

УДК 618.14-006.36

<https://doi.org/10.52420/umj.25.1.75><https://elibrary.ru/PHQBWB>

Иммуногистохимическое исследование миомы матки и эндометрия: значение гормональных и клеточных маркеров для клинической практики

Виктория Валерьевна Цыпушкина , Марина Владимировна Коваль,
Татьяна Анатольевна Обоскалова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

 Vika.Tsypushkina@yandex.ru

Аннотация

Представлены результаты иммуногистохимических исследований экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, а также ключевых маркеров клеточной пролиферации (Ki-67, PCNA) и апоптоза (Bcl-2, Bax, CD95) в тканях миоматозных узлов и эндометрия. Также внимание уделено роли различных факторов роста, включая тромбоцитарный (PDGF), эпителиальный (EGF) и инсулиноподобный (IGF-1), и маркерам процессов неоангиогенеза CD34. Показана их роль в прогнозировании пролиферативной активности и роста миомы. Рассмотрена взаимосвязь морфологических и иммуногистохимических изменений в миоме и эндометрии как основа для применения малоинвазивной диагностики и оценки динамики роста миоматозных узлов.

Цель работы — определение ключевых проблем и перспективных направлений исследования эпигенетических механизмов формирования миомы матки на основе комплексного обзора российских и зарубежных научных источников, изучение взаимосвязи между молекулярными маркерами пролиферации и апоптоза в тканях миомы матки и эндометрия, а также оценка их значения для прогнозирования роста миомы и разработки персонализированных подходов к терапии.

Материалы и методы. Произведен поиск публикаций, посвященных иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим процессам в миоме матки, за период 2011–2024 гг. Поиск публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, Google Scholar, Scopus, eLibrary.ru.

Ключевые слова: миома матки, рецепторы эстрогена и прогестерона, факторы роста, рост миоматозных узлов, иммуногистохимия миомы матки

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Т. А. Обоскалова — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цыпушкина В. В., Коваль М. В., Обоскалова Т. А. Иммуногистохимическое исследование миомы матки и эндометрия: значение гормональных и клеточных маркеров для клинической практики // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 1. С. 75–91. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.1.75>. EDN: <https://elibrary.ru/PHQBWB>.

Immunohistochemical Study of Uterine Fibroids and Endometrium: The Significance of Hormonal and Cellular Markers for Clinical Practice

Victoria V. Tsypushkina , Marina V. Koval, Tatiana A. Oboskalova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ Vika.Tsypushkina@yandex.ru

Abstract

This article presents the results of immunohistochemical studies on the expression of estrogen and progesterone receptors, as well as markers of proliferation and apoptosis (Ki-67, PCNA, Bcl-2, Bax, CD95) in uterine fibroid and endometrial tissues. Additional growth factors, such as platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor (IGF-1), and the neovascularization marker CD34, are described. Their roles in predicting proliferative activity and fibroid growth are highlighted. Particular attention is paid to the correlation between pathological changes in uterine fibroids and the endometrium for assessing the potential of minimally invasive diagnostic methods in monitoring fibroid dynamics.

Objective is based on the analysis of Russian and international literature, the study aims to outline promising and underexplored pathogenetic mechanisms of uterine fibroid development, investigate the relationship between molecular markers of proliferation and apoptosis in fibroid and endometrial tissues, and evaluate their significance for predicting fibroid growth and developing personalized therapeutic approaches.

Materials and methods. A literature search was conducted for publications related to immunohistochemical and molecular-biological processes in uterine fibroids from 2011 to 2024. The search was performed in the databases PubMed, Google Scholar, Scopus, and eLibrary.ru.

Keywords: uterine fibroid, estrogen and progesterone receptors, growth factors, fibroid growth, immunohistochemistry of uterine fibroids

Funding. The authors declare the absence of external funding.

Conflict of interest. Tatiana A. Oboskalova is an editorial board member of *Ural Medical Journal*; she did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Tsypushkina VV, Koval MV, Oboskalova TA. Immunohistochemical study of uterine fibroids and endometrium: The significance of hormonal and cellular markers for clinical practice. *Ural Medical Journal*. 2026;25(1):75–91. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.1.75>. EDN: <https://elibrary.ru/PHQBWB>.

© Цыпушкина В. В., Коваль М. В., Обоскалова Т. А., 2026

© Tsypushkina V. V, Koval M. V, Oboskalova T. A., 2026

Список сокращений

аГнРГ — агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

ГПЭ — гиперплазия эндометрия

микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты

ММ — миома матки

ADM — адреномедуллин (англ. adrenomedullin)

BMP — костный морфологический белок (англ. bone morphogenetic protein)

BMPR — рецептор BMP (англ. BMP receptor)

CD — кластер дифференцировки (англ. cluster of differentiation)

ECM — внеклеточный матрикс (англ. extracellular matrix)

ER — эстроген (англ. estrogen)

FGF — фактор роста фибробластов (англ. fibroblast growth factor)

HIF — фактор, индуцируемый гипоксией (англ. hypoxia-inducible factor)

HOXA — гомеобокс А (англ. homeobox A)

IGF — инсулиноподобный фактор роста (англ. insulin-like growth factor)

ILs — интерлейкины (англ. interleukins)

LIF — фактор ингибирования лейкемии (*англ.* leukemia inhibitory factor)
MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (*англ.* monocyte chemoattractant protein-1)
miR — номенклатурное наименование определенной микроРНК
MMPs — матриксные металлопротеиназы (*англ.* matrix metalloproteinases)
NF-κB — ядерный фактор κB (*англ.* nuclear factor κB)
NO — оксид азота (*англ.* nitric oxide)
PDGF — тромбоцитарный фактор роста (*англ.* platelet-derived growth factor)
PR — прогестерон (*англ.* progesterone)
TGF-β3 — трансформирующий фактор роста β3 (*англ.* transforming growth factor β3)
TNF-α — фактор некроза опухоли α (*англ.* tumor necrosis factor α)
uNK — маточные натуральные киллеры (*англ.* uterine natural killer cells)
VEGF — сосудисто-эндотелиальный фактор роста (*англ.* vascular endothelial growth factor)

Введение

Миома матки (ММ) занимает ведущее место среди гинекологических патологий доброкачественного характера, которые оказывают влияние на здоровье и качество жизни. «Частота заболевания среди женщин репродуктивного возраста достигает 70 %... <...> В настоящее время отмечается рост частоты встречаемости миомы матки у молодых женщин до 30 лет, не реализовавших репродуктивную функцию»¹ [1, 2]. По данным на 2023 г., в Екатеринбурге 7557 женщин старше 18 лет имеют диагноз ММ, и 20–25 % из них подвергаются оперативному лечению [3]. При этом в 15 % случаев ММ может быть причиной бесплодия, а при наличии заболевания беременность сопровождается риском акушерских осложнений² [4].

Эндометрий, в свою очередь, играет важную роль в репродуктивном здоровье женщины и подвергается различным гормональным и молекулярным изменениям. Слизистая и мышечная оболочки стенки матки тесно взаимосвязаны, и их патология может оказывать влияние на фертильность и клинический исход заболеваний [5].

На фоне растущей заболеваемости ММ возрастает потребность в эффективных методах диагностики и лечения. Гормональная терапия считается одним из эффективных методов лечения ММ, однако чувствительность тканей к терапии обусловлена рецепторным профилем ткани конкретной пациентки, в частности уровнем экспрессии и соотношением рецепторов прогестерона (*англ.* progesterone, PR) и эстрогена (*англ.* estrogen, ER), что затрудняет подбор оптимального лечения и приводит к различным эффектам терапии [6, 7]. В последние годы иммуногистохимические исследования стали важным инструментом для диагностики и оценки этих изменений, позволяя глубже понять патогенез ММ и изменения в эндометрии.

