

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ШАПОВАЛОВА АЛЕКСАНДРА ИГОРЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА
ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ В ПРЕДГРАВИДАРНОМ ПЕРИОДЕ
У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

Научная специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Попов Эдуард Николаевич

доктор медицинских наук;

Полякова Виктория Олеговна

доктор биологических наук,

профессор РАН

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	27
1.1 Миома матки. Частота. Патогенез. Локализация.....	27
1.2 Роль миомы матки в патологии репродуктивной функции.....	28
1.3 Миома матки и беременность	30
1.3.1 Осложнения в течение беременности	30
1.3.2 Осложнения в течение родов	33
1.4 Лечение миомы матки.....	36
1.4.1 Гормональное лечение миомы матки.....	39
1.4.2 Оперативное лечение	47
1.4.3 Применение противоспаечных барьеров при миомэктомии лапароскопическим доступом.....	48
1.4.4 Оценка состоятельности послеоперационного рубца на матке после миомэктомии при использовании МРТ в течение 6 месяцев	52
1.5 Экспрессия маркеров апоптоза, пролиферации, ангиогенеза, коллагена II типа в тканях интактного миометрия при миомэктомии, последующем абдоминальном родоразрешении и репаративные процессы в зоне рубца на матке.....	56
ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН	64
2.1 Клиническая характеристика основной и сравниваемой групп пациенток.....	64
2.2 Анализ течения беременности, родов и послеоперационного периода	73
2.3 Структура показаний к операции кесарева сечения.....	76
2.4 Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар и росто-весовым показателям.....	78
2.5 Математическая модель прогноза состоятельности во время беременности и родов рубца на матке после лапароскопической миомэктомии	79
ГЛАВА 3 Возрастная динамика экспрессии сигнальных молекул в зоне послеоперационного рубца на матке.....	81

3.1 Экспрессия фактора апоптоза и клеточного старения p53 в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста.....	81
3.2 Экспрессия фактора апоптоза и клеточного старения p21 в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста.....	83
3.3 Экспрессия фактора апоптоза и клеточного старения p16 в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста.....	85
3.4 Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов VEGF и его рецептора VEGFR в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста	87
3.5 Экспрессия коллагена II типа в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста	92
3.6 Экспрессия пролиферативного белка PCNA в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста	95
3.7 Гистологическое исследование зоны послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Миома матки, доброкачественная опухоль миометрия, которая является одним из самых распространенных заболеваний женской репродуктивной системы. В популяции миома встречается у 20-50% женщин, частота встречаемости растет с увеличением возраста. По данным патологоанатомических исследований миома матки выявляется у 80%. В репродуктивном возрасте частота миомы составляет 20-40%, кроме того, от 5 до 10% случаев женского бесплодия связывают с ее наличием [38]. Негативное влияние миомы матки на женскую репродуктивную функцию может проявляться в проблемах зачатия, вынашивания ребенка, а также в процессе родоразрешения [14]. Большинство современных клинических рекомендаций указывают на то, что консервативная миомэктомия позитивно влияет на детородную функцию, повышает вероятность вынашивания беременности и должна выполняться в качестве предгравидарной подготовки [17]. Часто в таких случаях определяющим показанием для миомэктомии служит фактор планирования беременности, а не классические показания такие как: размеры узла, субмукозная локализация, быстрый рост миомы [39]. Однако, существует и противоположное мнение, его сторонники ставят под сомнение целесообразность миомэктомии у нерожавших женщин, учитывая формирование послеоперационного рубца миометрия, который становится более значимым осложнением беременности и родов чем сама миома [119].

Для консервативного лечения миомы матки с 2012 г. используются селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, которые оказывают прямое действие на миомы, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, что приводит к уменьшению размеров узлов. Эти препараты могут быть назначены как предоперационная подготовка, так и в качестве монотерапии [103]. Доказано, что Улипристал ацетат позволяет сохранить фертильность при наличии миомы. Однако результаты реализации репродуктивной функции у женщин, принимающих Улипристал ацетат, не изучены [106]. Результаты хирургического лечения миомы

матки оцениваются по ликвидации симптом заболевания, частоте наступления беременности, состоятельности рубца на матке, отсутствию рецидивов [51].

Существующие работы, в которых оценка состояния рубца на матке по клиническим данным была сопоставлена с данными пролиферативной активности и апоптоза в биоптатах миометрия, не дают полного представления о морфофункциональной архитектонике интактного миометрия. Влияние тканевых факторов ангиогенеза, структурной целостности тканей (коллаген II типа) на формирование рубца остаются неизученными. Кроме того, изучаемые объективные показатели репаративной активности позволяют создать математическую модель для оценки прогноза родов у женщин после миомэктомии.

Современные методики миомэктомии предусматривают установку различных противоспаечных барьеров [29]. Чаще всего в качестве защитного барьера используют препараты, содержащие метилцеллюлозу (в форме геля, или мембраны), профилактический эффект которых изучен и доказан [27]. Однако, существуют противоспаечные барьеры в состав которых кроме карбометилцеллюлозы входит гиалуроновая кислота – гель «антиадгезин». Имплант подавляет адгезию фибробластов и тромбоцитов, активность макрофагов, способствует ингибированию образования фибрина и создания защитного барьера на поврежденном участке ткани.

Таким образом, на сегодняшний день проблема оптимизации лечения миомы матки в предгравидарном периоде далека от своего решения [45]. Приоритетными задачами остаются выбор индивидуальных подходов к планированию консервативного, хирургического или комбинированного лечения миомы матки, прогнозирования качества послеоперационного рубца и поиск средств, стимулирующих пролиферацию в его зоне. Определение морфологических и иммуногистохимических факторов, определяющих регенеративные возможности интактного миометрия прилежащего к миоматозным узлам, позволит прогнозировать состоятельность рубца на матке, и определять выбор метода родоразрешения снижая частоту необоснованных

кесаревых сечений, а также будет способствовать разработке техники оперативных вмешательств, в частности использования биологических мембран. Во многом этот процесс определяется травматичностью хирургического вмешательства, выбором хирургических энергий (термическая, электрическая, волновая, лазерная), репаративным потенциалом миометрия окружающего удаленный узел [15;39].

Степень разработанности темы

К настоящему времени накоплен уже достаточно большой объем информации о миоме матки и ее месте среди другой патологии репродуктивной системы женщины, но научный интерес к этому заболеванию не угасает. В связи с омоложением больных с одной стороны, и поздним планированием беременности с другой, изучение проблемы влияния миомы матки на беременность (трудности зачатия, осложнения течения беременности, проблемы выбора способа родоразрешения, патология родов и послеродового периода) приобретает все большую актуальность [40].

Если одни авторы с наличием миомы матки связывают от 5 до 10% случаев женского бесплодия [38;69], то, по мнению других, наличие узлов миомы, их количество и размеры, если нет деформации полости матки, достоверного влияния на фертильность не оказывает [11]. В настоящее время отсутствуют достоверные данные, подтверждающие восстановление фертильности после миомэктомии субсерозных и интрамуральных узлов [55]. Так же продолжают споры, что создает бóльший риск для нормального течения беременности: наличие миомы матки или рубца миометрия после миомэктомии. Несмотря на увеличение риска во время оперативного родоразрешения, имеющиеся литературные данные не позволяют рассматривать наличие миомы матки как противопоказание родам через естественные родовые пути [7]. До настоящего времени продолжают споры относительно показаний к выполнению миомэктомии и экстирпации матки во время кесарева сечения [33;49].

Представляется актуальным поиск малоинвазивных, информативных, доступных и экономически эффективных методов оценки состояния рубца миометрия после миомэктомии. Оценка послеоперационного рубца миометрия в большинстве случаев производится с использованием методов УЗИ, доплерометрии, МРТ. Имеются данные, что признаки воспалительного процесса в миометрии могут сочетаться с проявлением анатомической несостоятельности рубца на матке в виде формирования дефекта стенки со стороны полости матки – «ниши» неправильной треугольной формы с выраженным истончением в ее дистальной части. Такая эхографическая картина – признак частичного расхождения шва на матке, которое практически невозможно выявить клинически [64].

Имеются литературные данные, что экспрессия ряда биологически значимых молекул, вовлеченных в жизненно важные сигнальные пути и процессы, отличается в узлах миомы от нормального миометрия. Так уровень ядерного фосфопротеина p53 быстро увеличивается при развитии клеточного стресса, а инактивация p53 приводит к нестабильности генома [129]. Существуют разногласия относительно динамики экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (Proliferating cell nuclear antigen, PCNA) на разных фазах менструального цикла. Ряд авторов показывает, что как в интактном миометрии, так и в клетках миомы, уровень экспрессии PCNA выше во время пролиферативной фазы менструального цикла по сравнению с секреторной фазой (в 4,6 и в 3,7 раза соответственно) [92]. Коллаген играет важную роль в поддержании структуры и нормальной физиологии матки, а экспрессия коллагенов разных типов может существенно изменяться в случае патологии этого органа. На основе анализа имеющихся в литературе данных экспрессию коллагенов можно рассматривать как потенциальный маркер лейомиомы, однако более целесообразно особое внимание уделять экспрессии коллагена I, так как изменение экспрессии коллагена именно этого типа показано в большинстве выполненных к настоящему времени исследований. Хотя к настоящему времени однозначно доказанной считается связь патогенеза лейомиомы и нарушения

процессов ангиогенеза, данные об экспрессии факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в клетках лейомиомы остаются противоречивыми, а данные об экспрессии соответствующих рецепторов практически отсутствуют в литературе.

Таким образом, получение новых данных в этом направлении будет иметь как теоретическую, так и практическую значимость.

Цель исследования – разработать дифференцированный подход к применению хирургического метода предгравидарной подготовки женщин с миомой матки разного возраста.

Задачи исследования

1. Оценить пролиферативный потенциал клеток в зоне рубца после миомэктомии по экспрессии маркера PCNA у женщин разного возраста.
2. Изучить динамику экспрессии молекул ангиогенеза (VEGF, VEGFR), маркеров клеточного старения и апоптоза (p53, p21, p16), коллагена II типа в зоне рубца после миомэктомии у женщин разного возраста.
3. Выявить потенциальные прогностические маркеры состоятельности рубца после миомэктомии у женщин старшего репродуктивного возраста.
4. Проанализировать особенности репродуктивной функции, течение беременности и родов у женщин разного возраста с миомой матки после лапароскопической миомэктомии и консервативного ведения.
5. Выявить критерии необходимости проведения операции кесарева сечения у пациенток разного возраста после миомэктомии.

Научная новизна

Впервые показано, что площадь экспрессии маркеров старения и апоптоза p53, p21 и p16 в образцах из зоны послеоперационного рубца на матке после консервативной миомэктомии повышалась в 1,6, 2,1 и 6,7 раза у женщин

в возрасте 36-46 лет по сравнению с этим показателем у женщин более молодого возраста

(29-35 лет). Впервые установлено, что пролиферативный потенциал клеток в зоне рубца матки, оцениваемый по экспрессии PCNA, сохраняется у женщин на протяжении всего репродуктивного возраста. Впервые обнаружено, что площадь экспрессии факторов ангиогенеза VEGF и VEGFR снижалась соответственно в 1,5 и 5,1 раза в ткани послеоперационных рубцов матки у женщин в возрасте 36-46 лет при сопоставлении с пациентками младшей возрастной группы (29-35 лет). При этом средняя яркость экспрессии VEGF и VEGFR в образцах послеоперационных рубцов миометрия снижалась при увеличении возраста пациенток соответственно в 2,8 и 4,3 и раза. Впервые показано, что средняя яркость экспрессии коллагена II типа в образцах послеоперационных рубцов миометрия снижалась в 1,4 раза у женщин в возрасте 36-46 лет при сопоставлении с пациентками младшей возрастной группы (29-35 лет), а площадь экспрессии коллагена II типа в ткани матки не зависела от возраста. Эти результаты впервые позволили на молекулярном уровне обосновать меньшую состоятельность рубца после миомэктомии у женщин старшего репродуктивного возраста по сравнению более молодыми пациентками.

Теоретическая и практическая значимость

Несмотря на сохранение пролиферативного потенциала клеток в зоне послеоперационного рубца, у женщин старшей возрастной группы, по данным иммуногистохимического исследования, выявляется снижение экспрессии ключевых факторов ангиогенеза и коллагена, а также повышена интенсивность апоптотических процессов и репликативного старения клеток. Эти результаты указывают на меньшую состоятельность рубца после миомэктомии у женщин в возрасте 36-46 лет по сравнению с женщинами в возрасте 25-35 лет. Таким образом, в случае беременности женщин старшей возрастной группы после лапароскопической миомэктомии для профилактики осложнений, связанных с несостоятельностью рубца, предпочтительным будет являться родоразрешение

путем операции кесарева сечения. В то же время окончательное решение о тактике родоразрешения должно приниматься на основе комплексной оценки состояния пациентки, анамнеза и состоятельности рубца. Экспрессию коллагена II типа, VEGF, VEGFR, p53, p21, p16 в зоне рубца можно использовать для оценки состоятельности рубца у женщин разного возраста.

Методология и методы исследования

1 Клиническое исследование

В исследование были включены 220 женщин с доношенным сроком беременности.

Основную группу составили 160 пациенток, у которых в анамнезе была выполнена миомэктомия лапароскопическим доступом в отделении оперативной гинекологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» с 2015 по 2016 годы. Всем, включенным в исследование пациенткам абдоминальное родоразрешение проводили путём операции кесарева сечения (КС) по классической методике (интраперитонеальное КС с поперечным разрезом в нижнем сегменте матки) в родильном отделении ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» с 2017 по 2018 годы.

Критерии включения

1. Женщины в возрасте (29-47 лет) первородящие.
2. Беременность наступила в естественном цикле или с помощью программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).
3. Доношенный срок беременности (37-41 неделя).
4. Рубец на матке после лапароскопической миомэктомии (по поводу миомы матки субсерозной или интрамуральной формы, размерами от 3 см до 10 см включительно).
5. Информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения

1. Наличие оперативных вмешательств в анамнезе по поводу наружного генитального эндометриоза, миомы матки, реконструктивно-пластических операций, абдоминального родоразрешения путём операции кесарева сечения.
2. Аденомиоз.
3. Интрамурально-субмукозный, субмукозный тип миомы матки.
4. Тяжёлая соматическая патология, в том числе сахарный диабет 1 и 2 типа, нарушение свертываемости крови.

Перед операцией КС всем пациенткам, помимо общеклинического обследования, выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза, задачей которого было определение количества, размеров и локализации рубцов после миомэктомии.

В контрольную группу вошли 60 женщин с доношенным сроком беременности, с диагнозом миома матки без хирургического и консервативного лечения в анамнезе. Родоразрешение было проведено через естественные родовые пути в родильном отделении ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» с 2017 по 2018 гг. Все женщины были разделены на 3 группы.

