемокин, выделяемый Т-клетками при активации |
| SNP           | – однонуклеотидный полиморфизм                 |
| SP            | – специфичность показателя                     |
| TGF- $\beta$  | – трансформирующий фактор роста                |
| Th            | – Т-хелпер                                     |
| TLR           | – толл-подобный рецептор                       |
| TNF- $\alpha$ | – фактор некроза опухоли                       |
| TNFA          | – ген TNF- $\alpha$                            |
| VEGF          | – фактор роста эндотелия сосудов               |
| VEGFA         | – ген VEGF                                     |