Иммуногистохимические маркеры миомы матки

ММ представляет собой гормонозависимую опухоль, ее развитие тесно связано с изменениями в экспрессии гормональных рецепторов. PR-рецепторы являются одним из ключевых молекулярных факторов, участвующих в регуляции роста ММ. Повышенная экспрессия PR в миоматозных клетках подтверждает гормонозависимый характер заболе-

¹ Миома матки : клин. рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов. 2024. URL: <https://clck.ru/3RGaZX> (дата обращения: 11.02.2025).

² Бахмутова Е. А., Амирханова Ч. Р. Миома матки в современных реалиях: комплексный обзор // Вестник науки. 2024. № 1. С. 670–673. EDN: <https://elibrary.ru/JOAJGU>.

вания. Наряду с этим, определенную роль в патогенезе миомы играют ER-рецепторы, уровень экспрессии которых может изменяться в зависимости от размера и локализации узлов (рисунок).

Ключевое значение в молекулярном патогенезе ММ принадлежит множеству биологически активных веществ, включая такие факторы роста, как маркер клеточной пролиферации Ki-67, антиапоптотический белок Bcl-2, инсулиноподобный фактор роста 1 (англ. insulin-like growth factor 1, IGF-1), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор, индуцируемый гипоксией (англ. hypoxia-inducible factor, HIF), фактор роста фибробластов (англ. fibroblast growth factor, FGF), тромбоцитарный фактор роста (англ. platelet-derived growth factor, PDGF), ангиогенин, эпидермальный фактор роста, оксид азота (англ. nitric oxide, NO), интерлейкин 8 (англ. interleukin, IL-8), а также матриксные металлопротеиназы (англ. matrix metalloproteinases, MMPs), регулирующие клеточную пролиферацию, ангиогенез и ремоделирование межклеточного матрикса. Указанные молекулы формируют сложную взаимосвязанную сигнальную сеть и каскады активации внутриклеточных процессов, которые имеют ключевую роль в развитии и прогрессировании опухолевого роста [8–11]. Эти молекулярные маркеры могут позволить точнее, по сравнению с традиционными методами визуализации, в частности ультразвуковым исследованием, спрогнозировать агрессивность роста опухоли, а также разработать персонализированный подход к лечению указанной патологии (рисунок).

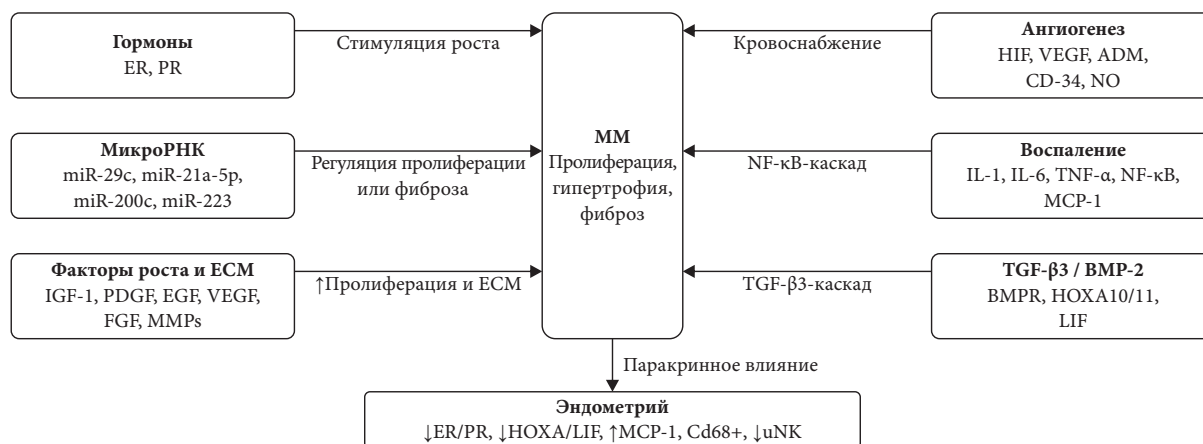


Рис. Схема молекулярных взаимодействий при ММ:

miR — номенклатурное наименование определенной малой некодирующей молекулы рибонуклеиновой кислоты (микроРНК; англ. microRNA); ECM — внеклеточный матрикс (англ. extracellular matrix); ADM — аденомедуллин (англ. adrenomedullin); CD — кластер дифференцировки (англ. cluster of differentiation); TNF-α — фактор некроза опухоли α (англ. tumor necrosis factor α); NF-κB — ядерный фактор κB (англ. nuclear factor κB); MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (англ. monocyte chemoattractant protein-1); TGF-β — трансформирующий фактор роста β (англ. transforming growth factor β); BMP — костный морфогенетический белок (англ. bone morphogenetic protein); BMPR — рецептор BMP (англ. BMP receptor); HOXA — гомеобокс (англ. homeobox); LIF — фактор ингибирования лейкемии (англ. leukemia inhibitory factor); uNK — маточные натуральные киллеры (англ. uterine natural killer cells)

В настоящее время накопленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что ER и PR являются ключевыми стимуляторами роста ММ, реализующими свой эффект через ER- и еще в большей степени PR-рецепторы. Традиционно ER рассматривался как основной митогенный фактор в миометрии матки. Установлено, что ER стимулируют рост культивируемых клеток ММ, тогда как PR может проявлять как пролиферативный, так и ингибирующий эффект *in vitro* в зависимости от условий среды. Локальная гиперэстрогения, сопровождающаяся повышенной экспрессией ER и PR в тканях миоматозных узлов (по сравнению с интактным миометрием), а также увеличением содержания PR в секреторную фазу и снижением стабильно высокой концентрации ER в пролиферативную, играет роль в прогрессировании ММ. Влияние PR на процессы клеточной пролиферации и роста миоматозных узлов во многом опосредуется действием ER, поскольку они способны стимулировать экспрессию PR как в здоровом миометрии, так и ткани ММ [12]. Таким образом, роль ER можно рассматривать как опосредованную или модулирующую, в то время как PR, вероятно, является основным фактором, инициирующим клеточное деление в ММ [13]. Согласно данным литературы, около 90 % клеток миоматозных узлов экспрессируют PR-рецепторы. Однако, несмотря на установленную роль PR, молекулярные механизмы патогенеза ММ остаются неизученными [14]. В анализе профилей экспрессии ER и PR у женщин с ММ от 2020 г. показано, что, несмотря на зависимость от ER, более высокое содержание PR в группе, не получавшей лечение агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), может указывать на потенциальную роль PR в росте ММ. В другом исследовании продемонстрировано, что аГнРГ способны уменьшать размер ММ, а терапия прикрытия прогестинном предотвращает это уменьшение [15].

