

УДК 618.14-006.36-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD120126>

Анализ влияния миом матки с различной локализацией и размерами на перфузионно-метаболические характеристики эндометрия

Н.И. Поленов¹, М.И. Ярмолинская¹, К.А. Закураева¹, В.Ю. Крутикова², Е.В. Потапова²,
И.Ю. Коган¹, Н.Д. Шенгелия³

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

² Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Орел, Россия;

³ Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью женской репродуктивной системы. Существует ряд факторов, влияющих на рецептивность эндометрия при миоме матки, таких как факторы транскрипции, кодируемые генами *HOXA10*, *HOXA11*, цитокины (факторы роста и воспаления) и др. Негативное влияние миоматозных узлов, деформирующих полость матки, на рецептивность эндометрия достаточно хорошо изучено и не вызывает сомнений, в то время как воздействие на эндометрий миоматозных узлов с интрамуральной и интрамурально-субсерозной локализацией остается дискуссионным. Важно четко определять показания к миомэктомии у пациенток без клинических проявлений заболевания, планирующих беременность, в частности, в программах вспомогательных репродуктивных технологий. В настоящей статье представлены результаты исследований влияния миоматозных узлов с различной локализацией на состояние эндометрия (на основании зарубежных литературных источников электронных баз PubMed, CyberLeninka, Google Scholar в период с 2000 по 2022 г.), отражены основные аспекты федеральных клинических рекомендаций, а также продемонстрированы результаты собственных исследований.

Цель исследования — определить влияние интрамуральных и интрамурально-субмукозных миоматозных узлов на перфузионно-метаболические характеристики эндометрия.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 20 пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, проходивших хирургическое лечение в гинекологическом отделении I (с операционным блоком) НИИ АГиР им. Д.О. Отта и Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко. Сформированы две группы: I группу составили 10 пациенток с множественной миомой матки (типов 2 и 3 по FIGO), II группу — 10 пациенток с интрамурально-субсерозными и интрамуральными узлами (типов 4–6 по FIGO). Исследования перфузии и метаболизма в эндометрии проводили с помощью волоконно-оптической системы, реализующей методы флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии, включающей диагностический комплекс «ЛАКК-М» (ООО НПП «Лазма», Россия) и лапароскопический оптоволоконный зонд, с последующей регистрацией оптических сигналов.

Результаты. В группе пациенток с миоматозными узлами, деформирующими полость матки, выявлено статистически значимое снижение показателя микроциркуляции крови в тканях эндометрия, а также повышение уровня флуоресценции на длине волны 365 нм, что может свидетельствовать о гипоксических явлениях в тканях эндометрия у пациенток с миоматозными узлами типов 2 и 3 по FIGO и является одной из значимых патогенетических причин нарушений процессов имплантации и физиологического течения беременности в этой группе.

Заключение. Полученные результаты обосновывают необходимость продолжения исследований в данном направлении для разработки перфузионно-метаболических критериев, позволяющих оптимизировать показания для выбора тактики ведения пациенток с миомой матки.

Ключевые слова: эндометрий; миома матки; лазерная доплеровская флоуметрия; флуоресцентная спектроскопия.

Как цитировать:

Поленов Н.И., Ярмолинская М.И., Закураева К.А., Крутикова В.Ю., Потапова Е.В., Коган И.Ю., Шенгелия Н.Д. Анализ влияния миом матки с различной локализацией и размерами на перфузионно-метаболические характеристики эндометрия // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 2. С. 51–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD120126>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD120126>

Analysis of the impact of uterine fibroids of different locations and sizes on the perfusion and metabolic characteristics of the endometrium

Nikolay I. Polenov¹, Maria I. Yarmolinskaya¹, Karina A. Zakuraeva¹, Valentina Yu. Krutikova², Elena V. Potapova², Igor Yu. Kogan¹, Nodari D. Shengeliia³

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russia;

³ N.A. Semashko City Hospital No. 38, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Uterine fibroids are the most common benign tumor of the female reproductive system. A number of factors affect endometrial receptivity in patients with uterine fibroids such as transcription factors *HOXA10* and *HOXA11*, cytokines (growth factors and inflammatory markers), etc. The negative effect of myomatous nodes, which deform the uterine cavity, on endometrial receptivity has been well studied and is beyond doubt, while the influence of intramural and intramural-subserosal fibroids on the endometrium is debatable. An important point is to define clear criteria that justify myomectomy in patients without clinical symptoms of the disease who are planning pregnancy, in particular, with the help of assisted reproductive technology. This article presents the results of studies on the impact of uterine fibroids of different locations on the endometrium. The data were obtained from foreign literature sources and such electronic databases as PubMed, CyberLeninka, and Google Scholar in the period from 2000 to 2022. This survey also reflects the main aspects of federal clinical recommendations and demonstrates the results of our own research.

AIM: The aim of this study was to determine the effect of intramural and intramural-submucosal myomatous nodes on the perfusion and metabolic characteristics of the endometrium.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a comprehensive examination of 20 patients of reproductive age with uterine fibroids who underwent surgical treatment in Gynecological Department One with Operating Unit of the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott (Saint Petersburg, Russia) and the Gynecological Department of N.A. Semashko City Hospital No. 38 (Saint Petersburg, Russia). Two groups were formed: group I consisted of 10 patients with multiple uterine fibroids (FIGO types 2 and 3); group II included 10 patients with intramural and intramural-subserosal myomatous nodes (FIGO types 4 to 6). Studies of endometrial perfusion and metabolism were carried out using a fiber optic system that implements fluorescence spectroscopy and laser Doppler flowmetry, including the LAKK-M diagnostic complex (Lazma Ltd., Russia) and a laparoscopic fiber optic probe, followed by registration of optical signals.

RESULTS: In the group of patients with uterine fibroids that deform the uterine cavity, we revealed a statistically significant decrease in the microcirculation index in endometrial tissues and an increase in fluorescence signals at a wavelength of 365 nm. This may indicate hypoxic phenomena in endometrial tissues of patients with FIGO types 2 and 3 fibroids. These findings are some of the significant pathogenetic causes of implantation disorders and abnormalities in the physiological course of pregnancy in patients of this study group.

CONCLUSIONS: The data obtained substantiate the need to continue research in this direction in order to develop perfusion-metabolic criteria that allow for optimizing the choice of treatment strategies in patients with uterine fibroids.

Keywords: endometrium; uterine fibroids; laser Doppler flowmetry; fluorescence spectroscopy.

To cite this article:

Polenov NI, Yarmolinskaya MI, Zakuraeva KA, Krutikova VYu, Potapova EV, Kogan IYu, Shengeliia ND. Analysis of the impact of uterine fibroids of different locations and sizes on the perfusion and metabolic characteristics of the endometrium. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(2):51–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD120126>

Received: 05.01.2023

Accepted: 19.01.2023

Published: 28.04.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Миома матки (ММ) — доброкачественная монокулярная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки [1].

