



# Новый взгляд на патогенез эндометриальных полипов с использованием моноклеаров

М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>, О.Ф. Пойманова<sup>1</sup>, И.А. Муллина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

✉ [omekan@mail.ru](mailto:omekan@mail.ru)

## Аннотация

Полипы эндометрия часто осложняются аномальными кровотечениями и нередко переходят в злокачественные формы. Даже при бессимптомном течении и отсутствии жалоб полипы эндометрия могут быть причиной женского бесплодия. Несмотря на эффективную диагностику и проведенную полипэктомию с выскабливанием, актуальность проблемы сохраняется благодаря высокой частоте рецидивов заболевания. Значительная распространенность полипоза эндометрия и рецидивы после проведенного вмешательства заставляют искать дополнительные возможности для снижения повторной заболеваемости в популяции женщин репродуктивного возраста.

**Цель** – изучение потенциала использования моноклеаров как средства профилактики рецидивов полипов эндометрия.

**Методы.** Для реализации поставленной цели был выполнен литературный поиск по библиотекам Google Scholar и PubMed с отбором статей на указанную тему.

**Результаты.** Были проанализированы статьи, в которых идет описание вариантов использования нативных или модифицированных моноклеаров человеческого организма в качестве средства подавления опухолевой активности и усиления антиопухолевого иммунитета.

**Выводы.** Одними из главных направлений в противоопухолевой терапии, основанной на использовании моноклеаров периферической крови, являются: 1) применение лимфолейкоцитарного концентрата; 2) блокировка контрольных точек иммунной системы, приводящая к усилению антиопухолевого эффекта; 3) генетическая модификация лимфоцитов, усиливающая их опухолевые свойства.

**Ключевые слова:** полип, эндометрий, моноклеары, пролиферация, рак.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Михалева Л.М., Пойманова О.Ф., Муллина И.А. Новый взгляд на патогенез эндометриальных полипов с использованием моноклеаров. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 41–46. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00221

## The new perspective on the pathogenesis of endometrial polyps involving the use of mononuclear cells

Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Lyudmila M. Mikhaleva<sup>2</sup>, Olga A. Poymanova<sup>1</sup>, Irina A. Mullina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

✉ [omekan@mail.ru](mailto:omekan@mail.ru)

## Abstract

Endometrial polyps are often complicated by abnormal bleeding and often turn into malignant forms. Even with an asymptomatic course and no complaints, endometrial polyps can be the cause of female infertility. Despite effective diagnosis and polypectomy with curettage, the problem persists due to the high recurrence rate of the disease. The significant prevalence of endometrial polyposis and relapses after the intervention make it necessary to look for additional opportunities to reduce recurrent incidence in the population of women of childbearing age.

**Aim** – to study the potential of using mononuclear cells as a means of preventing recurrence of endometrial polyps.

**Methods.** To achieve this goal, a literature search was performed in the PubMed and Google Scholar libraries with a selection of articles on the specified topic.

**Results.** Articles describing the use of native or modified human mononuclear cells as a means of suppressing tumor activity and enhancing antitumor immunity were analyzed.

**Conclusions.** The main directions in antitumor therapy based on the use of peripheral blood mononuclear cells are: 1) the use of lymphocytic concentrate; 2) blocking the checkpoints of the immune system, leading to an increase in the antitumor effect; 3) genetic modification of lymphocytes, enhancing their tumoricidal properties.

**Key words:** polyp, endometrium, mononuclears, proliferation, cancer.

**For citation:** Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Poymanova O.A., Mullina I.A. The new perspective on the pathogenesis of endometrial polyps involving the use of mononuclear cells. Clinical review for general practice. 4 (3): 41–46. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00221

## Введение

Полип эндометрия (ПЭ) представляет собой моноклональное пролиферативное образование, происходящее из стромы эндометрия и вовлекающее в свои структуры железистые клетки. Хотя частота малигнизации ПЭ невелика, такое осложнение, как аномальное маточное кровотечение, может наблюдаться у 38–81,5%

женщин [1]. В свою очередь, у 33,9% женщин с аномальным маточным кровотечением обнаруживались ПЭ [2]. В одном метааналитическом исследовании было показано, что частота предраковых и злокачественных изменений в ПЭ составляла 3,4% [3]. ПЭ негативно отражаются на фертильности женщин. Частота наступления беременности после полипэктомии была самой высокой

для полипов, расположенных в маточно-трубном соединении (57,4%), для множественных полипов она составила 40,3%, для полипов задней стенки матки – 28,%, для полипов боковой стенки матки – 18,8%, для полипов задней и передней стенки она равнялась 14,8% [4]. Высокая частота рецидива рассматриваемой патологии побуждает искать дополнительные возможности контроля онкогенных процессов, провоцирующих появление ПЭ.