Проанализированы результаты экспрессии ER и PR в соответствующих миоматозных узлах и миометрии, полученных из субмукозной, интрамуральной и субсерозной миом, независимо от лечения аГнРГ. Обнаружено, что у женщин с субмукозной и субсерозной локализацией узлов экспрессия PR была статистически значимо выше, чем ER ($p = 0,01$). У пациенток, получавших терапию аГнРГ, по сравнению с женщинами без такого лечения, экспрессия PR в образцах биопсии, полученных из субмукозных и субсерозных миом, была ниже, тогда как в образцах, полученных из интрамуральных миом, отмечалось снижение экспрессии ER [13]. В ходе анализа вестерн-блоттинга 2019 г. выявлены более высокие уровни экспрессии PR в клетках матки с ММ по сравнению со структурно неизмененным миометрием. Кроме того, проведено сравнение экспрессии 15 генов, регулируемых PR: 5 из них продемонстрировали гиперчувствительность к PR в клетках миометрия с ММ по сравнению со здоровым миометрием — это подтверждает идею о том, что PR действует как провосцирующий элемент в механизме возникновения ММ [16].

В современных исследованиях показано, что увеличение миоматозного узла происходит за счет трех основных факторов: пролиферации гладкомышечных клеток, их гипертрофии и избыточного накопления ЕСМ. При этом на поздних стадиях развития ММ именно ЕСМ может становиться основным фактором роста опухоли. [17].

Экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов и пролиферативная активность гладкомышечных клеток в ткани ММ у беременных женщин ниже, чем у небеременных пациенток в пролиферативную фазу менструального цикла. Дополнительно установлено, что клеточная плотность миоматозной ткани в период гестации также достоверно снижена. В то же время у небеременных женщин количество клеток на единицу объема оказалось выше. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что рост миоматозных узлов во время бере-

менности обусловлен преимущественно гипертрофией гладкомышечных клеток и увеличением объема ЕСМ, а не активацией клеточной пролиферации [18, 19].

В 2022 г. проведен анализ экспрессии PR и ER, а также степени дегенерации ММ у постменопаузальных пациенток. У женщин в постменопаузе в ММ экспрессия рецепторов PR была выше, чем в прилежащем миометрии [16]. В постменопаузальных ММ, по сравнению с пременопаузальными, экспрессия рецепторов PR снизилась. В постменопаузальных ММ, требовавших хирургического вмешательства, не выявлена повышенная экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов по сравнению с ММ без оперативных процедур. Частота дегенерации ММ составила 92 % в группе перенесших операцию по поводу постменопаузальных ММ; 65 % в группе перенесших операцию по причинам, отличным от наличия ММ после менопаузы; 47 % в группе прооперированных по поводу ММ до менопаузы. Эти результаты показывают, что половые стероидные гормоны вряд ли связаны с ростом лейомиом после менопаузы. Поскольку дегенерация лейомиомы с увеличением ЕСМ, вероятно, происходит у женщин в постменопаузе, дегенерация лейомиомой может быть основным механизмом роста постменопаузальных миом [20–22].

Растущее количество данных о биохимических и иммуногистохимических свойствах ММ позволяет предполагать о пролиферативной активности узлов и тенденции к рецидивированию. Простая ММ характеризуется медленным ростом, который обусловлен гипертрофией миоцитов под воздействием факторов роста (IGF-1, EGF, PDGF) и одновременным преобладанием процессов апоптоза над пролиферацией. В клеточных и митотически активных ММ уровень факторов роста выше, чем в простой ММ, что способствует интенсивному росту опухоли. IGF-1, EGF и PDGF стимулируют гипертрофию миоцитов, а повышенная экспрессия Ki-67 и ядерного антигена пролиферирующих клеток (*англ.* proliferating cell nuclear antigen) указывает на высокую пролиферативную активность в митотически активных ММ. Одновременно в этих формах ММ снижается уровень апоптоза, что дополнительно усиливает их рост [23]. Накопление факторов роста, в частности IGF-1, выявлено в клетках стромы и сосудистом эндотелии ММ. В митотически активных ММ уровень CD34, маркера неоангиогенеза, был выше, чем в простых ММ, что свидетельствует об усилении процесса ангиогенеза [24–26]. Пролиферативная активность ММ тесно связана с выраженностью экспрессии Ki-67 и характером опухоли (простая, клеточная или митотически активная). Рецидивирующие ММ часто имеют клеточную структуру и более высокую пролиферативную активность по сравнению с впервые выявленными ММ, что подтверждается увеличением индекса Ki-67 и другими маркерами пролиферации [27]. Важным аспектом является роль фиброза, который развивается в ММ и может быть связан с нарушением баланса между пролиферацией клеток и их апоптозом. Иммуногистохимия позволяет выявить изменения в экспрессии молекул, отвечающих за синтез коллагена, таких как α -актинин и фибронектин, что подтверждает роль фиброза в прогрессировании миомы [28].

Иммуногистохимия эндометрия

Эндометрий — это ткань, которая подвергается циклическим изменениям в ответ на гормональное воздействие; нарушение структуры этой ткани может влиять на репродуктивное здоровье женщины. Существует пробел в понимании того, как ММ влияет на функциональное состояние и рецептивность эндометрия. Изучение иммуногистохимических изменений в эндометрии может позволить выявить аномалии, связанные с ММ,

что улучшит диагностику и выбор методов лечения [24, 29]. В исследованиях показано, что у женщин с ММ наблюдается изменение экспрессии рецепторов ER в эндометрии. Это может привести к нарушению нормальных циклических изменений в эндометрии, что способствует развитию патологических процессов, таких как гиперплазия (ГПЭ) или атрофия [30–32]. В эндометрии также часто снижается уровень PR-рецепторов, что связано с нарушением процессов секреции и патологическими изменениями в нем [33, 34].

Другим важным аспектом является участие цитокинов в патогенезе изменений в эндометрии. Цитокины могут вызывать воспаление, которое, в свою очередь, может привести к нарушениям в репродуктивной функции. В ММ и эндометрии часто повышена экспрессия молекул воспаления, таких как TNF- α , IL-6, что свидетельствует о хроническом воспалении в этих тканях [35]. Как и в ММ, повышенная экспрессия Ki-67 в эндометрии может быть индикатором нарушений пролиферации клеток. У женщин с ММ, особенно с субмукозным расположением, изменения в эндометрии могут влиять на имплантацию эмбриона и репродуктивную функцию в целом [36, 37].

Существуют убедительные данные, свидетельствующие о влиянии ММ на фертильность женщин [31, 37]. Следует отметить, что ММ является мультифакторным заболеванием, которое сопровождается нарушением функциональных свойств эндометрия, включая снижение рецептивности, что является основой эндометриальной дисфункции. Эти патологические изменения вносят вклад в развитие бесплодия, связанного с ММ, а также возникновение гиперпластических процессов эндометрия. Наличие ММ способно оказывать выраженное влияние на процессы имплантации и снижать частоту наступления беременности. Это влияние может реализовываться как за счет механических факторов — деформации полости матки, — так и через молекулярные и клеточные механизмы, нарушающие рецептивность эндометрия [31, 37].

В исследовании П. Сунь и др. (англ. P. Sun et al.; 2024) показано, что нарушение фертильности может наблюдаться не только при крупных субмукозных ММ, но и у женщин с небольшими размерами ММ, причем как субмукозного расположения, так и интрамурального, которые не изменяют морфологию полости матки. Авторы подчеркивают, что в случаях ММ небольших размеров, не изменяющих морфологию полости матки, ключевым механизмом патогенетического влияния ММ на эндометриальную ткань является паракринное воздействие ММ на эндометрий, опосредованное локальной секрецией цитокинов и факторов роста, изменяющих экспрессию молекул, ответственных за возникновение воспалительных процессов и имплантацию [37, 38].