Частота встречаемости этой наиболее распространенной опухоли женской репродуктивной системы колеблется в зависимости от различных популяций: согласно анализу, опубликованному в 2020 г., при ультразвуковом исследовании ММ обнаруживают более чем у 80 % женщин африканского происхождения и почти у 70 % белых женщин к возрасту 50,6 года [2]. Средний возраст выявления ММ составляет 32–34 года, при этом симптомное течение заболевания отмечают у 20–30 % женщин [3].

Высокая распространенность ММ является серьезной экономической проблемой, приводящей к увеличению расходов на здравоохранение во всем мире [4]. В то же время молекулярные механизмы, регулирующие развитие, рост и регресс ММ, изучены недостаточно [5].

На сегодняшний день нет однозначного мнения о причинах возникновения и рецидивирования ММ, но благодаря достижениям в молекулярной медицине наблюдается значительный прогресс в понимании гормональных и молекулярно-генетических механизмов инициации, формирования и роста миоматозных узлов [6].

Хирургический метод является единственным эффективным способом лечения ММ. В основном показания к операции связаны с клиническими проявлениями заболевания, такими как аномальные маточные кровотечения, болевой синдром, нарушение функции смежных органов, бесплодие [7]. Количество оперативных вмешательств по поводу ММ не демонстрирует тенденции к снижению. Возникает целый ряд научно-практических проблем, связанных с вопросами реабилитации, планирования и ведения беременности и родов у пациенток с рубцом на матке.

Кроме того, важно акцентировать внимание на том, что после миомэктомии может возрасти частота рецидивирования заболевания. Риск повторного обнаружения ММ после лапароскопической миомэктомии варьирует от 4,9 до 62,0 % [8]. Не стоит забывать о многочисленных осложнениях, связанных с наличием рубца на матке после выполнения миомэктомии. Необходимо помнить о периоде послеоперационной реабилитации, в течение которого пациентка не может планировать беременность, составляющем от 6 мес. до 1 года. Это обстоятельство неблагоприятно для пациенток старшего репродуктивного возраста, планирующих экстракорпоральное оплодотворение.

В связи с вышесказанным актуальным является определение четких критериев, обосновывающих показания к миомэктомии у пациенток, планирующих беременность.

По мнению авторов настоящей работы, дискуссионен вопрос о необходимости миомэктомии у пациенток, планирующих экстракорпоральное оплодотворение при размерах узла более 4 см [7]. Для принятия решения о миомэктомии необходимо четкое понимание влияния ММ

на состояние эндометрия, его морфофункциональные свойства, в том числе рецептивность [9–16].

Считается, что рецептивность эндометрия — это комплекс его структурно-функциональных характеристик, определяющих его способность к имплантации. Известно, что для имплантации плодного яйца необходим сложный ряд взаимодействий между различными процессами, и любые отклонения могут привести к серьезным нарушениям, в том числе потере беременности на ранних сроках или бесплодию. Восприимчивость эндометрия недостаточно определить как «достигнутую» или «недостигнутую». Скорее, степени и типы аномальной восприимчивости приводят к целому ряду репродуктивных проблем от бесплодия до невынашивания беременности.

Существует ряд факторов, влияющих на рецептивность эндометрия при ММ. Систематический обзор, проведенный в 2009 г., показал, что наличие субмукозных миоматозных узлов у пациенток с бесплодием ассоциировано с более низкой частотой имплантации (3,0–11,5 против 14–30 %) и повышенным риском потери беременности на ранних сроках (47 против 22 %) по сравнению с инфертильными пациентками без миомы. Данные результаты были подтверждены метаанализом, проведенным Е.А. Pritts [17]. Существует ряд потенциальных механизмов, таких как нарушения экспрессии факторов транскрипции и факторов роста, посредством которых миоматозные узлы могут оказывать негативное влияние на рецептивность эндометрия и, следовательно, на имплантацию.

Факторы транскрипции, кодируемые генами *HOXA10*, *HOXA11*. Факторы транскрипции, в частности гомеобокс A10 (*HOXA10*) и гомеобокс A11 (*HOXA11*), экспрессируются в матке и яичниках и крайне важны для имплантации [18]. *HOXA10* — ген гомеобокса, отвечающий за клеточную дифференцировку в матке [19]. *HOXA10* регулирует молекулы проэмбриональной адгезии, такие как пиноподы, интегрин бета-3 и белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1) [20, 21].

На сегодняшний день проведено множество исследований на мышах по изучению *HOXA10* и *HOXA11*. Существует мнение, что у самок мышей с дефицитом *HOXA10* пролиферация стромальных клеток в ответ на действие прогестерона значительно снижена, что приводит к дефектам децидуализации [22]. Авторы отмечали, что у мышей с дефицитом *HOXA11* матки были гипопластичными. Нарушение пролиферации стромальных клеток у мышей-самок с дефектом *HOXA11* свидетельствует о том, что этот ген участвует в локальных процессах клеточной пролиферации путем регулирования молекул клеточного цикла [23].

По данным исследования H.S. Taylor, экспрессия *HOXA10* меняется в течение менструального цикла и заметно возрастает в середине секреторной фазы, соответствующей времени имплантации. Однако уровень экспрессии *HOXA10* в эндометрии оценивали у небольшой группы условно здоровых женщин (30 пациенток) [20].

Экспрессия матричных РНК *HOXA10* и *HOXA11* была значительно снижена в эндометрии у пациенток с субмукозой формой миоматозных узлов по сравнению со значениями в контрольной группе и у женщин с интрамуральной формой миоматозных узлов [24].

Недостаток данного маркера заключается в том, что практически все масштабные исследования проводили на лабораторных животных. На сегодняшний день нет исследований с достаточно большой выборкой пациенток с условно нормальным эндометрием. Исследователи также не указывали критерии исключения и результаты гистологического анализа эндометрия исследуемых пациенток.

Факторы роста. Костный морфогенетический белок 2 (Bone Morphogenetic Protein 2, BMP-2) относится к семейству белков трансформирующих факторов роста бета и опосредует экспрессию *HOXA10*. Таким образом, повышенная резистентность эндометрия к BMP-2 может способствовать низкой экспрессии *HOXA10* в эндометрии [25]. Прогестерон индуцирует секрецию BMP-2 в эндометриальных стромальных клетках [26]. Морфологический переход стромальных клеток сопровождается заметной перестройкой внутриклеточной архитектуры, накоплением гликогена и секрецией различных белков, таких как пролактин и инсулиноподобный фактор роста-1 гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста [27]. Эндометрий у мышей с дефицитом BMP-2 не способен к полноценной децидуальной дифференцировке [28]. У людей резистентность к BMP-2 является одним из главных механизмов, рассматриваемых как причина эндометриальной дисфункции у пациенток с субмукозной ММ. Субмукозные миомы секретируют высокий уровень трансформирующего фактора роста бета-3, подавляющего экспрессию рецептора BMP-2 в эндометриальных стромальных клетках, что впоследствии приводит к резистентности стромального компонента эндометрия к BMP-2 [25]. Клинически это может проявляться в более высокой частоте самопроизвольных абортов и более низкой частоте имплантации.