### Причины возникновения и клинические характеристики полипоза эндометрия

Вопреки бытовавшему ранее суждению, нет четких данных о том, что возникновение ПЭ связано с гиперэстрогенией, однако мнения на этот счет противоречивы [5]. Иммунная система контролирует пролиферативные процессы в эндометрии. Известно влияние стероидной системы на активность мононуклеаров периферической крови. Основным рецептором эстрадиола в моноцитах, макрофагах, Т-хелперах является ERα. Воздействие эстрадиола подавляет моноцитарно-макрофагальное и стимулирует Т-хелперное звено иммунитета. При атипичической гиперплазии эндометрия клетки моноцитарного происхождения избыточно чувствительны к действию эстрадиола, что приводит к дополнительной выработке провоспалительных цитокинов и персистенции воспаления. В то же время эстрогены подавляют активность Т-киллеров, а значит, иммунитет при гиперпластических процессах эндометрия становится неэффективным и способствует дальнейшему усилению начавшегося канцерогенеза [6]. На генетическом уровне причиной возникновения ПЭ могут быть транслокации хромосомных областей brp21-22,12q13-15, 7q22 и мутации гена RAS [1].

В исследовании Н.В. Волчок было показано, что развитие ПЭ может быть связано: с патологией щитовидной железы (колебание концентрации тиреоидных гормонов интерферирует с действием эстрогенов на эндометрий); ожирением (действие гиперэстрогении); сердечно-сосудистой патологией (гипоксия снижает иммунитет в эндометрии); патологией желудочно-кишечного тракта (снижение катаболизма эстрогена в печени и кишечнике); гинекологической патологией. В той же работе продемонстрировано, что по результатам гистологических исследований чаще всего обнаруживали железисто-фиброзные (41%) и железистые (36%) полипы [7].

Уровень маркера пролиферации Ki-67 в клетках полипозного образования может варьировать в зависимости от гистологического типа. Было показано, что в аденоматозных ПЭ по мере нарастания дисплазии снижалась экспрессия маркеров апоптоза (Bcl-2) и усиливались признаки пролиферации (Ki-67), однако уровень белка p53 нарастал. Наибольшее количество Ki-67 обнаруживалось в ядрах эпителиальных клеток пролиферативного типа в сосочковых структурах, а в метаплазированных клетках его содержание резко падало [8].

В работе И.А. Кузьо и соавт. в гиперпластических ПЭ наблюдалась иная картина: экспрессия Ki-67 отсутствовала или наблюдалась в небольшом проценте (0–1

балл) клеток в 55% случаев, а высокий индекс пролиферации был лишь в 15% биоптатов полипов. Средний индекс клеточной пролиферации был достоверно ниже, чем в биоптатах простой гиперплазии эндометрия. Экспрессия маркера p53 отсутствовала у 90% пациенток, а у 10% проявлялась в ядрах единичных клеток [5]. У женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии (включая ПЭ) отмечались гиперэкспрессия Bcl-2 (маркер апоптоза) в строме и снижение экспрессии p53 (регулятор клеточного цикла) и Ki-67 в железистом эпителии. Также было показано, что у женщин с ПЭ достоверно чаще встречалось бесплодие (35,48%), чем у здоровых женщин (9,76%). Было высказано предположение, что указанный профиль экспрессии может быть фактором дефектной имплантации [9].

«Золотым стандартом» в лечении ПЭ, соответствующим правилам эффективности, безопасности, технической доступности, оправданности экономических затрат, считается гистерорезектоскопия полипа [10]. Традиционно способом профилактики рецидива полипов в эндометрии является гистероскопическая полипэктомия с выскабливанием эндометрия, позволяющая более чем в 4 раза снизить вероятность рецидива по сравнению с гистероскопической полипэктомией без выскабливания [11].