Известно, что нарушение регуляции экспрессии ключевых белков рецептивности эндометрия, таких как HOXA10, HOXA11 и LIF, ассоциировано с дефектной рецептивностью эндометрия, имплантацией и, как следствие, бесплодием. У пациенток с субмукозной ММ и бесплодием выявлено снижение экспрессии HOXA10 и HOXA11 в эндометрии. При этом, как показано в исследовании В. Вэй и др. (англ. W. Wei et al.; 2024), угнетение экспрессии HOXA10 носит диффузный характер и не ограничивается участком слизистой, непосредственно прилегающим к миоматозным узлам. Эти наблюдения позволяют предположить, что нарушение имплантации может быть опосредовано распространением сигнальных молекул от ММ к окружающему эндометрию посредством паракринного воздействия [38–40].

У женщин с ММ уровень LIF снижается в 3–4 раза по сравнению с нормой, а в ряде наблюдений его экспрессия практически отсутствует. Пониженная экспрессия LIF сопровождается нарушением созревания пиноподий, несформированностью апикальной поверх-

ности эпителия и смещением окна имплантации. Тем не менее LIF не может использоваться как надежный маркер рецептивности, поскольку его снижение отражает не только гормональные нарушения, но и степень активности воспалительного процесса при сочетании ММ с хроническим эндометритом. Дефицит этого фактора приводит не только к утрате рецептивности эндометрия, но и усиливает влияние фиброза и воспаления на вероятность имплантации [41].

Особое значение имеет система регуляции, включающая в себя BMP-2, который в норме регулирует экспрессию NOXA и LIF и, взаимодействуя с BMPR на эндометриальных стромальных клетках, инициирует процесс децидуализации эндометрия. Дефицит BMP-2 приводит к нарушению этого процесса и неудачной имплантации эмбриона. При ММ отмечается избыточная экспрессия TGF- β 3, который связывается с BMPR и блокирует их взаимодействие с BMP-2, тем самым нарушая передачу сигнала и ответную реакцию эндометрия [42].

Экспериментальные данные показывают, что нейтрализация TGF- β 3 предотвращает снижение экспрессии BMPR и восстанавливает чувствительность эндометрия к действию BMP. Таким образом, TGF- β 3 рассматривается как паракринный медиатор бесплодия и потери беременности, ассоциированных с наличием ММ. Эти результаты открывают перспективы для разработки фармакологических подходов, направленных на снижение уровня TGF- β 3 или блокаду сигнального пути TGF- β 3 в эндометрии, что может повысить рецептивность слизистой оболочки и увеличить вероятность успешной имплантации и беременности у женщин с ММ [38, 42].

Однако влияние ММ малых размеров, не приводящих к деформации полости матки, на репродуктивную функцию у женщин с бесплодием остается спорным вопросом и нуждается в дальнейших исследованиях [43].

По мнению ряда авторов, у пациенток с ММ «бесплодие обуславливается либо гиперэстрогемией, характеризующейся ановуляцией, или же изменением соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии»¹. ММ, расположенные субмукозно, могут непосредственно влиять на форму и толщину эндометрия, что затрудняет имплантацию эмбриона и может быть причиной бесплодия и (или) прерывания беременности на ранних сроках. Эти изменения чаще всего ассоциируются с нарушением гормонального баланса и аномальной экспрессией рецепторов ER и PR в обеих тканях [44].

Также ММ могут влиять на эндометрий через механизмы воспаления, поскольку опухолечевые клетки часто выделяют цитокины и другие молекулы, которые изменяют микроокружение и стимулируют воспалительные процессы [45–47].

В многочисленных исследованиях подтверждается, что при ММ отмечается повышение экспрессии провоспалительных медиаторов, таких как IL-1, IL-6, TNF- α и других цитокинов. Одновременно активируется сигнальный путь с участием NF- κ B — ключевого транскрипционного регулятора, контролирующего экспрессию генов воспалительного ответа, пролиферации и ремоделирования ECM. Известно, что NF- κ B играет центральную роль в формировании воспалительного ответа, участвующего в развитии ММ, а также ряда многих злокачественных новообразований и хронических заболеваний [47–50].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что ингибирование пути NF- κ B приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, что сопровождается уменьшением размеров миоматозных узлов [47, 51, 52].

¹ Абдурахманова С. И. Современные подходы к диагностике и лечению сочетанных форм миомы матки и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста : дис. ... д-ра философии (PhD) по мед. наукам. Ташкент, 2020. 141 с. URL: <https://clck.ru/3RMurf> (дата обращения: 11.02.2025).

В проспективном доклиническом исследовании на модели мышей с ксенотрансплантатами ММ фармакологическая блокада канонического пути NF-κB способствовала снижению массы опухоли примерно на 50 %. Этот эффект сопровождался уменьшением экспрессии IL-1β, IL-6, TNF-α, факторов роста и ангиогенеза PDGF и VEGF, что подтверждает участие NF-κB в воспалительно-фибротическом патогенезе ММ и его ключевую роль в процессах пролиферации, воспаления и ремоделирования ECM [47, 51].

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на клинической значимости воспалительной оси на уровне эндометрия и ее проявлениях. Так, в клиническом исследовании 2022 г. после миомэктомии у пациенток с интрамуральными ММ наблюдалось выраженное снижение экспрессии трансмембранного белка II типа, продуцируемого макрофагами — TNF-α и NF-κβ в эндометрии. TNF-α участвует в поддержании тканевого гомеостаза и системного воспаления и является одним из медиаторов острой фазы. Эти данные косвенно подтверждают, что ММ поддерживает хроническую провоспалительную микросреду не только в собственной ткани, но и на уровне эндометрия [38].

При ММ, особенно в сочетании с хроническим эндометритом, эндометрий демонстрирует комплекс морфофункциональных нарушений, которые снижают вероятность наступления беременности. Отмечаются выраженная фибропластическая трансформация, формирование крупных участков фиброза и гиалиноза. Эти процессы формируют жесткий, плохо адаптируемый матрикс, который теряет способность адекватно реагировать на гормональные сигналы и обеспечивать условия для имплантации.

В эндометрии пациенток с ММ и хроническим эндометритом выявляется повышение экспрессии CD34 и VEGF. Это указывает на сохраняющуюся активность воспалительного процесса и ремоделирование сосудистой сети, что приводит к дисбалансу между потребностями ткани и ее кровоснабжением. Подобные изменения ухудшают условия для формирования полноценного окна имплантации.

Дополнительным проявлением снижения рецептивности является нарушение формирования пиноподий. У пациенток с ММ и хроническим эндометритом количество эпителиоцитов, несущих пиноподии, резко сокращается, а преобладают незрелые формы, не соответствующие фазе окна имплантации. Отсутствие зрелых пиноподий отражает несвоевременность и неполноценность эндометрия к возможному прикреплению эмбриона. Это делает процесс имплантации маловероятным даже при нормальном овуляторном цикле и достаточной гормональной стимуляции [41].

Дополнительным механизмом поддержания воспаления служат ишемические и гипоксические изменения эндометриальной ткани, вызванные механическим давлением миоматозных узлов. Эти процессы сопровождаются активацией ангиогенеза, повышением сосудистой проницаемости и увеличением воспалительных факторов, что усиливает локальное воспаление [47].

