

Корреляции между клинико-лабораторными показателями и маркерами ангиогенеза и фиброза в операционном материале при миомэктомии

Д.А. Соляников¹, Л.А. Пивень^{1,2}, А.В. Волчек^{1,2}, В.М. Кулешов¹, К.Ю. Макаров¹, Т.В. Киселева¹, З.Б. Хаятова¹, С.М. Хачатрян², В.К. Бабичев², С.С. Козлов², С.В. Айдагулова¹, И.О. Маринкин¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²Областной перинатальный центр ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Поиск зависимостей между клиническими особенностями пациенток с миомой матки и характеристиками их миоматозных узлов актуален для выявления прогностических маркеров.

Ц е л ь . У пациенток репродуктивного возраста с миомой матки выявить наличие корреляций между клинико-лабораторными показателями и маркерами ангиогенеза и фиброза в операционном материале.

М а т е р и а л и м е т о д ы . Проведена миомэктомия у 226 пациенток с наличием миоматозных узлов в теле матки. Обследование пациенток включало в себя инструментальные методы (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография), изучена экстрагенитальная патология. Образцы доминантных миоматозных узлов и миометрия были исследованы с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на содержание в среде инкубации базового и стимулированного поликлональными активаторами (ПА) фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Изучали экспрессию прогестероновых рецепторов (PgR) и VEGF с помощью иммуногистохимии (ИГХ).

Р е з у л ь т а т ы . Сочетание миомы матки с эндометриозом у женщин репродуктивного возраста влияло на ряд гистологических и молекулярных характеристик доминантного миоматозного узла: положительно – на степень фиброза ($p < 0.0001$), отрицательно – на индуцированную ПА продукцию ГМ-КСФ и VEGF ($p = 0.0054$ и $p = 0.0016$ соответственно).

У пациенток с аденомиозом было больше миоматозных узлов ($p = 0.0192$) по сравнению с пациентками без любой формы эндометриоза, при этом наибольший диаметр узла и степень его фиброза были у женщин без аденомиоза ($p = 0.0397$ и $p = 0.0344$ соответственно). Индуцированная ПА продукция VEGF в узле больше при наличии аденомиоза ($p = 0.0326$), а экспрессия PgR в перифокальном миометрии – меньше ($p = 0.045$).

У пациенток с миомой матки индекс массы тела слабо положительно коррелировал с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии. Количество миоматозных узлов слабо положительно коррелировало с индексом влияния поликлональных активаторов (ИБПА) на продукцию VEGF в доминантном узле *in vitro*. Степень фиброза доминантного узла умеренно положительно коррелировала с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии по данным ИГХ.

З а к л ю ч е н и е . Результаты исследования отражают системность миоматозной трансформации с мультифокальностью опухолевого роста миометрия и потенциалом образования новых миоматозных узлов у пациенток с повышенным индексом массы тела.

Ключевые слова: миома матки, миометрий, фиброз, фактор роста эндотелия сосудов, прогестероновые рецепторы, поликлональные активаторы, иммуноферментный анализ, иммуногистохимия.

Образец цитирования: Соляников Д.А., Пивень Л.А., Волчек А.В., Кулешов В.М., Макаров К.Ю., Киселева Т.В., Хаятова З.Б., Хачатрян С.М., Бабичев В.К., Козлов С.С., Айдагулова С.В., Маринкин И.О. Корреляции между клинико-лабораторными показателями и маркерами ангиогенеза и фиброза в операционном материале при миомэктомии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):109-122. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-109-122

Поступила в редакцию 02.06.2023
Прошла рецензирование 14.06.2023
Принята к публикации 28.06.2023

Автор, ответственный за переписку
Айдагулова Светлана Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: asvetvlad@yandex.ru

Received 02.06.2023
Revised 14.06.2023
Accepted 28.06.2023

Corresponding author
Svetlana V. Aidagulova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: asvetvlad@yandex.ru

Correlations between clinical laboratory parameters and angiogenesis and fibrosis markers in myomectomy surgery

D.A. Solyanikov¹, L.A. Piven^{1, 2}, A.V. Volchek^{1, 2}, V.M. Kuleshov¹, K.Yu. Makarov¹, T.V. Kiseleva¹, Z.B. Khayatova¹, S.M. Khachatryan², V.K. Babichev², S.S. Kozlov², S.V. Aidagulova¹, I.O. Marinkin¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Regional Perinatal Center, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. The search for the relationships between clinical features of patients with uterine fibroids (uterine myoma, leiomyoma) and the characteristics of their myomatous nodules is relevant for identifying prognostic markers.

Aim. In patients of reproductive age with uterine fibroids, to identify the presence of correlations between clinical laboratory parameters and markers of inflammation and fibrosis in the surgical specimens.

Materials and methods. Myomectomy was performed in 226 female patients with myomatous nodules. Examination of patients included clinical investigations (ultrasound, magnetic resonance imaging), extragenital abnormalities were assessed. Samples of the dominant myomatous nodules and myometrium were examined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the content of baseline and stimulated by polyclonal activators (PA) vascular endothelial growth factor (VEGF) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in the incubation medium. The expression of progesterone receptors (PgR) and VEGF using immunohistochemistry (IHC) was assessed.

Results. The combination of uterine fibroids with endometriosis in reproductive-aged women influenced a number of histological and molecular characteristics of the dominant myomatous nodule: positively – on the grade of fibrosis ($p < 0.0001$), negatively – on the PA-induced production of GM-CSF and VEGF ($p = 0.0054$ and $p = 0.0016$, respectively). Patients with adenomyosis had more myomatous nodules ($p = 0.0192$) compared with patients without any form of endometriosis, while the largest nodule diameter and the degree of fibrosis were in women without adenomyosis ($p = 0.0397$ and $p = 0.0344$, respectively). PA-induced VEGF production in the nodule is greater in adenomyosis ($p = 0.0326$), while PgR expression in the perifocal myometrium is less ($p = 0.045$).

In patients with uterine myoma, the body mass index had a weak positive correlation with VEGF expression in the perifocal myometrium. The number of myomatous nodules had weak positive correlation with the stimulation index of PA (SIPA) which reflects their influence of the VEGF production in the dominant nodule *in vitro*. The degree of fibrosis of the dominant nodule was characterized by moderately positive correlation with the expression of VEGF in the perifocal myometrium according to IHC.

Conclusion. The results of the study reflect the systemic nature of myomatous transformation with multifocal myometrium tumor growth and the potential for the formation of new myomatous nodules, especially in women with elevated body mass index.

Keywords: uterine fibroids, myometrium, fibrosis, VEGF, progesterone receptors, polyclonal activators, enzyme immunoassay, immunohistochemistry.

Citation example: Solyanikov D.A., Piven' L.A., Volchek A.V., Kuleshov V.M., Makarov K.Yu., Kiseleva T.V., Khayatova Z.B., Khachatryan S.M., Babichev V.K., Kozlov S.S., Aidagulova S.V., Marinkin I.O. Correlations between clinical laboratory parameters and angiogenesis and fibrosis markers in myomectomy surgery. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):109-122. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-109-122

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки – широко распространенная гормонозависимая доброкачественная опухоль, которую диагностируют у женщин все более молодого возраста, в том числе благодаря совершенствованию и повсеместному внедрению инструментальных методов обследования [1, 2]. Несмотря на преимущественно бессимптомное течение, миома матки может быть представлена и одиночными, и множественными узлами, ока-

INTRODUCTION

Uterine fibroid is a widespread hormone-dependent benign tumor that is diagnosed in women of an ever younger age, thanks to the improved and commonly used methods of clinical investigations [1, 2]. Despite the predominantly asymptomatic course, uterine fibroids can be represented by both single and multiple nodules having a negative impact on reproductive health especially when combined with chronic endometritis and endometriosis, both inter-

зывая негативное воздействие на репродуктивное здоровье, особенно при сочетании с хроническим эндометритом и эндометриозом, как внутренним, так и наружным [3]. С учетом репродуктивных планов и возраста, пациенткам рекомендуют медикаментозное и/или хирургическое лечение в случаях подслизистой локализации узла с деформацией полости матки, при развитии анемии, прогрессирующем нарастании опухолевой массы и болевом синдроме [4].

