

ՀՏԴ 618.396:618.14-006.36

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.3-20

Արգանդի միոման՝ որպես վաղաժամ ծննդաբերության պատճառ

Ս.Հ. Աբրահամյան^{1,2}, Ա.Դ. Խուրադեղյան^{1,2}, Գ.Կ. Ղարոյան^{1,2},
Շ. Ս. Սարգսյան¹, Կ.Ս. Ջուլիակյան³, Լ.Ռ. Աբրահամյան^{1,2}

¹ ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն
0025, Երևան, Կոթրյունի փ., 2

² Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության
և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ
0078, Երևան, Մարգարյան փ., 6/2

³ «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» բժշկական կենտրոնի ծննդատուն
0056, Երևան, Գյուրջյան փ., 10

Բանալի բառեր. արգանդի միոմա, նեկրոբիոզ, բորբոքում, վաղաժամ
ծննդաբերություն, միոմէկտոմիա

Արգանդի միոման վերարտադրողական տարիքի կանանց կոնքի խոռոչի ամենատարածված նորագոյացությունն է, որի տարածվածությունը տատանվում է 5-69%-ի սահմաններում [63]: Դրանք արգանդի ամենատարածված մոնոկլոնալ, բարորակ սուլիդ ուռուցքներն են [64]: Այլ կերպ անվանվում են նաև լեյոմիոմա, ֆիբրոմիոմա, ֆիբրոմա: Այս տերմինները հուշում են նրա հյուսվածաբանության մասին, որը հիմնականում հարթ մկանային և շարակցական հյուսվածք է (էլաստին, կոլագեն, ֆիբրոնեկտին և պրոտեոգլիկաններ), հարուստ է նաև արտաբջջային մատրիքսով [55]:

Տարածվածությունն աֆրոամերիկացիների մոտ կազմում է 60% մինչև 35 և 80% մինչև 50 տարեկանների մոտ, սպիտակամաշկ կանանց մոտ հաճախականությունը 40% է մինչև 35 և 70% մինչև 50 տարեկանների մոտ [23]:

Հետաքրքրական է Cramer-ի և Patel-ի կողմից իրականացված ուսումնասիրությունը, ըստ որի՝ կլինիկական գնահատմամբ միոմայի տարածվածությունը եղել է 33%, ուլտրաձայնային հետազոտությամբ՝ 50%, իսկ հիստերեկտոմիայի նմուշների հյուսվածաբանական հետազոտությամբ՝ 77% [13]:

Ընդհանուր առմամբ միոմաներն անախտանիշ են, և միայն

30%-ն է հասնում այնպիսի չափերի, որ հնարավոր լինի հայտնաբերել գինեկոլոգիական զննման ժամանակ [9]: Չնայած դրան՝ միոմա ունեցող կանանց 1/3-ը ունենում է տարբեր արտահայտվածության կլինիկական նշաններ, որոնցից առավել հաճախ հանդիպում են արգանդային արյունահոսությունը, դիսմենորեան և որովայնի ստորին հատվածի ոչ ցիկլիկ, ճնշող բնույթի ցավերը [9, 64, 65]: Ախտանիշների արտահայտվածությունը կապված է միոմաների քանակի, չափի, տեղակայման հետ [63]:

Միոմայի էթիոլոգիան մինչև վերջ պարզաբանված չէ, զարգացմանը նպաստող գործոններից առանձնացվում են տարիքը, էթնիկ պատկանելությունը, ժառանգական նախատրամադրվածությունը, երկարատև միջննդաբերական դադարները, վաղ մենարխեն, վիտամին D դեֆիցիտը, ճարպակալումը, ֆիտոէստրոգեններ պարունակող սննդային հավելումները (օր.՝ սոյայի կաթը և դրա պրոդուկտները) և այլն: Դրան հակառակ բարձր ռեպրոդուկտիվ ֆունկցիան և հորմոնալ հակաբեղմնավորիչների օգտագործումը պաշտպանիչ գործոններ են [63,67]:

Հղի կանանց մոտ միոմայի տարածվածությունը մոտ 0,1–10,7% է, և դրա հաճախականությունը մեծանում է կանանց վերարտադրողական ֆունկցիան իրականացնելու տարիքի մեծացմանը զուգընթաց [74]:

Հղիության և միոմայի զուգակցման վերաբերյալ մասնագիտական գրականության մեջ առկա տվյալները շատ հաճախ հակասական են:

Ըստ որոշ հետազոտությունների՝ հղիության հորմոններն ազդում են արգանդի միոմայի չափերի, իսկ դրանք իրենց հերթին՝ հղիության ընթացքի վրա: Օրինակ, պրոգեստերոնն ազդում է միոմայի աճի վրա որոշ աճի գործոնների հետ ունեցած փոխազդեցության միջոցով. այն վերակարգավորում է միստոգեն էպիդերմալ աճի գործոնի՝ EGF և փոխակերպող աճի գործոնի (TGF-) 3 էքսպրեսիան, խթանում է միոմատոզ հանգույցի բջիջների աճը և գոյատևումը ավելացնելով B-բջջային լիմֆոմա Bcl-2 սպիտակուցի և նվազեցնելով ուռուցքի նեկրոզային գործոնի՝ TNF- α էքսպրեսիան [37]: Նորմալ միոմետրիումի համեմատ միոմայում կա էստրոգենային ընկալիչների ավելացված խտություն, ինչը հանգեցնում է էստրադիոլի կապի ավելացման, բայց այս բջիջներում էստրադիոլի փոխակերպումն ակտիվ էստրոնի ավելի քիչ է: Բացի դրանից, պարզվել է, որ այդ ուռուցքային բջիջներում ցիտոքրոմ P450 արոմատազի ավելի բարձր մակարդակ կա, քան նորմալ միոցիտներում, որն էլ կատալիզում է անդրոգենների վերափոխումը էստրոգենի [56]:

Հղիության հասկապես վաղ ժամկետներում միոմայի արագացած աճի տեմպերը կապում են խորիոնային գոնադոտրոպինի քանակի էքսպոնենցիալ աճի հետ: Լեյոմիոմաների վրա ցուցադրվել է ֆունկցիոնալ լյուտեինացնող հորմոն/մարդու խորիոնային գոնադոտրոպին (LH/hCG) ընկալիչների առկայությունը: Լեյոմիոմայի ուռուցքային բջիջների վրա *in vitro* hCG-ով ազդելուց երեք օր հետո նկատվել է բջիջների մինչև 500% քանակական աճ, ինչպես նաև բջջային ցիկլի հիմնական կարգավորիչների՝ ցիկլին E-ի և ցիկլին կախյալ կինազա 1-ի էքսպրեսիայի զգալի ավելացում: Ավելին, ընկալիչին միանալուց հետո hCG-ն խթանում է լեյոմիոմայի բջիջներում պրոլակտինի սեկրեցիան՝ բջիջների բազմացումը Յ-ԱՄՖ կախյալ պրոտեին կինազա ֆերմենտային կասկադի միջոցով [60]:

Ըստ կատարված տարբեր ուսումնասիրությունների արդյունքների՝ կան տարբեր ուժգնության կոռելյացիաներ արգանդի միոմաների և անբարենպաստ մանկաբարձական իրավիճակների միջև: Այդ բարդություններն առաջանում են միոմա ունեցող կանանց մոտ 10-30 % դեպքերում [16]:

Վիժումը, վաղաժամ ծննդաբերությունը, նախածննդյան արյունահոսությունները, պտղի ախտաբանական դրությունը, առաջադրությունը, ախտաբանական ծննդաբերությունը (դիստոցիա), պլացենտայի ախտաբանությունները (վաղաժամ շերտազատումը, սերտաճումը, առաջադրությունը), պտղի ներարգանդային աճի դանդաղումը, զարգացման անոմալիաները, հետծննդյան արյունահոսությունները և թարախասեպտիկ վիճակներն արգանդի միոմաների հետ կապված մանկաբարձական բարդություններ են [40]: Հայտնի է, որ բազմակի ներպատային կամ ենթալորձային միոմաները կապված են հղիության վաղ ժամկետների կորստի հետ, իսկ ավելի ուշ ժամկետում մի շարք հետազոտություններում նշվում է վաղաժամ ծննդաբերության մեծ ռիսկի մասին, որը, ինչպես հայտնի է, պերինատալ հիվանդացության և մահացության հիմնական պատճառն է [5,30,78]:

Համաշխարհային գրականության տվյալներով վաղաժամ ծննդաբերությունը տեղի է ունենում բոլոր հղիությունների 5-18 % դեպքերում, որոնցից 2/3-ը տեղի է ունենում ինքնաբեր, իսկ մնացածը յաթրոգեն ծննդալուծումներ են [58]: Կան բազմաթիվ ակնարկներ միոմա ունեցող հղիների մոտ վաղաժամ ծննդաբերության բարձր ռիսկի մասին, որի ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմները, սակայն, մինչև վերջ պարզաբանված չեն:

Ծննդաբերության ընթացքում անկախ հղիության ժամկետից տեղի է ունենում թույլ բորբոքային ռեակցիայի ակտիվացում, որն ինքնազարգացող, ինքնաակտիվացող է: Պրոբորբոքային և հակա-

բորբոքային գործոնների յուրահատուկ հավասարակշռությունն առաջացնում է արգանդի պարանոցի հասունացման, պտղաթաղանթների պատման և արգանդի կծկումների համապատասխան հաջորդականությունը, որոնք առանցքային գործընթացներ են նորմալ ծննդաբերության ընթացքի համար [35]: Վաղաժամ ծննդաբերության ժամանակ վերը նշված գործընթացների վաղ ակտիվացումը պայմանավորված է ախտաբանական տրիգերով: Այնուամենայնիվ, բորբոքային կասկադի բնույթն ու մասշտաբները կարող են անոմալ բարձր լինել և խանգարել հյուսվածքների փոխազդեցությանը [35]: Մարդկանց մոտ և կենդանական մոդելների վրա ապացուցվել է, որ ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերության պատճառ կարող է լինել ներարգանդային բորբոքումը, պայմանավորված ներարգանդային վարակի կամ արտաբերության այլ բորբոքումներով՝ ապենդիցիտ, թոքաբորբ, գինգլիտ [26,58]: Բորբոքում ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերության մեջ ընդգրկված են բազմաթիվ ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմներ: Ստորև ներկայացվում է այդ մեխանիզմներից մի քանիսը՝ շեշտելով ժամկետային ծննդաբերության հետ ունեցած դրանց տարբերությունները:

Օքսիտոցինային ընկալիչն առանցքային դեր է խաղում ժամկետային ծննդաբերության սկզբում, քանի որ միոմետրիումում այս ընկալիչի մեծ քանակներով էքսպրեսիա տեղի է ունենում հատկապես ծննդաբերական գործունեության սկզբնական շրջանում [36]: Հայտնի է, որ կլինիկական պրակտիկայում այս ընկալիչների վրա դեղաբանական ազդեցությունը լայնորեն կիրառվող է: Նրա դեղաբանական արգելակումը հետաձգում է ծննդաբերությունը, ընդհակառակը սինթետիկ օքսիտոցինի օգտագործումը հնարավորություն է տալիս դրդելու, խթանելու ծննդաբերական գործունեությունը, քանի որ օքսիտոցինի ընկալիչների բարձր վերակարգավորումն ավելի զգայուն է դարձնում արգանդը օքսիտոցինի խթանման նկատմամբ: Վաղաժամ ծննդաբերության դեպքում ևս արգանդամկանում բարձր են օքսիտոցինային ընկալիչների էքսպրեսիան և զգայունությունը [6,24]:

Պրոստոգլանդինները (PGs), հատկապես PG-E2 և PG-F_{2α}-ն, նույնպես ունեն կենտրոնական դեր ծննդաբերության առաջին շրջանի բոլոր փուլերում [48]: Դրանք ինդուկցում են արգանդի պարանոցի հասունացումը և պտղաթաղանթների պատռումը կոլագենի քայքայման և արտաբջջային մատրիքսի վերափոխման միջոցով [11,50,54]: Պրոստոգլանդինները նաև ուղղակիորեն խթանում են արգանդի մկանային բջիջների կծկումները [11, 68, 76]: Բորբոքում ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերության ժամանակ խորիոնալ պրոստագլանդին 15-հիդրօքսի դեհիդրոգենազը (PGDH)՝ PG-ն ապակտիվացնող առաջնային ֆերմենտը, նվազում է խորիոնում՝ թույլ տալով PG-ներին տարածվել և