Критерии включения

1. Женщины в возрасте (29-46 лет) первородящие.
2. Беременность наступила в естественном цикле или с помощью программ ВРТ.
3. Доношенный срок беременности (37-41 неделя).
4. Наличие миомы матки (субсерозной или интрамуральной формы, размерами от 3 см до 10 см включительно).

Критерии исключения

1. Наличие оперативных вмешательств в анамнезе по поводу наружного генитального эндометриоза, миомы матки, реконструктивно-пластических операций, абдоминального родоразрешения путём операции кесарева сечения.

2. Аденомиоз.

3. Интрамурально-субмукозный, субмукозный тип миомы матки.

Ниже приведено распределение исследуемых женщин по группам (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2 Протокол проведения миомэктомии лапароскопическим доступом (n=120)

Всем пациенткам, миомэктомия была выполнена с применением лапароскопического доступа согласно специально разработанной стандартизированной методике. Лапароскопическая миомэктомия выполнялась с помощью комплекта оборудования «KarlStorz» (Германия), который включал интегрированный операционный комплекс с SCB управлением и HD эндокамерой. Операции проводились под эндотрахеальным наркозом. При этом выполнялась катетеризация мочевого пузыря катетером Фоллея, установка в шейку матки маточной канюли для хромосальпингоскопии (гистерограф цервикальный по Cohen). При необходимости, при помощи цервикального

гистерографа, было возможно манипулирование маткой в различных направлениях, что облегчало интраоперационную эргономику. Для выполнения лапароскопической миомэктомии использовали следующие эндоскопические инструменты: лапароскоп (0°), 1 изогнутые ножницы, 1 щипцы 5 мм, 1 щипцы 10 мм, 1 биполярные щипцы типа Robi, 1 гормональный скальпель Ultracision (ETHICON), 1 аспиратор-ирригатор, 1 иглодержатель, 1 толкатель нитей, 1 оптический троакар (10-12 мм), 2 инструментальных троакара (5 мм), 1 инструментальный троакар (10 мм), 1 лапароскопическая игла для гидродиссекции (5 мм), 1 гистерограф цервикальный. Для выполнения данного хирургического вмешательства использовалась разработанная стандартизированная хирургическая техника, основной задачей которой была минимизация хирургической травмы интактного миометрия, а, следовательно, формирование в дальнейшем полноценного послеоперационного рубца на матке, что особенно важно у категории пациенток, планирующих беременность. Вхождение в брюшную полость у пациенток с неотягощенным, с точки зрения спаечного процесса, анамнезом происходило по стандартной методике. После ревизии органов брюшной полости и малого таза уточнялся объем оперативного вмешательства. И выполнялись следующие основные этапы:

1. Гидропрепаровка миометрия в области разреза. Для гидропрепаровки использовался раствор адреналина и метилэргобревина (400 мл физиологического раствора, 1 мл 0,1% адреналина гидрохлорида, 0,2 мг метилэргобревина). В зависимости от размеров миоматозного узла, 20-60 мл данного раствора вводилось в миометрий с помощью шприца объемом 20 мл и эндоскопической иглы, введенной в брюшную полость через один из 5 мм троакаров. Основными целями данного этапа операции были уменьшение интраоперационной кровопотери и механическая гидродиссекция интактного миометрия от капсулы миоматозного узла, что в дальнейшем облегчает энуклеацию миомы. При этом следует избегать введения раствора непосредственно внутрь фибромиомы, так как в этом случае эффект гидропрепаровки достигнут не будет, а также имеется риск попадания раствора в сосуды, питающие узел, что в свою очередь может привести

к тахикардии, повышению артериального давления, нарушению сердечного ритма.

2. Разрез миометрия. Следует подчеркнуть, что разрез на матке выполнялся таким образом, чтобы в дальнейшем хирургу было удобно его зашивать. Мы старались избегать больших разрезов, однако при интрамуральной локализации миомы, разрез выполнялся таких размеров, чтобы через него не представляло особых сложностей энуклеировать узел. С целью минимизации электрохирургической травмы миометрия, вначале выполнялся разрез, энуклеировался узел, при значительном избытке иссекалась часть серозной оболочки при помощи ножниц, а затем, перед наложением швов, производился прецизионный биполярный гемостаз. С целью минимизации электрохирургической и термической травм миометрия, для выполнения разреза на матке использовалась ультразвуковая энергия: гармонический скальпель Ultracision (ETHICON), действие которого обусловлено ультразвуковой энергией, которая не приводит к термическому воздействию на интактный миометрий. Преимуществом данного инструмента является возможность его использования, как в режиме резки, так и в режиме коагуляции.

3. Энуклеация миоматозного узла. Для данного этапа операции в центральный 10 мм порт, вводились 10 мм жесткие щипцы, позволяющие надежно захватить миоматозный узел. Далее при помощи 5 мм щипцов и гармонического скальпеля выполнялась его энуклеация. При наличии крупных питающих узел сосудов, выполнялась их биполярная коагуляция и пересечение. Следует отметить, что при трансмуральном, глубоком расположении узла, достигающего до полости матки, мы старались избегать ее вскрытия. Во всех случаях миоматозный узел удалялся интракапсулярно, с оставлением псевдокапсулы миомы, что при глубоком расположении трансмуральных миоматозных узлов позволяло избежать вскрытия полости матки. На данном этапе операции вводилось 5 ЕД окситоцина внутривенно капельно, с целью уменьшения кровопотери, а также с целью сокращения матки, что способствовало «рождению» миомы и облегчало ее вылушивание.

4. Ушивание дефекта миометрия – наиболее важный и сложный с технической точки зрения этап операции. Применялись отдельные мышечно-мышечные эндошвы с использованием техники экстракорпорального завязывания хирургических узлов при помощи толкателя нитей (пушера).

Это обеспечивало формирование максимально полноценных узлов и сопоставление краев миометрия. Использовался синтетический рассасывающийся материал (Vicryl+ 2-0 и/или Monocryl+ 2-0). При глубоком интрамуральном расположении миомы, с целью профилактики образования гематом в области ложа удаленного миоматозного узла, дефект миометрия ушивался послойно с наложением нескольких рядов эндошвов.

Только в отдельных случаях при выраженной кровоточивости применялась прецизионная точечная биполярная коагуляция.

5. Морцелляция миоматозного узла. Для данного этапа использовали морцеллятор RotocutG1 (KarlStorz, Германия), который устанавливался в центральный 10 мм порт вместо троакара. Использование данного инструмента позволяло быстро, эффективно и безопасно извлечь миоматозный узел из брюшной полости.

6. Хромгидротубация выполнялась по стандартной методике для оценки проходимости маточных труб и исключения трубно-перитонеального бесплодия.

7. Ревизия и санация органов брюшной полости, удаление мелких частей морцеллированного миоматозного узла производились с целью профилактики спайкообразования и формирования морцеллатом. В большинстве случаев по окончании санации органов брюшной полости и малого таза их дренирование не проводилось, с учетом высокого риска спайкообразования.

8. Применение противоспаечного барьера. Использовались следующие рассасывающиеся противоспаечные барьеры: Interseed* («Интерсид») – оксид регенерированной целлюлозы. Превращается в гель приблизительно через 8 ч. Материал обычно абсорбируется в пределах 4 дней; в случае размещения его несколькими слоями или пачками абсорбция происходит в пределах 4 недель.

Interceed* должен полностью закрыть травмированный участок, при этом требуются тщательный гемостаз и удаление промывной жидкости, иначе эффективность его теряется.

3 Метод ультразвукового исследования органов малого таза у женщин перед операцией кесарева сечения (n=40)

Определение толщины, структуры миометрия, наличие участков деформации, оценка ремоделирования матки после оперативного родоразрешения, своевременное выявление несостоятельности послеоперационного рубца осуществлялось с помощью трансвагинального ультразвукового диагностического прибора Voluson-730 expert через 3-6 месяцев после КС. Областью исследования являлась стенка матки в месте послеоперационного рубца. Определялись следующие параметры: измерения длины, ширины, передне-заднего размера матки, толщину стенки матки в области послеоперационного рубца, наличие ниш, дефектов в данной области.

Допплерометрическое исследование кровотока в радиальных артериях области перенесенного оперативного вмешательства проводили при помощи ультразвукового диагностического приборе Voluson-730 expert, оснащенного доплеровским блоком. Использовали мультислотный трансвагинальный датчик RIC 5-9 МГц, работающий в импульсном режиме. Регистрацию кривой скорости кровотока в радиальных артериях миометрия производили в средней трети его толщины.

Оценку кровотока в сосудах проводили при помощи количественного и качественного анализа кривых скоростей кровотока (КСК). При количественном анализе использовали величины максимальной систолической (*A*), конечно-диастолической (*B*) и средней (*M*) скоростей кровотока.

При качественном анализе использовали величины систоло-диастолического отношения, индекса резистентности и пульсационного индекса.

Пульсационный индекс (*ПИ*) рассчитывали как отношение разницы максимальной систолической (*A*) и конечно-диастолической (*B*) скоростями кровотока к средней скорости кровотока (*M*):

$$ПИ = A - B / M \quad (1)$$

Индекс резистентности (*ИР*) представляет отношение разности максимальной систолической (*A*) и конечно-диастолической (*B*) скоростей к максимальной систолической (*A*) скорости кровотока:

$$ИР = A - B / A \quad (2)$$

Систолю-диастолическое отношение (*СДО*) вычисляли как отношение между величиной максимально-систолической и конечно-диастолической скоростей кровотока:

$$СДО = A / B \quad (3)$$

С помощью анализа величин *СДО*, *ИР* и *ПИ* проводили оценку интенсивности кровоснабжения миометрия в области послеоперационного рубца.

4 Оценка состояния рубца на матке у женщин после консервативной миомэктомии через 6-12 месяцев по данным магнитно-резонансной томографии малого таза с контрастированием (n=30)

Через 6-12 месяцев после лапароскопической миомэктомии всем пациенткам была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастированием. МРТ выполняли на томографе SignalInfinity Echo Speed, 1,5 Тл (GeneralElectric).

Методика нативной МР-томографии таза

Методика нативной МР-томографии таза заключалась в следующем: топограммы получали с использованием быстрой поисковой программы для

органов малого таза на основе импульсной последовательности «градиент эхо» длительностью 14 с без задержки дыхания (TR – 20 мс, TE – 5 мс, FOV – 400×400 мм, матрица – 128×256, толщина среза – 10 мм, число срезов – 3). Получаемые при этом изображения в сагиттальной, корональной и аксиальной проекциях использовали для последующего позиционирования срезов.

После получения топограмм проводили исследование с использованием импульсной последовательности FSE с получением T2-ВИ в сагиттальной плоскости (TR – 7500 мс, TE – 102 мс, FOV – 24 мм, матрица – 256×224, толщина среза – 3 мм, ETL 24, BW 25).

Установку блока срезов осуществляли по костным ориентирам головок бедренных костей и крыльям подвздошных костей. Для минимизации артефактов от движения, на область брюшной стенки и кишечник устанавливали зону преднасыщения МР-сигнала (сатуратор).

Ориентировку срезов T1-ВИ производили перпендикулярно телу матки с наклоном кпереди, либо кзади на основании полученных ранее топограмм. T1-ВИ в аксиальной плоскости получали на импульсной последовательности FSE (TR – 575 мс, TE – 9 мс, FOV – 24 мм, матрица – 2224×256, толщина среза – 5/1 мм, BW 15.56). Уровень сканирования располагался от тела позвонка L4 до уровня шейки мочевого пузыря.

По изображениям в сагиттальной плоскости позиционировали последующие T2-ВИ в других плоскостях. Дальнейшее позиционирование осуществлялось соответственно анатомическому положению тела матки.

Изображения в корональной плоскости ориентировались вдоль тела матки, в аксиальной перпендикулярно телу матки.

Следующим этапом являлось применение импульсной последовательности быстрого спинного эха с получением T2-ВИ в аксиальной плоскости: (TR – 7500 мс, TE – 102 мс, FOV – 24 мм, матрица – 256×224, толщина среза – 5/1,5 мм, ETL 24, BW 25).

Позиционирование перпендикулярно телу матки обеспечивало детальный анализ области рубца, толщину стенки выше и ниже рубцовых изменений. Далее

применяли аналогичную импульсную последовательность TSE с получением T2-ВИ в корональной плоскости: (TR – 7500 мс, TE – 102 мс, FOV – 24 мм, матрица – 256×224, толщина среза – 3 мм, ETL 24, BW 25).

Ориентацию срезов устанавливали вдоль тела матки. На таких T2-ВИ оценивали изменения в параметральной жировой клетчатке, наличие лимфатических узлов вдоль подвздошных сосудов и в области бифуркации аорты. Также отчетливо определяется взаимоотношение матки с объемными образованиями, яичниками. В плоскость сканирования всегда входил мочевой пузырь, шейка мочевого пузыря, что позволяло определять их строение.

Методика МРТ с динамическим контрастированием

Для получения информации об особенностях кровоснабжения и перфузии ткани миометрия применяли методику МРТ с динамическим контрастным усилением (МРТ с ДКУ). Эта методика основана на использовании быстрых импульсных последовательностей с единичным коротким возбуждающим импульсом и малым углом отклонения (FLASH).

При этом начало сканирования синхронизировали с началом болюсного введения парамагнитного контрастного вещества.

Протокол методики МРТ с ДКУ имел следующие параметры (TR – 175 мс, TE – 4,2 мс, FOV 24 мм, матрица – 192×256, толщина среза – 5/1 мм, BW 15.63). Увеличение толщины срезов до 3 мм позволило повысить сигнал/шум отношение и увеличить область обзора. Кроме того, повышение сигнал/шум позволило сократить время сбора информации одной серии с 16 до 6 с, что повышало чувствительность методики в регистрации пика контрастирования в зоне интереса.

В ходе проведения сканирования получали от 30 до 50 серий по 19-24 изображения в каждой. Длительность измерения составила от 180-200 с.

Первая серия (до поступления контрастного препарата в зону сбора информации) использовалась в качестве референтной для сравнения степени васкуляризации зоны интереса.

Парамагнитное контрастное вещество вводили в локтевую вену с помощью автоматического инъектора в концентрации 0,1 ммоль/кг массы пациентки. Инъектор позволял программировать скорость, объем и очередность введения растворов. Кроме того, в инъекторе предусмотрено автоматическое прекращение введения раствора при резком повышении давления сопротивления (при экстравазации). Для пациенток с повышенной свертываемостью крови или при невозможности использования антикоагулянтов для предотвращения тромбирования внутривенного катетера использовали функцию «открытая вена», при которой физиологический раствор в капельном режиме поступал через катетер.