Повышение уровня прогестерона после овуляции отвечает за децидуализацию эндометрия, характеризующуюся увеличением содержания простагландинов и фактора роста эндотелия сосудов [29]. Это вызывает повышение проницаемости кровеносных сосудов эндометрия, способствуя экстравазации полиморфноядерных клеток, продуцирующих цитокины, необходимые для имплантации, в том числе, лейкоцитарного ингибирующего фактора (LIF). У мышей с дефицитом LIF отмечали отсутствие имплантации из-за дефекта децидуализации. При этом интересно, что эмбрионы от мышей с дефицитом LIF имплантируются в эндометрий мышей дикого типа [30]. У женщин экспрессия LIF увеличивается в лютеиновой фазе и достигает максимума во время окна имплантации, однако при наличии подслизистой миомы экспрессия белка LIF в лютеиновой фазе значительно снижается [31]. Исследования не показали снижения экспрессии

LIF при интрамуральных миомах, не деформирующих полость [33].

Одним из маркеров успешной имплантации эмбриона является секреция децидуального маркера IGFBP-1, связанная с интерлейкином-11 [33, 34].

Экспрессия интерлейкина-11 способствует имплантации и устойчивой децидуализации [35], играет важную роль в регуляции инвазии трофобласта в секреторном эндометрии [36, 37]. Следует отметить, что она снижается во время окна имплантации у пациенток с субмукозными миоматозными узлами матки [31].

LIF и интерлейкин-11 связываются с лиганд-специфическими рецепторами и имеют одну и ту же мишень для передачи сигнала — gp130. Этот сигнальный путь важен для имплантации эмбриона, инактивация gp130 у мышей, приводит к неудаче имплантации [38].

Трансформирующий фактор роста бета. Существует связь между трансформирующим фактором роста бета и путем фосфатидилинозитол-3-киназы / протеинкиназы B, причем этот фактор роста влияет на рецептивность эндометрия [39]. Фосфатидилинозитол-3-киназа представляет собой гетеродимер, состоящий из регуляторной субъединицы p85 и каталитической субъединицы p110 (кодируется *PIK3CA*). Этот фермент активирует Akt (alpha serine/threonine-protein kinase), который впоследствии фосфорилирует и активирует различные нижестоящие белки и участвует в различных клеточных функциях, включая рост, пролиферацию, дифференцировку, выживание, апоптоз и миграцию, то есть отвечает за критические реакции, происходящие в эндометрии во время имплантации [40]. Таким образом, высокая экспрессия Akt1 и Akt2 приводит к неудачам имплантации [41, 42].

Маркеры воспаления. В ходе исследования S. Miura и др. выявлено повышение уровня маркеров воспаления, таких как макрофаги, моноцитарный хемотаксический белок-1 и простагландин-F2a, у женщин с субмукозными ММ, хотя эти маркеры не коррелировали с имплантацией или исходами беременности [43].

На сегодняшний день ведется поиск генов, участвующих в патогенезе ММ, с использованием биоинформатических методов. Растет количество исследований, посвященных полногеномному поиску ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) между развитием ММ и геномными вариантами [46].

Таким образом, на основе анализа литературных источников можно утверждать, что отрицательное влияние миоматозных узлов, деформирующих полость матки, на рецептивность эндометрия изучена, но в тоже время связь между интрамуральной ММ и бесплодием остается дискуссионной [45–47]. При анализе данных литературы, посвященной оценке негативного влияния интрамуральных узлов на рецептивность эндометрия, обнаружено, что в них использованы разные определения интрамуральных миоматозных узлов. Несмотря на существующую на сегодняшний классификацию миоматозных узлов

по FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) в одних источниках интрамуральные ММ характеризуются наличием интактного миометрия между медиальной границей миоматозных узлов и эндометрием (типа 4 по FIGO), в то время как в других нет этого различия и описаны миоматозные узлы, способные соприкасаться с эндометрием, не деформируя полость матки (типа 3 по FIGO). Таким образом, вопрос определения интрамуральной ММ в рамках каждого исследования следует учитывать при интерпретации данных.

В существующих исследованиях, в том числе метаанализах, не учтены такие характеристики узлов, как размеры, точная локализация и контактирование с эндометрием [47–53].

М.А. Seoud и соавт. в исследовании влияния ММ на исход циклов экстракорпорального оплодотворения сообщили о благополучных исходах беременности у пациенток с интрамуральной формой ММ и пациенток после миомэктомии [54]. Однако в данной работе не уточнены размеры, локализации и количество миоматозных узлов, а также не указано, деформировали ли эти узлы эндометрий или контактировали с ним. При этом отмечено, что показатели частоты наступления беременности у пациенток с субсерозными миоматозными узлами или интрамуральными ММ размером 4 см и более и женщин без ММ были сопоставимы. Значения частоты имплантации также были одинаковыми в этих группах.

L. Sagi-Dain и соавт. в 2017 г. провели ретроспективный анализ и установили, что у пациенток с ММ, не деформирующей полость матки, более неблагоприятные характеристики эндометрия (уменьшение толщины и отсутствие трехслойной структуры эндометрия), чем у пациенток без ММ [55]. Авторы сделали вывод, что увеличение частоты самопроизвольных аборт в группе с ММ связано с нарушением рецептивности эндометрия, даже если узел не контактирует с эндометрием или не деформирует полость матки. Нужно отметить, что в исследовании не учтены размер, локализация и количество миоматозных узлов [55].

На основании инструментальных методов диагностики изучения кровотока получены результаты доплерометрии эндометриального и субэндометриального кровотоков у пациенток с интрамуральной формой ММ. Установлено, что показатели 3D энергетического доплера эндометрия были одинаковыми у пациенток как с небольшими интрамуральными миомами, так и без миом [56].

Несмотря на изучение различных маркеров влияния миоматозных узлов на состояние эндометрия на сегодняшний день не существует метода с достаточной специфичностью и чувствительностью для определения рецептивности эндометрия, а, следовательно, расчета репродуктивных шансов у пациенток с бесплодием и ММ. Вышеперечисленные методы оценки рецептивности эндометрия являются инвазивными, а при заборе эндометрия происходит его травматизация. По этой причине актуальна

разработка малоинвазивных методов диагностики, позволяющих оценить состояние эндометрия при его минимальной травматизации у пациенток с различными формами ММ.

В настоящее время в малоинвазивную хирургию с целью оценки функционального состояния биологических тканей успешно внедряют оптические технологии [57, 58].

Для диагностики метаболических процессов и оценки микроциркуляции крови в биологических тканях широко применяют методы флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии [59].

Метаболическая активность является важным параметром жизнеспособности ткани. Анализ спектрального состава сигналов, полученных методом флуоресцентной спектроскопии, позволяет не только качественно оценить вклад эндогенных биомаркеров, но и рассчитать ряд количественных диагностических параметров метаболического состояния биологических тканей [60]. Известно, что одним из последствий нарушений функционирования клеток при различных патологиях являются изменения в дыхательной цепи митохондрий. При этом наиболее вероятны изменения в накоплении таких коферментов как NADH (никотинамид-аденин-динуклеотид + водород, восстановленная форма) и FAD (флавинадениндинуклеотид, окисленная форма).