Помимо локальных изменений у пациенток с симптомными ММ выявлено повышение уровня TNF-α в сыворотке крови. Кроме того, по сравнению с женщинами без ММ экспрессия TNF-α в эндометрии была достоверно выше у пациенток с интрамуральными узлами. Этот цитокин участвует в предимплантационном развитии эмбриона, регуляции инвазии трофобласта и формировании иммунной толерантности, а его гиперэкспрессия ассоциируется с бесплодием и неудачной имплантацией. Повышенный уровень TNF-α связан с рядом акушерских осложнений: привычным выкидышем, преждевременным разрывом плодных оболочек, преэклампсией и задержкой роста плода, — что подтверждает его патогенетическое значение при нарушениях репродуктивной функции [38, 53, 54].

В эндометрии, прилежащем к миоматозным узлам (особенно субмукозным и интрамуральным), наблюдается усиленная инфильтрация макрофагов CD68+, что положительно коррелирует с уровнем белка хемоаттаксиса моноцитов 1 — ключевого хемокина, регулирующего миграцию и активацию моноцитов и макрофагов. Эти данные указывают, что воспалительный ответ при ММ выходит за пределы ММ, вовлекая окружающие ММ ткани, в т. ч. эндометрий [55].

Кроме того, в эндометрии женщин с ММ выявлено повышение экспрессии циклооксигеназы 1 и 2, а также VEGF, что, по мнению ряда авторов, может нарушать рецептивность эндометрия в период имплантации [56].

В формировании локальной иммунной регуляции особое место занимают uNK-клетки, которые контролируют развитие толерантности, ремоделирование спиральных артерий и инвазию трофобласта. Установлено, что количество таких клеток быстро увеличивается после овуляции и достигает пика в первом триместре, тогда как их дефицит ассоциирован с нарушением децидуализации и ремоделирования артерий. У пациенток с ММ количество маточных естественных киллеров — как вблизи узлов, так и в отдаленных участках эндометрия — было достоверно ниже, чем в контрольной группе без ММ, что может отражать снижение иммунной регуляции и являться одной из причин неудач имплантации [38, 56].

Помимо вышеперечисленного наличие ММ ассоциировано с активацией ангиогенных процессов в эндометрии. Повышается экспрессия ADM и VEGF, регулирующих синтез NO и стимулирующих ангиогенез. Эти изменения приводят к патологическому неоангиогенезу и нарушению сосудистого созревания, что проявляется повышенной хрупкостью сосудов и склонностью к кровотечениям. Уровень эндотелиальной синтазы NO, участвующей в вазодилатации и повышении проницаемости эндотелия, в эндометрии при ММ также достоверно увеличен. Гиперэкспрессия эндотелиальной синтазы NO может индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток и повреждать ткань эндометрия, что подтверждает гипотезу о нарушении имплантации и повышенном риске самопроизвольных абортов у пациенток с ММ [38, 56].

Важно отметить, что в клинической практике ММ встречается как у женщин с сохраненным овуляторным циклом и нормальным гормональным фоном, так и во время беременности, а также у пациенток с различными гормональными нарушениями. Анализ литературы о влиянии стероидных гормонов на рост ММ показал, что имеются разные, в т. ч. противоречивые, мнения. Однако все исследования свидетельствуют о том, что ER и PR являются основными стимуляторами роста ММ через ER- и PR-рецепторы.

Роль микроРНК в патогенезе миомы матки и нарушении рецептивности эндометрия

В современных исследованиях отводится большое значение изменениям в экспрессии микроРНК, которые также оказались важными посттранскрипционными негативными регуляторами более половины генов, кодирующих белки. МикроРНК играют большую роль во многих аспектах нормальной клеточной активности и функций, а их измененная экспрессия или функция может стать ключевой в запуске фиброза, роста ММ и изменении рецептивности эндометрия. В частности, подавление miR-29 стимулирует синтез компонентов ЕСМ — коллагена I и III типов — и развитие фиброза, что является характерным признаком ММ. Критически важной становится взаимодействие между miR-29 и TGF-β3. TGF-β3 подавляет miR-29с, вследствие чего активируются экспрессия фиброзных генов и поддержание активности TGF-β3-сигналов. Восстановление miR-29 in vitro снижает кол-

лагенотенез и пролиферацию клеток ММ, что может указывать на причинную роль нарушений экспрессии miR-29 в развитии фиброза и росте ММ. Таким образом, можно представить обратную регуляцию, когда восстановление miR-29c ослабляет TGF- β 3-эффекты, тем самым замыкая порочный круг развития фиброза и процессов пролиферации. Эта ось хорошо коррелирует с клиническими наблюдениями о паракринном влиянии ММ на эндометрий через TGF- β 3-зависимые механизмы, влияющие на децидуализацию через сигнальный путь BMP-2, опосредованный его BMPR, а также на рецептивность эндометрия [57].

Наряду с осью miR-29 — TGF- β 3 внимание уделяется miR-21a-5p, повышенная экспрессия которой также приводит к активации TGF- β 3-зависимых сигнальных каскадов воспаления как в клетках ММ, так и миометрии, а также усилению пролиферации и фиброзу ремоделированию клеток ММ, способствуя росту миоматозных узлов. Поскольку miR-21 влияет и на экспрессию IL-1 β , IL-6, ее гиперэкспрессия может влиять не только на ткани ММ, но и изменять локальные иммунно-воспалительные процессы в эндометрии, снижая его рецептивность и тем самым нарушая процессы имплантации.

МикроРНК могут регулировать различные факторы роста, цитокины, факторы транскрипции, тем самым играть роль в изменении эндометрия, децидуализации, процессах ангиогенеза и прикреплении эмбриона. В настоящее время у человека зарегистрировано 29 микроРНК, расположенных в различных областях эндометрия, которые потенциально могут влиять на его восприимчивость.

В новых работах указывается связь аномальной экспрессии микроРНК с нарушенной рецептивностью эндометрия через НОХА-ось, ангиогенез, иммунный ответ, децидуализацию. Например, снижение уровня miR-223 может приводить к гиперэкспрессии IL-6, IL-1, нарушению децидуализации эндометрия и имплантационной недостаточности. Это объясняет, почему даже без деформации полости матки у части пациенток возникает диффузное снижение рецептивности на уровне транскриптома и эпигенома. Более того, в ряде обзоров подчеркивается диагностический потенциал неинвазивного профилирования miRNA в плазме или маточной жидкости как предиктора имплантации. МикроРНК, участвующие в процессах рецептивности, такие как miR-200, let-7 (от *англ.* lethal — летальный), miR-30, miR-183, ассоциированы со снижением экспрессии рецепторов ER, PR и неудачами имплантации, дефектами децидуализации и ангиогенеза. Также указанные микроРНК активно взаимодействуют с сигнальными путями TGF- β в клетках миоматозных узлов [58, 59].

Появляются данные о других микроРНК, например miR-199a-5p, которая регулирует процессы пролиферации клеток, апоптоза и фиброза в клетках опухоли. Показано, что ее восстановление в клетках ММ подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз, что расширяет пул потенциальных таргетных препаратов в лечении ММ. Наряду с этим микроРНК miR-200c участвует в регуляции воспалительных сигнальных путей, критически значимых для роста ММ. Показано, что она модулирует активность NF- κ B-пути, одновременно снижая экспрессию провоспалительного цитокина IL-8 и индуцируя апоптоз. Эти эффекты сопровождаются снижением пролиферативной активности и уменьшением размеров миоматозных узлов, что подчеркивает значение miR-200c как потенциального регулятора воспалительно-пролиферативных процессов в ММ и, возможно, эндометрии [60].

Таким образом, накопленные данные подтверждают, что микроРНК могут выступать не только биомаркерами, но и активными участниками патогенеза ММ и эндометриальной дисфункции. Их профили могут использоваться для неинвазивной диагностики, прогноза заболевания и подбора индивидуальной тактики лечения.