Сначала вводили болюс контрастного препарата со скоростью 5 мл/с, далее – болюс физиологического (0,9%) раствора натрия хлорида со скоростью 5 мл/с объемом до 15-20 мл. Равенство скоростей введения контрастного препарата и физиологического раствора обеспечивало высокую концентрацию контрастного препарата и меньшее разведение его до поступления в камеры сердца. Снижение разведения контрастного препарата также достигалось использованием повышенного объема физиологического раствора более 15 мл). Такое количество физиологического раствора позволило использовать его в качестве своеобразного «внутривенного поршня», который досылал контрастный препарат до камер сердца с неизменной скоростью. В качестве парамагнитных контрастных веществ использовали два разрешенных к клиническому применению в РФ препарата, содержащие хелатные комплексы гадолиния: гадодамид 0,5 ммоль и гадопентетат димеглюмина 0,5 моль.

На этом процесс сбора информации завершают и переходят к этапу постпроцессинговой обработки и анализа полученных данных.

Производили визуальную оценку, основанную на цифровой субтракции (вычитании) и прокрутку необходимых серий изображений в режиме «кинопетли». При этом из постконтрастных серий вычитали первую серию (преконтрастных) срезов, в результате чего на полученных субтракционных изображениях гипер- и аваскулярные участки (рубцы) визуализировались более четко за счет

устранения фоновых сигналов, сглаживающих контуры и структуру гиперваскуляризованных участков.

При проведении МРТ у всех пациенток оценивались следующие параметры: объем матки, наличие вновь образовавшихся миоматозных узлов, толщина миометрия в зоне послеоперационного рубца, толщина интактного миометрия стенки матки, где был удален узел. С целью оценки васкуляризации области рубца определялся характер накопления контраста в области удаления миоматозного узла.

5 Иммуногистохимическое исследование (n=40)

С целью оценки состояния миометрия в области рубца на матке и сравнительной оценки репаративного процесса после выполнения миомэктомии, были выполнены гистологическое и иммуногистохимическое исследования полученных биоптатов из области интактного миометрия в зоне рубца, а также их конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (таблица 1).

Таблица 1 – Экспериментальный этап исследования

Группа	Методы исследования	Исследуемые параметры
1 группа n=30	Гистологический	Уровень пролиферативного процесса Уровень апоптотического процесса Степень васкуляризации
	Иммуногистохимический	Экспрессия p53, p21, p16 Экспрессия PCNA, Экспрессия VEGF, Экспрессия VEGFR Экспрессия коллагена II типов
	Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия	Микротомографическое распределение экспрессии p53, p21, p16, PCNA, VEGF, VEGFR коллагена II типа в зоне интактного миометрия в области рубца. Оценить состоятельность рубца
2 группа n=30	Гистологический	Уровень пролиферативного процесса Уровень апоптотического процесса Степень васкуляризации

Иммуногистохимический	Экспрессия миозина Экспрессия VEGF Экспрессия коллагена I и III типов
Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия	Микротомографическое распределение экспрессии, p53, p21, p16, PCNA, VEGF, VEGFR, коллагена II типа в зоне интактного миометрия в области рубца. Оценить состоятельность рубца

В исследование были включены 60 женщин, которые, в свою очередь, были разделены на две группы по возрасту. В первую группу вошли женщины с доношенным сроком беременности в возрасте от 29 до 35 лет. Вторую группу составили женщины с доношенным сроком беременности в возрасте от 36 до 46 лет. Было исследовано 40 биоптатов миометрия из области рубца на матке после лапароскопической миомэктомии.

Биопсия рубцов выполнялась интраоперационно во время операции кесарева сечения при помощи биопсийной трепан-иглы (Bard). У пациенток получали информированное согласие на проведение исследования.

Исследования были проведены с использованием следующих маркёров:

- коллаген II типа (Dako 1:150);
- протеин PCNA (Dako, 1:150);
- протеин p53 (Dako, 1:150);
- протеин p21 (Dako, 1:150);
- протеин p16 (Dako, 1:150);
- VEGF и VEGFR (Novocastra, 1:100).

В качестве вторичных антител использовали Alexa 647, ядра докрашивали DAPI. Морфометрию проводили в ИФКЛМ Olympus.

Фотосъемку производили на увеличении 400× (окуляр 10×, объектив 40×), с полным открытием апертурной диафрагмы, при поднятом конденсоре, в режиме Photo, время экспозиции 1/20 с, чувствительность камеры – максимальная, размер изображения 1280×1024 пикселей, графический формат изображения JPEG (normal). Дальнейшее количественное исследование проводили с помощью

программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). Относительную площадь экспрессии (S , %) вычисляли, как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата.

Средняя яркость экспрессии вычислялась в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера по формуле:

$$A = \varepsilon \times l \times c, \text{ где } A = -l \times n \times (I/I_0) \quad (4)$$

I – интенсивность светового потока, прошедшего через слой светопоглощающего вещества; I_0 – интенсивность падающего светового потока; c – концентрация вещества, моль/л; l – толщина светопоглощающего слоя, см; ε – молярный коэффициент поглощения. Показатель «средняя яркость экспрессии», является базовым параметром программы «ВидеоТест-Морфология 5.0».

Положения, выносимые на защиту

1. Пролиферативный потенциал клеток в зоне рубца матки, оцениваемый по экспрессии PCNA, не изменяется на протяжении всего репродуктивного возраста женщин, а уровень апоптоза и клеточного старения в этой ткани с возрастом повышается в 1,6-6,7 раза.
2. Экспрессия факторов ангиогенеза VEGF и VEGFR в ткани послеоперационных рубцов матки у женщин в возрасте 36-46 лет снижается в 1,5-5,1 раза по сравнению с этими показателями у пациенток в возрасте 29-35 лет.
3. Средняя яркость экспрессии коллагена II типа в ткани послеоперационных рубцов миометрия у женщин в возрасте 36-46 лет снижалась в 1,4 раза по сравнению с этим показателем у пациентов младшей возрастной группы (29-35 лет).
4. У пациенток молодого и старшего репродуктивного возраста после миомэктомии выявлена высокая частота развития преэклампсии умеренной степени, хронической плацентарной недостаточности, преждевременного излития

околоплодных вод, угрожающей гипоксии плода и аномалий родовой деятельности.

5. Наличие миомы матки большого размера (более 4 см), не рекомендуется рассматривать как противопоказание к родам естественным путём. Это позволит повышенной кровопотери при кесаревом сечении, оказывающей неблагоприятное влияние на последующее осуществление репродуктивной функции у женщин разного возраста.

Связь с научно-исследовательской работой института

Диссертационная работа является научной темой, выполняемой по основному плану научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» и Ано ниц «Санкт-Петербургский Институт Биорегуляции и Геронтологии».

Степень достоверности результатов

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ MicrosoftExcel 2017 (MicrosoftCorporation, США) и STATISTICA V.10 (Statsoft Inc., Tulsa, США). Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков ($M \pm m$), имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями.

При сопоставлении показателей, измеренных в номинальной шкале, применяли критерий согласия Пирсона (χ^2), при малых выборках данный критерий рассчитывался с поправкой Йейтса. Для оценки различий значений количественных показателей между различными группами применялся t-критерий Стьюдента (после проверки распределения признака на соответствие закону нормального распределения по критериям Лиллиефорса и Шапиро-Уилка и при равенстве дисперсий распределений признаков по критерию Левена) для

независимых выборок или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. При проведении множественного сравнения использован апостериорный метод Бонферрони в качестве post-hoc теста. Корреляционный анализ был выполнен с помощью оценки ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования материалов диссертационных исследований, 6 публикаций в других изданиях и сборниках, 2 тезисных доклада.

Апробация результатов

Материалы диссертационного исследования доложены на:

1st IFSA Winter Conference on Automation, Robotics & Communications for Industry 4.0 (ARCI' 2021), 2021, онлайн формат; X Международном конгрессе «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. Biomedical photonics», 2021, онлайн формат; VII Международной конференции молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов в рамках площадки открытых коммуникаций OpenBio-2020, Новосибирск, 2020.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в реализацию диссертационной работы состоял в разработке дизайна исследования, выполнении экспериментов, статистической обработке и анализе данных. Автор принимала участие во всех исследованиях, включавших в себя гистологическое окрашивание препаратов, иммуногистохимию, иммунофлуоресцентное окрашивание, лазерную сканирующую конфокальную микроскопию, морфометрию, сбор данных клинико-лабораторной диагностики во время беременности, МРТ, исследования биометрических характеристик

послеоперационных рубцов на матке. Автор также принимала участие в написании статей, тезисов, выступлениях с докладами на международных и отечественных конференциях.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, содержащего актуальность проведенной работы, степень разработанности темы, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, степень достоверности и апробацию результатов, обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждений, заключения, выводов и указателя литературы. Текст диссертации изложен на 127 страницах, иллюстрирован 35 рисунками и 12 таблицами. Список литературы содержит 146 источников, из них на русском языке – 73, на английском – 73.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

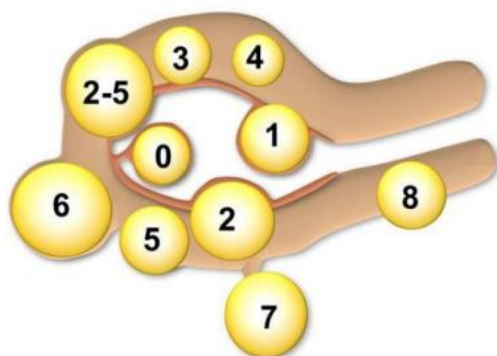
1.1 Миома матки. Частота. Патогенез. Локализация

Миома матки – доброкачественная опухоль миометрия, является одним из самых распространенных заболеваний женской репродуктивной системы. На рисунке 1.1 представлены различные варианты расположения миоматозных узлов в соответствии с классификацией узлов миомы Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) 2011 г. [95]. В популяции миома встречается у 20-50% женщин, частота встречаемости растет с увеличением возраста, и, по данным патологоанатомических исследований миома матки выявляется у 80% женщин [72].

Среди других гинекологических заболеваний частота миомы матки достигает 44% [37;48]. Средний возраст выявления миомы матки составляет 32 года, поэтому проблема миома и беременность приобретает все большую актуальность в связи с омоложением больных с одной стороны, и поздним планированием беременности с другой [40]. К сожалению, до настоящего времени от 60 до 96% всех хирургических вмешательств у больных с миомой матки приходится на радикальные операции, часто приводящие к потере репродуктивной и менструальной функции. При этом большую группу оперируемых пациенток составляют женщины репродуктивного периода [20;40;69].

Миома матки при беременности наблюдается в 0,5-6% [35]. Чаше миома матки отмечается у первородящих женщин старше 30 лет с семейной предрасположенностью и с различной эндокринной патологией [13].

В репродуктивном возрасте частота миомы матки составляет 20-40%, при этом с её наличием связывают от 5 до 10% случаев женского бесплодия [38;69]. Негативное влияние миомы матки на репродуктивную функцию может проявляться в процессе зачатия, вынашивания плода, а также в процессе родоразрешения [15].



субмукозные	0	узел на «ножке» полностью в полости матки
	1	<50% узла расположено интрамурально
	2	>50% узла расположено интрамурально I
другие	3	контактирует с эндометрием, 100% узла расположено интрамурально
	4	интрамуральный узел
	5	субсерозный узел, >50% узла расположено интрамурально
	6	субсерозный узел, <50% узла расположено интрамурально
	7	субсерозный узел на «ножке»
	8	другие (шеечные, интралигаментарные)
гибридные	2-5	узел, имеющий как субмукозную, так и субсерозную части

Рисунок 1.1 – Классификация узлов миомы Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) 2011 г. [95]

В ходе проведения диссертационного исследования автор пришел к выводу, что выявление наличия миомы матки при беременности сопряжено с определенными диагностическими сложностями. Только 42% крупных узлов миомы (>5 см) и 12,5% более мелких миоматозных узлов (3-5 см) можно диагностировать при функциональном осмотре. Диагностическая значимость УЗИ для обнаружения небольших миоматозных узлов во время беременности ограничена (1,4-2,7%), в первую очередь в связи с трудностью дифференциации миомы от физиологического утолщения миометрия.

1.2 Роль миомы матки в патологии репродуктивной функции

Миома матки является одним из наиболее часто встречающихся доброкачественных опухолевых заболеваний женской половой системы и оказывает значительное неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье женщины. По данным различных авторов, сочетание миомы матки

и беременности наблюдается в 0,5-6% [35]. Прослеживается тенденция к «омоложению» данной патологии: возрастает число женщин, страдающих этим заболеванием в возрасте до 30 лет, т.е. в активном репродуктивном периоде. Причем у молодых женщин (20-25 лет) миома матки нередко характеризуется быстрым ростом, образованием множественных миоматозных узлов, увеличением их размеров, что в значительной мере осложняет течение беременности и родов [54].

Первичное бесплодие у пациенток с миомой матки отмечается значительно чаще, чем в целом в популяции, достигая 18-24% случаев, вторичное бесплодие наблюдается в 25-56% случаев [65;69]. Бесплодие у пациенток с миомой матки имеет сочетанный характер и зачастую обусловлено наличием хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (68%), эндометриозной болезни (51,5%) и спаечного процесса в малом тазу и брюшной полости (62%). Наличие узлов миомы, их количество и размеры, если нет деформации полости матки, достоверного влияния, по имеющимся данным, на фертильность не оказывает [11]. Отсутствуют данные, подтверждающие восстановление фертильности в результате хирургического вмешательства у пациенток с наличием субсерозных и интрамуральных узлов [55]. Хирургическая стратегия при миоме матки с целью реализации репродуктивной функции при отсутствии классических показаний для оперативного вмешательства должна быть индивидуализирована и основана на анализе клинико-анамнестических данных (возраст больной, состояние ее овариального резерва, репродуктивные планы, наличие других причин бесплодия), топографо-анатомических особенностях опухоли (локализация, размер, количество узлов), а также возможных рисков и последствий операции (интра-, послеоперационных осложнений, осложнений беременности и родов) [69;73].

У 30–35% пациенток миома выявляется в репродуктивном возрасте, и у трети из них сопровождается такими клиническими проявлениями, как аномальные маточные кровотечения, дисменорея, анемия, тазовые боли, диспареуния, бесплодие, осложненное течение беременности [137].

Как правило, у подавляющего большинства пациенток сохраняется репродуктивная функция, за исключением субмукозной формы заболевания, но взаимосвязь между миомой матки и бесплодием увеличивается с возрастом. Принимая во внимание тенденцию к позднему планированию беременности и увеличение частоты встречаемости миомы матки среди женщин репродуктивного возраста, актуальность проблемы лечения данного заболевания значительно возрастает и принимает социальную значимость. Так, в России в 2016 г. почти каждый третий ребенок был рожден женщиной старше 35 лет. Вот почему следует придерживаться тактики преимущественно органосохраняющих операций при незначительных размерах миомы матки, особенно у женщин, не реализовавших свои репродуктивные планы [136].

1.3 Миома матки и беременность

1.3.1 Осложнения в течение беременности

Вне беременности миома матки в большинстве случаев протекает бессимптомно. Однако, при наступлении беременности возможно возникновение различных осложнений.

В I триместре беременности такими осложнениями является: рост миоматозного узла; угрожающий выкидыш; неразвивающаяся беременность; кровотечение; гипоплазия хориона.