հեշտացնել միոմետրիումի կծկումները [72]: Բացի այդ, օքսիտոցինը խթանում է PG-ի արտազատումը դեցիդուայում, ամնիոնում, խորիոնում և արգանդի էպիթելում ցիտոզոլային ֆոսֆոլիպազ A2 (cPLA2), ցիկլօքսիգենազա (COX)-1 և COX-2 ֆերմենտների ակտիվացման միջոցով [6,36]:

Պրոստագլանդինները ևս լայնորեն օգտագործվում են կլինիկայում, ինչպես առանձին, այնպես էլ օքսիտոցինի հետ համակցված [2, 71]:

Ենթադրվում է, որ բարձր շարժունակությամբ 1-ին խմբի սպիտակուցը (High mobility group-1 protein՝ HMGB1) վճռորոշ դեր է խաղում բորբոքումը ինդուկցված ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերության մեջ [6]: ELISA և PCR հետազոտությունները, զուգակցված ստերիլ ամնիոտիկ հեղուկի սպեկտրոմետրիայի և պտղաթաղանթների իմունոհյուսվածաքիմիական հետազոտության հետ, ցույց են տվել, որ HMGB1 ավելի բարձր մակարդակները կապված են վաղաժամ ծննդաբերության հետ [4,59]:

Հետազայում հայտնաբերվեց, որ HMGB1 տրանսկրիպտները՝ ինտերլեյկին (IL)-1 β -ը և IL-6-ը նույնպես ավելացած են [8]: Ավելին, ամնիոտիկ հեղուկում HMGB1-ի և IL-6-ի միջև հայտնաբերվել է ուղղակի և նշանակալի կապ [4]:

Փորձարարական մկների ամնիոտիկ խոռոչ HMGB1-ի ներարկումը հանգեցրել է վաղաժամ ծննդաբերության և նորածնային մահացության բարձրացման առաջին շաբաթվա ընթացքում [28]:

Մայրական պլազմայում, ամնիոտիկ և արգանդի պարանոց-հեշտոցային հեղուկում IL-6-ի բարձր մակարդակը կապված է վաղաժամ ծննդաբերության հետ ինչպես սիմպտոմատիկ, այնպես էլ ասիմպտոմատիկ հիվանդների մոտ՝ ժամկետային ծննդաբերների համեմատ [25,52]: Կարևոր է նշել, որ IL-6-ը և IL-1 β -ը բարձրացնում են նաև օքսիտոցինի ընկալիչների վերակարգավորումը [10,21 53]:

HMGB1-ի հետ մեկտեղ կորիզային գործոն- κ B՝ NF- κ B ուղու ակտիվացումը կապված է ծննդաբերության սկզբի հետ և՛ ժամկետային, և՛ վաղաժամ ծննդաբերությունների ժամանակ [12]: Ծննդաբերության ընթացքում NF- κ B ուղու ակտիվացումը հանգեցնում է օքսիտոցինի ընկալիչների վերակարգավորման և բորբոքման հետ կապված մի քանի գեների տրանսկրիպցիայի, օրինակ՝ IL-1 β , IL-8, ուռուցքային նեկրոզային գործոն (TNF)- α և COX-2, որը հայտնաբերվել է բազմակի զանգվածային սպեկտրոմետրիայի մեթոդի միջոցով [51]: COX-2-ը ամնիոտիկ հյուսվածքում PG սինթեզի հիմնական նախաձեռնողն է: TNF- α -ն և IL-1 β -ն հանգեցնում են COX-2 էքսպրեսիայի և հետևաբար՝ PG-ի արտադրության ավելացման [51]:

Թթվածնի ազրեսիվ ձևերի (reactive oxygen species-ROS) և հակաօքսիդանտների հավասարակշռությունը կարևոր է հյուսվածքային հումեոստազի համար, և անհավասարակշռությունը կարող է հանգեցնել օքսիդատիվ սթրեսի: Արգանդում ROS-ի ավելցուկը կարող է հանգեցնել հղիության այնպիսի բարդությունների, ինչպիսիք են պրեէկլամպսիան, պտղի ներարգանդային աճի դանդաղումը և վաղաժամ ծննդաբերությունը: Հայտնի է, որ ROS-ը բորբոքման անբաժանելի բաղադրիչն է և խթանում է հյուսվածքների վնասումն ու բորբոքային ցիտոկինների արտազատումը [43,46]: Moore et al. նկարագրել են, որ վաղաժամ ծննդաբերությունից հետո ստացված նմուշներում թթվածնի ազրեսիվ ձևերն ավելացած են, իսկ հակաօքսիդանտները՝ նվազած, ժամկետային ծննդաբերության համեմատ [46]:

Վերջերս հայտնաբերվել է, որ միկրոՌՆԹ-ները (MiRNAs) ևս ներգրավված են ծննդաբերության մեջ՝ ազդելով հորմոնալ պատասխանի վրա, կարգավորելով գենների էքսպրեսիայի հիմնական ուղիները և մեծացնելով միոմետրիումի զգայունությունն օքսիտոցինի նկատմամբ [36,75]: ՄիկրոՌՆԹ-ները (MiRNAs) ՌՆԹ-ի փոքր, չկոդավորող հատվածներ են, որոնք կարգավորում են մեծ թվով կենսաբանական պրոցեսներ՝ թիրախային ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ներով (mRNA) կազմաքանդելով կամ ճնշելով նրա տրանսլյացիան [44]: Օրինակ, MiRNA200-ը խթանում է օքսիտոցինի ընկալիչի և կոնեքսին-43-ի (CX-43, միջբջջային հաղորդականությունն ապահովող տրանսմեմբրանային սպիտակուց) էքսպրեսիան: Կենդանական մոդելներում ցույց է տրվել, որ վաղաժամ ծննդաբերության ժամանակ MiRNA200-ի էքսպրեսիան ավելացած է [57]:

Այնուամենայնիվ, վաղաժամ և ժամկետային ծննդաբերած կանանց շիճուկային MiRNA-ների համեմատությունն արժեքների էական տարբերություններ չի ցուցադրել [19]: Չնայած դրան, արգանդի պարանոցի բջիջներում առկա են MiRNA-ների տեսակների էքսպրեսիայի տարբերություններ, օրինակ՝ MiRNA-99, MiRNA-143 և MiRNA-145-ը բարձր էին վաղաժամ ծննդաբերությունից հետո ստացված նմուշներում՝ ժամկետային ծննդաբերության հետ համեմատած [20]:

Ինչպես նշվեց, միոմայի հետ զուգակցված հղիության ուշ ժամկետներում առկա բարդություններից հիմնականը վաղաժամ ծննդաբերությունն է, որի մեխանիզմները հստակ պարզաբանված չեն: Սակայն միջազգային մասնագիտական գրականության մեջ առկա են տվյալներ դրա զարգացման մեխանիզմների մասին:

Հղիության ընթացքում արգանդի միոման կարող է ենթարկվել տարբեր կազմափոխությունների, ինչպիսիք են հիալինայինը, կրալինը, ճարպայինը, լորձայինը և կարմիր դեգեներացիան: Միոմայի

կարմիր դեգեներացիան կամ ասեպտիկ նեկրոբիոզը (carneous degeneration), ի համեմատ ոչ հղիների, ավելի հաճախ հանդիպում է հղիության ընթացքում դեպքերի մոտ 1,5-28%-ում [66]:

Տարբեր տեսություններ են առաջարկվել՝ հղի կանանց մոտ միոմայի կարմիր դեգեներացիայի առաջացումը բացատրելու համար:

Հղիության հորմոններով պայմանավորված ուռուցքի արագ աճի պատճառով հյուսվածքային աճը գերազանցում է անոթային աճին, ինչը հանգեցնում է հյուսվածքների անօքսիայի, նեկրոզի և ինֆարկտի [15,34]: Ըստ մյուս տեսության՝ հղի կնոջ մեծացող արգանդը փոփոխում է միոմայի անոթային ցանցի կառուցվածքը, որը հանգեցնում է իշեմիայի և նեկրոզի նույնիսկ ուռուցքային աճի բացակայության դեպքում [49]: Բացի այդ, ոտիկավոր ենթաշճային միոմաները (FIGO տիպ 7) կարող են ոլորել սեփական ոտիկը՝ բերելով արյան շրջանառության սուր խանգարման:

Գրականության մեջ նշվում է նաև, որ միոմայի կարմիր դեգեներացիա կարող է առաջանալ GnRh անալոգներով թերապիայից կամ արգանդային զարկերակի էմբոլիզացիայից հետո, որը, սակայն, տարածված է հղիությունից դուրս [14]:

Ախտորոշումը հաճախ կատարվում է կլինիկական հիմունքներով. տեղայնացված, ինտենսիվ և հանկարծակի որովայնային կամ կոնքային ցավ, որը կարող է ուղեկցվել սուբֆերրիլիտետով, սրտխառնոցով և փսխումով: Ընտրության հետազոտությունն է Դոպլեր հետազոտությունը, որը հստակ ցույց է տալիս միոմայի արյան մատակարարման նվազումը կամ բացակայությունը: Կիստոզ և էխոգեն գոտիների փոփոխությունը կարող է վկայել դեգեներացիայի և ինֆարկտի մասին:

Վերջնական ախտորոշման մեթոդը, իհարկե, արդեն հեռացված հանգույցի ախտահյուսվածաբանական հետազոտությունն է:

Մինչ օրս հղիության ընթացքում նեկրոբիոզի կանխարգելիչ միջոցառումներ հայտնաբերված չեն, իրականացվում է միայն սիմպտոմատիկ բուժում:

Թեև միոմաներով հղի կանանց մոտ հատուկ ուսումնասիրված չէ, բայց ընդհանուր առմամբ հայտնի է, որ նեկրոզը տարբեր բջջային և մոլեկուլային մեխանիզմներով առաջացնում է բորբոքում, որը փաստորեն նմանակում է ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերությանը [17]: Իմունոհյուսվածաքիմիական հետազոտությամբ ապացուցված է, որ HMGB1-ը պասիվորեն արտազատվում է նեկրոզի ժամանակ՝ խթանելով բորբոքումը և TNF- α -ի արտադրությունը: Ընդհակառակը, ապոպտոտիկ բջիջները չեն արտազատում HMGB1, նույնիսկ երկրորդային նեկրոզից կամ մասնակի աուտոլիզից հետո և, հետևաբար, չեն

կարողանում բորբոքում առաջացնել այս ճանապարհով [61]: Ավելին, HMGB1-ը կարևոր է վնասվածքից հետո ասեպտիկ բորբոքման համար, որն ակտիվացնում է նեյտրոֆիլների հավաքագրումը՝ էլ ավելի վնասելով հյուսվածքները [31]:

HMGB1-ի արտազատմանը զուգահեռ նեկրոտիկ բջիջներն ակտիվացնում են NF-kB ուղին ջերմային շոկի սպիտակուցների (HSPs) արտազատման միջոցով [3]: Ջերմային շոկի սպիտակուցներն արտադրվում են բջիջների վնասվածքից հետո, և կարևոր ենթատիպեր են՝ HSP70, HSP90 և GP96-ը [3,73]: HSP-ի արտադրությունը պայմանավորված է ջերմային շոկի գործոն 1-ով (HSF1) և հիպօքսիա ինդուկցող գործոն 1α (HIF-1α)-ով, որտեղ HIF-1α-ն կարգավորում է HSF1-ը, իսկ HSF1-ը՝ HSP-ի արտազատումը [1,69]: Երբ HSP-ներն ազատվում են արտաբջջային միջավայրում, նրանք ակտիվացնում են NF-kB ուղին, որը նույնպես չի դիտվում ապոպտոտիկ բջիջների մահից հետո [3]: NF-kB ուղու ակտիվացումը հետագայում հանգեցնում է բորբոքման հետ կապված մի քանի գեների տրանսկրիպցիայի վերակարգավորման, օրինակ՝ IL-1β, IL-8, TNF-α և COX-2 [10,12,41]:

Նեկրոզը կարող է լինել օքսիդատիվ սթրեսի հետևանք, և դրա աղբյուրը ոչ թե թթվածնի ազդեցիկ ձևերի (ROS) ավելացումն է, այլ դրանց արտադրության և դետոքսիկացիայի անհավասարակշռությունը [22]: ROS-ը կարող է արտադրվել միտոքոնդրիումներում, և ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ ROS-ի և TNF-α-ի միջև կա բարդ խաչաձև հարաբերակցություն՝ միտոքոնդրիալ ներքին թաղանթում՝ ազդելով նեկրոտիկ ցիտոտոքսիկության վրա [7,22]: Ավելին, ներբջջային ROS-ը ազդում է NF-kB ազդանշանային ուղու և TNF-ի արտադրության վրա [7]:

Պարզվել է, որ MiRNA-145-ը վերակարգավորվում է ազդրի գլխի ստերեոիդներով պայմանավորված նեկրոզի ժամանակ [79]: Ավելին, MiRNA-145-ը արագացնում է NF-kB ուղու ակտիվացումը, ինչպես նաև IL-1β, TNF-α էքսպրեսիան մկների աթերոսկլերոտիկ բջիջներում [42]: Բացի այդ, լյարդի ֆիբրոզի նմուշներում MiRNA-145-ը եղել է նվազած [77]: Դեռևս ուսումնասիրված չէ MiRNA-143 կամ MiRNA-200-ը նեկրոտիկ բջիջներում: Այնուամենայնիվ, *H. pylori* ասոցիացված գաստրիտի պաթոգենեզի ուսումնասիրության մեջ ստամոքսի լորձաթաղանթում դրական կոռելյացիա է հայտնաբերվել MiRNA-200 ընտանիքի և IL-1β, IL-6 կամ TNF-α էքսպրեսիայի միջև [32]:

Վերը նշված ուղիները, որոնք բոլորն ակտիվանում են նեկրոզի ժամանակ, կարող են ակտիվանալ նաև հղիության հետ զուգակցված միոմատոզ հանգույցների դեգեներատիվ փոփոխությունների ժամանակ, որոնք արդեն նկարագրված մեխանիզմներով կարող են հան-

գեցնել օքսիտոցինային ընկալիչների վերակարգավորման և միոմետրիումի բջիջներում PG-ի արտադրության ավելացման, որն էլ կարող է հանգեցնել վաղաժամ ծննդաբերության՝ խթանելով արգանդի վզիկի հասունացումը, պտղաթաղանթների պատռումը և արգանդի կծկողականությունը [17]: Միջազգային գրականության մեջ առկա տվյալներով, բորբոքային ռեակցիայի այս կամ այն կոմպոնենտի վրա ազդելով, հնարավոր է կանխել վաղաժամ ծննդաբերությունը: Ինչպես օրինակ՝ պրոգեստերոնը և ցածր չափաբաժիններով ասպիրինը (օրական 75-160 մգ) առաջարկված են որպես կանխարգելիչ դեղաբանական ռազմավարություններ վաղաժամ ծննդաբերության համար: Սրանք երկուսն էլ ունեն հակաբորբոքային ազդեցություն և կարող են կանխել բորբոքում ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերությունը, հատկապես արգանդի միոմա և դրա նեկրոզ ունեցող կանանց մոտ: Պրոգեստերոնով բուժումը կարող է օգնել խաթարելով NF-kB ուղին և նվազեցնելով TNF- α -ի արտադրությունն ի թիվս այլ պրոբորբոքային ցիտոկինների [29]: Ցածր դոզայով ասպիրինը ցիկլոօքսիգենազայի ինհիբիտոր է, որը կարող է կանխել բորբոքման հետևանքով առաջացած վաղաժամ ծննդաբերությունը՝ ընկճելով պրոստագլանդինի սինթեզը [18,39,62]:

Աղիների բորբոքային հիվանդություններ ունեցող և հակա-TNF- α - դեղորայք ընդունող կանանց մոտ վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկի փոփոխություն չի գրանցվել [33]: Դեռևս ուսումնասիրված չէ, թե հակա-TNF- α -ն արդյոք կարող է կանխել վաղաժամ ծննդաբերությունը միոմաներով հիվանդների մոտ, քանի որ այս բորբոքային մեդիատորը, ինչպես նշվեց վերևում, ընդգրկված է բորբոքային ռեակցիայի մեջ: Ավելին, Moylan et al.-ը ցույց է տվել, որ միոմետրիումի ակտիվությունը կանխվել է կարճ շրջայով ճարպաթթուների միջոցով, որոնք ճնշում են NF-kB ուղին վաղաժամ ծննդաբերության *in vitro* մոդելում [47]: Gomez et al. ապացուցել են, որ ջերմային շոկի սպիտակուցի (NLRP3 ինֆլամասոմ) արգելակումը MCC950-ի միջոցով կանխել է վաղաժամ ծննդաբերությունը և նվազեցրել պերինատալ մահացությունը կենդանական մոդելներում [27]: Մի քանի ուսումնասիրություններով հայտնաբերվել են թերապևտիկ միջոցներ, որոնք կապում են HMGB1-ին՝ արգելակելու դրա ազդեցությունը, որոնք դեռևս փորձարարական փուլում են [38,45,70]:

Կլինիկական պրակտիկայում, հաշվի առնելով միոմատոզ հանգույցում դեգեներատիվ փոփոխությունների ռիսկը բարձրացնող բնութագրիչները, պետք է դիտարկել միոմեկտոմիան մինչև հղիությունը: Արդեն հղիության ժամանակ առաջացած մեռուկային գործընթացների ժամանակ իրականացվում է միայն սիմպտոմատիկ բուժում, որը նե-