Клиническое значение иммуногистохимических исследований

Несмотря на высокую распространенность ММ и ее влияние на репродуктивное и соматическое здоровье женщин, ее патогенез до сих пор остается не до конца изученным. В современных исследованиях все чаще указывается на то, что помимо гормональных и генетических факторов в формировании ММ могут участвовать воспалительные и иммунные механизмы, играющие роль в запуске и поддержании патологических изменений в миометрии. Поскольку воспалительные и инфекционные агенты имеют биологический механизм, который можно контролировать и модифицировать, подтверждение этой гипотезы позволит найти способ профилактики по снижению риска возникновения и прогрессирования миомы.

В проспективном исследовании Р. Кабодмехри и др. (англ. R. Kabodmehri et al.) продемонстрировано, что общая частота хронического эндометрита (на основании выявления плазматических клеток в строме эндометрия) у женщин с ММ выше, чем в контрольной группе. Особенно выраженные изменения наблюдались у пациенток с субмукозной локализацией миомы — 64 % против 37 % в группах с интрамуральным и субсерозным расположением узлов ($p = 0,04$). Эти данные указывают на наличие возможной взаимосвязи между хроническим воспалением эндометрия и патогенезом ММ, особенно при ее подслизистом расположении, где воспалительная реакция может усиливаться вследствие тесного контакта опухолевого узла со слизистой оболочкой [61].

Поскольку в указанной выше работе авторы оценивали связь между хроническим эндометритом и ММ, рекомендуются дальнейшие исследования для оценки причинно-следственных связей. Подтверждение гипотезы о взаимосвязи хронического эндометрита с формированием и прогрессированием ММ может открыть перспективу медикаментозного лечения хронического эндометрита как профилактическую меру, направленную на снижение частоты хирургических вмешательств включая миомэктомию и гистерэктомию. Таким образом, устранение хронического воспаления может не только уменьшить риск формирования новых миоматозных узлов, но и способствовать стабилизации уже существующих образований, что имеет важное значение для повышения качества жизни пациенток и сохранения репродуктивного здоровья.

Иммуногистохимия имеет важное клиническое значение для диагностики, прогноза и выбора методов лечения ММ. Применение иммуногистохимических маркеров, таких как Ki-67, VEGF, рецепторы ER и PR, позволяет не только установить молекулярный тип ММ, но и предсказать ее рост и возможные рецидивы после лечения. Особенно важно использование иммуногистохимии для диагностики ММ у женщин, у которых наблюдается бесплодие. Взаимодействие ММ с эндометрием может нарушить способность к зачатию, и оценка молекулярных изменений позволит разработать индивидуализированный подход к лечению [37, 43].

Кроме того, иммуногистохимия может быть полезной для оценки эффективности проводимой терапии, например при использовании гормональных препаратов, направленных на блокировку рецепторов ER или PR, что может замедлить или остановить рост ММ [62, 63].

У пациенток с бесплодием, независимо от репродуктивного анамнеза, в секреторную фазу менструального цикла выявлено достоверное снижение экспрессии ER как в железистом, так и стромальном компонентах эндометрия по сравнению с женщинами из контрольной группы. Установлена обратная корреляция между уровнем экспрессии рецепторов половых стероидов и наличием признаков хронического эндометрита, а также повышенным содержанием цитотоксических Т- и В-лимфоцитов и плазматических клеток [64].

Следовательно, для пациенток с бесплодием, сопровождающимся наличием субсерозных и интрамуральных миоматозных узлов малого размера, характерны признаки нарушенной рецепторной регуляции и воспалительных изменений эндометрия. К ним относятся высокая частота хронического эндометрита, патологическая активность ангиогенеза, снижение экспрессии ER и PR в строме эндометрия и возможное изменение их аффинности.

По данным литературы, сочетание ММ и гиперпластических изменений в эндометрии встречается в 30–85 % случаев, что повышает риск неопластической трансформации. Ввиду высокой распространенности ГПЭ у женщин с ММ актуальными задачами остаются изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе ее развития, и выявление маркеров рецидива гиперпластического процесса [65].

В настоящее время не разработаны общепринятые критерии, позволяющие объективно оценивать экспрессию рецепторов стероидных гормонов. Необходимо учитывать физиологические колебания этих показателей в течение менструального цикла. Овуляторный период характеризуется пиковыми концентрациями половых гормонов и является оптимальным временем наиболее достоверной оценки.

В исследовании отечественных авторов 2012 г. соотношение ER/PR варьировалось от 0,78 до 1,07 у пациенток с ММ и отсутствием патологии эндометрия. У женщин с ГПЭ обращают на себя внимание значения соотношения ER/PR, сопоставимые с показателями контрольной группы — от 0,79 до 0,89. При этом при ГПЭ появилась выраженная пролиферативная активность, характеризующаяся повышением Ki-67 как в строме, так и эпителиальном компоненте [63]. В другом исследовании обнаружена тенденция к повышенной экспрессии рецепторов PR у женщин с сочетанием ММ и ГПЭ. Закономерной представлялась большая экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67 у больных с сочетанием ММ и ГПЭ по сравнению с изолированной ММ, что соответствует особенностям патофизиологии ГПЭ.

Как отмечается в исследованиях, посвященных влиянию улипристала ацетата на эндометрий при ММ, экспрессия ER и PR «в железах была достоверно выше, чем в строме ($p < 0,05$, $p < 0,01$)» [66]. Кроме того, в ряде работ сообщается о повышенной экспрессии PR, преимущественно в железистом компоненте эндометрия по сравнению со стромальным, а также увеличении экспрессии ER в эндометрии вне секреторной фазы [66].

Важным аспектом является проявление антипролиферативного действия улипристала ацетата в виде уменьшения экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и повышения экспрессии PR [66]. Это согласуется с данными о том, что уровень Ki-67 тесно связан с активностью стероидных рецепторов: его экспрессия возрастает под влиянием ER и снижается при воздействии PR [24].

Таким образом, можно заключить, что у пациенток, имеющих симптомную ММ с аномальными маточными кровотечениями, до начала терапии улипристала ацетатом в эндометрии преобладали признаки гормонозависимой пролиферативной активности, включая повышенную экспрессию ER и высокий уровень Ki-67 [66].

Проведенный обзор научных публикаций демонстрирует о роли молекулярных процессов в развитии ММ, но многие механизмы остаются противоречивыми, а взаимодействие между ММ и эндометрием — недостаточно изученными. Противоречия в данных свидетельствуют о необходимости более глубокого изучения рассматриваемой проблемы. Гипотеза о том, что анализ эндометрия может дать информацию о ММ, заслуживает дальнейшей проверки.