Склонность к рецидивам ПЭ может быть обусловлена генетически. Так, полиморфизмы гена LIN28B (rs369065 TT) в 1,88 раза повышают риск рецидива ПЭ [12]. Гормональная терапия в ряде случаев может быть хорошим средством профилактики рецидивирующего ПЭ. В работе М.С. Яндовицкой и соавт. было показано, что в группе женщин, принимающих комбинированный гормональный препарат, только в 1 случае из 63 наблюдался рецидив ПЭ, в то время как у женщин, не принимающих гормоны, рецидив ПЭ был диагностирован у 10 женщин из 29 [13].

Частота рецидивов ПЭ на протяжении 2-летнего наблюдения пациенток, перенесших полипэктомию с диагностическим выскабливанием, составила 0,8% при приеме комбинированных оральных контрацептивов и 32,8% – при использовании барьерной контрацепции [14]. В обзоре Г.Е. Чернухи и соавт. были проанализированы вероятности рецидива ПЭ при использовании разных техник полипэктомии. Частота рецидива во многом зависела от выбранной хирургической техники, а также от того, насколько хорошо была удалена сосудистая ножка полипа. По разным данным (вариабельное время наблюдения и разная техника полипэктомии) частота рецидива ПЭ составляла 3,9–59,9% (в среднем 18%) [10].

### Обсуждение потенциальной возможности предотвращения рецидивов ПЭ посредством использования мононуклеаров

К мононуклеарам относят Т-клетки и производные моноцитов [15]. Попытки лечить заболевания, используя клетки крови, предпринимались давно, и для некоторых клеточных фракций был описан антионкоген-

ный эффект. Так, тумороцидное действие человеческих мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповины, проявлялось как в нормоксидных, так и в гипоксических условиях. Изменение способа культивирования не влияло на морфологические свойства клеток. Однако гипоксические клетки экспрессировали поверхностные маркеры мезенхимальных стволовых клеток (CD105, CD90, CD73, CD146 и CD108), сходные с нормоксическими, но были отрицательными по гемопозитическим маркерам (CD14, CD19, CD34, CD45, CD117 и HLA-DR). Кроме того, в гипоксических условиях клетки проявляли более мощный тумороцидный эффект, в том числе увеличение апоптоза, окислительного стресса и перекисного окисления липидов в тестируемых опухолевых клетках [16].

Нам не удалось найти в отечественной и зарубежной литературе примеров использования мононуклеаров для профилактики рецидивов ПЭ, поэтому будут рассмотрены возможные варианты использования мононуклеаров (Т-лимфоциты, производные моноцитов) в целях борьбы с онкологической патологией.

Было показано, что клетки моноцитарного происхождения проявляют антионкогенные свойства. Так, при I–II стадиях рака молочной железы индекс цитотоксичности мононуклеаров в 10 раз превышал таковой у здоровых доноров [17]. Тем не менее этого, по-видимому, недостаточно для того, чтобы остановить прогрессирование онкологического процесса.

Помимо реализации иммунной функции, мононуклеары являются необходимыми компонентами системы управления тканями (СУТ), где они выполняют морфостатическую функцию, стимулируя пролиферацию и последующую дифференцировку тканевых стволовых клеток до приобретения клетками тканеспецифических свойств. СУТ включает также сосудистые перициты, которые регулируются вегетативной иннервацией и на которые действуют сигналы мононуклеаров. Перициты регулируют ассиметричное деление стволовых клеток через синтез гликопротеина дифференцировки Thy-1 и в конечном итоге определяют объем ткани (количество клеток). Мононуклеары, переливаемые с донорской кровью, могут воздействовать на контрольные точки деления клеток, и имеются сообщения, что комплексная иммунотерапия, связанная с переливанием крови, приводила к регрессу IV стадии рака яичников [15].

В своей статье А. Bukovsky описал клинический случай с пациенткой 63 лет с низкодифференцированным солидным раком яичников, осложненным асцитом. Сразу при поступлении и после операции пациентке вводили ретроплацентарный иммуноглобулин G внутримышечно, в также назначали циклофосфан (400 мг) и внутривенно (аллосенсибилизация) вводили 0,5 мл лимфолейкоцитарного концентрата в сочетании с высокими титрами бактериальных токсинов. На 14 и 24-й дни после операции делали переливание крови. Введение лимфолейкоцитарного концентрата повторяли многократно. В течение 3,5 мес наблюдения 2 раза уда-

ляли асцитическую жидкость. В конце этого периода живот стал мягким, асцит не определялся, опухоль не пальпировалась [18].