րառում է անկողնային ռեժիմ, ցավազրկողներ (ոչ ստերեոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցների կարճատև թերապիան ընդհանուր առմամբ ընդունված է և ունի բարձր արդյունավետություն մինչև հղիության 24 շաբաթականը) և ինֆուզիոն թերապիա: Սրանք կարող են թեթևացնել հղիի վիճակը սուր իշեմիայի շրջանում [40]: Սակայն հաշվի առնելով դեղորայքի երկարատև կիրառման անբարենպաստ հետևանքները՝ դրանց կիրառումը սահմանափակ է:

Հղիության ընթացքում միոմէկտոմիայի ընդունված ցուցումը ենթաշճային կամ ոտիկավոր միոմատոզ հանգույցի նեկրոբիոզից առաջացած և դեղորայքային բուժման չենթարկվող ցավն է [40]:

Այսպիսով, միջազգային մասնագիտական գրականության ուսումնասիրության արդյունքում կարելի է ենթադրել, որ հղիության հետ զուգակցված արգանդի միոման բարձրացում է վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկը: Դրա հիմքում ընկած բազմաթիվ ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմները և դրանց արգելակման դեղաբանական եղանակները կարիք ունեն հետագա ավելի խոր ուսումնասիրությունների:

Ընդունված է 25.06.24

Миома матки, как причина преждевременных родов

**С. О. Абрамян, А.Д. Худавердян, Г.К. Гардян,
Ш. С. Саргсян, К. С. Джулакян, Л.Р. Абрамян**

Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной моноклональной опухолью, происходящей из гладкомышечных клеток тела или шейки матки. Влияние миомы матки на беременность неоднозначно и, по данным обзора литературы, может оказывать воздействие на перинатальные исходы. В различных исследованиях сообщается о более высокой частоте преждевременных родов, родовом излитии околоплодных вод у беременных с миомой матки по сравнению с контрольной группой, перенесших миомэктомию до беременности. В статье обобщены патофизиологические механизмы воспаления, вызванные дегенеративными изменениями миоматозного узла и приводящие к преждевременным родам.

Uterine Fibroids as a Cause of Premature Birth

**S.H. Abrahamyan, A.D. Khudaverdyan, G.K. Ghardyan,
Sh. S. Sargsyan, K. S. Julhakyany, L.R. Abrahamyan**

Uterine fibroids are the most common benign monoclonal tumors arising from smooth muscle cells of the body or cervix. The effect of uterine fibroids on pregnancy is controversial and, according to a review of the literature, may have an impact on perinatal outcomes. Various studies have reported a higher incidence of preterm birth and antepartum rupture of membranes in pregnant women with uterine fibroids compared with controls who underwent myomectomy before pregnancy. The article summarizes the pathophysiological mechanisms of inflammation caused by degenerative changes in the myomatous node and leading to premature birth.

Գրականություն

1. Agarwal S.; Ganesh S. Perinuclear mitochondrial clustering, increased ROS levels, and HIF1 are required for the activation of HSF1 by heat stress. *J. Cell Sci.* 2020, 133, jcs245589.
2. Alfievic Z.; Kelly A.J.; Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, CD003246.
3. Basu S. Binder R.J., Suto R., Anderson K.M., Srivastava P.K. Necrotic but not apoptotic cell death releases heat shock proteins, which deliver a partial maturation signal to dendritic cells and activate the NF-kappa B pathway. *Int. Immunol.*, 2000, 12, 1539–1546.
4. Baumbusch M.A., Buhimschi C.S., Oliver E.A., Zhao G., Thung S., Rood K., Buhimschi I.A. High Mobility Group-Box 1 (HMGB1) levels are increased in amniotic fluid of women with intra-amniotic inflammation-determined preterm birth, and the source may be the damaged fetal membranes. *Cytokine*, 2016, 81, 82–87.
5. Benson C.B., Chow J.S., Chang-Lee W., Hill J.A., Doubilet P.M. Outcome of Pregnancies in Women with Uterine Leiomyomas Identified by Sonography in the First Trimester. *J. Clin. Ultrasound*, 2001, 29, 261–264.
6. Blanks A.M., Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *BJOG* 2003, 110 (Suppl. 20), 46–51.
7. Blaser H., Dostert C., Mak T.W., Brenner D. TNF and ROS Crosstalk in Inflammation. *Trends Cell Biol.* 2016, 26, 249–261.
8. Bredeson S., Papaconstantinou J., Deford J.H., Kechichian T., Syed T.A., Saade G.R., Menon R. HMGB1 promotes a p38MAPK associated non-infectious inflammatory response pathway in human fetal membranes. *PLoS ONE* 2014, 9, e113799.
9. Bulun S.E. Uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369, 1344–1355.
10. Challis J.R., Lockwood C.J., Myatt L., Norman J.E., Strauss J.F., III; Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod. Sci.* 2009, 16, 206–215.
11. Chiossi G., Costantine M.M., Bytautiene E., Kechichian T. Hankins G.D., Sbrana E., Saade G.R., Longo M. The effects of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 on in vitro myometrial contractility and uterine structure. *Am. J. Perinatol.*, 2012, 29, 615–622.
12. Cookson V.J., Chapman N.R. NF-kappaB function in the human myometrium during pregnancy and parturition. *Histol. Histopathol.*, 2010, 25, 945–956.
13. Cramer S. F. and Patel A. “The frequency of uterine leiomyomas,” *American J of Clin Path*, 1990, 94(4): 435–38.
14. Dasari P. A rare case of red degeneration of fibroid uterus. *J Gynecol Surg* 2010;26(1):63–66. DOI: 10.1089/gyn.2009.0018.:
15. De Carolis S., Fatigante G., Ferrazzani S. et al. Uterine myomectomy in pregnant women. *Fetal Diagn Ther* 2001;16(2):116–119. DOI: 10.1159/000053893);