Во II триместре беременности отмечены: быстрый рост и нарушение питания узла миомы; низкая плацентация; истмико-цервикальная недостаточность; нарушение развития плаценты; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП); развитие преэклампсии.

В III триместре беременности выявляется: неправильное предлежание плаценты и положение плода; угрожающие преждевременные роды; плацентарная недостаточность; гипоксия и гипотрофия плода; преэклампсия [3].

Развитие осложнений зависит от размеров миоматозных узлов, их количества, локализации, а гестационные осложнения – от особенности

локализации узлов миомы относительно плаценты и нижнего маточного сегмента [62;69].

Боль является наиболее частым симптомом миомы во время беременности и чаще всего бывает у женщин во II и III триместрах беременности при размере миомы более 5 см. Сильная локализованная боль в животе возможна при сдавлении миомы или перекруте ножки субсерозной миомы.

Во II триместре беременности миома матки может быстро увеличиваться в размерах, вследствие чего нарушается кровоснабжение опухоли, и в ней развиваются дегенеративные изменения, которые проявляются болью и локальным напряжением мышц живота.

Лечение болевого приступа, как правило, консервативное: постельный режим, гидратация, анальгетики. Ингибиторы простагландин-синтетазы (НПВС) следует использовать с осторожностью, особенно в III триместре. При высокой выраженности болевого синдрома возможно дополнительное назначение анальгетических препаратов, эпидуральная анестезия или хирургическое лечение (миомэктомия).

Во время беременности пациенткам с миомой матки целесообразно регулярное проведение УЗИ для оценки состояния не только плода, но и самого миоматозного узла, каждые 4 недели до срока родов.

При локализации миомы в задней стенке матки беременность чаще осложняется выкидышами, кровотечениями на ранних сроках беременности. Расположение узлов миомы матки в задней стенке обычно связано с более выраженной тазовой болью [32].

Наличие пролиферирующей формы миомы матки увеличивает частоту невынашивания беременности в 3,4 раза, преэклампсии – в 2 раза, фетоплацентарной недостаточности – в 1,7 раза, синдрома задержки роста плода – в 3,4 раза по сравнению с таковыми при простой форме миомы.

При быстром росте миомы её кровоснабжение оказывается недостаточным, что приводит к некрозу. Кроме того, рост матки по мере развития беременности приводит к изменению её архитектоники, формированию перегибов и сдавлению

кровеносных сосудов, что может вызвать ишемию и некроз даже при отсутствии роста миомы. Болевой синдром связан с выходом простагландинов из поврежденных клеток. Роль простагландинов в развитии боли подтверждает наблюдение, что ибупрофен и другие ингибиторы простагландин-синтетазы эффективны и быстро снимают боль [56].

В ранние сроки беременности нередко происходит самопроизвольное прерывание беременности, которое чаще наблюдают у беременных с миомой по сравнению с контрольной группой без миомы матки (14% и 7,6% соответственно). В исследованиях установлено, что размер миомы не влияет на частоту самопроизвольного прерывания беременности, но множественные миомы матки увеличивают число выкидышей по сравнению с наличием одного узла (23,6% и 8% соответственно) [6].

Расположение миоматозных узлов имеет большое значение, так как выкидыши чаще бывают у женщин с миомой матки, расположенной в теле матки, реже прерывание беременности диагностируют при расположении миомы в области нижнего сегмента [7]. Механизм, с помощью которого миома матки вызывает самопроизвольный выкидыш, до конца не ясен. При субмукозной локализации миома матки может быть причиной нарушения имплантации и дальнейшего развития беременности. Межмышечная и субсерозная миомы обычно не препятствуют наступлению беременности [42].

На ранних сроках беременности у женщин с миомой матки может возникнуть кровотечение. Риск развития кровотечения зависит от расположения миомы, кровотечение на ранних сроках беременности бывает значительно чаще, если плацента формируется над узлом миомы или близко к нему, по сравнению со случаями в которых нет контакта между плацентой и миоматозным узлом (60% и 9% соответственно) [2].

Риск преждевременных родов и преждевременного излития вод значительно выше у беременных женщин с миомой матки, чем у женщин без миомы (16,1% и 8,7%; 16% и 10,8% соответственно). Расположение плаценты на миоматозном узле представляется независимым фактором риска

преждевременных родов, но не является фактором риска преждевременного излития вод [34].

По данным научных публикаций миома матки в 2 раза увеличивает риск предлежания плаценты [37]. Риск отслойки плаценты увеличивается в 3 раза у женщин с миомой матки. Подслизистые миомы, ретроплацентарные миомы и миомы объёмом $>200 \text{ см}^3$ рассматриваются как независимые факторы риска преждевременной отслойки плаценты. Одним из возможных механизмов отслойки плаценты может быть снижение притока крови к миоме и прилегающим тканям, что вызывает частичную ишемию и некроз decidua basalis, прилегающей к миоме [31].

Согласно ряду исследований, миома матки является фактором риска задержки внутриутробного развития плода и формирования малого для гестационного возраста веса плода, а также возникновения врожденных аномалий. Это связано с тем, что в редких случаях миома матки больших размеров могут деформировать внутриматочную полость и сжимать части плода, способствовать формированию деформаций и уродств. Ряд аномалий развития плода был зарегистрирован у женщин с большими подслизистыми миомами: долихоцефалия (боковое сжатие черепа плода), кривошея (аномальное скручивание шеи), укорочение конечностей плода [120].

1.3.2 Осложнения в течение родов

В процессе родов у пациенток с миомой матки может развиваться слабость родовой деятельности, формироваться неправильное предлежание плода, узел миомы может являться препятствием для прохождения плода по родовым путям [4]. По мере развития беременности миома может выходить за пределы таза и осложнять роды через естественные родовые пути. Большая шейечная или истмическая миома чаще бывает неподвижной, поэтому необходимо кесарево сечение.

Большие размеры матки, множественная миома матки и миомы нижнего маточного сегмента рассматриваются как независимые факторы риска развития аномалий родовой деятельности [62].

Несмотря на увеличение риска кесарева сечения, наличие миомы матки, даже большой миомы (>6 см), не следует рассматривать как противопоказание к родам естественным путём. Способ родоразрешения необходимо заранее обсуждать с пациенткой [7].

Из осложнений родов более часто отмечаются преждевременное и раннее излитие околоплодных вод, аномалии родовой сил, а также кровотечения. Последние обусловлены как аномалиями сократительной активности матки, так и предлежанием плаценты, с преждевременной ее отслойкой [69;76].

Ведение беременности при миоме матки в большинстве случаев (75-80%) не отличается от такового у здоровых женщин. Из осложнений чаще наблюдается преждевременное прерывание беременности (выкидыши, преждевременные роды). Иногда в миоме в период беременности развиваются дегенеративные изменения, что требует оперативного вмешательства.

Имеются многочисленные сообщения, описывающие разрывы матки в родах после лапароскопических миомэктомий. Разрывы матки происходят до начала родовой деятельности в месте рубца после лапароскопической миомэктомии. Абсолютный риск разрыва матки после лапароскопической миомэктомии составляет 0,5-1,0%. Однако в большинстве имеющихся научных публикаций отсутствуют указания о характере вмешательства, локализации узлов, технике зашивания, хирургических энергиях и прочих нюансах (течение послеоперационного периода, реабилитации, сроки наступления беременности и т.д.) [8].

Родоразрешение женщин с миомой матки возможно через естественные родовые пути и путём операции кесарева сечения. Выбор метода родоразрешения определяется в зависимости от размеров и локализации миомы. Расположение последней в нижних отделах, а также большие размеры опухоли, препятствующие прохождению плода по родовым путям, являются показанием к оперативному

родоразрешению. Кроме того, высокая частота разгибательных вставлений головки плода и дискоординированная родовая деятельность также являются основанием для кесарева сечения [113].

Исследования о связи между миомой и послеродовыми кровотечениями противоречивы. Послеродовое кровотечение наблюдают чаще у женщин с миомой матки, по сравнению с женщинами без миомы (2,5% и 1,4% соответственно). Миома может исказить архитектуру матки и нарушить сократительную способность миометрия, что может привести к атонии матки и послеродовому кровотечению. При расположении миомы в нижнем сегменте чаще наблюдается задержка частей последа по сравнению с контрольной группой независимо от расположения узла миомы (1,4 и 0,6% соответственно) [137].

В большинстве случаев размеры опухоли после родов остаются такими же, как и до родов. Однако, в отдельных случаях у части женщин отмечается и рост после родов. Таким образом, небольшое количество осложнений в течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с миомой матки, отсутствие интенсивного роста опухоли в эти сроки и в ближайшие годы после родов позволяют считать, что миома не должна рассматриваться как противопоказание к беременности.

В то же время требуется дифференцированный подход в каждом конкретном случае. Более высокий риск осложнений имеют женщины с длительно существующей миомой, при больших размерах опухоли, с подслизистой и межмышечной локализацией, с центрипетальным ростом, а также при расположении опухоли в шейке матки, области перешейка и нижних отделах тела матки. Все это требует оптимальной диспансеризации, тщательного обследования и своевременного принятия решений в период беременности и родоразрешения.

В любом случае беременную после миомэктомии следует рассматривать как пациентку с повышенным риском осложнений и высоким процентом риска необходимости оперативного родоразрешения в плановом порядке, а, возможно, и досрочного родоразрешения.

1.4 Лечение миомы матки

Для плода и матери лапароскопическая миомэктомия может быть относительно безопасна в I и II триместрах беременности.

Показаниями к миомэктомии во время беременности являются: большие размеры опухоли (10 см и более); перекрут ножки узла миомы; ущемление опухоли в малом тазу; быстрый рост опухоли, вызывающий дискомфорт; некроз миоматозного узла, боль в животе, отсутствие эффекта от консервативного лечения; расстояние между миомой и полостью матки более 5 мм, при которых имеется риск вскрытия полости матки во время оперативного вмешательства [31; 69].

Обязательным является подписание формы согласия на оперативное вмешательство после информирования о рисках миомэктомии.

Основные условия успешного проведения миомэктомии при беременности: срок беременности между 15 и 19 неделями беременности; нижнесрединная лапаротомия или срединный разрез над пупком; вертикальный надрез миометрия над узлом миомы, выделение миомы тупым и острым путем; после удаления миомы тщательный гемостаз, миометрий закрывать двумя слоями узловых швов викриловой нитью номер 2/0; по показаниям дренирование брюшной полости; контроль УЗИ сразу после операции для оценки жизнеспособности плода; обезболивание – эпидуральная анестезия или эндотрахеальный наркоз [33].

Ведение послеоперационного периода: профилактика гнойно-септических осложнений; токолитическая терапия в течение 4 дней послеоперационного периода; контроль УЗИ на 4 сутки послеоперационного периода, в дальнейшем через 2 недели; выписка на 7 день послеоперационного периода [37].

Во всех исследованиях после консервативной миомэктомии во время беременности родоразрешение проведено путем кесарева сечения. Контроль гемостаза и при необходимости профилактика осложнений.

Показаниями к кесареву сечению при миоме матки являются: большие размеры миомы (от 10 см и более) и локализация, препятствующая

родоразрешению через естественные родовые пути; «красная дегенерация» узлов миомы, установленная до родов; перекрут субсерозного миоматозного узла; миома матки, сопровождающаяся выраженным нарушением функции смежных органов; миома матки у пациенток, перенесших ранее миомэктомию; акушерские показания.

Показания к миомэктомии во время кесарева сечения: субсерозные узлы на тонком основании; субсерозные узлы на широком основании, исключая расположенные на сосудистых пучках и в нижнем сегменте матки; узлы миомы матки в области разреза на матке при кесаревом сечении [49].

Высказывания о тождестве гиперпластических процессов в матке при беременности и миоме можно оценивать с нескольких позиций: в обоих случаях имеет место гиперплазия мышечной ткани, развивающаяся из элементов мезенхимы сосудистой стенки и обусловленная гормональными изменениями. Сущность гормонального гомеостаза в обеих ситуациях различна: например, ановуляция исключает беременность, но способствует развитию миомы матки; наконец, по исходам беременная матка в итоге инволютивных изменений возвращается к норме, а миома имеет тенденцию к озлокачествлению [12].

На основании анализа комплексного клинического, морфологического и иммуногистохимического исследования С.А. Леваков [35] выявил значение двух основных вариантов развития миомы матки: простой и пролиферирующей. При простой миоме опухоль долгое время имеет стабильные размеры, растет медленно, отсутствуют клинические проявления заболевания. Пролиферирующий вариант развития характеризуется быстрым ростом, множественной локализацией, частым сочетанием с гиперпластическими процессами эндометрия.

По данным Горбуновой Т.Н. самопроизвольные роды у рожениц с миомой матки осложняются преждевременным излитием околоплодных вод (49,1%), слабостью родовой деятельности (12,5%), плотным прикреплением плаценты и дефектом последа (3,6%). Частота оперативного родоразрешения у беременных с миомой матки составляет 44,6%. Показаниями к расширению объема операции до надвлагалищной ампутации (4,0%) и экстирпации матки (2%) являются

множественные миоматозные узлы, деформирующие матку, низкое их расположение, большие размеры опухоли с нарушением питания [16].

В условиях беременности, способствующих высокому уровню пролиферативных процессов в матке, миома также увеличивается в размерах, но не уменьшается при инволютивных изменениях матки в послеродовом периоде. Дегенеративные изменения и озлокачествление опухоли (миомы) возможно до, во время и после беременности. Поэтому миома матки и беременность должны рассматриваться как сочетание истинной опухоли матки и беременности. В то же время имеются особенности в течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с миомой матки [120].

Особого внимания заслуживают дискуссионные вопросы о целесообразности сохранения беременности после миомэктомии, а также об объеме оперативного вмешательства при родоразрешении.

При нарушении кровоснабжения миоматозных узлов вначале проводится консервативное лечение с применением противовоспалительных средств. Прогрессирование дегенеративных изменений и отсутствие эффекта от проводимой терапии являются основанием для оперативного вмешательства. Последнее заключается в энуклеации субсерозных и небольших интерстициальных узлов с последующим сохранением беременности. Некроз узла с перитонитом или подозрением на злокачественное перерождение является поводом для расширения объема оперативного вмешательства до экстирпации или ампутации матки с плодом [66].

При выполнении кесарева сечения у женщин с миомой матки всегда принимается решение о целесообразности расширения операции по удалению узла или ампутации матки либо ограничении операции в объеме кесарева сечения без вмешательств по поводу миомы (рисунок 1.2). Некоторые авторы предлагается ограничиваться кесаревым сечением, а небольшие миоматозные узлы оставлять. При больших размерах опухоли большинство авторов говорят о необходимости удаления матки. Допускается удаление лишь небольших единичных субсерозных миоматозных узлов с сохранением матки [33].