С помощью измерений методом лазерной доплеровской флоуметрии можно получить важную диагностическую информацию о перфузии в микрососудистом русле, а также регуляции микрососудистого русла различными физиологическими системами организма, в том числе, в тканях эндометрия [61–63].

Цель исследования — определить влияние интрамуральных и интрамурально-субмукозных миоматозных узлов на перфузионно-метаболические характеристики эндометрия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 20 пациенток с ММ, проходившие хирургическое лечение в гинекологическом отделении I (с операционным блоком) НИИ АГиР им. Д.О. Отта и Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко.

В зависимости от локализации миоматозных узлов согласно классификации FIGO сформированы две группы. В I группу вошли 10 пациенток с множественной ММ (количеством узлов от 2 до 4) и интрамурально-субмукозной локализацией одного миоматозного узла (2-го или 3-го типа по FIGO) с наибольшим диаметром самого крупного узла в пределах от 4 до 6 см. Средний возраст пациенток составил $39,60 \pm 3,69$ лет. Во II группу вошли 10 пациенток с интрамурально-субсерозными и интрамуральными узлами (типов 4–6 по FIGO) с наибольшим диаметром самого крупного узла от 4 до 6 см. Средний возраст больных составил $36 \pm 5,69$ лет, количество миоматозных узлов варьировало от 2 до 4.

Критериями исключения были гипергонадотропная недостаточность яичников, хронический эндометрит, операции на матке и гиперпролиферативные заболевания эндометрия в анамнезе. Всем пациенткам выполняли стандартное клинико-лабораторное исследование, гистероскопию и лапароскопию. Оперативное вмешательство проводили в первую фазу менструального цикла (в 8–11-й день).

Исследования перфузии и метаболизма в эндометрии выполнены как дополнительная диагностическая процедура в рамках планового оперативного вмешательства и одобрены этическим комитетом НИИ АГР им. Д.О. Отта (протокол заседания № 110 от 10 июня 2021 г.). Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Измерения проводили с помощью специально адаптированной под данную задачу волоконно-оптической системы (основные блоки установки спроектированы совместно с ООО НПП «ЛАЗМА»), реализующей методы флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии, включающей в себя диагностический комплекс «ЛАКК-М» и лапароскопический оптоволоконный зонд. Для регистрации оптических сигналов зонд вводили в полость малого таза через инструментальный канал. Разработанный зонд имеет жесткую часть диаметром 3 мм, что обеспечивает удобный контроль и хорошую фиксацию в исследуемой точке. Для частотного анализа зарегистрированных сигналов лазерной доплеровской флоуметрии применяли программу LDF 3.2.0.441 (ООО НПП «ЛАЗМА»).

Время записи сигналов лазерной доплеровской флоуметрии составляло не менее 1 мин для возможности дальнейшего выбора записей длительностью 60 с без артефактов движения. В ходе экспериментальных исследований производили анализ показателя микроциркуляции крови и амплитуды осцилляций кровотока в 3 частотных диапазонах — миогенном, дыхательном и сердечном. Для возбуждения автофлуоресценции NADH в канале флуоресцентной спектроскопии использовали источник излучения с длиной волны 365 нм. Анализируемыми

параметрами были максимальные амплитуды автофлуоресценции на длине волны 460 ± 10 нм (I_{460}) при возбуждении 365 нм, нормированные на интенсивность обратно отраженного излучения возбуждения.

Статистическую обработку выполняли в программной среде OriginPro. Полученные данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов [Me (Q_{25} ; Q_{75})]. Для определения различий показателей между группами использовали критерий Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, зарегистрированные методами оптической диагностики, приведены в таблице.

Обработка данных показала в группе пациенток с миоматозными узлами, деформирующими полость матки, статистически значимое снижение показателя микроциркуляции в тканях эндометрия. Отмечена тенденция к уменьшению показателей амплитуд колебаний во всех изучаемых диапазонах регуляции микрокровотока эндометрия, но она не достигла статистической значимости. Хотя метод лазерной доплеровской флоуметрии не дает абсолютных значений кровотока и является полуколичественным, с его помощью можно провести качественную оценку микроциркуляции эндометрия. Результаты свидетельствуют о том, что перфузия кровью эндометрия у пациенток с миоматозными узлами, деформирующими полость матки, значительно ниже, чем у пациенток с интрамуральными и интрамурально-субсерозными узлами.

При анализе данных у пациенток с ММ, деформирующей полость матки, отмечено повышение сигналов флуоресценции I_{460} в эндометрии. Все женщины были исследованы в пролиферативной фазе цикла. Известно, что в этой фазе в эндометрии присутствует в избытке коллаген VI типа [64]. Можно связать увеличение сигнала I_{460} в канале флуоресцентной спектроскопии с аномальными накоплениями коллагена во внеклеточном матриксе эндометрия или накоплением кофактора

Таблица. Результаты расчета показателей гемодинамики и интенсивностей флуоресценции эндометрия в зависимости от типа миомы матки

Table. Hemodynamic parameters and endometrial fluorescence intensities depending on the type of uterine fibroids

Параметр	Микроциркуляция крови, пф. ед.	Амплитуда осцилляций кровотока в диапазоне			Максимальная амплитуда автофлуоресценции на длине волны 460 ± 10 нм, отн. ед.
		миогенном, пф. ед.	дыхательном, пф. ед.	сердечном, пф. ед.	
I группа (миома матки типов 2 и 3 по FIGO)	3,6* (2,0–5,3)	0,3 (0,3–0,4)	0,2 (0,2–0,4)	0,4 (0,2–0,6)	0,45 (0,29–0,47)
II группа (миома матки типов 4–6 по FIGO)	7,6 (6,0–8,6)	0,4 (0,3–0,7)	0,3 (0,2–0,5)	0,5 (0,3–0,9)	0,25 (0,23–0,35)

Примечание. пф. ед. — перфузионных единиц; отн. ед. — относительных единиц. Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов. *Различия в группах значимы при уровне $p < 0,05$.

энергетического обмена NADH, ассоциированного с недостаточностью кровообращения и начальными стадиями гипоксических явлений [65].

Таким образом, оптические технологии являются перспективными методами диагностики состояния эндометрия наряду с доплерометрией. Эти методы недорогие и достаточно просты в реализации. Немаловажно, что все оборудование, используемое для данной методики исследования, производится в России.