Одним из направлений современной иммунотерапии в онкологии стала генетическая модификация Т-клеток с использованием плазмид, включающих антираковый агент, например химерный рецептор к онкогену. В результате модифицированные Т-лимфоциты приобретают онкотоксические свойства. Такие Т-лимфоциты длительно персистируют в кровотоке, проявляя антионкогенные свойства [19].

Генетически измененные клетки организма могут уклоняться от иммунного надзора. Однако ингибиторы иммунных контрольных точек способны прервать это уклонение и усилить противоопухолевую активность Т-клеток. Другими механизмами стимулирования противоопухолевой функции Т-клеток являются нацеливание на костимулирующие молекулы, экспрессируемые на поверхности Т-клеток, такие как 4-1BB, OX40, индуцируемый костимулятор Т-клеток и глюкокортикоидиндуцированный рецептор фактора некроза опухоли. Кроме того, рецептор CD40 нацелен на модуляцию активации антигенпрезентирующих клеток, что в конечном итоге приводит к активации Т-клеток [20].

Попытки воздействовать на Т-клеточную противоопухолевую активность должны учитывать основные механизмы реализации Т-клетками своей тумороцидной функции. Полная активация Т-клеток требует трех необходимых условий: возбуждения Т-клеточного рецептора (TCR), поступления костимулирующего сигнала и цитокиновой поддержки [21]. Возбуждение TCR возникает при взаимодействии с измененным антигенным эпитопом, представленным на поверхности антигенпрезентирующей клетки. Воздействие на данное звено активации (TCR-сигнал) уже апробировано в клинических исследованиях. Так, были сконструированы Т-клетки, несущие химерный антигенный рецептор (CAR) против CD19, который экспрессировался в том числе на клетках лимфомы. Первое поколение CAR убивало клетки-мишени, но плохо пролиферировало и не получило клинического одобрения. В настоящее время разработаны армированные CAR IV поколения. Несущие их Т-лимфоциты способны секретировать цитокины (интерлейкины – ИЛ-2, ИЛ-12), транскрибируемые с независимого гена, встроенного в вектор CAR. Кроме того, предполагается, что такие Т-клетки способны преодолевать ингибирующий эффект опухолевого окружения [22].

Второе условие Т-клеточной противоопухолевой активности, поддержка костимулирующего сигнала, также активно апробируется в клинических экспериментах, и объектом воздействия чаще всего становятся рецепторы ICOS, 4-1BB, OX40 и GITR, для которых разрабатывают антитела-агонисты, усиливающие их действие. Активация OX40 соответствующим лигандом повышает выживаемость эффекторных Т-клеток, способствует образованию Т-клеток памяти, подавляет Treg, усиливает экспрессию  $\gamma$ -интерферона [20]. Первая фаза

клинических исследований с использованием мышиных моноклональных антител, усиливающих передачу сигнала OX40, у 30 человек с распространенным раком показала, что у 12 пациентов по крайней мере одно метастатическое поражение регрессировало. Лечение увеличивало иммунные ответы Т- и В-клеток, приводило к активации OX40 на регуляторных Т-клетках, инфильтрирующих опухоль [23].

Рецептор 4-1BB экспрессируется на активированных CD8+ Т-клетках, активированных натуральных киллерах (NK), Treg, дендритических клетках и др. После взаимодействия с лигандом 4-1BBL экспрессия 4-1BB достигает пика через 12 ч. Человеческие моноклональные антитела-агонисты против 4-1BB (препарат урелумаб) были протестированы в первой фазе клинических исследований у 115 пациентов с меланомой, почечно-клеточным раком. Предварительный анализ биомаркеров показал повышенную экспрессию интерферониндуцируемых генов, уровня неоптерина в сыворотке и возрастание числа циркулирующих активированных (HLA-DR+, CD69+) Т-клеток CD8+ и CD4+ после курса лечения. В биоптатах опухолей после проведенного лечения у части пациентов была обнаружена повышенная экспрессия CD8a и  $\gamma$ -интерферона [24].