Одними из важных фундаментальных вопросов патогенеза миомы матки являются скорость и факторы роста опухолевых узлов, а также их повторное образование после миомэктомии [5]. Именно поэтому свойства визуально не измененного миометрия у пациенток с миомой матки представляют научный и практический интерес; ведется поиск прогностически значимых маркеров опухолевой трансформации миоцитов с надеждой на выявление перспективных мишеней. В недавнем исследовании образцов из базы данных Gene Expression Omnibus [6] была изучена экспрессия ряда генов в миоме по сравнению с нетрансформированной тканью миометрия, и было установлено, что один из членов суперсемейства фактора некроза опухоли «протеолипидный» белок 1 (PLP1) характеризуется повышенными уровнями мРНК и белка в тканях миомы по сравнению с нормальной тканью миометрия. Следовательно, PLP1 может служить полезным диагностическим инструментом для выявления пациенток с миомой матки [6]. Нами ранее также были продемонстрированы различия экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) на уровне белковой молекулы в доминирующем миоматозном узле по сравнению с перифокальным миометрием, при этом характер различий определялся содержанием фиброзной ткани [7]. В целом, несмотря на молекулярный уровень современных исследований, актуален поиск зависимостей между клиническими особенностями пациенток с миомой матки и характеристиками их миоматозных узлов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациенток репродуктивного возраста с миомой матки выявить наличие корреляций между клинико-лабораторными показателями и маркерами воспаления и фиброза в операционном материале.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В гинекологическом отделении ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная

на и external [3]. Taking into account the reproductive planning and age, patients are recommended medical and/or surgical treatment in submucosal location of a nodule accompanied by deformation of the uterine cavity, development of anemia, tumor progression and pain syndrome [4].

One of the important fundamental issues of the pathogenesis of uterine fibroids is the growth rate and growth factors of tumor nodules, as well as their relapse after myomectomy [5]. That is why the properties of the visually unchanged myometrium in patients with uterine fibroids are of scientific and practical interest; a search is underway for prognostically significant markers of tumor transformation of myocytes with the hope of identifying promising targets. A recent study of samples from the Gene Expression Omnibus database [6] examined the expression of a number of genes in myoma compared to normal myometrial tissue and found that one TNF superfamily member, proteolipid protein 1 (PLP1), had increased levels of mRNA and protein in myoma tissues compared to normal myometrial tissue. Therefore, PLP1 may serve as a potential diagnostic biomarker of uterine fibroids [6]. We have also previously demonstrated differences in the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) at the level of protein molecule in the dominant myomatous nodule compared to the perifocal myometrium, with the nature of the differences determined by the content of fibrous tissue [7]. In general, despite the molecular level of modern studies, the search for relations between the clinical features of patients with uterine myoma and the characteristics of their myoma nodules is relevant.

AIM OF THE RESEARCH

To identify the presence of correlations between clinical laboratory parameters and markers of inflammation and fibrosis in the surgical specimens of reproductive-aged women with uterine fibroids.

MATERIALS AND METHODS

226 female patients with uterine leiomyoma (ICD-10 code: D25) aged 23 to 46 (39.7 ± 4.3) years underwent surgical treatment in the Gynecological Department of the Novosibirsk Regional Clinical Hospital (NRCH). Examination of patients included clinical investigation (ultrasound in all cases, magnetic resonance imaging (MRI) when indicated); obstetric and gynecological history and extragenital abnormalities were studied. Inclusion criteria were: clinical indications for surgical treatment of reproductive-aged patients with myomatous nodules in the uterus [8], the level of follicle-stimulating hor-

клиническая больница» (ГНОКБ) прооперированы 226 пациенток с лейомиомой матки (код по МКБ-10 – D25) в возрасте от 23 до 46 (39.7 ± 4.3) лет. Обследование пациенток включало в себя инструментальные методы (ультразвуковое исследование (УЗИ) во всех случаях, магнитно-резонансная томография (МРТ) по показаниям); изучались акушерско-гинекологический анамнез и экстрагенитальная патология. Критериями включения в исследование были клинические показания к оперативному лечению пациенток репродуктивного возраста с миоматозными узлами в матке [8], уровень фолликулостимулирующего гормона ≤ 12 мЕд/мл и информированное согласие пациентки. Критерии не включения: проявления пременопаузы, противопоказания к хирургическому лечению, индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м^2 , опухолевые процессы и декомпенсированные соматические и инфекционные заболевания. Критерии исключения: обнаруженные при гистологическом исследовании удаленных миоматозных узлов некротические изменения или злокачественная опухоль. Обследование и лечение пациенток проводили с их письменного информированного согласия в соответствии с законодательством РФ и принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Этическим комитетом ГНОКБ (протокол № 3 от 28.11.2013) и Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 63 от 27.03.2014).

Пациенткам выполняли миомэктомию всех инструментально и пальпаторно диагностированных узлов с ушиванием ложа в 2 ряда с помощью Vicryl 1. Выраженность фиброза узла на парафиновых срезах оценивали при окраске по ван Гизону: 1-я степень фиброза – площадь фиброзной ткани менее 15 %, 2-я степень – от 10 до 50 % и 3-я степень – более 50 % площади среза [9]. Воспалительно-клеточную инфильтрацию оценивали от 1 до 3 баллов. Из доминантного узла и миометрия при миомэктомии иссекали по 2 идентичных фрагмента и инкубировали в питательной среде; с целью индуцировать цитокинопродукцию в один из флаконов добавляли смесь поликлональных активаторов (ПА): 4 мкг/мл фитогемагглютинаина, 4 мкг/мл конканавалина А и 2 мкг/мл липополисахарида. После окончания инкубации супернатанты хранили при -80°C , фрагменты ткани фиксировали в формалине. В супернатантах с помощью иммуно-

моне $\leq 12 \text{ мУ/мл}$, and the written informed consent of the patient. Non-inclusion criteria were: manifestations of premenopause, contraindications to surgical treatment, body mass index (BMI) over 40 kg/m^2 , tumor processes and decompensated somatic and infectious diseases. Exclusion criteria were: necrotic changes or a malignant tumor detected during histological examination of removed myomatous nodules. Examination and treatment of patients was carried out provided written informed consent in accordance with the legislation of the Russian Federation and the principles of medical research of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study was approved by Ethics Committee of the NRCH (protocol No. 3 dated November 28, 2013) and Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (protocol No. 63 dated March 27, 2014).

The patients underwent myomectomy of all nodules detected during clinical investigations and on palpation with suturing the bed in 2 rows using Vicryl 1. The severity of fibrosis of the nodule on paraffin sections was assessed by van Gieson staining: 1st grade of fibrosis – the area of fibrous tissue is less than 15%, 2nd grade – from 10 to 50% and 3rd grade – more than 50% of the section area [9]. Inflammatory cell infiltration was scored using 1 to 3 points. Two identical fragments from the dominant nodule and myometrium were removed and incubated in a nutrient medium; in order to induce cytokine production, a mixture of polyclonal activators (PA) was added to one of the vials: 4 $\mu\text{g/ml}$ of phytohemagglutinin, 4 $\mu\text{g/ml}$ of concanavalin A, and 2 $\mu\text{g/ml}$ of lipopolysaccharide. After the end of incubation, the supernatants were stored at -80°C , tissue fragments were fixed in formalin. In supernatants, baseline and PA-stimulated levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and VEGF were examined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). We used Cytokine-Stimul-Best kits manufactured by Vector-Best in accordance with the manufacturer's instructions. The stimulation index of polyclonal activators (SIPA) of GM-CSF and VEGF was calculated as the ratio of PA stimulated and baseline content of the studied molecules which was expressed in arbitrary units.