ВЫВОДЫ

- В эндометрии пациенток с миоматозными узлами, деформирующими полость матки, отмечены снижение перфузии кровью, а также повышение сигналов флуоресценции на длине волны 365 нм, что может быть обусловлено гипоксическими явлениями в тканях эндометрия у больных с ММ типов 2 и 3 по FIGO.
- У пациенток с интрамуральной и интрамурально-субсерозной локализациями миоматозных узлов в эндометрии не обнаружено снижение перфузии кровью, что определяет необходимость продолжения исследований и разработки более обоснованных показаний для миомэктомии при данной локализации узлов.
- Параметры перфузионно-метаболического состояния эндометрия, полученные при исследовании методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии, могут стать дополнительным источником диагностической информации и в будущем лечь в основу разработки показаний к хирургическому лечению ММ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. El-Balat A., DeWilde R.L., Schmeil I., et al. Modern myoma treatment in the last 20 years: a review of the literature // *Biomed. Res. Int.* 2018. Vol. 2018. DOI: 10.1155/2018/4593875
2. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020. Vol. 149. No. 1. P. 3–9. DOI: 10.1002/ijgo.13102
3. Lewis T.D., Malik M., Britten J., et al. A comprehensive review of the pharmacologic management of uterine leiomyoma // *Biomed. Res. Int.* 2018. Vol. 2018. DOI: 10.1155/2018/2414609
4. Cardozo E.R., Clark A.D., Banks N.K. et al. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 206. No. 3. P. 211.e1–211.e2119. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.002
5. Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D. et al. Proceedings from the third national institutes of health international congress on advances in uterine leiomyoma research: comprehensive review, conference summary and future recommendations // *Hum. Reprod. Update.* 2014. Vol. 20. No. 3. P.309–333. DOI: 10.1093/humupd/dmt058
6. Ярмолинская М.И., Поленов Н.И., Куница В.В. Миома матки — роль сигнальных путей в патогенезе заболевания // *Жур-*

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках выполнения фундаментального научного исследования № 1021062812154–3–3.2.2.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н.И. Поленов, М.И. Ярмолинская, И.Ю. Коган — концепция и дизайн исследования; Н.И. Поленов, К.А. Закураева, Н.Д. Шенгелия, В.Ю. Крутикова — сбор и обработка материала; Е.В. Потапова — статистическая обработка данных; Н.И. Поленов, К.А. Закураева, Е.В. Потапова — написание текста; М.И. Ярмолинская — редактирование.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study was carried out as part of the implementation of fundamental scientific research No. 1021062812154–3–3.2.2.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

Author contributions. N.I. Polenov, M.I. Yarmolinskaya, I.Yu. Kogan — study concept and design; N.I. Polenov, K.A. Zakuraeva, N.D. Shengeliia, V.Yu. Krutikova — collection and processing of material; E.V. Potapova — statistical data processing; N.I. Polenov, K.A. Zakuraeva, E.V. Potapova — writing the text; M.I. Yarmolinskaya — editing.

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before its publication.

нал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69. № 5. С. 113–124. DOI: 10.17816/JOWD695113-124

7. Российское общество акушеров-гинекологов. Миома матки. Клинические рекомендации. 2020 [дата обращения: 12.02.2023]. Доступ по ссылке: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology/pdfcontent_gin_2

8. Цхай В.Б., Бадмаева С.Ж., Наркевич А.Н., и др. Прогностическая модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после оперативного вмешательства // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2021. Т. 6. № 3. С. 64–70. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-64-70

9. Paulson R.J. Introduction: endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition // *Fertil. Steril.* 2019. Vol. 111. No. 4. P. 609–610. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.029

10. Dvořan M., Vodička J., Dostál J., et al. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. Implantace a diagnostika receptivity endometrial // *Ceska Gynekol.* 2018. Vol. 83. No. 4. P. 291–298.

11. Fox C., Morin S., Jeong J.W., et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 105. No. 4. P. 873–884. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.018

12. Морозкая А.В. Молекулярные факторы рецептивности эндометрия // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. С. 128–129.
13. Onogi S., Ezoe K., Nishihara S., et al. Endometrial thickness on the day of the LH surge: an effective predictor of pregnancy outcomes after modified natural cycle-frozen blastocyst transfer // Hum. Reprod. Open. 2020. Vol. 2020. No. 4. DOI: 10.1093/hropen/hoaa060
14. Bu Z., Hu L., Yang X., et al. Cumulative live birth rate in patients with thin endometrium: a real-world single-center experience // Front. Endocrinol. 2020. Vol. 11. P. 469. DOI: 10.3389/fendo.2020.00469
15. Gautray J.P. Métroses de réceptivité d'origine centrale [Uterine diseases of receptivity of central origin] // C. R. Soc. Fr. Gynecol. 1959. Vol. 29. No. 1. P. 46–53.
16. Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation // Hum. Reprod. Update. 2006;12(6):731–746. DOI: 10.1093/humupd/dml004
17. Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence // Fertil. Steril. 2009;91(4):1215–1223. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051
18. Dey S.K., Lim H., Das S.K., et al. Molecular cues to implantation // Endocr. Rev. 2004. Vol. 25. No. 3. P. 341–373. DOI: 10.1210/er.2003-0020
19. Taylor H.S. The role of HOX genes in human implantation // Hum. Reprod. Update. 2000. Vol. 6. No. 1. P. 75–79. DOI: 10.1093/humupd/6.1.75
20. Taylor H.S., Arici A., Olive D., et al. HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 101. No. 7. P. 1379–1384. DOI: 10.1172/JCI1057
21. Cakmak H., Taylor H.S. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: the role of progesterone-hox gene interactions // Semin. Reprod. Med. 2010. Vol. 28. No. 1. P. 69–74. DOI: 10.1055/s-0029-1242996
22. Benson G.V., Lim H., Paria B.C., et al. Mechanisms of reduced fertility in Hoxa-10 mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal Hoxa-10 expression // Development. 1996. Vol. 122. No. 9. P. 2687–2696. DOI: 10.1242/dev.122.9.2687
23. Das S.K., Lim H., Paria B.C., et al. Cyclin D3 in the mouse uterus is associated with the decidualization process during early pregnancy // J. Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 22. No. 1. P. 91–101. DOI: 10.1677/jme.0.0220091
24. Rackow B.W., Taylor H.S. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity // Fertil. Steril. 2010. Vol. 93. No. 6. P. 2027–2034. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.029
25. Doherty L.F., Taylor H.S. Leiomyoma-derived transforming growth factor- β impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity // Fertil. Steril. 2015. Vol. 103, No. 3. P. 845–852. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.099
26. Li Q., Kannan A., Das A., et al. WNT4 acts downstream of BMP2 and functions via β -catenin signaling pathway to regulate human endometrial stromal cell differentiation // Endocrinology. 2013. Vol. 154. No. 1. P. 446–457. DOI: 10.1210/en.2012-1585
27. Paria B.C., Ma W., Tan J., et al. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. No. 3. P. 1047–1052. DOI: 10.1073/pnas.98.3.1047
28. Li Q., Kannan A., Wang W., et al. Bone morphogenetic protein 2 functions via a conserved signaling pathway involving Wnt4 to regulate uterine decidualization in the mouse and the human // J. Biol. Chem. 2007. Vol. 282. No. 43. P. 31725–31732. DOI: 10.1074/jbc.M704723200
29. Speroff L., Fritz M.A. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Lippincott: Williams Wilkins, 2005.
30. Stewart C.L., Kaspar P., Brunet L.J., et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor // Nature. 1992. Vol. 359. No. 6390. P. 76–79. DOI: 10.1038/359076a0
31. Hasegawa E., Ito H., Hasegawa F., et al. Expression of leukemia inhibitory factor in the endometrium in abnormal uterine cavities during the implantation window // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. No. 4. P. 953–958. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.113
32. Unlu C., Celik O., Celik N., et al. Expression of endometrial receptivity genes increase after myomectomy of intramural leiomyomas not distorting the endometrial cavity // Reprod. Sci. 2016. Vol. 23. No. 1. P. 31–41. DOI: 10.1177/1933719115612929
33. Dimitriadis E., Stoikos C., Baca M., et al. Relaxin and prostaglandin E(2) regulate interleukin 11 during human endometrial stromal cell decidualization // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. No. 6. P. 3458–3465. DOI: 10.1210/jc.2004-1014
34. Karpovich N., Klemmt P., Hwang J.H., et al. The production of interleukin-11 and decidualization are compromised in endometrial stromal cells derived from patients with infertility // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. No. 3. P. 1607–1612. DOI: 10.1210/jc.2004-0868
35. Gellersen B., Brosens J.J. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure // Endocr. Rev. 2014. Vol. 35. No. 6. P. 851–905. DOI: 10.1210/er.2014-1045
36. Zenclussen A.C., Hämmerling G.J. Cellular regulation of the uterine microenvironment that enables embryo implantation // Front. Immunol. 2015. Vol. 6. P. 321. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00321
37. Paiva P., Salamonsen L.A., Manuelpillai U., et al. Interleukin 11 inhibits human trophoblast invasion indicating a likely role in the decidual restraint of trophoblast invasion during placentation // Biol. Reprod. 2009. Vol. 80. No. 2. P. 302–310. DOI: 10.1095/biolreprod.108.071415
38. Ernst M., Inglese M., Waring P., et al. Defective gp130-mediated signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling results in degenerative joint disease, gastrointestinal ulceration, and failure of uterine implantation // J. Exp. Med. 2001. Vol. 194. No. 2. P. 189–203. DOI: 10.1084/jem.194.2.189
39. Fabi F., Grenier K., Parent S., et al. Regulation of the PI3K/Akt pathway during decidualization of endometrial stromal cells // PLoS One. 2017. Vol. 12. No. 5. DOI: 10.1371/journal.pone.0177387
40. Avellaira C., Villavicencio A., Bacallao K., et al. Expression of molecules associated with tissue homeostasis in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21. No. 12. P. 3116–3121. DOI: 10.1093/humrep/del183
41. Ujvari D., Hulchiy M., Calaby A., et al. Lifestyle intervention up-regulates gene and protein levels of molecules involved in insulin signaling in the endometrium of overweight/obese women with polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. No. 7. P. 1526–1535. DOI: 10.1093/humrep/deu114