Список источников | References

1. Eyong E, Okon OA. Large uterine fibroids in pregnancy with successful caesarean myomectomy. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2020;2020:8880296. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8880296>.
2. Al Sulaimani R, Machado L, Al Salmi M. Do large uterine fibroids impact pregnancy outcomes? *Oman Medical Journal*. 2021;36(4):e292. DOI: <https://doi.org/10.5001/omj.2021.93>.
3. Sevostyanova OYu, Koval MV, Chumarnaya TV, Belomestnov SR, Sevostyanova NE, Oboskalova TA, et al. Analysis of the incidence of uterine fibroid in Yekaterinburg. *Tumors of the Female Reproductive System*. 2024;20(2):99–104. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-99-104>.
4. Malyshkina DA, Sotnikova NY, Voronin DN, Kalinina AE, Godunova EM, Golubeva MV, et al. Clinical and anamnestic risk factors for the development of uterine leiomyoma in women of reproductive age: A case control study. *Gynecology*. 2023;25(2):170–176. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.2.202209>.
5. Adamyan LV, Pripitnevich TV, Gavrilova TY, Grigorian IE. Uterine fibroids and endometrial microbiota: Is there a relationship? *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(6):164–169. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202228061164>.
6. Schukina NA, Buyanova SN, Babunashvili EL, Tikhomirova EV, Zemskova NY, Glebov TA. Current approaches to drug therapy in patients with concomitant proliferative uterine diseases. *Russian Bulletin of Obstetrics and Gynecology*. 2022;22(6):102–108. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush202222061102>.
7. Aganezova NV, Aganezov SS, Shilo MM. Use of combined hormonal contraceptives in women with uterine fibroids: Opinions of practitioners. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(2):105–112. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD321247>.
8. Kiknadze T, Tevdorashvili G, Muzashvili T, Gachechiladze M, Burkadze G. Histopathological, proliferative, apoptotic and hormonal characteristics of various types of leiomyomas. *Georgian Medical News*. 2021;3(12):119–125. PMID: <https://pubmed.gov/33964839>.
9. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8483. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22168483>.
10. Zannotti A, Greco S, Pellegrino P, Giantomassi F, Delli Carpini G, Goteri G, et al. Macrophages and immune responses in uterine fibroids. *Cells*. 2021;10(5):982. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10050982>.
11. Wang W, Zhang W, Li D, Qian R, Zhu L, Liu Y, et al. Lichong decoction inhibits micro-angiogenesis by reducing the expressions of HIF-1 α and VEGF in a hystero-myoma mouse model. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2020;40(6):928–937. DOI: <https://doi.org/10.19852/j.cnki.jtcm.2020.06.005>.
12. Adamyan LV, Sonova MM, Arslanyan KN, Loginova ON. Modern aspects of complex treatment of hystero-myoma. *Lechashchiy Vrach*. 2019;(3):46–51. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/FPFAHC>.
13. Cloud AS, Koohestani F, McWilliams MM, Ganeshkumar S, Gunewardena S, Graham A, et al. Loss of the repressor REST affects progesterone receptor function and promotes uterine leiomyoma pathogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2022;119(44):e2205524119. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2205524119>.
14. Ali M, Ciebiera M, Vafaei S, Alkhrait S, Chen HY, Chiang YF, et al. Progesterone signaling and uterine fibroid pathogenesis: molecular mechanisms and potential therapeutics. *Cells*. 2023;12(8):1117. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12081117>.
15. Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Ogawa K, Mori T, Ogi H, et al. Expression profiles of E/P receptors and fibrosis in GnRHa-treated and untreated women with different uterine leiomyomas. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242246. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242246>.
16. Tanioka S, Asano R, Wakabayashi R, Hayashi H, Shigeta H. Possible significance of degeneration and decreased expression of progesterone receptor in postmenopausal uterine leiomyoma. *BMC Women's Health*. 2022;22(1):346. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01924-6>.
17. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>.
18. Vitagliano A, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Gizzo S, Borgato S, et al. Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: Evidence from the first systematic review of literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018;297(4):823–835. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4621-4>.
19. Chill HH, Karavani G, Rachmani T, Dior U, Tadmor O, Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy. *BMC Women's Health*. 2019;19(1):100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0803-5>.
20. Hutchinson-Colas J. Fibroids after menopause: They never stop growing. *Menopause*. 2021;28(11):1203. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001858>.
21. Shen M, Duan H, Chang Y, Wang S. Growth of surgically confirmed leiomyomas in postmenopausal women: Analysis of the influencing factors. *Menopause*. 2021;28(11):1209–1213. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001846>.
22. Saad EE, Michel R, Borahay MA. Cholesterol and immune microenvironment: Path towards tumorigenesis. *Current Nutrition Reports*. 2024;13(3):557–565. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00542-y>.

23. Sidorova IS, Kogan EA, Unanian AL, Kiselev VI, Ageev MB. Clinical and morphological correlations for different types of uterine myoma growth. *Russian Bulletin of Obstetrics and Gynecology*. 2019;19(3):29–36. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903129>.
24. Tonoyan NM, Kozachenko IF, Asaturova AV. Immunohistochemical markers of uterine fibroid recurrence. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;(4):123–131. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.123-131>.
25. Kirschen GW, AlAshqar A, Miyashita-Ishiwata M, Reschke L, El Sabeh M, Borahay MA. Vascular biology of uterine fibroids: Connecting fibroids and vascular disorders. *Reproduction*. 2021;162(2):R1–R18. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-21-0087>.
26. Park JY, Chae B, Kim MR. The potential of transforming growth factor-beta inhibitor and vascular endothelial growth factor inhibitor as therapeutic agents for uterine leiomyoma. *International Journal of Medical Sciences*. 2022;19(12):1779–1786. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.75203>.
27. Bashirov EV, Chuprinenko LM, Krutova VA. Proliferative activity and expression of steroid hormone receptors as predictors of leiomyoma recurrence following organ-preserving interventions. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;13(1.1):35–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13010>.
28. Voskresenskaya DL, Malyshkina AI, Antsiferova YS. Relationship character of collagen synthesis in uterine leiomyoma tissue with features of tumor growth. *Russian Journal of Immunology*. 2019;22(2–1):192–193. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ZMWUFY>.
29. Dobrokhotova YE, Lapina IA, Gomzikova VM, Sorokin YA, Khatagova ET, Allakhverdieva AR, et al. Treatment of uterine fibroid: Focus on endometrial receptivity. A pilot randomized prospective study. *Gynecology*. 2024;26(4):339–344. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2024.4.202982>.
30. Teresiński L, Sipak O, Rył A, Masiuk M, Rotter I, Ratajczak W, et al. Assessment of morphological changes and steroid receptors in the uteri of postmenopausal women. *Histology and Histopathology*. 2019;34(6):631–644. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-18-063>.
31. Doroha O, Iarotska I, Vitiuk A, Strelko H. Optimization of methods of diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in women of reproductive age. *Georgian Medical News*. 2019;(297):35–40. PMID: <https://pubmed.gov/32011292>.
32. Rubisz P, Hirnle L, Kobierzycki C. The immunohistochemical expression of MCM-3,-5, and-7 proteins in the uterine fibroids. *Current Issues in Molecular Biology*. 2021;43(2):802–817. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb43020058>.
33. Aleksandrovych V, Gil A, Wrona A. Sex steroid hormone receptors of telocytes: Potential key role in leiomyoma development. *Folia Medica Cracoviensia*. 2020;60(2):81–95. DOI: <https://doi.org/10.24425/fmc.2020.135015>.
34. Ishikawa H, Goto Y, Hirooka C, Katayama E, Baba N, Kaneko M, et al. Role of inflammation and immune response in the pathogenesis of uterine fibroids: Including their negative impact on reproductive outcomes. *Journal of Reproductive Immunology*. 2024;165:104317. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104317>.
35. Ilina IYu, Dobrokhotova YuE, Burdin DV. Features of the course of pregnancy and childbirth in patients with uterine fibroids after treatment and without it. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(3):61–69. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20232903161>.
36. Arutyunyan NA, Zuev VM, Ischenko AI, Bryunin DV, Khokhlova ID, Dzhibladze TA. Evaluating the efficiency of immunohistochemical methods in diagnosis of endometrial status in women with uterine infertility. *Sovremennye tehnologii v medicine (Modern Technologies in Medicine)*. 2017;9(1):103–108. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.13>.
37. Sun P, Zhang C, Wang W, Ma H. Mechanism of endometrial receptivity affected by fibroids. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2024;92(6):e70022. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.70022>.
38. Wei W, Wang N, Zhu Y, Liao M, Wang B, Du T, et al. GM-CSF improves endometrial receptivity in a thin endometrium rat model by upregulating HOXA10. *Molecular Human Reproduction*. 2023;30(1):gaad042. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaad042>.
39. Zhang Y, Lu M, Han Y, Liu B, Zhao R, Liu P, et al. Deciphering endometrial dysfunction in patients with uterine myoma using endometrial organoids: A pilot study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2024;49(5):104355. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104355>.
40. Makker A, Goel MM, Nigam D, Bhatia V, Mahdi AA, Das V, et al. Endometrial expression of homeobox genes and cell adhesion molecules in infertile women with intramural fibroids during window of implantation. *Reproductive Sciences*. 2017;24(3):435–444. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719116657196>.
41. Voropaeva EE, Kazachkov EL, Miroshnichenko LE, Kazachkova EA. Endometrial dysfunction in women with uterine myoma, associated with chronic inflammatory diseases of uterus and appendages and infertility. *Ural Medical Journal*. 2016;(5):16–21. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/WELQMT>.
42. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-β3. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):412–421. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1450>.
43. Tinelli A, Kosmas I, Mynbaev OA, Favilli A, Gimbrizis G, Sparic R, et al. Submucous fibroids, fertility, and possible correlation to pseudocapsule thickness in reproductive surgery. *BioMed Research International*. 2018;2018:2804830. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2804830>.