Expression of VEGF and progesterone receptors (PgR) in the myomatous nodules and myometrium was examined on paraffin sections using a two-step streptavidin-biotin technique and Thermo Scientific reagents. Immunohistochemical (IHC) reaction products were assessed at $\times 400$ magnification using an Axio Scope.A1 microscope with an AxioCam MRC5

ферментного анализа (ИФА) исследовали спонтанный (базовый) и стимулированный ПА уровни гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и VEGF. В работе использовали наборы «Цитокин-Стимул-Бест» производства ЗАО «Вектор-Бест» в соответствии с инструкцией производителя. Рассчитывали индекс влияния поликлональных активаторов (ИВПА) ГМ-КСФ и VEGF как соотношение стимулированного ПА и базового содержания исследуемых молекул, которое выражали в условных единицах.

Экспрессию VEGF и прогестероновых рецепторов (PgR) в миоматозных узлах и миометрии изучали на парафиновых срезах с помощью двухшагового стрептавидин-биотинового метода и реактивов Thermo Scientific. Продукты иммуногистохимической (ИГХ) реакции оценивали при увеличении $\times 400$ с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 и программного обеспечения ZEN blue (Zeiss) и выражали в процентах площади для VEGF и H-score для PgR. Методы иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуногистохимического исследования подробно представлены в [10, 11].

При статистической обработке данных использовали программное обеспечение MedCalc, version 18.9.1 (<http://www.medcalc.org>, 2018) и пакет RStudio (<http://www.rstudio.com/>). Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. При отсутствии нормального распределения показателей применяли методы непараметрической статистики: внутригрупповые сравнения проводились с помощью критерия Вилкоксона; межгрупповые сравнения данных – с помощью критерия Манна – Уитни; корреляционные связи выявлялись с применением коэффициента корреляции Спирмена (rs) и Кендалла (τ). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0.05$. Данные на графиках представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 119 из 226 (53 %) женщин с миомой матки имелись фенотипические признаки избыточной массы тела: у 63 пациенток ИМТ был повышенным и составил от 25 до 29.9 кг/м²; у 39 – варьировал от 30 до 34.9 (ожирение 1-й степени); у 17 – от 35 до 39.9 кг/м² (ожирение 2-й степени).

Во время предоперационной подготовки при гистологическом исследовании образцов эндометрия, полученных с помощью пайпель-

camera and ZEN blue software (Zeiss) and expressed as percentage area for VEGF and H-score for PgR. ELISA and immunohistochemical examination techniques are presented in detail in [10, 11].

For statistical data processing, MedCalc statistical software, version 18.9.1 (<http://www.medcalc.org>, 2018) and RStudio software (<http://www.rstudio.com/>) were used. The normality of data distribution was checked using the Shapiro-Wilk test. In the absence of a normal distribution of indicators, non-parametric statistical tests were used: intragroup comparisons were carried out using the Wilcoxon's test; intergroup comparisons – using the Mann-Whitney *U* test; correlations were identified using the Spearman's rank correlation coefficient (rs) and Kendall's tau (τ) correlation coefficients. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The data on the plots are presented as a median (Me) and an interquartile interval (Q1; Q3).

RESULTS AND DISCUSSION

119 out of 226 (53%) women with uterine fibroids had phenotypic signs of overweight: in 63 patients BMI was increased and ranged from 25 to 29.9 kg/m²; in 39 – from 30 to 34.9 (grade 1 obesity); in 17 – from 35 to 39.9 kg/m² (grade 2 obesity).

During preoperative preparation histological examination of endometrial samples obtained using a pipelle biopsy during proliferative phase of the menstrual cycle revealed chronic endometritis (CE) in 136 (60%) patients, endometrial hyperplasia without atypia in 56 (25%), and in 38 (17%) – glandular or fibroglandular polyp. When analyzing gynecological conditions diagnosed in patients with uterine fibroids, a statistically significant correlation was found between CE and endometrial hyperplasia without atypia ($\chi^2 = 0.586$, $p < 0.0001$).

In 78% of patients myoma was multiple, that is, two or more interstitial (intramural), intramural-subserous or intramural-submucosal nodules with a diameter of 40 mm or more, with single subserous nodules approximately 5 mm in diameter, with concomitant infertility were diagnosed. In the remaining 22% of women, myomatous nodules of large sizes dominated, with a diameter of 100 to 150 mm, while during the operation small nodules with a diameter of up to 10 mm were sometimes visualized.

The duration of the disease, as expected, did not correlate with the sum of diameters of myomatous nodules according to ultrasound data ($\tau = -0.101$, confidence interval (CI) -0.229 ; 0.03 ; $p = 0.044$). The number of nodules did not correlate with the

биопсии в пролиферативную фазу цикла, у 136 (60 %) пациенток выявлены хронический эндометрит (ХЭ), у 56 (25 %) – гиперплазия эндометрия без атипии, у 38 (17 %) – железистый или железисто-фиброзный полип. При анализе гинекологических заболеваний, диагностированных у пациенток с миомой матки, выявлена статистически значимая корреляция между ХЭ и гиперплазией эндометрия без атипии ($\chi^2 = 0.586$, $p < 0.0001$).

У 78 % пациенток миома была множественной, т.е. диагностировали 2 и более интерстициальных (интрамуральных), интерстицио-субсерозных или интерстицио-субмукозных узла диаметром от 40 мм и более, с единичными субсерозными узлами диаметром около 5 мм, с сопутствующим бесплодием. У остальных 22 % женщин доминировали миоматозные узлы больших размеров, диаметром от 100 до 150 мм, при этом во время операции иногда визуализировались мелкие узлы диаметром до 10 мм.

Длительность заболевания миомой матки, как и ожидалось, не коррелировала с суммой диаметров миоматозных узлов по данным УЗИ ($\tau = -0.101$, доверительный интервал (ДИ) -0.229 ; 0.03 ; $p = 0.044$). Количество узлов не коррелировало с суммой их диаметров ($\tau = -0.222$, ДИ -0.343 ; -0.094 ; $p < 0.0001$). При этом сумма диаметров узлов средне-положительно коррелировала с диаметром наибольшего узла ($\tau = 0.59$, ДИ 0.498 ; 0.67 ; $p < 0.0001$), а этот диаметр слабо отрицательно коррелировал с количеством узлов ($\tau = -0.421$, ДИ 0.523 ; 0.307 ; $p < 0.0001$).

Следует отметить, что миоматозные узлы, как правило, оказывают негативное влияние на естественную фертильность и на результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО); даже интрамуральные лейомиомы, не вызывающие деформации полости матки, обуславливают невынашивание беременности. Описано несколько эффектов этих опухолей, оказываемых на всю женскую репродуктивную систему, в том числе нарушение физиологической подвижности миометрия и рецептивности эндометрия воспалительного генеза [12].

При исследовании корреляций между клиническими характеристиками пациенток и параметрами операционного материала выявлен ряд статистически значимых результатов.

Наряду с миомой матки, у 62 (27 %) женщин диагностирован наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), причем у 6 из них показанием к оперативному вмешательству явилась резекция эндометриоидных гетеротопий при подготовке к

sum of their diameters ($\tau = -0.222$, CI -0.343 ; -0.094 ; $p < 0.0001$). At the same time, the sum of diameters had average positive correlation with the diameter of the largest nodule ($\tau = 0.59$, CI 0.498 ; 0.67 ; $p < 0.0001$), and this diameter had weak negative correlation with the number of nodules ($\tau = -0.421$, CI 0.523 ; 0.307 ; $p < 0.0001$).

It should be noted that myomatous fibroids, as a rule, have a negative impact on natural fertility and on *in vitro* fertilization (IVF); even intramural leiomyomas, that do not cause deformation of the uterine cavity, result in miscarriage. Several effects of these tumors on the female reproductive system have been described, including impaired physiological contractility of myometrium and endometrial receptivity of inflammatory origin [12].

When studying correlations between the clinical characteristics of patients and the parameters of surgical specimens, a number of statistically significant results were revealed.