42. Zhang Y., Sun X., Sun X., et al. Molecular characterization of insulin resistance and glycolytic metabolism in the rat uterus // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. DOI: 10.1038/srep30679
43. Miura S., Khan K.N., Kitajima M., et al. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin production by different uterine leiomyomas // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. No. 10. P. 2545–2554. DOI: 10.1093/humrep/del205
44. Klatsky P.C., Lane D.E., Ryan I.P., et al. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. No. 2. P. 521–526. DOI: 10.1093/humrep/del370
45. Somigliana E., Vercellini P., Daguati R., et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence // *Hum. Reprod. Update.* 2007. Vol. 13. No. 5. P. 465–476. DOI: 10.1093/humupd/dmm013
46. Baranov V.S., Osinovskaya N.S., Yarmolinskaya M.I. Pathogenomics of uterine fibroids development // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. No. 24. DOI: 10.3390/ijms20246151
47. Sunkara S.K., Khairy M., El-Toukhy T., et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. No. 2. P. 418–429. DOI: 10.1093/humrep/dep396
48. Eldar-Geva T., Meagher S., Healy D.L., et al. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment // *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 70. No. 4. P. 687–691. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00265-9
49. Christopoulos G., Vlismas A., Salim R., et al. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria // *BJOG.* 2017. Vol. 124. No. 4. P. 615–621. DOI: 10.1111/1471-0528.14362
50. Healy D.L. Impact of uterine fibroids on ART outcome // *Environ. Health Perspect.* 2000. Vol. 108. P. 845–847. DOI: 10.1289/ehp.00108s5845
51. Hart R., Khalaf Y., Yeong C.T., et al. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. No. 11. P. 2411–2417. DOI: 10.1093/humrep/16.11.2411
52. Khalaf Y., Ross C., El-Toukhy T., et al. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. No. 10. P. 2640–2644. DOI: 10.1093/humrep/del218
53. Guven S., Kart C., Unsal M.A., et al. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI - ET outcome // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013. Vol. 11. P. 102. DOI: 10.1186/1477-7827-11-102
54. Seoud M.A., Patterson R., Muasher S.J., et al. Effects of myomas or prior myomectomy on *in vitro* fertilization (IVF) performance // *J. Assist. Reprod. Genet.* 1992. Vol. 9. No. 3. P. 217–221. DOI: 10.1007/BF01203816
55. Sagi-Dain L., Ojha K., Bider D., et al. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017. Vol. 295. No. 2. P. 497–502. DOI: 10.1007/s00404-016-4273-9
56. Ng E.H., Chan C.C., Tang O.S., et al. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. No. 2. P. 501–506. DOI: 10.1093/humrep/deh594
57. Kandurova K., Dremine V., Zhrebtsov E., et al. Fiber-optic system for intraoperative study of abdominal organs during minimally invasive surgical interventions // *Applied Sciences.* 2019. Vol. 9. No. 2. P. 217. DOI: 10.3390/app9020217
58. Кандурова К.Ю., Дрёмин В.В., Жеребцов Е.А., и др. Методы оптической биопсии и их перспективы применения для интраоперационного анализа тканевого метаболизма и микроциркуляции крови в миниинвазивной хирургии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018. Т. 17. № 3. С. 71–79. DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-71-79
59. Дунаев А.В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека. Старый Оскол: ТНТ, 2023 [дата обращения 12.02.2023]. Доступно по ссылке: <https://www.tnt-ebook.ru/library/book/746>
60. Жеребцов Е.А., Дрёмин В.В., Жеребцова А.И., и др. Флуоресцентная диагностика митохондриальной. Орел: ОГУ им. И.С. Тургенева, 2018 [дата обращения 12.02.2023]. Доступно по ссылке: https://bmccenter.ru/sites/default/files/publications/Monografia_Zhrebtsov_2018.pdf
61. Hickey M., Krikun G., Kodaman P., et al. Long-term progestin-only contraceptives result in reduced endometrial blood flow and oxidative stress // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. No. 9. P. 3633–3638. DOI: 10.1210/jc.2006-0724
62. Bungum L., Kullander S., Maltau J.M. Laser doppler flowmetry of human endometrial microvasculature. a preliminary communication // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1996. Vol. 75. No. 2. P. 178–181. DOI: 10.3109/00016349609033314
63. Дамиров М.М., Муртузалиева З.З., Полетова Т.Н., и др. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции у больных с гиперпластическими процессами эндометрия // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006. Т. 5. № 5. С. 40–44.
64. Aplin J.D., Charlton A.K., Ayad S. An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and first trimester of pregnancy // *Cell Tissue Res.* 1988. Vol. 253. No. 1. P. 231–240. DOI: 10.1007/BF00221758
65. Mayevsky A., Rogatsky G.G. Mitochondrial function *in vivo* evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007. Vol. 292. No. 2. P. C615–C640. DOI: 10.1152/ajpcell.00249.2006