Глюкокортикоидиндуцированный ген GITR из семейства TNFR также является мишенью для иммунотерапии. Он экспрессируется на Treg, наивных Т-клетках, Т-клетках памяти, NK. GITR повышает активность Т-лимфоцитов после субоптимальной стимуляции TCR, что проявляется в усилении продукции ИЛ-2 и  $\gamma$ -интерферона. Активация GITR представляется перспективным подходом для усиления тумороцидного эффекта, кроме того, ингибируется воспаление и аутоиммунные реакции. Стимуляция GITR в NK-клетках приводит к усилению цитотоксичности [25, 26]. Использование белка лиганда/агониста GITR MED1873 (IgG1) активирует CD8+ и CD4+ эффекторные Т-клетки и регуляторные Т-клетки. Введение MED1873 пациентам с опухолевыми заболеваниями (рак поджелудочной железы, рак легкого, мезотелиома) стабилизировало состояние у 42,5% пациентов, у 17,5% стабильное состояние продолжалось более 24 нед. У трех пациентов прогрессирование опухоли отсутствовало на протяжении более чем 52 нед [27].

Член суперсемейства костимулирующих молекул CD28 ICOS способствует пролиферации и дифференцировке Т-клеток, подавляет Tregs и активирует продукцию цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10,  $\gamma$ -интерферона, факторов некроза опухоли  $\alpha$  и  $\beta$ ) [28, 29]. В исследовании на лабораторных животных было показано, что KY1044 (агонист ICOS) усиливал экспрессию ICOS в эффекторных Т-лимфоцитах и снижал его экспрессию в Tregs. Доклинические данные показывают, что монотерапия KY1044 связана с активацией иммунных клеток и противоопухолевым ответом [30].

CD40 является членом суперсемейства рецепторов TNF5. Он экспрессируется на дендритных клетках (ДК), В-лимфоцитах, моноцитах, сосудистых и эпителиаль-

ных клетках. Макрофаги, активированные CD40, могут становиться онкоцидными, способствовать истощению стромы опухоли и вызывать регрессию опухоли независимо от Т-клеток [20].

ДК представляют собой гетерогенную популяцию антигенпрезентирующих клеток, инфильтрирующих опухоли. Во многом они определяют состояние местного иммунитета, но микроокружение опухолевой среды может подавлять их функции. Кроме того, опухолевая ткань способна рекрутировать ДК с иммуносупрессивными свойствами [31].

Плазматоидные ДК (ПДК) служат основными продуцентами интерферона 1-го типа, усиливая противоопухолевый иммунитет [32]. Кроме того, ПДК могут экспрессировать лиганды к уже описанным рецепторам Т-лимфоцитов: ICOS и OX40, а также лиганд программируемой гибели клеток I PD-L1 [33]. Экспрессия PD-L1 может коррелировать с прогрессированием множественной миеломы. Подавление лиганда PD-L1 в ПДК, полученных из ткани множественной миеломы, привело к усилению активации Т-клеток в аллогенных культурах. Кроме того, усиливалась опосредованная NK цитолитическая активность [34].

Так как ДК, находящиеся внутри опухолевой ткани, функционально подавлены, разрабатываются методы их стимуляции. Одним из таких методов может быть лигирование TLR во время контакта с антигеном, что приводит к созреванию ДК и активации костимулирующих молекул. С этой целью были разработаны агонисты TLR3: poly-I:C и его более стабильное производное poly-ICLC [35]. Терапия рака яичника в сочетании с вакциной к опухолеассоциированному антигену ESO-1 приводила к повышению титра специфических антител и усилению Т-клеточного ответа [36].

## Заключение

Несмотря на литературный поиск, нацеленный на тему иммунопрофилактики рецидивов ПЭ с использованием моноклональных антител, ни одной статьи на заданную тему найти не удалось, в связи с чем была изучена теоретическая возможность такого воздействия с учетом современных знаний и разработок, используемых моноклональных антител и их производных для борьбы с онкологической патологией. Перечень возможного применения рассматриваемой клеточной фракции оказался достаточно широк. Кроме введения лимфолейкоцитарного концентрата как способа аллосенсибилизации и усиления общей противоопухолевой активности, предлагается широкий спектр методик, усиливающих определенные молекулярные механизмы, стимулирующие продукцию моноклональными антителами противоопухолевых молекул (рецепторов, цитокинов). Особенно привлекательной является концепция костимуляции ряда моноклональных рецепторов, подавляющих иммунологические точки контроля, что в лабораторных и клинических экспериментах приводило к значительной Т-клеточной активации и усиленной продукции цитокинов. Генетическая модифи-

кация Т-клеток позволяет вводить дополнительные противоопухолевые рецепторы в их состав, после чего они длительное время циркулируют в крови, проявляя свое опухолецидное действие. Таким образом, совокупные достижения и методологические разработки в области лечения и профилактики онкологической патологии могут быть использованы для разработки мер по предотвращению рецидивов ПЭ.