Along with uterine fibroids, 62 (27%) women were diagnosed with external genital endometriosis (EGE), and in 6 of them, the indication for surgical intervention was the resection of endometrioid heterotopias while preparing for IVF, and myomectomy of nodules less 50 mm in diameter was performed simultaneously. EGE had a statistically significant effect (Mann-Whitney test) on clinical parameters as follows: the number of cases of medical abortions was higher in the absence of EGE (which is consistent with infertility in EGE) ($p < 0.011$). In women without EGE, endometrial hyperplasia without atypia ($p < 0.0001$) and ovarian and uterine cycle disorders (OCD) ($p < 0.0007$) were more common, but CE was more common in the presence of EGE ($p < 0.0001$). Characteristics of the dominant myomatous nodule depending on the presence of EGE: the grade of the dominant nodule fibrosis was higher in EGE ($p < 0.0001$) (Fig. 1, A), while PA-induced production of GM-CSF and VEGF in resected nodules *in vitro* (according to ELISA supernatants) was higher in the absence of foci of endometrioid heterotopias ($p = 0.0054$ and $p = 0.0016$, respectively).

Adenomyosis was found in 52 (23%) patients with uterine fibroids, including 4 cases diagnosed with combined internal and external endometriosis. The presence of adenomyosis had a statistically significant effect (Mann-Whitney test) on the following clinical parameters: the number of cases of endometrial polyps and OCD was higher in the presence of adenomyosis ($p < 0.0001$ and $p = 0.0025$, respectively). Women with adenomyosis had more myomatous nodules ($p = 0.0192$), but, as expected,

ЭКО, и синхронно была выполнена миомэктомия узлов диаметром менее 50 мм. НГЭ статистически значимо (критерий Манна – Уитни) влиял на клинические показатели следующим образом: количество случаев с медицинскими абортами было больше при отсутствии НГЭ (что закономерно для бесплодия при НГЭ) ($p < 0.011$). У женщин без НГЭ чаще встречались гиперплазия эндометрия без атипии ($p < 0.0001$) и нарушения овариально-маточного цикла (НОМЦ) ($p < 0.0007$), однако ХЭ – чаще при наличии НГЭ ($p < 0.0001$). Характеристики доминантного миомаатозного узла в зависимости от наличия НГЭ: степень фиброза доминантного узла была больше при НГЭ ($p < 0.0001$) (рис. 1, А), при этом индуцированная ПА продукция ГМ-КСР и VEGF в резецированных узлах *in vitro* (по данным ИФА супернатантов) была выше при отсутствии диагностированных очагов эндометриoidных гетеротопий ($p = 0.0054$ и $p = 0.0016$ соответственно).

Аденомиоз был обнаружен у 52 (23%) пациентов с миомой матки, в том числе в 4 случаях диагностирован сочетанный внутренний и наружный эндометриоз. Наличие аденомиоза статистически значимо (критерий Манна – Уитни) влияло на следующие клинические показатели: количество случаев с полипами эндометрия и НОМЦ было больше при наличии аденомиоза ($p < 0.0001$ и $p = 0.0025$ соответственно). У женщин с аденомиозом было больше миомаатозных узлов ($p = 0.0192$), но, как и ожидалось, наибольший диаметр узла был у женщин без аденомиоза ($p = 0.0397$). Степень фиброза доминантного узла

the largest nodule diameter was in women without adenomyosis ($p = 0.0397$). The grade of fibrosis of the dominant nodule was higher in the absence of adenomyosis ($p = 0.0344$) (Fig. 1, B). At the same time, PA-induced VEGF production in the nodule is less without adenomyosis ($p = 0.0326$), while the expression of PgR in the perifocal myometrium is higher ($p = 0.045$).

Thus, the presence of EGE or adenomyosis affected the clinical manifestations of uterine fibroids and a number of indicators of the tissues of the nodules and myometrium, which confirms the concept of different pathogenesis of the two forms of endometriosis, as well as data on a more severe clinical picture in patients with uterine fibroids in combination with other gynecological conditions [13]. The expression of PgR in the perifocal myometrium is higher in women without adenomyosis, as for myomatous nodules and specimens of women with EGE, no statistically significant differences were found for this sample. The role of progesterone has also been proven for the pathogenesis of recurrent miscarriage [14], while the required level of receptor expression should be combined with a range of other important markers.

Next, a search was made for patterns between BMI and molecular and biological parameters of surgical specimens. In most patients, BMI was less than 30 kg/m², and VEGF expression in paraffin sections of normal myometrium ranged from 1.5 to 2.5% of the area. Obesity was more often accompanied by higher expression, but linearity of the dependence was reduced. Therefore, the BMI index had weak

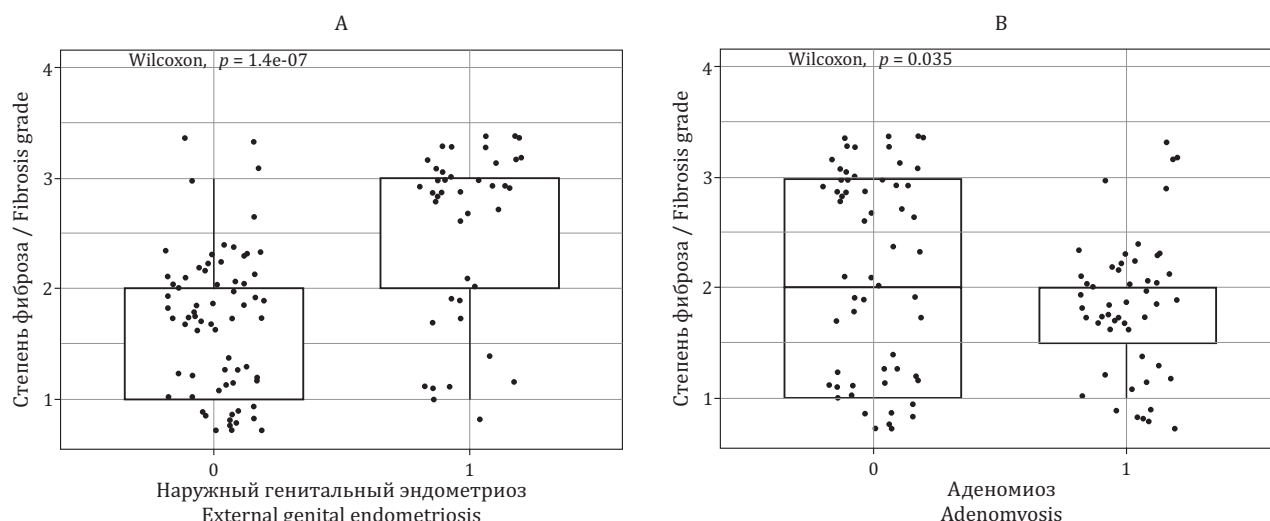


Рис. 1. Степень фиброза доминирующего миомаатозного узла статистически значимо (критерий Вилкоксона) выше при наличии наружного генитального эндометриоза (А) и ниже при наличии аденомиоза (В)

Fig. 1. The grade of fibrosis of the dominant myomatous nodule is significantly higher (Wilcoxon's test) in the presence of external genital endometriosis (A) and less in the presence of adenomyosis (B)

была больше при отсутствии аденомиоза ($p = 0.0344$) (рис. 1, В). При этом индуцированная ПА продукция VEGF в узле меньше без аденомиоза ($p = 0.0326$), а экспрессия рецепторов к прогестерону (PgR) в перифокальном миометрии – больше ($p = 0.045$).

Таким образом, наличие НГЭ или аденомиоза влияло на клинические проявления миомы матки и ряд показателей тканей узлов и миометрия, что подтверждает представления о разном патогенезе двух форм эндометриоидной болезни, а также данные о более тяжелой клинической картине у пациенток с миомой в сочетании с другими гинекологическими заболеваниями [13]. Экспрессия PgR в перифокальном миометрии выше у женщин без аденомиоза, а для миоматозных узлов и образцов с наличием НГЭ статистической значимости отличий для данной выборки не установлено. Роль прогестерона доказана и в патогенезе привычного невынашивания беременности [14], при этом необходимый уровень экспрессии рецепторов должен сочетаться со спектром других важных маркеров.