Рисунок 1.2 – Рубец на матке после миомэктомии

Однако в широком плане можно рекомендовать удаление единичных субсерозных или интерстициальных узлов с сохранением матки. Вопрос о стерилизации рекомендуется решать индивидуально с учетом пожелания женщины [63].

Важен дифференциальный подход с учетом особенностей и пожеланий женщины, а главное – технических и клинических условий.

1.4.1 Гормональное лечение миомы матки

Высокая частота сочетания миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия, эндометриозом и функциональными кистозными изменениями в яичниках позволяет предположить гормональную зависимость данной патологии и эффективность активной гормонокоррекции в лечении таких пациенток. В основе развития данных заболеваний лежат особенности ауто- и паракринных влияний, механизмы процессов пролиферации и апоптоза клеток, которые регулируются клеточными и внеклеточными компонентами

на молекулярном уровне, нарушения, вызванные половыми стероидами и реализованные за счет клеточной пролиферации с нарушением процессов апоптоза [55;69;127]. В опухолевой ткани количество рецепторов эстрогенов и прогестерона гораздо больше, чем в нормальной мышечной ткани матки, поэтому половые гормоны оказывают стимулирующий эффект на развитие миомы [137]. Адекватно подобранная гормональная терапия может снизить пролиферацию и выраженность клинических симптомов заболевания, так как это взаимозависимые и взаимообусловленные процессы.

Консервативные методы лечения применяются, если пациентка хочет сохранить фертильность либо она находится в пременопаузальном периоде, а размеры миомы матки невелики, либо при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству. Медикаментозная консервативная терапия миомы матки должна быть направлена на замедление роста миоматозного узла, инволюцию миомы матки и устранение симптомов, например, менометроррагию и анемию [5]. В настоящее время увеличивается актуальность медикаментозного лечения миомы матки, в том числе в качестве предоперационной подготовки больных. Необходимость обсуждения вопросов медикаментозного лечения миомы матки обусловлена и широким внедрением в последние десятилетия в клиническую практику новых средств консервативной терапии – агонистов гонадотропин-рилизинг гормона и новых миниинвазивных эндовидеохирургических технологий.

Для консервативной терапии миомы матки используются различные гормональные препараты. В качестве гормонального лечения традиционно применяют прогестины, агонисты гонадолиберина и другие группы фармакологических средств. Однако, почти у всех из них есть определенные ограничения к широкому применению. Часто монотерапия вызывает кратковременный и не всегда выраженный эффект. Это дает основания для пересмотра лечебной стратегии и выбора новой комбинированной тактики ведения больных в зависимости от выраженности клинической картины и степени патологических изменений в миометрии [134]. Так, прогестины в качестве

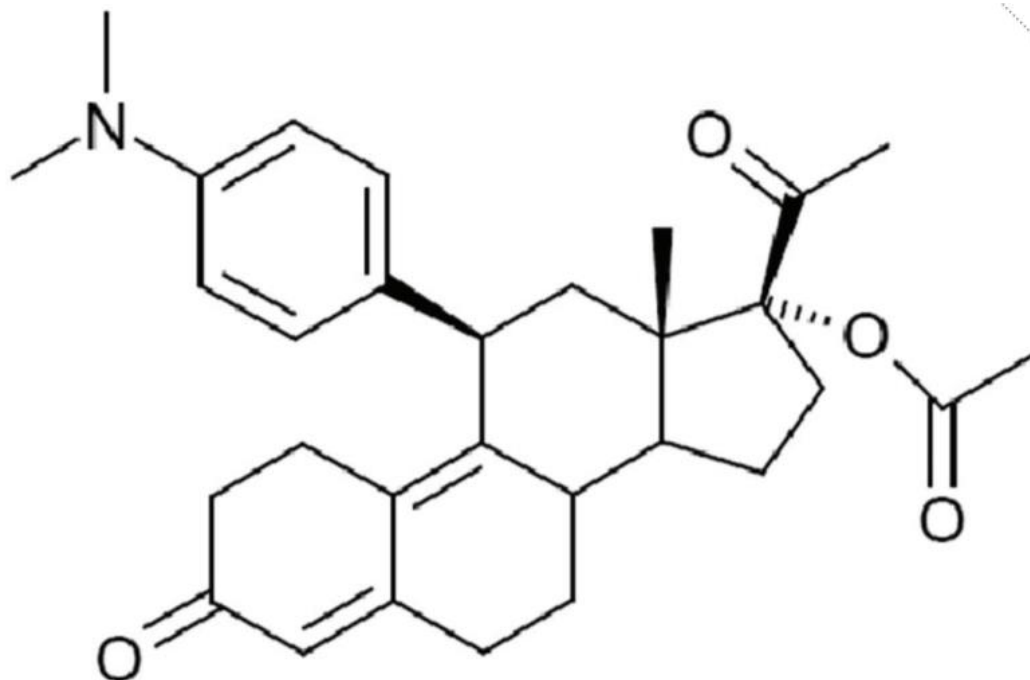
самостоятельного лечения могут вызывать прорывные кровотечения и обладают неоднозначным ответом в плане стабилизации миоматозных узлов [38]. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (аГнРГ), широко назначаемые для предоперационной подготовки, вызывают искусственную менопаузу и приостанавливают рост миоматозных узлов небольших размеров. В основе терапевтического действия лежит связывание аГнРГ с рецепторами в гипофизе, что сдерживает секрецию гонадотропинов и половых стероидов, являющихся основными факторами пролиферации. Это состояние сохраняется в течение всего периода лечения, что приводит к торможению роста и обратному развитию гормонозависимых пролиферативных заболеваний, таких как миома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз [1]. В нашей стране вследствие не только высокой клинической эффективности, но и финансовой доступности и приемлемости для большинства жителей Российской Федерации, широко применяется Бусерелин-депо – синтетический пептидный аналог ГнРГ. Он обладает более выраженной активностью, чем естественный гормон, и, взаимодействуя с рецепторами гонадолиберина гипофиза, вызывает их кратковременную стимуляцию с последующим длительным угнетением их активности [5]. В то же время, последующее выполнение органосохраняющей операции становится затруднительным из-за потери псевдокапсулы миоматозного узла, и из миомэктомии операция превращается в миометрэктомию, поскольку выделение миоматозного узла напоминает «очищение от кожуры засохшего апельсина». Необходимо учитывать и другие побочные проявления аГнР, из-за которых возможно назначать препараты этой группы лишь короткими курсами (не более 6 месяцев): приливы, депрессии, снижение либидо, вагиниты, снижение минеральной плотности костной ткани, проявляющееся болями в костях. Данные проявления снижают качество жизни и как следствие комплаентность, что ограничивает назначение аГнРГ [41].

Большое значение в лечении миоматозных узлов небольших размеров (до 1-1,5 см) в сочетании с аденомиозом и гиперпластическими процессами эндометрия уделяется внутриматочному применению левоноргестрел-

выделяющей системы Мирена, которая позволяет достичь контроля над меноррагиями. Однако введение данной системы нередко сопровождается нерегулярными кровотечениями, экспульсией и практически отсутствием влияния на крупные миоматозные узлы, невозможностью использования при деформации полости матки субмукозными узлами или узлами с выраженным центрипетальным ростом [23].

Миома матки – не только эстроген-, но и прогестеронзависимое заболевание, которое развивается, как правило, у женщин с овуляторным менструальным циклом [12]. В связи с этим в течение последнего десятилетия все больше внимания уделяется роли прогестерона в стимуляции роста миомы и применению модуляторов прогестероновых путей в лечении заболевания [43;58]. Полученные знания о патогенетических механизмах роста миомы матки позволили начать внедрение в схемы медикаментозной терапии миомы матки антипрогестагенов (АП) и селективных модуляторов прогестерона (СМРП) [80]. Недавнее исследование, проведенное G.E. Courtoy и соавт., четко указывает на многофакторные механизмы действия, включающие: 1) низкую (но постоянную) смертность клеток; 2) дегенерацию коллагена, индуцированную матричной металлопротеиназой-2; 3) ремоделирование внеклеточного матрикса [89]. В 2012 г. Европейская комиссия одобрила препарат, относящийся к классу СМРП – улипристала ацетат (УПА) в дозе 5 мг для применения в качестве предоперационной терапии миомы матки у пациенток старше 18 лет с умеренными или тяжелыми симптомами (2 курса по 3 месяца) [50]. Улипристала ацетат (Эсмия) – селективный модулятор прогестероновых рецепторов, обладает смешанными агонистическими/ антагонистическими свойствами, оказывает антипролиферативный, антифиброзный эффекты, индуцирует апоптоз в клетках миоматозного узла, не влияя на интактный миометрий [50]. На рисунке 1.3 представлена химическая структура УПА. Селективно блокируя влияние прогестерона в гипофизе, УПА уменьшает секрецию лютеинизирующего и частично фолликулостимулирующего гормонов, приводя к ановуляции. При этом концентрация эстрадиола в крови остается такой же, как в середине

фолликулярной фазы, что позволяет избежать симптомов гипоэстрогении [88;127;137].



17α-ацетокси-11β-(4-N,N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-лиен-3,20-дион

Рисунок 1.3 – Химическая структура улипристала ацетата

СМРП так же оказывают прямое действие на эндометрий: вызывают аменорею или уменьшают интенсивность кровотечений уже к 6–10 дню применения. Прямое действие на эндометрий приводит к специфичным для этого класса препаратов изменениям в слизистой оболочке, связанным с модулятором рецепторов прогестерона (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes, РАЕС). Ответ эндометрия на СМРП изучен еще в 2006 г. рабочей группой по изучению действия модуляторов прогестероновых рецепторов на эндометрий Национальных институтов здравоохранения (National Institutes of Health) США [123]. Как подчеркнули G.L. Mutter и коллеги [134], изменения эндометрия представляют собой новую морфологическую категорию, известную как

СМРП-ассоциированные изменения эндометрия. Указанные изменения гистологически представлены неактивным и слабо пролиферирующим эпителием с асимметрией роста стромы и эпителия, выраженным кистозным расширением

желез со смешанными эстрогенными (митотическими) и прогестагенными (секреторными) воздействиями на эпителий матки. Подобную картину ошибочно можно принять за гиперплазию эндометрия, однако процессы обратимы и исчезают после прекращения лечения; во время терапии в коррекции данного состояния нет необходимости. Гистологические исследования показали отсутствие гиперпластических процессов на фоне повторных курсов приема УПА, а также при применении норэтистерона ацетата или плацебо. После прекращения приема препарата эти изменения эндометрия со временем регрессируют, а менструальный цикл обычно восстанавливается в течение 2-6 месяцев [127;134;137].

С 2012 года несколько крупных исследований показали, что однократное применение и повторные 3-месячные курсы приема УПА способны эффективно контролировать маточное кровотечение и уменьшить размеры миомы матки [30]. Два кратковременных исследования фазы III – исследование PEARL I (5 мг и 10 мг УПА сравнивали с плацебо) и исследование PEARL II (5 мг и 10 мг УПА сравнивали с лейпролида ацетатом) – показали, что УПА был эффективен в купировании маточного кровотечения и уменьшении размера миомы [136]. Два дополнительных исследования – PEARL III и расширенное PEARL III – четко свидетельствуют, что длительное прерывистое применение 10 мг/сут. УПА в течение 3 месяцев с интервалами без препарата обеспечивает эффективное и хорошо переносимое купирование симптомов миомы [134]. Последнее клиническое исследование (PEARL IV) было четвертым ключевым испытанием с целью оценки эффективности и безопасности четырех прерывистых курсов терапии 5 мг и 10 мг УПА [107]. После лечения улипристала ацетатом эффект выражен сильнее и сохраняется более длительное время, чем после применения других фармакологических схем, предложенных для терапии миомы ранее [127].

В настоящее время идет накопление российского опыта [134] по использованию УПА в качестве подготовки для хирургического лечения симптомной миомы матки.

УПА не оказывает влияние на секрецию других гипофизарных гормонов (тиреотропный, адренкортикотропный, пролактин). Немаловажным преимуществом СМПР можно считать отсутствие влияний на функцию печени и систему гемостаза, что очень важно для пациенток с сопутствующими соматическими заболеваниями [137].

Альтернатива хирургическому вмешательству в менеджменте миомы матки, особенно для женщин, стремящихся сохранить свою фертильность, является крайне актуальной. Основными преимуществами новых алгоритмов терапии миомы матки являются: увеличение интервала времени для подготовки пациентки к операции, выраженное уменьшение размеров миомы, что позволяет провести органосохраняющую операцию менее травматично, возможность «выиграть» время у женщин с приближающейся менопаузой до наступления естественного менопаузального регресса миомы матки, снижение риска осложнений при оперативном вмешательстве. Стоит отметить и отсутствие трудностей при выполнении миомэктомии и энуклеации миоматозных узлов. В отличие от аГнРГ, препараты с улипристала ацетатом не вызывают дефицита эстрогенов и не трансформируют псевдокапсулу миомы. При этом в настоящее время все чаще ставится вопрос о возможном полном отказе от хирургического лечения в пользу консервативной терапии.

Возможность применения органосохраняющего лечения у молодых пациенток с миомой матки обуславливает правомочность комплексных лечебных мероприятий, включающих активную предоперационную гормонотерапию, органосохраняющую операцию и продолженную поддерживающую гормональную коррекцию. При этом такое лечение можно подразделить на 4 этапа.

На I этапе, в течение 3 месяцев, применяют препараты с мощным антипролиферативным потенциалом для уменьшения размеров узлов за счет уменьшения кровоснабжения, снижения пролиферации и купирования основных симптомов заболевания. В эту группу можно включить аГнРГ и СМПР.

II этап комплексных лечебных мероприятий у пациенток фертильного возраста с миомой матки – оперативное лечение, рассчитанное на максимальное удаление доброкачественных образований миометрия. Актуальным остается вопрос о хирургическом доступе. Мнение ведущих современных специалистов о методе доступа у женщин, планирующих в дальнейшем забеременеть: «Надо стать адвокатом дьявола при защите хирурга, удалившего лапароскопически интерстициальные узлы миомы» [1].

Цель III этапа, рассчитанного на 3-4 месяца, совпадает с лечебной концепцией I этапа: купировать мощный пролиферативный потенциал стероидных гормонов после удаления всех видимых невооруженным глазом миоматозных узлов, рост которых может возобновиться и активизироваться вследствие операционной травмы. Учитывая, что эффективность агонистов ГнРГ тем выше, чем меньше размер оставшихся зачатковых узлов, важнейшим моментом в лечении миомы является адекватное выполнение II этапа (удаление максимально возможного количества узлов) с последующим обязательным, по возможности наиболее рано начатым III этапом. Данный этап рассчитан на противорецидивное действие с целью подавления роста интраоперационно невидимых образований. Продолжительность послеоперационного курса лечения аналогами ГнРГ должна составлять не менее 3-4 месяцев [55].