**Вклад авторов:** М.Р. Оразов – разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи; Л.М. Михалева – разработка концепции,

анализ полученных данных; О.Ф. Пойманова – получение данных для анализа, написание статьи; И.А. Муллина – обзор публикаций статьи, перевод на английский язык.

**Authors' contribution:** Mekan R. Orazov – development of the concept, approval of the final version of the article; Lyudmila M. Mikhaleva – development of the concept, analysis of the data obtained; Olga F. Poimanova – obtaining data for analysis, writing an article; Irina A. Mullina – review of article publications, translation into English.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Макаренко Т.А., Ключаров И.В., Кузнецова Д.Е. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение полипов эндометрия. Гинекология. 2020; 6: 46–55. [Makarenko T.A., Kliucharov I.V., Kuznetsova D.E. et al. Sovremennyy vzgliad na diagnostiku i lechenie polipov endometrii. Ginekologiya. 2020; 6: 46–55 (in Russian).]
- Van Den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57 (1): 164–72. DOI: 10.1002/uog.22109
- Sasaki LMP, Andrade KRC, Figueiredo ACMG et al. Factors Associated with Malignancy in Hysteroscopically Resected Endometrial Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Min Invasive Gynecol* 2018; 25 (5): 777–85. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.02.004
- Jee BC, Jeong HG. Management of endometrial in infertile women: A mini-review. *Clin Exp Reprod Med* 2021; 48 (3): 198–202. DOI: 10.5653/cepm.2020.04119
- Кузьо И.А., Евсеев А.В., Баударбекова М.М. Иммуногистохимическая характеристика процессов пролиферации и апоптоза в простой гиперплазии эндометрия и гиперпластических эндометриальных полипах. *Вестн. РГМУ*. 2015; 2: 20. [Kuz'o I.A., Evseev A.V., Baudarbekova M.M. Immunogistokhimicheskaya kharakteristika protsessov proliferatsii i apoptoza v prostoj giperplazii endometrii i giperplasticheskikh endometrial'nykh polipakh. *Vestn. RGMU*. 2015; 2: 20 (in Russian).]
- Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Карева Е.Н. и др. Новая стратегия поиска гормональной терапии пролиферативных процессов эндометрия у пациенток в постменопаузе. *Вестн. РГМУ*. 2022; 3: 44–52. [Savel'eva G.M., Breusenko V.G., Kareva E.N. et al. Novaya strategiya poiska gormonal'noi terapii proliferativnykh protsessov endometrii u patsientok v postmenopauze. *Vestn. RGMU*. 2022; 3: 44–52 (in Russian).]
- Волчок Н.В. Современные аспекты развития полипов эндометрия в репродуктивном периоде. *Мед. журнал*. 2014; 1 (47): 56–8. [Volchok N.V. Sovremennyye aspekty razvitiia polipov endometrii v reproduktivnom periode. *Med. zhurnal*. 2014; 1 (47): 56–8 (in Russian).]
- Волошин В.В. Экспрессия рецепторов половых гормонов, Ki 67, bcl-2, p53 в полипах эндометрия с атипической гиперплазией желез. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2006; S15: 36–40. [Voloshin V.V. Ekspressiia retseptorov polovykh gormonov, Ki 67, bcl-2, p53 v polipakh endometrii s atipicheskoi giperplaziei zhelez. *Izvestiia vysshikh uchebnykh zavedenii. Severo-Kavkazskii region. Estestvennye nauki*. 2006; S15: 36–40 (in Russian).]
- Гришкина А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Мелкозерова О.А. Рецептивность эндометрия и экспрессия факторов апоптоза и пролиферации в эндометрии женщин с гиперплазией и бесплодием. *Вестн. ВолгГМУ*. 2019; 4 (72): 37–9. [Grishkina A.A., Chistiakova G.N., Remizova I.I., Melkozerova O.A. Retseptivnost' endometrii i ekspressiia faktorov apoptoza i proliferatsii v endometrii zhenshchin s giperplaziei i besplodiem. *Vestn. VolgGMU*. 2019; 4 (72): 37–9 (in Russian).]