Далее был проведен поиск закономерностей между ИМТ и молекулярно-биологическими показателями образцов операционного материала. У большинства пациенток ИМТ был менее 30 кг/м^2 , и экспрессия VEGF на парафиновых срезах неизмененного миометрия составляла от 1.5 до 2.5 % площади. Ожирение чаще сопровождалось более высокой экспрессией, но линейность зависимости редуцировалась. Поэтому показатель ИМТ слабо положительно коррелировал с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии ($r_s = 0.265$, ДИ 0.0341; 0.47; $p = 0.0253$) (рис. 2).

Было показано, что женщины с ожирением чаще других страдают от нескольких гинекологических заболеваний, таких как нарушения овариально-маточного цикла, эндометриоз, бесплодие, миома матки и синдром поликистозных яичников. В нескольких эпидемиологических исследованиях у женщин в пременопаузе изучали корреляцию высокого ИМТ и миомы матки, в результате была выявлена либо повышенная прямая, либо нелинейная связь [15]. Этой связи способствуют несколько биологических факторов, включая изменения метаболизма эстрогенов, резистентность к инсулину и усиление процессов воспаления, фиброза и ангиогенеза [16].

Ангиогенез принято считать одним из ведущих факторов прогрессирования опухолевого роста, однако для миомы матки данные противоречивы. Обусловленная ангиогенезом аномаль-

positive correlation with VEGF expression in the perifocal myometrium ($r_s = 0.265$, CI 0.0341; 0.47; $p = 0.0253$) (Fig. 2).

Obese women have been shown to be more likely than others to suffer from several gynecological conditions, such as ovarian cycle disorders, endometriosis, infertility, uterine fibroids, and polycystic ovary syndrome. In several epidemiological studies, the correlation between high BMI and uterine fibroids in premenopausal women was investigated and either an increased direct or non-linear association was found [15]. A number of biological factors contribute to this association, including changes in estrogen metabolism, insulin resistance, and increased inflammation, fibrosis and angiogenesis [16].

Angiogenesis is considered to be one of the leading factors of tumor progression; however, data for uterine fibroids are contradictory. The angiogenesis-induced abnormal vasculature, seen in uterine fibroids, can lead to a hypoxic microenvironment, especially in the core of a large myoma nodule. As a rule, hypoxia can lead to the activation of angiogenesis via the production of VEGF and thrombospondin by tumor cells [17]. In this study, we have shown that the ratio of PA stimulated and the baseline levels of VEGF production in the dominant nodule (SIPA) had weak positive correlation with the number of myoma nodules ($r_s = 0.451$, CI 0.139; 0.682; $p = 0.006$) (Fig. 3). Since SIPA is the ratio of spontaneous and exogenously induced, including nonspecific, production of growth factors and cytokines, it allows to minimize the differences between the content of cells in a tumor sample which cannot be eliminated during *in vitro* incubation.

A low correlation index (see Fig. 3) may indicate the stability of VEGF production under hypoxia of the myomatous nodule. Thus, *in vitro* myoma tissue the absence of a number of hypoxia-associated molecules that induce VEGF expression, for example, hypoxia-inducible transcription factor, HIF-1 α , HIF-2 α , glucose transporter-1, and carbonic anhydrase IX [18]. However, it was later demonstrated that hypoxia actually induces HIF-1-mediated activation of the VEGF, adrenomedullin and endothelin-1 genes in myometrial cells [19]; and the authors emphasize that tumor myocytes can proliferate under hypoxia, in contrast to non-transformed myometrial cells.

Among many growth factors, VEGF is a necessary regulator and potential mitogen for vascular endothelial cells, one of the most important growth factors in the regulation of physiological and pathologi-

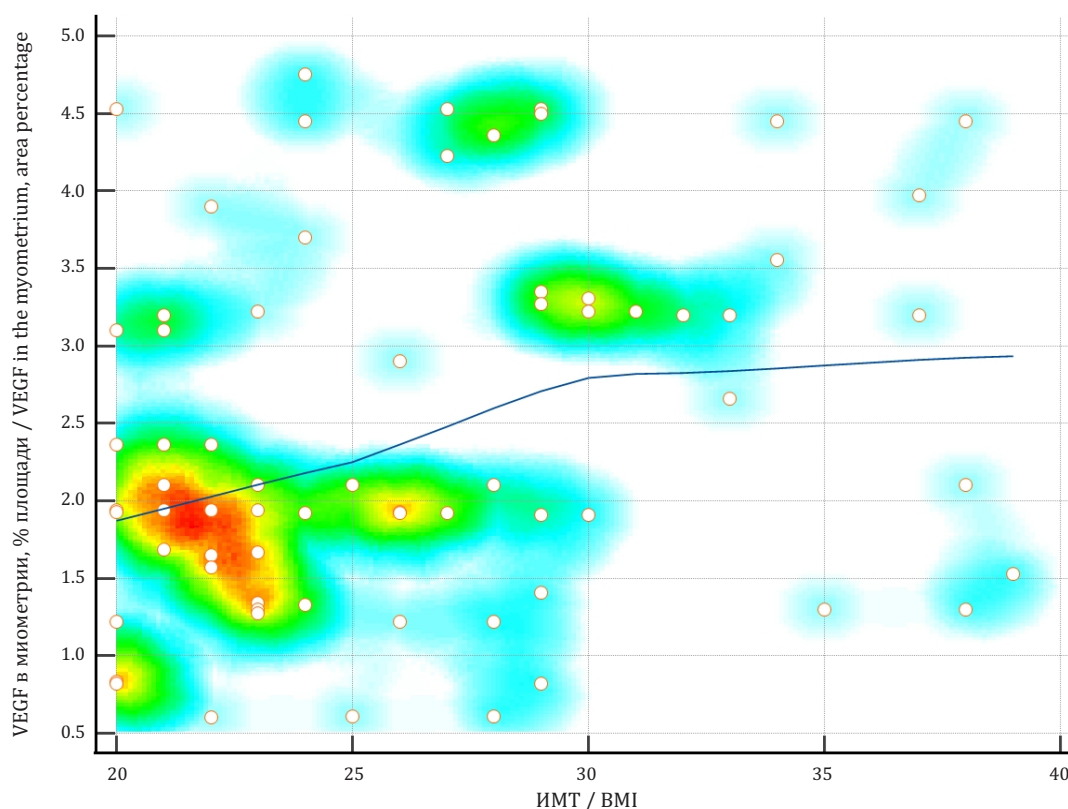


Рис. 2. Индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) слабо положительно коррелировал с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии ($r_s = 0.265$, ДИ 0.0341; 0.47; $p = 0.0253$)
Fig. 2. Body mass index (BMI, kg/m²) had weak positive correlation with VEGF expression in the perifocal myometrium ($r_s = 0.265$, CI 0.0341; 0.47; $p = 0.0253$)

ная сосудистая сеть, наблюдаемая при миоме матки, может привести к гипоксической микро-среде, особенно в сердцевине крупного миоматозного узла. Как правило, условия гипоксии способны приводить к активации ангиогенеза путем продукции VEGF и тромбоспондина клетками опухоли [17]. В данном исследовании нами показано, что отношение стимулированного ПА и базового уровня продукции VEGF в доминантном узле (ИВПА) слабо положительно коррелировало с количеством миоматозных узлов ($r_s = 0.451$, ДИ 0.139; 0.682; $p = 0.006$) (рис. 3). Поскольку ИВПА является соотношением спонтанной и экзогенно индуцированной, в том числе неспецифической, продукции факторов роста и цитокинов, он позволяет свести к минимуму существующие различия между содержанием клеток в образце опухоли, которые невозможно нивелировать при инкубации *in vitro*.