REFERENCES

1. El-Balat A, DeWilde RL, Schmeil I, et al. Modern myoma treatment in the last 20 years: a review of the literature. *Biomed Res Int.* 2018;2018. DOI: 10.1155/2018/4593875
2. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(1):3–9. DOI: 10.1002/ijgo.13102

3. Lewis TD, Malik M, Britten J, et al. A comprehensive review of the pharmacologic management of uterine leiomyoma. *Biomed Res Int*. 2018;2018. DOI: 10.1155/2018/2414609
4. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, et al. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):211.e1–211.e2119. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.002
5. Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, et al. Proceedings from the third national institutes of health international congress on advances in uterine leiomyoma research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):309–333. DOI: 10.1093/humupd/dmt058
6. Yarmolinskaya MI, Polenov NI, Kunitsa VV. Uterine fibroids: the role of signaling pathways in the pathogenesis. A literature review. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(5):113–124. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD695113-124
7. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Mioma matki. Klinicheskie rekomendatsii 2020. (In Russ.) [cited 2023 Feb 12]. Available from: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology#pdfcontent_gin_2
8. Tskhay VB, Badmaeva SZ, Narkevich AN, et al. A predictive model for calculating the likelihood of recurrent uterine fibroids after surgical intervention. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3):64–70. (In Russ.) DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-64-70
9. Paulson RJ. Introduction: endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril*. 2019;111(4):609–610. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.029
10. Dvořan M, Vodička J, Dostál J, et al. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. Implantace a diagnostika receptivity endometria. *Ceska Gynkol*. 2018;83(4):291–298.
11. Fox C, Morin S, Jeong JW, et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril*. 2016;105(4):873–884. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.018
12. Morotskaya AV. Molekulyarnye faktory retseptivnosti endometriya. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66:128–129.
13. Onogi S, Ezoe K, Nishihara S, et al. Endometrial thickness on the day of the LH surge: an effective predictor of pregnancy outcomes after modified natural cycle-frozen blastocyst transfer. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4). DOI: 10.1093/hropen/hoaa060
14. Bu Z, Hu L, Yang X, et al. Cumulative live birth rate in patients with thin endometrium: a real-world single-center experience. *Front Endocrinol*. 2020;11:469. DOI: 10.3389/fendo.2020.00469
15. Gautray JP. Uterine diseases of receptivity of central origin. *C R Soc Fr Gynecol*. 1959;29(1):46–53. (In Fr.)
16. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):731–746. DOI: 10.1093/humupd/dml004
17. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1215–1223. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051
18. Dey SK, Lim H, Das SK, et al. Molecular cues to implantation. *Endocr Rev*. 2004;25(3):341–373. DOI: 10.1210/er.2003-0020
19. Taylor HS. The role of HOX genes in human implantation. *Hum Reprod Update*. 2000;6(1):75–79. DOI: 10.1093/humupd/6.1.75
20. Taylor HS, Arici A, Olive D, et al. HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest*. 1998;101(7):1379–1384. DOI: 10.1172/JCI1057
21. Cakmak H, Taylor HS. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: the role of progesterone-hox gene interactions. *Semin Reprod Med*. 2010;28(1):69–74. DOI: 10.1055/s-0029-1242996
22. Benson GV, Lim H, Paria BC, et al. Mechanisms of reduced fertility in Hoxa-10 mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal Hoxa-10 expression. *Development*. 1996;122(9):2687–2696. DOI: 10.1242/dev.122.9.2687
23. Das SK, Lim H, Paria BC, et al. Cyclin D3 in the mouse uterus is associated with the decidualization process during early pregnancy. *J Mol Endocrinol*. 1999;22(1):91–101. DOI: 10.1677/jme.0.0220091
24. Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2010;93(6):2027–2034. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.029
25. Doherty LF, Taylor HS. Leiomyoma-derived transforming growth factor- β impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2015;103(3):845–852. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.099
26. Li Q, Kannan A, Das A, et al. WNT4 acts downstream of BMP2 and functions via β -catenin signaling pathway to regulate human endometrial stromal cell differentiation. *Endocrinology*. 2013;154(1):446–457. DOI: 10.1210/en.2012-1585
27. Paria BC, Ma W, Tan J, et al. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(3):1047–1052. DOI: 10.1073/pnas.98.3.1047
28. Li Q, Kannan A, Wang W, et al. Bone morphogenetic protein 2 functions via a conserved signaling pathway involving Wnt4 to regulate uterine decidualization in the mouse and the human. *J Biol Chem*. 2007;282(43):31725–31732. DOI: 10.1074/jbc.M70473200
29. Speroff L, Fritz M. A. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Lippincott: Williams Wilkins; 2005.
30. Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia inhibitory factor. *Nature*. 1992;359(6390):76–79. DOI: 10.1038/359076a0
31. Hasegawa E, Ito H, Hasegawa F, et al. Expression of leukemia inhibitory factor in the endometrium in abnormal uterine cavities during the implantation window. *Fertil Steril*. 2012;97(4):953–958. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.113
32. Unlu C, Celik O, Celik N, et al. Expression of endometrial receptivity genes increase after myomectomy of intramural leiomyomas not distorting the endometrial cavity. *Reprod Sci*. 2016;23(1):31–41. DOI: 10.1177/1933719115612929
33. Dimitriadis E, Stoikos C, Baca M, al. Relaxin and prostaglandin E(2) regulate interleukin 11 during human endometrial stromal cell decidualization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3458–3465. DOI: 10.1210/jc.2004-1014
34. Karpovich N, Klemmt P, Hwang JH, et al. The production of interleukin-11 and decidualization are compromised in endometrial stromal cells derived from patients with infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1607–1612. DOI: 10.1210/jc.2004-0868
35. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014;35(6):851–905. DOI: 10.1210/er.2014-1045