- Чернуха Г.Е., Иванов И.А., Думановская М.Р. Возможности терапии и вторичной профилактики полипов эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2020; 8 (2): 97–102. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12009 [Chernukha G.E., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. Vozmozhnosti terapii i vtorichnoi profilaktiki polipov endometrii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 8 (2): 97–102. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12009 (in Russian).]
- ginekologiya. 2020; 8 (2): 97–102. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12009 (in Russian).]
- Vahdat M, Mousavi AS, Kaveh M et al. Hysteroscopic polypectomy with endometrial resection preventing the recurrence of endometrial polyps: A single-blinded randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med* 2022; 13 (2): 393–7. DOI: 10.22088/cjim.13.2.393
- Lu MY, Li XH, Niu JL, Liu B. LIN28B Polymorphisms Confer a Higher Postoperative Recurrence Risk in Reproductive-Age Women with Endometrial Polyps. *Dis Markers* 2022; 4824357. DOI: 10.1155/2022/4824357
- Яндовицкая М.С., Сазонова В.А., Тохтамышян А.К., Говоров М.С. Профилактика рецидива полипов эндометрия. 5-я итоговая научная сессия молодых ученых РостГМУ: сборник материалов, 11 апреля 2018 г., Ростов-на-Дону. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2018. [Iandovitskaia M.S., Sazonova V.A., Tokhtamishyan A.K., Govorov M.S. Profilaktika retsidiva polipov endometrii. 5-ia itogovaya nauchnaya sessiia molodykh uchenykh RostGMU: sbornik materialov, 11 apreliia 2018 g., Rostov-na-Donu. Rostov n/D: Izd-vo RostGMU, 2018 (in Russian).]
- Михельсон А.Ф., Феоктистова Т.Е., Лебеденко Е.Ю. и др. Влияние комбинации эстрадиола валерата и диеногеста на частоту рецидивов гормончувствительных полипов эндометрия. *Гинекология*. 2016; 7 (124): 27–31. [Mikhel'son A.F., Feoktistova T.E., Lebedenko E.Yu. et al. Vliianie kombinatsii estradiola valerata i dienogesta na chastotu retsidivov gormonchuvstvitel'nykh polipov endometrii. *Ginekologiya*. 2016; 7 (124): 27–31 (in Russian).]
- Bukovsky A. Involvement of blood mononuclear cells in the infertility, age-associated diseases and cancer treatment. *World J Stem Cells* 2016; 8 (12): 399–427. DOI: 10.4252/wjsc.v8.i12.399
- Lin HD, Fong CY, Biswas A, Bongso A. Hypoxic Wharton's Jelly Stem Cell Conditioned Medium Induces Immunogenic Cell Death in Lymphoma Cells. *Stem Cells Int* 2020; 4670948. DOI: 10.1155/2020/4670948
- Зайцев С.А. Оценка цитотоксической активности мононуклеарных клеток онкологических больных In Vitro. *Российский биотерапевтический журнал*. 2016; 1 (15): 40–1. [Zaitsev S.A. Otsenka tsitotoksicheskoi aktivnosti mononuklearnykh kletok onkologicheskikh bol'nykh In Vitro. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2016; 1 (15): 40–1 (in Russian).]
- Bukovsky A, Caudle MR. Former Effective Immunotherapy without Adverse Events of Inoperable Epithelial Ovarian Cancers and a Prospect for the Immune Prophylaxis. *J Gyn Res* 2018; 4 (1): 102.
- Боженко В.К., Шкопоров А.Н., Мишкин А.М., Солдкий В.А. Разработка мономолекулярного химерного рецептора Т-лимфоцитов человека для использования в лечении опухолей, положительных к раково-эмбриональному антигену. *Успехи молекулярной онкологии*. 2016; 3 (4): 70–1. [Bozhenko V.K., Shkoporov A.N., Mishkin A.M., Solodkii V.A. Razrabotka monomolekuliarnogo khimernogo retseptora T-limfotsitov cheloveka dlia ispol'zovaniia v lechenii opukholei, polozhitel'nykh k rakovo-embrional'nomu antigenu. *Uspekhi molekuliarnoi onkologii*. 2016; 3 (4): 70–1 (in Russian).]
- Choi Y, Shi Y, Haymaker CL et al. T-cell agonists in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2020; 8 (2): e000966. DOI: 10.1136/jitc-2020-000966
- Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T Cell Activation. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 591–619. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132706