Невысокий индекс корреляции (см. рис. 3) может свидетельствовать о стабильности продукции VEGF в условиях гипоксии миоматозного узла. Так, в ткани миомы *in vitro* показано отсутствие ряда ассоциированных с гипоксией моле-

cul angiogenesis [20]. In reproductive-aged patients with uterine leiomyoma, we found an inverse relationship between VEGF expression in the dominant nodule and the grade of its fibrosis. Statistically significant reciprocal relationships between VEGF expression in the dominant nodule and perifocal myometrium were also found [7].

In the present IHC study, we have established that the grade of fibrosis of the dominant myomatous nodule had moderate positive correlation with VEGF expression in the perifocal myometrium ($r_s = 0.521$, CI 0.327; 0.672; $p < 0.0001$) (Fig. 4). This indicates a compensatory increase in the proangiogenic potential of myometrial tissue visually unchanged when angiogenesis slows down and extracellular matrix deposits increase in the largest nodule.

It should be noted that over the past decades, uterine fibroids as benign tumors of the female reproductive system, often accompanied by infertility, has been almost comprehensively studied *in vivo* and *in vitro*, and numerous aspects of its pathomorphogenesis are elucidated. Nevertheless, answers are needed to complex issues of patient

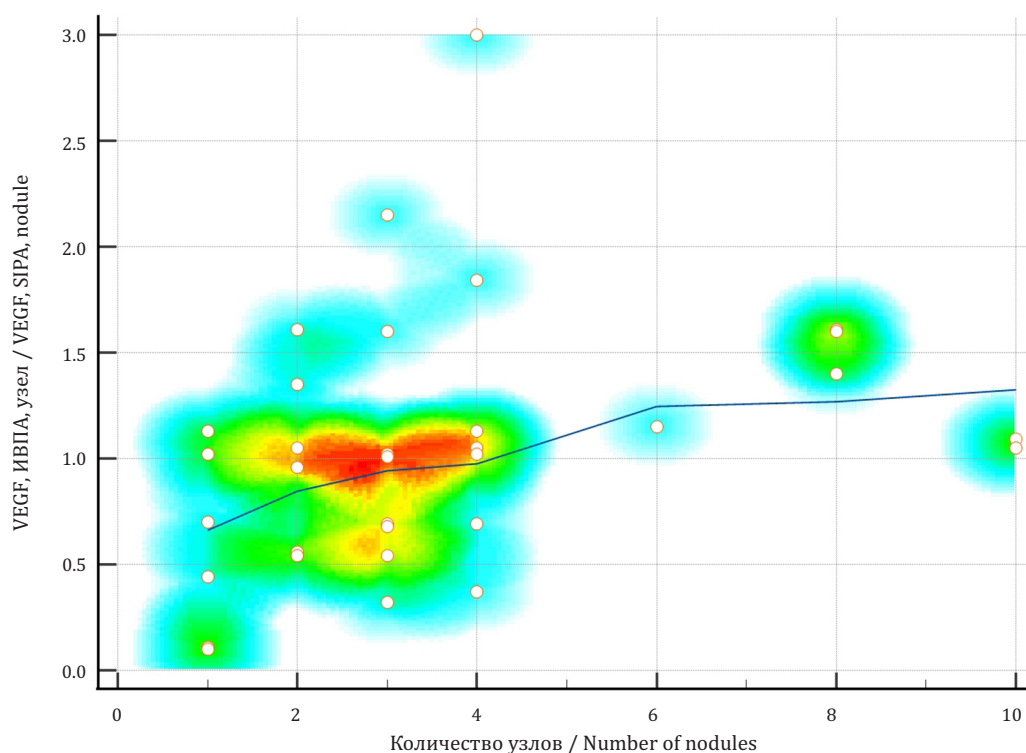


Рис. 3. Количество миоматозных узлов слабо положительно коррелировало с индексом влияния поликлональных активаторов (ИВПА) на продукцию VEGF в доминантном узле *in vitro* ($r_s = 0.451$, ДИ 0.139; 0.682; $p = 0.006$)

Fig. 3. The number of myomatous nodules is weakly positively correlated with the stimulation index of polyclonal activators (SIPA) of VEGF production in the dominant nodule *in vitro* ($r_s = 0.451$, CI 0.139; 0.682; $p = 0.006$)

кул, индуцирующих экспрессию VEGF, например, индуцируемых гипоксией транскрипционных факторов HIF-1 α /HIF-2 α , транспортера глюкозы-1 и карбоангидразы IX [18]. Однако позже было продемонстрировано, что гипоксия действительно индуцирует опосредованную HIF1 активацию генов VEGF, аденомедулина и эндотелина-1 в клетках миомы [19]; и авторами подчеркивается, что опухолевые миоциты могут пролиферировать в условиях гипоксии, в отличие от нетрансформированных клеток миометрия.

VEGF среди многих факторов роста – необходимый регулятор и потенциальный митоген для эндотелиальных клеток сосудов, один из наиболее важных факторов роста в регуляции физиологического и патологического ангиогенеза [20]. У пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки нами выявлена обратная зависимость между экспрессией VEGF в доминирующем узле и степенью его фиброза. Также выявлены статистически значимые реципрокные отношения между экспрессией VEGF в доминирующем узле и перифокальном миометрии [7].

В настоящем ИГХ исследовании установлено, что степень фиброза доминантного миоматоз-

management that are critical for clinical practice and reproductive health, and the need for further experimental and clinical studies on cellular and molecular mechanisms is emphasized [15]. Our article revealed a number of correlations between clinical laboratory parameters and markers of inflammation and fibrosis in the surgical specimens.

CONCLUSION

The combination of uterine fibroids with EGE in reproductive-aged women influenced a number of histological and molecular characteristics of the dominant myomatous nodule: positively – on the grade of fibrosis ($p < 0.0001$), negatively – on PA-induced production of GM-CSF and VEGF ($p = 0.0054$ and $p = 0.0016$ respectively).

Patients with adenomyosis had more myomatous nodules ($p = 0.0192$) compared with patients without any form of endometriosis, while the largest nodule diameter and the grade of fibrosis were in women without adenomyosis ($p = 0.0397$ and $p = 0.0344$, respectively). PA-induced VEGF production in the nodule is greater in the presence of adenomyosis ($p = 0.0326$), while PgR

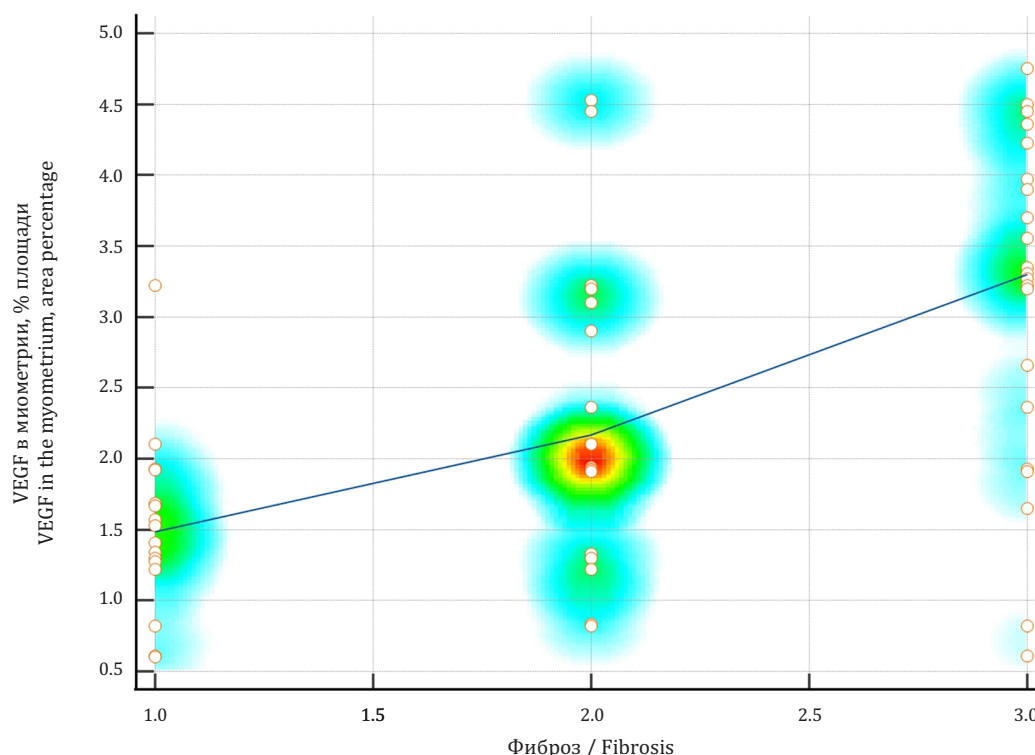


Рис. 4. Степень фиброза доминантного узла умеренно положительно коррелировала с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии по данным иммуногистохимического исследования ($r_s = 0.521$, ДИ 0.327; 0.672; $p < 0.0001$)