36. Zenclussen AC, Hämmerling GJ. Cellular regulation of the uterine microenvironment that enables embryo implantation. *Front Immunol*. 2015;6:321. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00321
37. Paiva P, Salamonsen LA, Manuelpillai U, et al. Interleukin 11 inhibits human trophoblast invasion indicating a likely role in the decidual restraint of trophoblast invasion during placentation. *Biol Reprod*. 2009;80(2):302–310. DOI: 10.1095/biolreprod.108.071415
38. Ernst M, Inglese M, Waring P, et al. Defective gp130-mediated signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling results in degenerative joint disease, gastrointestinal ulceration, and failure of uterine implantation. *J Exp Med*. 2001;194(2):189–203. DOI: 10.1084/jem.194.2.189
39. Fabi F, Grenier K, Parent S, et al. Regulation of the PI3K/Akt pathway during decidualization of endometrial stromal cells. *PLoS One*. 2017;12(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0177387
40. Avellaira C, Villavicencio A, Bacallao K, et al. Expression of molecules associated with tissue homeostasis in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2006;21(12):3116–3121. DOI: 10.1093/humrep/del183
41. Ujvari D, Hulchiy M, Calaby A, et al. Lifestyle intervention up-regulates gene and protein levels of molecules involved in insulin signaling in the endometrium of overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2014;29(7):1526–1535. DOI: 10.1093/humrep/deu114
42. Zhang Y, Sun X, Sun X, et al. Molecular characterization of insulin resistance and glycolytic metabolism in the rat uterus. *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. DOI: 10.1038/srep30679
43. Miura S, Khan KN, Kitajima M, et al. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin production by different uterine leiomyomas. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2545–2554. DOI: 10.1093/humrep/del205
44. Klatsky PC, Lane DE, Ryan IP, et al. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum Reprod*. 2007;22(2):521–526. DOI: 10.1093/humrep/del370
45. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*. 2007;13(5):465–476. DOI: 10.1093/humupd/dmm013
46. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenesis of uterine fibroids development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24). DOI: 10.3390/ijms20246151
47. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2010;25(2):418–429. DOI: 10.1093/humrep/dep396
48. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, et al. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 1998;70(4):687–691. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00265-9
49. Christopoulos G, Vlismas A, Salim R, et al. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG*. 2017;124(4):615–621. DOI: 10.1111/1471-0528.14362
50. Healy DL. Impact of uterine fibroids on ART outcome. *Environ Health Perspect*. 2000;108:845–847. DOI: 10.1289/ehp.00108s5845
51. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, et al. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2411–2417. DOI: 10.1093/humrep/16.11.2411
52. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, et al. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2640–2644. DOI: 10.1093/humrep/del218
53. Guven S, Kart C, Unsal MA, et al. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI - ET outcome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:102. DOI: 10.1186/1477-7827-11-102
54. Seoud MA, Patterson R, Muasher SJ, et al. Effects of myomas or prior myomectomy on *in vitro* fertilization (IVF) performance. *J Assist Reprod Genet*. 1992;9(3):217–221. DOI: 10.1007/BF01203816
55. Sagi-Dain L, Ojha K, Bider D, et al. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(2):497–502. DOI: 10.1007/s00404-016-4273-9
56. Ng EH, Chan CC, Tang OS, et al. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment. *Hum Reprod*. 2005;20(2):501–506. DOI: 10.1093/humrep/deh594
57. Kandurova K, Dremine V, Zhrebtsov E, et al. Fiber-optic system for intraoperative study of abdominal organs during minimally invasive surgical interventions. *Applied Sciences*. 2019;9(2):217. (In Russ.) DOI: 10.3390/app9020217
58. Kandurova KYu, Dremine VV, Zhrebtsov EA, et al. Optical biopsy methods and their prospects of application for intraoperative analysis of tissue metabolism and blood microcirculation in minimally invasive surgery. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018;17(3):71–79. (In Russ.) DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-71-79
59. Dunaev AV. Mul'timodal'naya opticheskaya diagnostika mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem organizma cheloveka. Staryy Oskol: TNT; 2023. (In Russ.) [cited 2023 Feb 12]. Available from: <https://www.tnt-ebook.ru/library/book/746>
60. Zhrebtsov EA, Dremine VV, Zhrebtsova AI, et al. Fluorescent-naya diagnostika mitokhondrial'noy. Orel: OGU imeni I.S. Turgenyeva, 2018. (In Russ.) [cited 2023 Feb 12]. Available from: https://bmccenter.ru/sites/default/files/publications/Monografia_Zhrebtsov_2018.pdf
61. Hickey M, Krikun G, Kodaman P, et al. Long-term progestin-only contraceptives result in reduced endometrial blood flow and oxidative stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3633–3638. DOI: 10.1210/jc.2006-0724
62. Bungum L, Kullander S, Maltau JM. Laser Doppler flowmetry of human endometrial microvasculature. A preliminary communication. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75(2):178–181. DOI: 10.3109/00016349609033314
63. Damirov MM, Murtuzaliev ZZ, Poletova TN, et al. The use of laser Doppler flowmetry to assess microcirculation in patients with hyperplastic processes of the endometrium. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2006;5(5):40–44. (In Russ.)
64. Aplin JD, Charlton AK, Ayad S. An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and first trimester of pregnancy. *Cell Tissue Res*. 1988;253(1):231–240. DOI: 10.1007/BF00221758
65. Mayevsky A, Rogatsky GG. Mitochondrial function *in vivo* evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292(2):C615–C640. DOI: 10.1152/ajpcell.00249.2006

ОБ АВТОРАХ

Николай Игоревич Поленов, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8575-7026>;
eLibrary SPIN: 9387-1703;
e-mail: polenovdoc@mail.ru

Мария Игоревна Ярмолинская, д-р мед. наук,
профессор, профессор РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
ResearcherID: P-2183-2014;
Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605;
e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

*** Карина Анзоровна Закураева**;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-306X>;
Scopus Author ID: 57197793723;
eLibrary SPIN: 5215-7869;
e-mail: zakuraevak@icloud.com

Валентина Юрьевна Крутикова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5680-1574>;
Scopus Author ID: 58190824100;
eLibrary SPIN: 6862-5861;
e-mail: krutikowa@bk.ru

Елена Владимировна Потапова, канд. техн. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9227-6308>;
Scopus Author ID: 57194048862;
eLibrary SPIN: 9315-8770;
e-mail: potapova_ev_ogu@mail.ru

Игорь Юрьевич Коган, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>;
ResearcherID: P-4357-2017;
Scopus Author ID: 56895765600;
eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru

Нодари Давидович Шенгелия;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0677-494X>;
eLibrary SPIN: 7495-9480;
e-mail: ndshengelia@mail.ru

AUTHORS INFO

Nikolay I. Polenov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8575-7026>;
eLibrary SPIN: 9387-1703;
e-mail: polenovdoc@mail.ru

Maria I. Yarmolinskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Professor of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
ResearcherID: P-2183-2014;
Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605;
e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

*** Karina A. Zakuraeva**, MD;
address: 3 Mendelevskaya Line, Saint Petersburg,
199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-306X>;
Scopus Author ID: 57197793723;
eLibrary SPIN: 5215-7869;
e-mail: zakuraevak@icloud.com

Valentina Yu. Krutikova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5680-1574>;
Scopus Author ID: 58190824100;
eLibrary SPIN: 6862-5861;
e-mail: krutikowa@bk.ru

Elena V. Potapova, Cand. Sci. (Tech.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9227-6308>;
Scopus Author ID: 57194048862;
eLibrary SPIN: 9315-8770;
e-mail: potapova_ev_ogu@mail.ru

Igor Yu. Kogan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>;
ResearcherID: P-4357-2017;
Scopus Author ID: 56895765600;
eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru

Nodari D. Shengeliia, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0677-494X>;
eLibrary SPIN: 7495-9480;
e-mail: ndshengelia@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author