22. Mchayleh W, Bedi P, Sehgal R et al. Chimeric antigen receptor T-cells: the future is now. *J Clin Med* 2019; 8: 207. DOI: 10.3390/jcm8020207
23. Curti BD, Kovacsovics-Bankowski M, Morris N et al. OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients. *Clinical Trial* 2013; 73 (24): 7189–98. DOI: 10.1158/0008-5472
24. Sznol M, Hodi FS, Margolin K et al. Phase I study of BMS-663513, a fully human anti-CD137 agonist monoclonal antibody, in patients (PTS) with advanced cancer (Ca). *J Clin Oncol* 2008; 26: 3007. DOI: 10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.3007
25. Riccardi C, Ronchetti S, Nocentini G. Glucocorticoid-induced TNFR-related gene (GITR) as a therapeutic target for immunotherapy. *Expert Opin Ther Targets* 2018; 22 (9): 783–97. DOI: 10.1080/14728222.2018.1512588
26. Schaer DA, Murphy JT, Wolchok JD. Modulation of GITR for cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2012; 24 (2): 217–24. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.011
27. Denlinger CS, Infante JR, Aljumaily R et al. A phase I study of ME-DI1873, a novel GITR agonist, in advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2018; 29: viii411. DOI: 10.1093/annonc/mdy288.027
28. Chen Q, Mo L, Cai X et al. Icos signal facilitates FOXP3 transcription to favor suppressive function of regulatory T cells. *Int J Med Sci* 2018; 15: 666–73. DOI: 10.7150/ijms.23940
29. Tu JF, Ding YH, Ying XH et al. Regulatory T cells, especially ICOS(+) FOXP3(+) regulatory T cells, are increased in the hepatocellular carcinoma microenvironment and predict reduced survival. *Sci Rep* 2016; 6: 35056. DOI: 10.1038/srep35056
30. Quaratino S, Sainson R, Thotakura A et al. A first-in-human study of KY1044, a fully human anti-ICOS IgG1 antibody as monotherapy and in combination with atezolizumab in patients with selected advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2019; 37: TPS2644–TPS. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.TPS2644
31. Wylie B, Macri C, Mintern JD, et al. Dendritic cells and cancer: from biology to therapeutic intervention. *Cancers* 2019; 11: 521. DOI: 10.3390/cancers11040521
32. Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O et al. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 405–14. DOI: 10.1038/nri3845
33. Matta BM, Castellaneta A, Thomson AW. Tolerogenic plasmacytoid DC. *Eur J Immunol* 2010; 40: 2667–76. DOI: 10.1002/eji.201040839
34. Ray A, Das DS, Song Y et al. Targeting PD1-PDL1 immune checkpoint in plasmacytoid dendritic cell interactions with T cells, natural killer cells and multiple myeloma cells. *Leukemia* 2015; 29: 1441–4. DOI: 10.1038/leu.2015.11
35. Martins KAO, Bavari S, Salazar AM. Vaccine adjuvant uses of poly-IC and derivatives. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14: 447–59. DOI: 10.1586/14760584.2015.966085
36. Sabbatini P, Tsuji T, Ferran L et al. Phase I Trial of Overlapping Long Peptides from a Tumor Self-Antigen and Poly-ICLC Shows Rapid Induction of Integrated Immune Response in Ovarian Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6497–508. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2189

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

**Mekan R. Orazov** – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

**Михалева Людмила Михайловна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

**Ljudmila M. Mikhaleva** – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

**Пойманова Ольга Федоровна** – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-2150-7818

**Olga A. Poymanova** – Postgraduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0002-2150-7818

**Муллина Ирина Александровна** – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-5773-6399

**Irina A. Mullina** – Postgraduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0002-5773-6399

Поступила в редакцию / Received: 02.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 21.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023