16. *Domenici L., Di Donato V., Gasparri ML, Lecce F, Caccetta J, Panici PB.* Laparotomic myomectomy in the 16th week of pregnancy: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;2014:154347.):
17. *Don E.E., Landman A.J.E.M.C., Vissers G., Jordanova E.S., Post Uiterweer E.D., de Groot C.J.M., de Boer M.A., Huirne J.A.F.* Uterine Fibroids Causing Preterm Birth: A New Pathophysiological Hypothesis on the Role of Fibroid Necrosis and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8064. <https://doi.org/10.3390/ijms23158064>.
18. *Duley L., Meher S., Hunter K.E., Seidler A.L., Askie L.M.* Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 2019.
19. *Elovitz M.A., Anton L., Bastek J., Brown A.G.* Can microRNA profiling in maternal blood identify women at risk for preterm birth? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015, 212, e781–e785.
20. *Elovitz M.A., Brown A.G., Anton L., Gilstrap M., Heiser L., Bastek J.* Distinct cervical microRNA profiles are present in women destined to have a preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014, 210, e1–e11.
21. *Fang X., Wong S., Mitchell B.F.* Effects of LPS and IL-6 on oxytocin receptor in non-pregnant and pregnant rat uterus. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000, 44, 65–72.
22. *Festjens N., Vanden Berghe T., Vandenabeele P.* Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: Signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. *BBA Bioenergetics* 2006, 1757, 1371–1387.
23. *Flake G. P., Anderson J., Dixon D.,* “Environ. Health perspect”. vol.111, no. 8, pp. 1037-1054,(2003):
24. *Fuchs A.R., Fuchs F., Husslein P., Soloff M.S.* Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984, 150, 734–741.
25. *Gilman-Sachs A., Dambaeva S., Salazar Garcia M.D., Hussein Y., Kwak-Kim J., Beaman K.* Inflammation induced preterm labor and birth. *J. Reprod. Immunol.*, 2018, 129, 53–58.
26. *Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R.* Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 2008, 371, 75–84.
27. *Gomez-Lopez N., Romero R., Garcia-Flores V., Leng Y., Miller D., Hassan S.S., Hsu C.D., Panaitescu B.* Inhibition of the NLRP3 inflammasome can prevent sterile intra-amniotic inflammation, preterm labor/birth, and adverse neonatal outcomes. *Biol. Reprod.*, 2019, 100, 1306–1318.
28. *Gomez-Lopez N., Romero R., Plazyo O., Panaitescu B., Furcron A.E., Miller D., Roumayah T., Flom E. Hassan S.S.* IntraAmniotic Administration of HMGB1 Induces Spontaneous Preterm Labor and Birth. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2016, 75, 3–7.
29. *Hall O.J., Klein S.L.* Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. *Mucosal. Immunol.*, 2017, 10, 1097–1107.
30. *Hartmann K.E., Velez Edwards D.R., Savitz D.A., Jonsson-Funk M.L., Wu P., Sundermann A.C., Baird D.D.* Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *Am. J. Epidemiol.*, 2017, 186, 1140–1148.
31. *Huebener P., Pradere J.P., Hernandez C., Gwak G.Y., Caviglia J.M., Mu X., Loike J.D., Schwabe R.F.* The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J. Clin. Investig.*, 2015, 125, 539–550.
32. *Isomoto H., Matsushima K., Inoue N., Hayashi T., Nakayama T., Kunizaki M., Hidaka S., Nakayama M., Hisatsune J., Nakashima M. et al.* Interweaving microRNAs and proinflammatory cytokines in gastric mucosa with reference to *H. pylori* infection. *J. Clin. Immunol.* 2012, 32, 290–299
33. *Kammerlander H., Nielsen J., Knudsen T., Kjeldsen J., Friedman S. Nørgård B.M.* Anti-TNF- α Use During the Third Trimester of Pregnancy in Women with Moderate-severe Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017, 23, 1916–1923.
34. *Katz VL., Dotters DJ., Droegemueller W.* Complications of uterine leiomyomas in pregnancy. *Obstet Gynecol.*, 1989, 73(4): 593–596.

35. Keelan J.A. Intrauterine inflammatory activation, functional progesterone withdrawal, and the timing of term and preterm birth. *J. Reprod. Immunol.*, 2018, 125, 89–99.
36. Kim S.H., Bennett P.R., Terzidou V. Advances in the role of oxytocin receptors in human parturition. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2017, 449, 56–63.
37. Kurachi O., Matsuo H., Samoto T., and Maruo T., “Tumor necrosis factor- α expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol.86, no.5, pp.2275–2280, 2001.
38. Kuroiwa Y. Takakusagi Y., Kusayanagi T., Kuramochi K., Imai T., Hirayama T., Ito I., Yoshida M., Sakaguchi K., Sugawara F. Identification and characterization of the direct interaction between methotrexate (MTX) and high-mobility group box 1 (HMGB1) protein. *PLoS ONE* 2013, 8, e63073.
39. Landman A., de Boer M.A., Visser L., Nijman T.A.J., Hemels M.A.C., Naaktgeboren C.N., van der Weide M.C., Mol B.W., van Laar J., Papatsonis D.N.M. et al. Evaluation of low-dose aspirin in the prevention of recurrent spontaneous preterm labour (the APRIL study): A multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *PLoS Med.*, 2022, 19, e1003892.
40. Lee H.J., Norwitz E.R., Shaw J. Contemporary Management of Fibroids in Pregnancy. *Rev. Obstet. Gynecol.*, 2010, 3, 20–27.:
41. Lim S., MacIntyre D.A., Lee Y.S., Khanjani S., Terzidou V., Teoh T.G., Bennett, P.R. Nuclear factor kappa B activation occurs in the amnion prior to labour onset and modulates the expression of numerous labour associated genes. *PLoS ONE* 2012, 7, e34707.
42. Lim S., Sun W., Zheng H., Tian F. Microna-145 accelerates the inflammatory reaction through activation of NF- κ B signaling in atherosclerosis cells and mice. *Biomed. Pharmacother.*, 2018, 103, 851–857.
43. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front. Immunol.*, 2014, 5, 567.
44. Miska E. A. “How microRNAs control cell division, differentiation, & death,” *Current Opinion in Genetics & Development*, vol.15, no.5, pp. 563–568, (2005).
45. Mollica L., de Marchis F., Spitaleri A., Dallacosta C., Pennacchini D., Zamai M., Agresti A., Trisciuglio L., Musco G., Bianchi M.E. Glycyrrhizin binds to high-mobility group box 1 protein and inhibits its cytokine activities. *Chem. Biol.*, 2007, 14, 431–441.
46. Moore T.A., Ahmad I.M., Zimmerman M.C. Oxidative Stress and Preterm Birth: An Integrative Review. *Biol. Res. Nurs.*, 2018, 20, 497–512.
47. Moylan H.E.C., Nguyen-Ngo C., Lim R., Lappas M. The short chain fatty acids butyrate and propionate protect against inflammation induced activation of mediators involved in active labor: Implications for preterm birth. *Mol. Hum. Reprod.*, 2020, 26, 452–468.
48. Olson D.M. The role of prostaglandins in the initiation of parturition. *Best Pract Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2003, 17, 717–730.
49. Parker W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007;87(4):725–736. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.093.
50. Parr, S., Strauss J.F., III. Premature rupture of the fetal membranes. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 663–670.
51. Peiris H.N., Vaswani K., Holland O., Koh Y.Q., Almughlliq F.B., Reed S., Mitchell M.D. Altered productions of prostaglandins and prostamides by human amnion in response to infectious and inflammatory stimuli identified by mutliplex mass spectrometry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020, 154, 102059.
52. Prairie E., Côté F., Tsakpinoglou M., Mina M., Quiniou C., Leimert K., Olson D., Chemtob S. The determinant role of IL-6 in the establishment of inflammation leading to spontaneous preterm birth. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2021, 59, 118–130.
53. Rauk P.N., Friebe-Hoffmann U., Winebrenner L.D., Chiao J.P. Interleukin-6 up-regulates the oxytocin receptor in cultured uterine smooth muscle cells. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2001, 45, 148–153.
54. Ravanos K., Dagklis T., Petousis S., Margioulas-Siarkou C., Prapas Y., Prapas N. Factors implicated in the initiation of human parturition in term and preterm labor: A review. *Gynecol. Endocrinol.*, 2015, 31, 679–683.