Fig. 4. The grade of fibrosis of the dominant nodule has a moderate positive correlation with the expression of VEGF in the perifocal myometrium according to immunohistochemical examination ($r_s = 0.521$, CI 0.327; 0.672; $p < 0.0001$)

ного узла умеренно положительно коррелировала с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии ($r_s = 0.521$, ДИ 0.327; 0.672; $p < 0.0001$) (рис. 4). Это свидетельствует о компенсаторном увеличении проангиогенного потенциала визуально не измененной ткани миометрия в условиях, когда замедляется ангиогенез и увеличиваются отложения внеклеточного матрикса в наибольшем по объему узле.

Следует отметить, что в течение последних десятилетий миома матки как доброкачественная опухоль женской репродуктивной системы, часто сопровождающаяся бесплодием, почти всесторонне исследована *in vivo* и *in vitro*, и представлены многочисленные аспекты ее патоморфогенеза. Тем не менее необходимы ответы на сложные вопросы ведения пациенток, имеющие решающее значение для клинической практики и репродуктивного здоровья, и подчеркивается необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований по изучению клеточных и молекулярных механизмов [15]. В нашей статье выявлен ряд корреляций между клинико-лабораторными показателями и маркерами воспаления и фиброза в операционном материале.

expression in the perifocal myometrium is less ($p = 0.045$).

In patients with uterine fibroids BMI had weak positive correlation with VEGF expression in the perifocal myometrium. The number of myomatous nodules had weak positive correlation with the SIPA on VEGF production in the dominant nodule *in vitro*. The grade of fibrosis of the dominant nodule had moderate positive correlation with the expression of VEGF in the perifocal myometrium according to IHC.

The results of the study reflect the systemic nature of myomatous transformation with multifocal tumor growth of the myometrium and the potential for the formation of new myomatous nodules – with further progression of the pathological process.

Funding. The study was carried out as a part of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation for research and development for 2023 No. 121021700349-8.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание миомы матки с НГЭ у женщин репродуктивного возраста влияло на ряд гистологических и молекулярных характеристик доминантного миоматозного узла: положительно – на степень фиброза ($p < 0.0001$), отрицательно – на индуцированную ПА продукцию ГМ-КСФ и VEGF ($p = 0.0054$ и $p = 0.0016$ соответственно).

У пациенток с аденомиозом было больше миоматозных узлов ($p = 0.0192$) по сравнению с пациентками без любой формы эндометриоза, при этом наибольший диаметр узла и степень его фиброза были у женщин без аденомиоза ($p = 0.0397$ и $p = 0.0344$ соответственно). Индуцированная ПА продукция VEGF в узле больше при наличии аденомиоза ($p = 0.0326$), а экспрессия PgR в перифокальном миометрии – меньше ($p = 0.045$).

У пациенток с миомой матки индекс массы тела слабо положительно коррелировал с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии. Количе-

ство миоматозных узлов слабо положительно коррелировало с ИВПА на продукцию VEGF в доминантном узле *in vitro*. Степень фиброза доминантного узла умеренно положительно коррелировала с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии по данным ИГХ.

Результаты исследования отражают системность миоматозной трансформации с мультифокальностью опухолевого роста миометрия и потенциалом образования новых миоматозных узлов – с дальнейшим прогрессированием патологического процесса.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ на осуществление научных исследований и разработок на 2023 г. № 121021700349-8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маринкин И.О., Пивень Л.А., Волчек А.В. и др. Клинические и гистологические особенности миомы матки у женщин репродуктивного возраста в условиях применения селективного модулятора прогестероновых рецепторов // Сибирский научный медицинский журнал. 2020;40(1):39-44. DOI: 10.15372/SSMJ20200105.
2. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M.V. et al. Comprehensive review of uterine fibroids: Developmental origin, pathogenesis, and treatment // Endocr. Rev. 2022;43(4):678-719. DOI: 10.1210/edrv/bnab039.
3. Maghraby N., El Noweih A.M., El-Melegy N.T. et al. Increased expression of fibroblast activation protein is associated with autophagy dysregulation and oxidative stress in obese women with uterine fibroids // Reprod. Sci. 2022;29(2):448-459. DOI: 10.1007/s43032-021-00810-0.
4. Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Маркова Э.А., Каранасева А.Х. Миома матки: Алгоритм ведения и лечения // Акушерство и гинекология. 2021;S3:24-27.
5. Бадмаева С.Ж., Цхай В.Б., Каплунов В.А., Наркевич А.Н. Сравнительный анализ эффективности различных видов медикаментозной профилактики рецидива миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, перенесших миомэктомию // Сибирское медицинское обозрение. 2020;(4):77-83. DOI: 10.20333/2500136-2020-4-77-83.
6. Cai L., Liao Z., Li S. et al. PLP1 may serve as a potential diagnostic biomarker of uterine fibroids // Front. Genet. 2022;13:1045395. DOI: 10.3389/fgene.2022.1045395.
7. Маринкин И.О., Айдагулова С.В., Зенина Ю.В. и др. Роль фактора роста эндотелия сосудов в прогрессировании лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(6):4-8. DOI: 10.17116/rosakush20161664-8.

REFERENCES

1. Marinkin I.O., Piven's L.A., Volchek A.V. et al. Clinical and histologic features of uterine myoma in reproductive-age women under the treatment by selective progesterone receptor modulators. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(1):39-44. DOI: 10.15372/SSMJ20200105. (In Russ.)
2. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M.V. et al. Comprehensive review of uterine fibroids: Developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocr. Rev.* 2022;43(4):678-719. DOI: 10.1210/edrv/bnab039.
3. Maghraby N., El Noweih A.M., El-Melegy N.T. et al. Increased expression of fibroblast activation protein is associated with autophagy dysregulation and oxidative stress in obese women with uterine fibroids. *Reprod. Sci.* 2022;29(2):448-459. DOI: 10.1007/s43032-021-00810-0.
4. Khashukoeva A.Z., Khllynova S.A. Markova E.A., Karanasheva A.Kh. Uterine fibroids: Algorithm for management and treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;S3:24-27. (In Russ.)
5. Badmaeva S.Zh., Tskhay V.B., Kaplunov V.A., Narkevich A.N. Comparative analysis of the effectiveness of hysteromyoma relapse medicinal prevention in patients after myomectomy. *Siberian Medical Review*. 2020;(4):77-83. DOI: 10.20333/2500136-2020-4-77-83. (In Russ.)
6. Cai L., Liao Z., Li S. et al. PLP1 may serve as a potential diagnostic biomarker of uterine fibroids. *Front. Genet.* 2022;13:1045395. DOI: 10.3389/fgene.2022.1045395.
7. Marinkin I.O., Aidagulova S.V., Zenina Yu.V. et al. Role of vascular endothelial growth factor in the progression of uterine leiomyoma in reproductive-age women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(6):4-8. DOI: 10.17116/rosakush20161664-8. (In Russ.)

8. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. М., 2015. 1024 с.
9. Flake G.P., Moore A.B., Sutton D. et al. The natural history of uterine leiomyomas: light and electron microscopic studies of fibroid phases, interstitial ischemia, inanosis, and reclamation // *Obstet. Gynecol. Int.* 2013;2013:528376. DOI: 10.1155/2013/528376.
10. Autenshlyus A., Arkhipov S., Mikhailova E. et al. Effects of polyclonal activators on cell differentiation and cytokine production of cultured invasive breast carcinoma of no special type, their association with tumour histopathological parameters and lymph node metastasis // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2020;34:2058738420950580. DOI: 10.1177/2058738420950580.
11. Соляников Д.А., Маринкин И.О., Волчек А.В. и др. Изучение маркеров ангиогенеза и воспаления в доминантных миомазных узлах и миометрии // *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;6(138):93-102. DOI: 10.20333/25000136-2022-6-93-102.
12. Vlahos N.F., Theodoridis T.D., Partsinevelos G.A. et al. Myomas and adenomyosis: Impact on reproductive outcome // *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:5926470. DOI: 10.1155/2017/5926470.
13. Gallagher C.S., Mäkinen N., Harris H.R. et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis // *Nat. Commun.* 2019;10(1):4857. DOI: 10.1038/s41467-019-12536-4.
14. Илизарова Н.А., Маринкин И.О., Агеева Т.А. и др. Ультраструктурные и гистохимические маркеры индукции секреторной активности эндометрия при привычном невынашивании беременности // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2009;148(10):468-472.
15. AlAshqar A., Lulseged B., Mason-Otey A. et al. Oxidative stress and antioxidants in uterine fibroids: Pathophysiology and clinical implications // *Antioxidants.* 2023;12(4):807. DOI: 10.3390/antiox12040807.
16. Afrin S., El Sabah M., Manzoor A. et al. Adipocyte coculture induces a pro-inflammatory, fibrotic, angiogenic, and proliferative microenvironment in uterine leiomyoma cells // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2023;1869(1):166564. DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166564.
17. Uluer E.T., Inan S., Ozbilgin K. et al. The role of hypoxia related angiogenesis in uterine smooth muscle tumors // *Biotech. Histochem.* 2015;90(2):102-110. DOI: 10.3109/10520295.2014.952339.
18. Mayer A., Höckel M., Wree A. et al. Lack of hypoxic response in uterine leiomyomas despite severe tissue hypoxia // *Cancer Res.* 2008;68(12):4719-4726. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6339.
19. Miyashita-Ishiwata M., El Sabeh M., Reschke L.D. et al. Differential response to hypoxia in leiomyoma and myometrial cells // *Life Sci.* 2022;290:120238. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120238.
20. Arjaans M., Schröder C.P., Oosting S.F. et al. VEGF pathway targeting agents, vessel normalization and tumor drug uptake: From bench to bedside // *Oncotarget.* 2016;7(16):21247-21258. DOI: 10.18632/oncotarget.6918.
8. Serov V.N., Sukhikh G.T. (2015). *Obstetrics and Gynecology. Clinical Guidelines.* Moscow, 1024 p. (In Russ.)
9. Flake G.P., Moore A.B., Sutton D. et al. The natural history of uterine leiomyomas: light and electron microscopic studies of fibroid phases, interstitial ischemia, inanosis, and reclamation. *Obstet. Gynecol. Int.* 2013;2013:528376. DOI: 10.1155/2013/528376.
10. Autenshlyus A., Arkhipov S., Mikhailova E. et al. Effects of polyclonal activators on cell differentiation and cytokine production of cultured invasive breast carcinoma of no special type, their association with tumour histopathological parameters and lymph node metastasis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2020;34:2058738420950580. DOI: 10.1177/2058738420950580.
11. Solyanikov D.A., Marinkin I.O., Volchek A.V. et al. Studying the markers of angiogenesis and inflammation in dominant fibroids and myometrium. *Siberian Medical Review.* 2022;6(138):93-102. DOI: 10.20333/25000136-2022-6-93-102. (In Russ.)
12. Vlahos N.F., Theodoridis T.D., Partsinevelos G.A. et al. Myomas and adenomyosis: Impact on reproductive outcome. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:5926470. DOI: 10.1155/2017/5926470.
13. Gallagher C.S., Mäkinen N., Harris H.R. et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat. Commun.* 2019;10(1):4857. DOI: 10.1038/s41467-019-12536-4.
14. Ilizarova N.A., Marinkin I.O., Ageeva T.A. et al. Ultrastructural and histochemical markers of endometrial secretion induction in habitual miscarriage. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2009;148:663-667.
15. AlAshqar A., Lulseged B., Mason-Otey A. et al. Oxidative stress and antioxidants in uterine fibroids: Pathophysiology and clinical implications // *Antioxidants.* 2023;12(4):807. DOI: 10.3390/antiox12040807.
16. Afrin S., El Sabah M., Manzoor A. et al. Adipocyte coculture induces a pro-inflammatory, fibrotic, angiogenic, and proliferative microenvironment in uterine leiomyoma cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2023;1869(1):166564. DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166564.
17. Uluer E.T., Inan S., Ozbilgin K. et al. The role of hypoxia related angiogenesis in uterine smooth muscle tumors. *Biotech. Histochem.* 2015;90(2):102-110. DOI: 10.3109/10520295.2014.952339.
18. Mayer A., Höckel M., Wree A. et al. Lack of hypoxic response in uterine leiomyomas despite severe tissue hypoxia. *Cancer Res.* 2008;68(12):4719-4726. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6339.
19. Miyashita-Ishiwata M., El Sabeh M., Reschke L.D. et al. Differential response to hypoxia in leiomyoma and myometrial cells. *Life Sci.* 2022;290:120238. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120238.
20. Arjaans M., Schröder C.P., Oosting S.F. et al. VEGF pathway targeting agents, vessel normalization and tumor drug uptake: From bench to bedside. *Oncotarget.* 2016;7(16):21247-21258. DOI: 10.18632/oncotarget.6918.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соляников Дмитрий Александрович – аспирант ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава Рос-

сии, врач – акушер-гинеколог, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-8043-7370.

Пивень Людмила Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий гинекологическим отделением Областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2205-3982.

Волчек Александр Викторович – младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач – акушер-гинеколог Областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4458-1158.

Кулешов Виталий Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Макаров Константин Юрьевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3574-6382.

Киселева Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4378-7945.

Хаятова Зульфия Базарбековна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Хачатрян Саргис Мхитарович – заведующий родовым отделением Областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1657-1038.

Бабичев Валентин Константинович – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9694-8274.

Козлов Степан Сергеевич – врач – акушер-гинеколог Областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0128-3455.

Айдагулова Светлана Владимировна – д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7124-1969.

Маринкин Игорь Олегович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ректор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9409-482X.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Solyanikov – Postgraduate student, Novosibirsk State Medical University, Obstetrician-Gynecologist, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-8043-7370.

Lyudmila A. Piven' – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University; Head, Gynecological Department, Regional Perinatal Center, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2205-3982.

Aleksander V. Volchek – Junior Researcher, Laboratory of Cell Biology and Fundamentals of Reproduction, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Obstetrician-Gynecologist, Regional Perinatal Center, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4458-1158.

Vitaliy M. Kuleshov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Konstantin Yu. Makarov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3574-6382.

Tatyana V. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4378-7945.

Zulfiya B. Khayatova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Sargis M. Khachatryan – Head, Labor and Delivery Unit, Regional Perinatal Center, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1657-1038.

Valentin K. Babichev – Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9694-8274.

Stepan S. Kozlov – Obstetrician-Gynecologist, Regional Perinatal Center, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0128-3455.

Svetlana V. Aidagulova – Dr. Sci. (Bio.), Professor, Head, Laboratory of Cell Biology and Fundamentals of Reproduction, Central Research Laboratory, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7124-1969.

Igor O. Marinkin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9409-482X.