IV шаг к успеху может быть достигнут путем применения препаратов, направленных на нормализацию гормонального баланса, – монофазных микродозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), длительность использования которых можно варьировать в зависимости от планов пациентки: либо до планируемой беременности, либо для профилактики рецидива миомы матки вплоть до менопаузы. Общая продолжительность послеоперационной противорецидивной терапии должна составлять не менее 1 года для формирования полноценного рубца на матке. После окончания курса комбинированного лечения и проведения предгравидарной подготовки женщина может приступать к реализации репродуктивных планов [38].

1.4.2 Оперативное лечение

Согласно данным ряда исследователей, миома матки заметно чаще других причин оказывается поводом для гистерэктомии. При этом во многих ситуациях к радикальному хирургическому лечению прибегают не только для удаления гигантских форм миомы, но и в случае множественной локализации узлов, даже если размеры каждого образования невелики, причем соотношение органосохраняющих к органосохраняющим операциям как 95:5. Сторонники радикальных методов лечения считают, что после органосберегающих операций сохраняется риск рецидивов (15-45%) [55].

Однако операции по удалению матки не могут явиться методом выбора для женщин, не реализовавших репродуктивную функцию, что заставляет врачей искать другие методы лечения.

При выборе того или иного метода лечения пациентки с миомой матки учитываются следующие факторы: кровотечение, анемия с низким уровнем гемоглобина, железа и/или ферритина, проблемы с мочеиспусканием или дефекацией, тазовые боли, фертильность, возраст пациентки и ожидаемый период до наступления менопаузы. Выбор метода лечения зависит от возраста пациентки, размеров и локализации миоматозных узлов, динамики роста, их количества, желания сохранить фертильность [1].

Варианты лечения пациенток с миомой матки включают терапевтическое, хирургическое и радиологическое вмешательство. Все большую популярность в последнее десятилетие завоевывают новые малоинвазивные технологии: эмболизация маточных артерий и фокусированная ультразвуковая абляция миоматозных узлов. Эти высокотехнологичные хирургические вмешательства, безусловно, предпочтительнее, чем гистерэктомия, поскольку позволяют сохранить и орган, и его функцию, но их внедрение в широкую практику существенно ограничено ввиду высокой стоимости оборудования.

1.4.3 Применение противоспаечных барьеров при миомэктомии лапароскопическим доступом

Спаечная болезнь брюшной полости и органов малого таза занимает одно из ведущих мест в структуре осложнений абдоминальной хирургии и гинекологии. Образование внутрибрюшинных и тазовых спаек отмечается в 63-92% случаев в восстановительном периоде после перенесенных полостных операций [1]. В гинекологии проблема спаечного процесса является особенно актуальной, так как развитие спаечного процесса приводит не только к ухудшению качества жизни больных из-за выраженного тазового болевого синдрома и увеличения риска повторных операций, но и способствует развитию тонкокишечной непроходимости, трубно-перитонеального бесплодия у пациенток репродуктивного возраста. Так, спаечный процесс после перенесенных гинекологических операций является причиной тонкокишечной непроходимости у 54-74% больных, трубно-перитонеального бесплодия – у 15-20% и тазового болевого синдрома – приблизительно у 50% пациенток [100].

Операциями с наибольшим риском развития спаечного процесса являются следующие: миомэктомия, операции на яичниках и маточных трубах, операции при воспалительных процессах органов малого таза, операции по поводу эндометриоза, операции по поводу спаечного процесса в малом тазу [110].

Несмотря на малоинвазивность, лапароскопическая хирургия, по сравнению с открытыми вмешательствами, практически не снижает частоту и распространенность спаечного процесса. Применение противоспаечного барьера – необходимый этап лапароскопической миомэктомии у пациенток, планирующих беременность, снижающий вероятность спайкообразования в послеоперационном периоде, что, в свою очередь, может являться причиной трубно-перитонеального бесплодия [22].

Основной причиной спайкообразования является повреждение тканей, это вариант акта заживления тканей и оболочек человеческого организма. Физиологическая роль спаек – ограничить патологический процесс

и предотвратить его дальнейшее распространение. В ответ на механическую травму (в том числе при оперативном вмешательстве), инфекцию (воспаление), химический раздражитель запускаются этапы локального адгезиогенеза [10;21]:

- повреждение ткани (операция, травма, воспаление);
- запуск каскадов ферментативных реакций (гемостаза, фибринолиза и воспаления);
- повышение проницаемости сосудистой стенки (экссудация);
- запуск реакции регенерации эпителиальных и фибробластоподобных клеток;
- отложение нитей фибрина (в течение 3 ч после операции);
- миграция фибробластов (тучных клеток, продуцирующих коллаген);
- формирование плотных фибриновых сращений (в течение 5-7 дней после операции);
- прорастание кровеносных сосудов в соединительную ткань;
- формирование соединительнотканного рубца и его дальнейшая васкуляризация (1-2 мес. после операции).

Принцип действия противоспаечных средств основан на временном разобщении внутренних поверхностей матки на период наиболее интенсивного заживления тканей (первые 5-7 дней после внутриматочного вмешательства). Противоспаечные средства, содержащие в своем составе гиалуроновую кислоту (ГК), считаются наиболее эффективными [74]. ГК является компонентом экстрацеллюлярного матрикса, стекловидного тела человека и синовиальной жидкости суставов. В основе действия ГК лежит временное разобщение барьером травмированных поверхностей на период наиболее интенсивного заживления поврежденных тканей. Противоспаечное действие ГК реализуется в первые 3-4 дня на самой ранней стадии спайкообразования путем подавления адгезии фибробластов и тромбоцитов, активности макрофагов, а также путем ингибирования образования фибрина и создания защитного барьера в виде биологической пленки на поврежденном участке ткани. Период полураспада ГК

в организме составляет 1-3 дней, а полное расщепление под действием фермента гиалуронидазы происходит в течение 4 суток. Добавление к гиалуроновой кислоте карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), которая сама по себе обладает барьерным противовоспалительным действием и обладает стабилизирующими, смягчающими, геле- и пленкообразующими свойствами, способствует образованию вязкого геля, отделяющего серозные поверхности в течение всего периода наиболее интенсивной регенерации тканей. Механизм действия КМЦ также реализуется за счет подавления активности фибробластов и предотвращения депонирования фибрина на поврежденной серозной поверхности, тем самым замедляя движение активированных клеток, направляющихся в очаг воспаления. КМЦ не токсична, не канцерогенна, не оказывает эмбриотоксического эффекта, служит в качестве субстрата для закрепления и пролонгирования действия ГК на поверхности ткани, так как в организме человека отсутствуют специальные ферменты, расщепляющие карбоксиметилцеллюлозу. КМЦ элиминируется из организма путем постепенного лизиса и поглощения фрагментов макрофагами [53;57].

На основании полученных исследований можно заключить, что при наличии достаточного опыта и необходимого оснащения операционной, лапароскопическая миомэктомия является эффективным и безопасным видом хирургического лечения миомы у пациенток, планирующих беременность, сверхзадача которого – формирование полноценного, состоятельного рубца на матке [116]. Для достижения этой цели необходимо выполнение следующих условий: использование «щадящих» видов хирургической энергии для разреза миометрия, минимальное использование электрохирургического гемостаза в ложе удаленного узла, обязательное использование достаточного количества эндешвов для полноценного закрытия дефекта миометрия.

Внутриматочные вмешательства – самые частые операции в гинекологии: выскабливания стенок полости матки при самопроизвольном прерывании беременности, хирургические аборты, гистерорезектоскопии, лечебные и диагностические гистероскопии, отдельные диагностические выскабливания

и др. Негативным последствием внутриматочных вмешательств, несмотря на их органосохраняющий эффект и малоинвазивность, в 20% наблюдений является формирование соединительнотканых сращений (синехий) в полости матки. Чем обширнее площадь повреждения эндометрия, тем выше вероятность развития спаек, и более выраженный спаечный процесс следует ожидать в последствии [140]. Следствием повреждения эндометрия является образование внутриматочных спаек: у 35-45% пациенток после любой гистероскопической операции, у 45-55% – после раздельного диагностического выскабливания, у 15-20% – после кесарева сечения. 90% всех наблюдений внутриматочных синехий развиваются после выскабливания стенок полости матки. В 15-20% наблюдений внутриматочные вмешательства могут приводить к формированию прочных синехий в полости матки (синдром Ашермана), требующих повторных операций [122]. Спаечный процесс в полости матки у женщин репродуктивного возраста может быть причиной следующих патологических состояний: аменорея, нарушение менструального цикла, бесплодие, эктопическая беременность, невынашивание беременности, хроническая тазовая боль, потенциальные осложнения в будущем (повторные госпитализации, повторные операции в связи со спаечным процессом) [28].

К настоящему времени накоплен большой опыт применения различных методов профилактики образования внутриматочных синехий, включая применение специальных внутриматочных устройств или баллонных катетеров, которые оставляют в полости матки на определенное время с целью предотвращения разрастания соединительной ткани в полости матки, а также внутриматочные аппликации лекарственных средств, содержащих женские половые гормоны (эстрогены, прогестины), с целью ускоренной регенерации нормального эндометрия. Однако указанные способы профилактики образования внутриматочных синехий не обладают большой эффективностью [122]. В отличие от них результаты работ, посвященные внутриматочному введению противоспаечных барьеров на основе ГК, внушают оптимизм. Так, по результатам проспективного рандомизированного исследования, применение противоспаечного

средства, содержащего в своем составе ГК, после гистероскопического адгезиолизиса позволило значительно сократить образование внутриматочных синехий в послеоперационном периоде [37].

1.4.4 Оценка состоятельности послеоперационного рубца на матке после миомэктомии при использовании МРТ в течение 6 месяцев

Диагностическая оценка послеоперационного рубца на матке в большинстве случаев производится с использованием методов ультразвукового исследования (УЗИ), доплерометрии, МРТ. Поиск малоинвазивных, информативных, доступных и экономически эффективных методов оценки состояния рубца на матке, представляется актуальным до настоящего времени.

Алгоритм комплексного УЗИ включает двухмерную эхографию матки, цветовое доплеровское картирование, импульсную доплерометрию дуговых артерий матки, трехмерную эхографию матки с определением объемов ее тела, полости и шейки матки. Рубец измеряется в поперечной и сагиттальной плоскостях с указанием трех размеров (длины, ширины и глубины). Во всех случаях измеряется расстояние от внутреннего зева до внешней поверхности серозной оболочки матки (O), толщину миометрия в области рубца (M), толщину рубца с внешней стороны серозной оболочки (S). В сагиттальной плоскости измеряется глубина рубца (D), ширина (W) и базальные части. Длина рубца (L) измеряется в поперечной плоскости. Также вычисляется соотношение толщины остаточного миометрия в области рубца до толщины нормального миометрия (ТЗМ/м). К признакам несостоятельности рубца относят наличие неровностей передней стенки матки и меньшая ее толщина по сравнению с соседними участками [59]. Визуализация дефектов миометрия при трансабдоминальном УЗИ весьма затруднительна. Трансвагинальное УЗИ позволяет получить более детальную картину. Так, S.S. Erickson и B.J. Van Voorhis (1999) [90;91] описывают эхографическую картину дивертикулов в области рубца на матке после кесарева сечения. О.Р. Баев и М.И. Хататбе (2004) [9] для выявления групп риска возникновения гнойно-воспалительных заболеваний предлагают начинать

проводить эндовагинальное ультразвуковое исследование швов на матке с третьих суток после операции и считают важным определять такие параметры, как толщина шва, наличие и размер гематом. Аналогичные выводы были получены W. Bader (2004) [126]. C. Fellemans и соавт. (2004) [82;96], E.Z. Zimmer и соавт. (2012) [146] расценивают УЗ оценку состояния рубца надежным методом, позволяющим выделить группы высокого и низкого риска разрыва матки. По данным М.А. Чечневой [61], УЗ-исследование с определением линейных размеров, цветовым доплеровским картированием рубца и окружающего миометрия достаточно для постановки диагноза несостоятельного рубца на матке [145]. Проблеме объективности сонографической картины изменений в мягких тканях посвящена работа E.A. Gallardo и соавт. (2001) [97]. Они провели сравнительный анализ сонографических данных с гистологической картиной, и пришли к заключению, что результаты, полученные при ультразвуковом исследовании, детально отражают состояние тканей мышцы, а гистологическое исследование это подтверждает. В.И. Краснопольским, В.Е. Радзинским, Л.С. Логутовой и др. (1997) [26] были проведены исследования с целью оценки влияния различного шовного материала на репаративные процессы в послеоперационном периоде. В ходе них ультразвуковой метод был усовершенствован. Авторы вводили в полость матки тонкостенный резиновый баллон, по катетеру заполняли его раствором фурацилина до полного расправления полости матки. Передняя стенка матки в результате этого оказывалась расположенной между двумя эхонегативными средами – наполненным мочевым пузырем и баллоном, расположенным в полости матки. В этих условиях четко контурировались внутренняя и наружная поверхности стенки матки в области шва, позволяя судить о наличии в нем ниш и дефектов. Кроме того, внутренние структуры миометрия визуализировались значительно отчетливее, а иногда в толще миометрия были видны лигатуры. Авторы считают целесообразным использование биконтрастной эхоскопии и гистероскопии в раннем послеоперационном периоде. Аналогичное мнение было высказано и в других публикациях [15]. Метод позволяет определить условия, в которых

происходят начальные процессы регенерации рубца. В тех случаях, когда они были неблагоприятными, с помощью гистероскопии проводились лечебные мероприятия. По данным Ю.П. Титченко и соавт. (2006) [53], совпадение ультразвуковой оценки и фактического состояния рубца на матке было подтверждено во время операции в 69% наблюдений, ложноположительные результаты были получены в 7% случаев, ложноотрицательные – в 19%. О. Drouin и соавт. (2004) [138] применили энергетический доплер при исследовании кровотока в маточных артериях и сосудах миометрия в области послеоперационного рубца на матке в раннем послеоперационном периоде после кесарева сечения. В маточных артериях резистивный индекс не изменялся, но постепенно снижался в мелких артериях миометрия рядом с послеоперационной раной.

Признаки воспалительного процесса в миометрии могут сочетаться с проявлением его анатомической несостоятельности в виде формирования дефекта стенки со стороны полости матки – «ниши» неправильной треугольной формы с выраженным истончением в ее дистальной части. Такая эхографическая картина – признак частичного расхождения шва на матке, которое практически невозможно выявить клинически [64]. Распространение ниши на $\frac{3}{4}$ толщины стенки и более свидетельствует о полной несостоятельности шва. Объективная оценка состояния рубца с использованием всех существующих в настоящее время методов исследования – клинических, инструментальных (УЗИ, гистероскопия, магнитно-резонансная томография), лабораторных – позволяет судить об особенностях рубца на матке после КС еще до наступления повторной беременности, что имеет определяющее значение для прогноза родов после КС. Однако ни одна из методик не дает достоверной характеристики рубца [98]. Основными ультразвуковыми критериями у больных с несостоятельным швом (рубцом на матке) после КС считаются деформация полости матки в области швов, наличие локального втяжения, визуализация «ниши» и включений в области послеоперационного рубца [52]. В зарубежной литературе в настоящее время нет единого определения несостоятельного рубца на матке [24].