55. Rein M.S. et al. *Obstet. Gynaecol.*, 77, 923(1991):
56. Rein M. S., "Advances in ut. Leiomyoma research:the progesterone hypothesis," *Environ. Health perspect*, vol.108, no.5, pp. 791-793, (2000).
57. Renthall N.E., Chen C.-C., Williams K.r.C., Gerard R.D., Prange-Kiel J., Mendelson C.R. miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, 20828–20833.
58. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*, 2014, 345, 760–765.
59. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. Korzeniewski S.J., Chaemsaitong P., Gotsch F., Dong Z., Ahmed A.I., Yoon B.H., Hassan S.S. et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am. J. Reprod Immunol.*, 2014, 72, 458–474.
60. Sarais V., Cermisoni G.C., Schimberni M., Alteri A., Papaleo E., Somigliana E., Viganò P. Human Chorionic Gonadotrophin as a Possible Mediator of Leiomyoma Growth during Pregnancy: Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.*, 2017 Sep 20;18(9):2014. doi: 10.3390/ijms18092014. PMID: 28930160; PMCID: PMC5618662.
61. Scaffidi P., Misteli T., Bianchi M.E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*, 2002, 418, 191–195.
62. Smith W.L., Urade Y., Jakobsson P.J. Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chem. Rev.*, 2011, 111, 5821–5865.
63. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. *BJOG* 2017, 124, 1501–1512.
64. Stewart E.A. Uterine fibroids. *Lancet*, 2001, 357, 293–298.
65. Stewart E.A., Laughlin-Tommaso S.K., Catherino W.H., Lalitkumar S., Gupta D. Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, 2, 16043.
66. Strobelt N., Ghidini A., Cavallone M., Pensabene I., Ceruti P., Vergani P. Natural history of uterine leiomyomas in pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1994;13(5): 399–401. 2. Dilucca D. Fibrome et grossesse. À propos de 476 cas. Thèse, Paris. 1981.
67. Styer A.K., Rueda B.R. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2016, 34, 3–12.
68. Sugimoto Y., Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 11613–11617.
69. Taha E.A., Ono K., Eguchi T. Roles of Extracellular HSPs as Biomarkers in Immune Surveillance and Immune Evasion. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20, 4588.
70. Tang D., Kang R., Xiao W., Zhang H., Lotze M.T., Wang H., Xiao X. Quercetin prevents LPS-induced high-mobility group box 1 release and proinflammatory function. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2009, 41, 651–660.
71. Thomas J., Fairclough A., Kavanagh J., Kelly A.J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2014, 2014, CD003101.
72. Van Meir C.A., Sangha R.K., Walton J.C., Matthews S.G., Keirse M.J., Challis J.R. Immunoreactive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) is reduced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection. *Placenta*, 1996, 17, 291–297.
73. Vandenabeele P., Galluzzi L., Vanden Berghe T., Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis: An ordered cellular explosion. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2010, 11, 700–714.
74. Wang H.-M., Tian Y.-C., Xue Z.-F., Zhang Y., Dai Y.-M. Associations between Uterine Fibroids and Obstetric Outcomes in Twin Pregnancies. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2016, 135, 22–27
75. Williams K.r.C., Renthall N.E., Gerard R.D., Mendelson C.R. The microRNA (miR)-199a/214 Cluster Mediates Opposing Effects of Progesterone and Estrogen on Uterine Contractility during Pregnancy and Labor. *Mol. Endocrinol.*, 2012, 26, 1857–1867.
76. Xi M., Gerriets V. Prostaglandin E2 (Dinoprostone); StatPearls: Treasure Island, FL, USA, 2020.

77. Yang J., Liu Q., Cao S., Xu T., Li X., Zhou D., Pan L., Li C., Huang C., Meng X. *et al.* MicroRNA-145 Increases the Apoptosis of Activated Hepatic Stellate Cells Induced by TRAIL through NF- κ B Signaling Pathway. *Front. Pharmacol.*, 2017, 8, 980.
78. Yousra K., Erraghay S., Guennoun A., Mamouni N., Bouchikhi C., Banani A. Myoma Praevia and Pregnancy. *Pan. Afr. Med. J.*, 2019, 33, 216.
79. Zhao J.J., Wu Z.F., Wang L., Feng D.H., Cheng L. MicroRNA-145 Mediates Steroid-Induced Necrosis of the Femoral Head by Targeting the OPG/RANK/RANKL Signaling Pathway. *PLoS ONE* 2016, 11, e0159805.