44. Ishikawa H, Goto Y, Hirooka C, Katayama E, Baba N, Kaneko M, et al. Role of inflammation and immune response in the pathogenesis of uterine fibroids: Including their negative impact on reproductive outcomes. *Journal of Reproductive Immunology*. 2024;165:104317. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104317>.
45. Don EE, Mijatovic V, Huirne JAF. Infertility in patients with uterine fibroids: A debate about the hypothetical mechanisms. *Human Reproduction*. 2023;38(11):2045–2054. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead194>.
46. de Mezer M, Dolata N, Markowska J, Krzyżaniak M, Naskręt-Grochowalska A, Żurawski J, et al. Immunohistochemical expression of IL-1 β , IL-6, and NF- κ B in fibroids. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1571585. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1571585>.
47. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive review of uterine fibroids: Developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocrine Reviews*. 2022;43(4):678–719. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab039>.
48. Saad EE, Michel R, Borahay MA. Immunosuppressive tumor microenvironment and uterine fibroids: Role in collagen synthesis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2024;75:93–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.10.002>.
49. Cui A, Huang T, Li S, Ma A, Pérez JL, Sander C, et al. Dictionary of immune responses to cytokines at single-cell resolution. *Nature*. 2024;625(7994):377–384. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06816-9>.
50. Chuang TD, Ton N, Rysling S, Khorram O. In vivo effects of Bay 11–7082 on fibroid growth and gene expression: A preclinical study. *Cells*. 2024;13(13):1091. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13131091>.
51. Kali Z, Cagiran FT. Surgical removal of intramural fibroids improves the TNF- α -induced inflammatory events in endometrium. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26(24):9180–9186. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_202212_30669.
52. Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyńska M, Łukaszuk K, Męczekalski B, Kobierzycki C, et al. The role of tumor necrosis factor α in the biology of uterine fibroids and related symptoms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(12):3869. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19123869>.
53. Luddi A, Marrocco C, Governini L, Semplici B, Pavone V, Capaldo A, et al. Increased expression of neurogenic factors in uterine fibroids. *Human Reproduction*. 2019;34(11):2153–2162. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dez182>.
54. Zannotti A, Greco S, Pellegrino P, Giantomassi F, Delli Carpini G, Goteri G, et al. Macrophages and immune responses in uterine fibroids. *Cells*. 2021;10(5):982. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10050982>.
55. Wang F, Qualls AE, Marques-Fernandez L, Colucci F. Biology and pathology of the uterine microenvironment and its natural killer cells. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18(9):2101–2113. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00739-z>.
56. Don EE, Middelkoop MA, Hehenkamp WJK, Mijatovic V, Griffioen AW, Huirne JAF. Endometrial angiogenesis of abnormal uterine bleeding and infertility in patients with uterine fibroids: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8):7011. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24087011>.
57. Vitale SG, Valenti G, Cianci A. Crosstalk between transforming growth factor- β 3 and microRNA-29c in leiomyoma: Are we stepping forward? *Fertility and Sterility*. 2019;112(6):1055–1056. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.067>.
58. Chuang TD, Khorram O. Mechanisms underlying aberrant expression of miR-29c in uterine leiomyoma. *Fertility and Sterility*. 2016;105(1):236–245.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.020>.
59. Boos D, Chuang TD, Khorram O. The roles of non-coding RNAs in the pathogenesis of uterine fibroids. *Cells*. 2025;14(16):1290. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14161290>.
60. Kabodmehri R, Etezadi A, Sharami SH, Ghanaei MM, Hosseinzadeh F, Heirati SFD, et al. The association between chronic endometritis and uterine fibroids. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022;11(2):653–659. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1470_21.
61. Chodankar RR, Murray A, Nicol M, Whitaker LHR, Williams ARW, Critchley HOD. The endometrial response to modulation of ligand-progesterone receptor pathways is reversible. *Fertility and Sterility*. 2021;116(3):882–895. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.02.008>.
62. Błaszczak-Świątkiewicz K, Krupa A, Mnich E, Elger W, Oettel M, Nair H, et al. Next step in the development of mesoproggestins: The preclinical profile of EC313. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1201547. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1201547>.
63. Tolibova GK. Pathogenetic determinants of endometrial dysfunction in patients with myoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):65–72. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD67165-72>.
64. Roshchina NO, Bashmakova NV, Chistyakov MA. Evaluation of histological and immunohistochemical changes in the endometrium after uterine artery embolization for uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;(8/1):20–24. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/PIIEAT>.
65. Whitaker LH, Murray AA, Matthews R, Shaw G, Williams AR, Saunders PT, et al. Selective progesterone receptor modulator (SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium. *Human Reproduction*. 2017;32(3):531–543. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew359>.

66. Yarmolinskaya MI, Kusevitskaya MB, Tsypurdeeva AA, Tolibova KH, Tral TG. Hormonal and molecular mechanisms of selective progesterone receptor modulator effects on the endometrium in uterine leiomyoma therapy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(4):41–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-4-41-50>.

Информация об авторах

Виктория Валерьевна Цыпушкина [✉] — ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: Vika.Tsypushkina@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0418-3208>

Марина Владимировна Коваль — кандидат медицинский наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: marinakoval1203@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-6583>

Татьяна Анатольевна Обоскалова — доктор медицинских наук, профессор, кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>

Information about the authors

Victoria V. Tsypushkina [✉] — Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: Vika.Tsypushkina@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0418-3208>

Marina V. Koval — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: marinakoval1203@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-6583>

Tatiana A. Oboskalova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>

Рукопись получена: 17 июля 2025. Одобрена после рецензирования: 20 декабря 2025. Принята к публикации: 14 января 2026.

Received: 17 July 2025. Revised: 20 December 2025. Accepted: 14 January 2026.