Несостоятельным рубцом считается дефект миометрия в области рубца (50-80%), или толщина миометрия в области рубца $\leq 2,2$ мм при трансвагинальном УЗИ, и $\leq 2,5$ мм при гидросонографии [49]. Все дефекты миометрия определяются термином «ниша», предложенным Monteagudo в 2001, который описывается наличием гипэхогенного включения в миометрии нижнего маточного сегмента, подразумевая отсутствие части миометрия в области рубца на матке после КС [37]. Клиновидный дефект стенки матки в области рубца после КС был впервые описан при помощи гистеросальпингографии (ГСГ) в 1961 году (Poidevin, 1961), по данным обзора зарубежной литературы большинство исследователей описывают треугольные и полукруглые дефекты миометрия в области рубца после КС [36].

При обнаружении «ниш» со стороны полости матки, резком истончении или наличии изменений зоны рубца с формированием полостей в миометрии наиболее достоверным методом обследования считается сочетание офисной гистероскопии и гидросонографии [18]. По данным отечественной литературы, информативность, чувствительность и специфичность обследования методом соноконтрастной гистероскопии составляют 80%, 92% и 50% соответственно [25]. По данным зарубежной литературы, гидросонография с контрастированием является золотым стандартом в обследовании рубца на матке после КС, при этом частота выявления несостоятельного рубца составила 24-70% при трансвагинальном УЗИ и 56-84% при гидросонографии [36].

Открытие явления магнитного резонанса в 1944 году принадлежит профессору Казанского государственного университета Е.К. Завойскому, заложившему первые теоретические основы ядерного магнитного резонанса (ЯМР). В 50 годах XX века Р. Парсел, А. Карр и П.А. Ринкк [46] продолжили исследования в этой области и разработали основы ядерной магнитной спектроскопии, а применение ЯМР в сочетании со специальными методами обработки полученного сигнала позволило получить томографическое изображение. В последние несколько лет, несмотря на высокую стоимость, МРТ широко применяется и становится одним из ведущих методов диагностики

патологии матки и придатков [24]. Интерес к МРТ обусловлен большими возможностями: отсутствием лучевой нагрузки, высокой тканевой контрастностью и дифференциацией, возможностью проводить сканирование в различных плоскостях, определять анатомическую структуру мягких тканей, их химический состав, осуществлять динамический контроль [52]. Дискутируются новые области применения и технические новшества: 3«Д»-изображение, динамические и быстрые спиновые эхо последовательности, использование контрастных агентов, полостных методов. Сравняется клиническое значение МРТ и УЗИ в изучении акушерской и гинекологической патологии [37]. Публикации последних лет показывают превосходство МРТ над УЗИ как в диагностике гинекологических заболеваний, так и в акушерстве [101]. А.В. Шатов (2006) показал высокую информативность МРТ и считает, что она обладает преимуществами перед другими лучевыми методами и доказывает большую специфичность в оценке патологии матки, чем УЗИ. Такие же данные приводятся и в других публикациях [59]. Применение контрастных препаратов позволяет получить дополнительную информацию [90]. Есть сообщения о применении МРТ для оценки состояния рубца на матке после миомэктомии [118]. Таким образом, используемые на сегодняшний день методы оценки состояния рубца на матке после миомэктомии обладают как достоинствами, так и недостатками. Некоторые из них инвазивны, требуют госпитализации и соответствующего обезболивания, увеличивающего риск разных осложнений, несут лучевую нагрузку, имеют высокую стоимость или недоступны по другим причинам.

**1.5 Экспрессия маркеров апоптоза, пролиферации, ангиогенеза,
коллагена II типа в тканях интактного миометрия при миомэктомии,
последующем абдоминальном родоразрешении и репаративные процессы
в зоне рубца на матке**

Ядерный фосфопротеин p53 является одним из основных опухолевых супрессоров и играет существенную роль в регуляции клеточного цикла,

особенно при переходе от G_0 к G_1 фазе. Уровень этого белка быстро увеличивается при развитии клеточного стресса, а инактивация p53 приводит к нестабильности генома [129].

В норме p53-позитивные клетки в основном локализуются в подслизистом слое миометрия, где их количество достоверно выше, чем в среднем или субсерозном слое. Необходимо отметить, что p53-позитивные клетки обнаруживаются в миометрии почти исключительно в фолликулярной фазе менструального цикла. В ранней лютеиновой фазе и в менструальной фазе обнаруживаются только единичные p53-позитивные клетки, а в средней и поздней лютеиновой фазе p53-позитивные клетки в миометрии не обнаруживаются. Среднее число p53-положительных клеток в подслизистом слое в фолликулярной фазе составило $2,33 \pm 0,63$ клеток на 20 полей зрения (при большом увеличении), а в лютеиновой фазе – только $0,07 \pm 0,07$ клеток. По литературным данным не выявлено каких-либо различий в содержании p53-позитивных клеток в миометрии в зависимости от возраста пациента [131].

Данные о локализации p53-позитивных клеток в миометрии по литературным данным очень противоречивы. Так, по одним результатам анализ образцов, полученных при гистерэктомии у пациенток репродуктивного возраста, показал, что уровень как белка p53, так и самого белка был повышен в клетках миомы по сравнению с клетками нормального миометрия [99]. В многочисленных исследованиях было показано, что в клетках миомы наряду с повышением интенсивности трансляции молекул p53 могут быть нарушены процессы его деградации, что приводит к накоплению этого белка в клетках. При этом повышение концентрации p53 может играть защитную роль, так как p53 активирует сигнальный путь с участием белка p21, что в конечном итоге блокирует процессы возможной малигнизации опухоли. Авторы также подчеркивают, что базальный уровень p53, характерный для нормальных клеток миометрия необходим для поддержания нормальной жизнедеятельности клеток [99]. В то же время Wu C. и соавт. [78] с помощью гистохимических методов, а также иммуноблотинга не удалось обнаружить различий в апоптотическом

индексе между миомами и нормальным миометрием, а также между миометрием на разных стадиях менструального цикла. При этом как миомы, так и контрольный миометрий демонстрировали отрицательную иммуногистохимическую реакцию при использовании антител к p53. Результаты иммуногистохимического исследования были подтверждены с помощью вестерн-блоттинга [78]. Сходные результаты были получены Gao Z. с соавторами [117], которым также не удалось выявить различий в уровне экспрессии p53 между миомами и соседними участками с нормальным миометрием.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что иммунофенотипы клеток опухолей миометрия могут иметь специфические особенности для разных типов опухолей. В том числе показано, что в случае клеточных миом иммунофенотип характеризовался низким уровнем экспрессии p53, тогда как для атипичных миом и лейомиосарком уровень экспрессии p53, напротив, был повышен по сравнению с контрольными образцами [128].

Ядерный антиген пролиферирующих клеток (Proliferating cell nuclear antigen, PCNA) – это ядерный белок с молекулярной массой 36 кДа, который присутствует в ядрах только пролиферирующих клеток и задействован во многих аспектах репликации ДНК. Уровень экспрессии PCNA увеличивается во время поздней фазы G₁, достигает максимума в фазе S, а затем снижается во время фазы G₂. К настоящему времени выявлена возможность PCNA участвовать в нескольких метаболических путях, а также в таких процессах как процессинг фрагментов Оказаки, репарация ДНК, синтез ДНК, метилирование ДНК, ремоделирование хроматина и регуляция клеточного цикла [111].

При помощи иммуногистохимических методов и вестерн-блоттинга показано, что для миомы характерен более высокий уровень экспрессии PCNA, чем для интактного миометрия [92;139]. Сходные данные были получены и в экспериментах на мышах, где средний индекс мечения PCNA для лейомиосарком матки (7,40%) был достоверно выше, чем для миом (0,29%) и контрольного миометрия матки (0,13%) [135]. При этом, как было показано для

миом человека, пролиферативная активность клеток не зависит от размера опухоли [81].

В литературе существуют разногласия относительно динамики экспрессии PCNA на разных фазах менструального цикла. Ряд авторов показывает, что как в интактном миометрии, так и в клетках миомы уровень экспрессии PCNA выше во время пролиферативной фазы менструального цикла по сравнению с секреторной фазой (в 4,6 и в 3,7 раза соответственно) [92]. В более ранних работах [139] установлено, что индекс мечения PCNA существенно выше в секреторной фазе, чем в пролиферативной фазе менструального цикла. Авторы связывают эту закономерность с действием прогестерона и воспроизводят эти результаты в системе *in vitro*. В однослойных культурах клеток миомы добавление прогестерона в концентрации 100 нг/мл приводило к увеличению экспрессии PCNA в клетках по сравнению с контрольной культурой [139].

Таким образом, PCNA как показатель пролиферативной экспрессии клеток можно рассматривать как потенциальный маркер миомы, экспрессия которого возрастает в тканях новообразования по сравнению с нормальным миометрием.

Коллаген играет важную роль в поддержании структуры и нормальной физиологии матки, а экспрессия коллагенов разных типов может существенно изменяться в случае патологии этого органа. Так, для миомы показано снижение уровня матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) для генов коллагена *COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2* и *COL7A1* по сравнению с интактным миометрием [108]. Иммуногистохимическим методом была проведена оценка экспрессия коллагена I, III и IV типа в нормальных тканях миометрия и миомы на разных стадиях менструального цикла и показано повышение экспрессии коллагена I типа в тканях миомы. Авторы заключают, что повышенная экспрессия коллагена типа I может играть ключевую роль в патогенезе миомы матки [104].

Аналогичных данных для коллагена II типа в литературе нам обнаружить не удалось, так как основное внимание при анализе возможных маркеров миомы уделяется коллагенам I, III и IV типа, поскольку именно они, в первую очередь,

задействованы в формировании межклеточного матрикса [104]. Данные об экспрессии коллагена II типа встречаются только в единичных исследованиях. В частности, исследование цитогенетических миом матки с клональной аномалией $t(12:14)(q14-15; q23-24)$ не выявило каких-либо изменений экспрессии для гена *COL2A1* [114].

Что касается коллагенов других типов, в настоящее время полагают, что изменение их экспрессии в случае миомы обусловлено снижением уровня некоторых микроРНК, в частности miR-29. Обнаружено, что уровень miR-29b, основного транскрипта семейства miR-29 в миометрии, был существенно снижен в миомах. Так как miR-29b, согласно современным представлениям, является значимым супрессором опухолей, подавление его экспрессии может играть решающую роль в росте миомы. miR-29b подавляет синтез молекул коллагенов разных типов путем связывания с 3'-нетранслируемым участком их мРНК. Накопленные к настоящему времени данные об ассоциации нарушений регуляции экспрессии микроРНК семейства miR-29 с фиброзной патологией в печени, легких, почках и сердечно-сосудистой системе позволяет предположить, что снижение экспрессии miR-29b при миоме может способствовать накоплению коллагенов [121].

На основе анализа имеющихся в литературе данных экспрессию коллагенов можно рассматривать как потенциальный маркер миомы, однако более целесообразно особое внимание уделять экспрессии коллагена I, так как изменение экспрессии коллагена именно этого типа показано в большинстве выполненных к настоящему времени исследований.

Факторы роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) – это мощные регуляторы сосудистых функций, таких как ангиогенез, васкулогенез, сосудистая проницаемость и лимфангиогенез. Данное семейство белков включает VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD и фактор роста плаценты (PlGF). Биологическая активность фактора VEGFA опосредуется его связыванием с мембранными рецепторами VEGFR1 и VEGFR2. Факторы VEGFB и PlGF связываются исключительно с VEGFR1. Рецептор VEGFR1 также имеет

растворимую форму (sVEGFR1), в которой отсутствуют внутриклеточные и трансмембранные домены, но сохраняется лиганд-связывающий домен, собственно и определяющий его сродство к лигандам. Рецептор sVEGFR1 считается основным модулятором биологической активности VEGF, а белки семейства VEGF играют критическую ангиогенную роль в матке во время процесса имплантации у различных видов животных и человека [132].

Поскольку к настоящему времени однозначно доказанной считается ассоциация развития миомы с нарушениями процессов ангиогенеза, в литературе представлены данные об экспрессии фактора роста VEGF в тканях матки в норме и при различной опухолевой патологии. В частности, исследование, в котором было задействовано 23 пациентки с миомой матки и 10 пациенток с интактным миометрием, показало, что уровень экспрессии VEGF, определяемый с помощью методов ПЦР и вестерн-блоттинга, по сравнению с клетками нормального миометрия значительно повышен как в интрамуральных, так и в субсерозных миомах [84]. Сходные результаты были получены ранее и другими авторами [101;109]. Наряду с этим в одной из работ в миоме был обнаружен градиент VEGF, экспрессия которого постепенно возрастала в направлении от центральной зоны миомы к ее периферии [142].

В работах Левикка и соавторов [109] уровень экспрессии VEGF у пациенток с миомой оказался более чем в 2 раза выше, чем у пациенток контрольной группы. При этом наиболее выраженные различия в уровне экспрессии VEGF наблюдались у пациенток репродуктивного возраста во время секреторной фазы менструального цикла (в 2,8 раза). Необходимо отметить, что более высокий уровень экспрессии VEGF был зарегистрирован у женщин в период менопаузы (как у здоровых, так и имеющих миому) по сравнению с женщинами с сохранным циклом. При этом разница в уровне экспрессии VEGF во время менопаузы у контрольных пациенток и у пациенток с миомой сохранялась, хотя и была несколько менее выраженной, чем у менструирующих женщин [109].

По некоторым данным, уровень VEGFA у пациенток с миомой повышен не только в тканях матки (особенно в островках внеклеточного матрикса в составе

опухоли), но и в циркулирующей крови. Необходимо отметить, что уровень VEGFA как в миометрии, так и в крови в случае миомы существенно коррелирует с уровнем металлопротеиназы 2 типа. На основании этих данных авторы делают заключение о возможном скоординированном участии факторов семейства VEGF и металлопротеиназ в росте миом, а также о возможном прогностическом значении уровней экспрессии этих белков [93]. Уровень экспрессии VEGFA регулируется с участием microRNA-200с, экспрессия которой также изменяется у пациенток с миомой [112].

В то же время в отдельных исследованиях были получены противоположные результаты относительно экспрессии VEGF и соответствующих рецепторов. Иммуногистохимическое исследование образцов, полученных в результате гистерэктомии, показало, что в случае миомы действительно имеет место менее развитая сосудистая сеть, снижение плотности микрососудов и увеличение областей сосудистых просветов, однако эти изменения не были связаны с экспрессией VEGF [94]. В более позднем исследовании Волански с соавт. [87], проведенном с использованием методов иммуноблоттинга, иммуноферментного анализа и ОТ-ПЦР, не было обнаружено существенных различий в экспрессии VEGF, а также их рецепторов в контрольном миометрии и в клетках миомы. На основании полученных данных, авторы заключают, что факторы, стимулирующие процессы образования внеклеточного матрикса, по-видимому, вносят больший вклад в процессы роста миомы, нежели факторы ангиогенеза [87].

Таким образом, хотя к настоящему времени однозначно доказанной считается связь патогенеза миомы и нарушения процессов ангиогенеза, данные об экспрессии факторов семейства VEGF в клетках миомы остаются противоречивыми, а данные об экспрессии соответствующих рецепторов практически отсутствуют в литературе. Таким образом, получение новых данных в этом направлении будет иметь не только практическую, но и теоретическую значимость.

Для некоторых из проанализированных нами маркёров показана взаимосвязь с состоятельностью рубца после кесарева сечения. В частности, количество апоптотических клеток в нижнем сегменте матки по сравнению с контрольной группой было выше у женщин через 3 года и ранее после кесарева сечения и напротив ниже по сравнению с контрольной группой через 7-9 лет после операции [144]. Биохимические исследования образцов, полученных у женщин с повторной беременностью после предыдущего кесарева сечения, показали, что в случае нарушения целостности рубца во время повторной беременности обнаруживается более высокое содержание коллагена и небольшое усиление экспрессии VEGF по сравнению с пациентками с нормально протекающей повторной беременностью [140]. Данные о значимости VEGF для восстановления целостности матки после кесарева сечения были подтверждены в экспериментах на крысах. Введение животным после удаления части рога матки генно-инженерной конструкции, полученной путем слияния коллаген-связывающего домена с N-концом нативного VEGF, способствовало формированию рубца, включая регенерацию эндометрия, мышечных клеток и васкуляризацию, и улучшало протекание последующих беременностей [133].

В целом можно заключить, что экспрессия целого ряда биологически значимых молекул, вовлеченных в жизненно важные сигнальные пути и процессы, отличается в миоме от нормального миометрия как на уровне мРНК, так и на уровне белка. В то же время при выборе потенциальных маркёров для диагностики миомы необходимо учитывать изменение уровня экспрессии многих белков на разных фазах менструального цикла, а также после наступления менопаузы. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что ни один из рассмотренных факторов нельзя считать специфическим маркёром миомы, так как при многих патологиях, связанных с опухолевым процессом, наблюдаются сходные изменения метаболизма клеток. При этом, по крайней мере, некоторые из указанных выше маркёров (в первую очередь VEGF и маркёры апоптоза) можно рассматривать как показатели состоятельности рубца после проведенной миомэктомии.

ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Для решения поставленных задач проведено изучение акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, особенностей течения и характера осложнений настоящей беременности и родов у беременных с рубцом на матке после консервативной миомэктомии и у беременных с миомой матки, не подвергавшихся лечению. Все пациентки проходили обследование и лечение в акушерском отделе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» в период с 2017 по 2018 гг.

Основную группу составили 160 пациенток, которым было выполнено лечение миомы матки с помощью лапароскопической миомэктомии, а родоразрешение проводилось путём операции кесарева сечения.

Группу сравнения составили 60 пациенток с миомой матки, которые не подвергались ни оперативному, ни медикаментозному лечению. Родоразрешение у данной группы пациенток проводилось через естественные родовые пути.

2.1 Клиническая характеристика основной и сравниваемой групп пациенток

С целью определения однородности обследуемых групп пациенток, первоначально была проведена оценка средних показателей возраста и индекса массы тела (ИМТ). Средний возраст обследуемых женщин во всех группах варьировался в пределах от 25 до 46 лет и достоверно не различался (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение пациенток сравниваемых групп по возрасту

Показатель	Группы		p
	основная (n=160) M±m, %	сравнения (n=60) M±m, %	
Возраст (годы)	33,7±0,60	32,0±0,17	>0,05

Средний ИМТ обследуемых женщин во всех группах варьировал в пределах от 18,6 до 32 кг/м² и также достоверно не различался между группами (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Распределение ИМТ пациенток основной группы и группы сравнения

Показатель	Группы		р
	основная (n=160) M±m, %	сравнения (n=60) M±m, %	
ИМТ (кг/м ²)	27,7±0,80	26,3±0,54	>0,05

Таким образом, обе группы не различались достоверно по возрасту и ИМТ, что позволяет считать, что эти факторы не оказывали существенного влияния на результаты исследования.

При изучении особенностей акушерско-гинекологического анамнеза (АГА) у исследуемых групп пациенток было выявлено, что эти группы значительно различались по степени его отягощенности. Гинекологические заболевания имели место у 80% женщин в основной группе, и у 40% в группе сравнения, т.е. в 2 раза реже. В данной части исследования не учитывался диагноз миома матки.

Суммарные данные отягощённого гинекологического анамнеза представлены на рисунке 2.1.

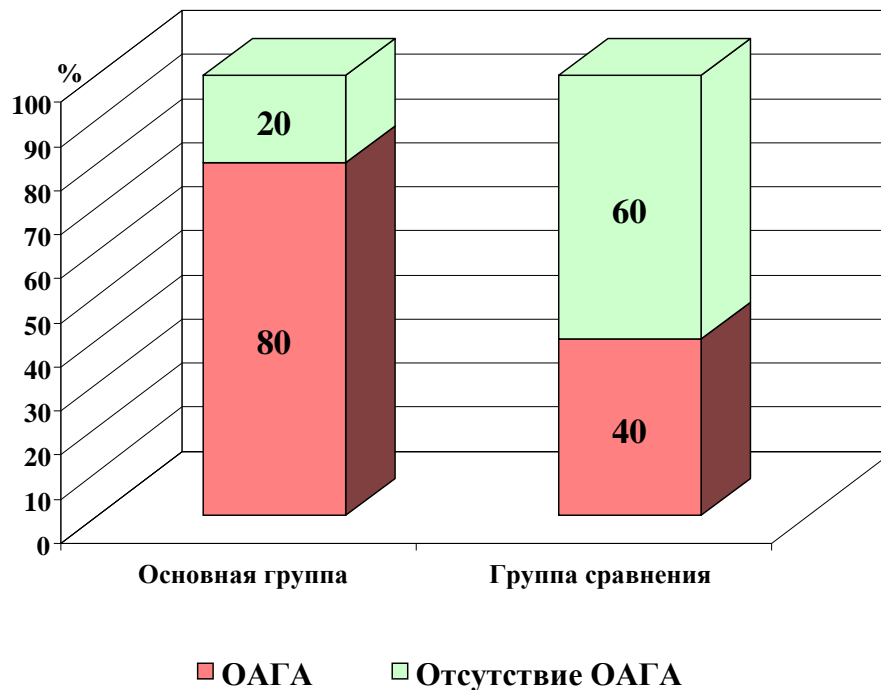


Рисунок 2.1 – Отягощённый акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) у женщин исследуемых групп

Более детально данные акушерско-гинекологического анамнеза представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у обследованных групп пациенток, %

Показатель	Группы				p
	1 группа (n=160)		2 группа (n=60)		
	n	%	n	%	
Аборты	19	11,8	14	23,3	<0,001
Невынашивание беременности	30	18,7	13	21,6	>0,05
Внематочная беременность в анамнезе	3	1,9	–	–	>0,05
Полип эндометрия (оперативное лечение)	6	3,8	4	6,7	>0,05
Гиперплазия эндометрия	3	1,9	1	1,67	>0,05

Приведённые в таблице 2.3 результаты изучения акушерско-гинекологического анамнезу у женщин основной группы и группы сравнения показывают, что по частоте невынашивания беременности, частоте обнаружения полипов эндометрия и гиперплазии эндометрия достоверной разницы между группами не обнаружено. Достоверные различия были обнаружены по частоте искусственных абортов, показатель которой был выше (46,7%) в группе сравнения по сравнению с основной группой (31,7%). Что касается частоты искусственных абортов, то можно предполагать, что здесь, вероятно, имеет значение более высокая фертильность у женщин, не подвергавшихся оперативному вмешательству. Что касается внематочной беременности, встретившийся в трёх из 60 случаев у женщин основной группы и отсутствующей в группе сравнения, то для окончательных выводов необходимо дальнейшее исследование и набор большего объёма материала.

Отдельного рассмотрения требует анализ частоты самопроизвольных выкидышей. Он показал, что у женщин в основной группе достоверно чаще встречались самопроизвольные выкидыши, по сравнению с группой сравнения, а

именно в 42% случаев против 25%, ($p < 0,05$). Как известно, самопроизвольный выкидыш, может оказывать в дальнейшем отрицательное влияние на репаративные процессы миометрия. Наглядно эти данные представлены на рисунке 2.2.

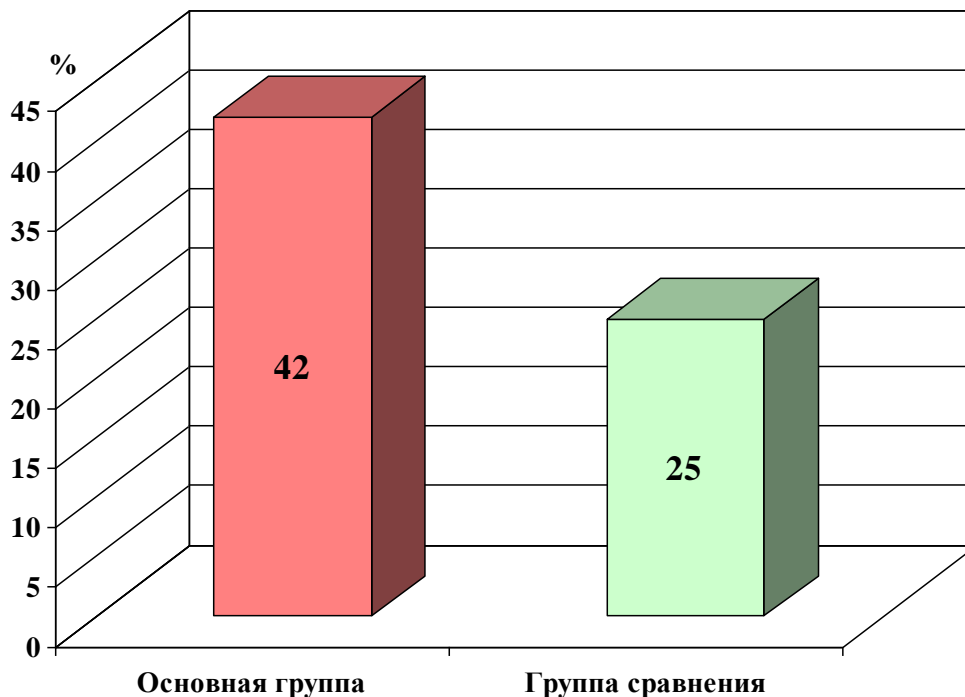


Рисунок 2.2 – Самопроизвольные выкидыши в анамнезе у женщин исследуемых групп

Нами также проведена оценка соматических заболеваний обследованных женщин. Эти данные представлены в таблице 2.4.

Наиболее часто у пациенток исследованных групп встречались заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной систем и желудочно-кишечного тракта. Анализ заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем показал отсутствие достоверных различий по частоте встречаемости данных заболеваний внутри обследуемых групп. Анализ данных показал достоверно большую встречаемость частоты заболеваний мочевыделительной системы в группе сравнения в отличие от основной группы, 57% и 18% ($p < 0,05$). Однако, все эти заболевания не явились ни показаниями к операции КС, ни заболеваниями, являющимися противопоказаниями к операции КС.

Таблица 2.4 – Структура экстрагенитальных заболеваний у пациенток сравниваемых групп, %

Наименование патологии	Группы				
	основная (n=160)		сравнения (n=60)		p
	n	%	n	%	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	13	8,1	8	13,3	>0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта	16	10	4	6,7	>0,05
Заболевания мочевыделительной системы	11	6,9	17	28,3	<0,001
Заболевания эндокринной системы	40	25	19	31,6	>0,05

Результаты изучения локализации рубцов на матке в основной группе после миомэктомии и в группе сравнения представлены на рисунке 2.3.

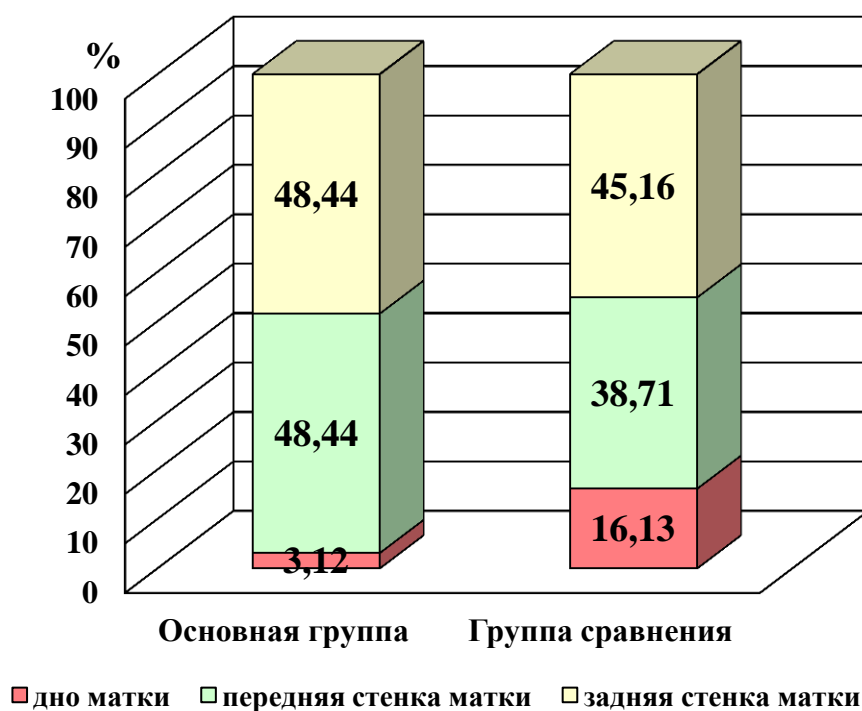


Рисунок 2.3 – Локализация миоматозных узлов у женщин исследуемых групп

Статистический анализ показал отсутствие достоверных различий между группами пациенток обеих групп по локализации миоматозных узлов на передней и задней стенках матки.

Анализируя данные по локализации миоматозных узлов у женщин в группе сравнения, можно сделать заключение о том, что чаще они встречаются по задней стенке – в 45%, реже по передней стенке – в 39%, и ещё реже в области дна – 16%.

Таким образом, можно заключить, что чаще миоматозные узлы у пациенток группы сравнения располагаются по задней стенке. При этом в группе сравнения достоверно чаще по сравнению с основной группой ($p < 0,05$) миоматозные узлы локализовались в области дна матки.

Что касается множественных узлов миомы, то они чаще встречались у пациенток в основной группе – в 29,5%, что может свидетельствовать о более частых случаях нарушений гладкомышечных структур матки у женщин основной группы, как следствие имевшим, вероятно, место у этих пациенток эндометритов, метритов, осложнений искусственных абортов, длительного использования внутриматочной спирали (ВМС) (рисунок 2.4).

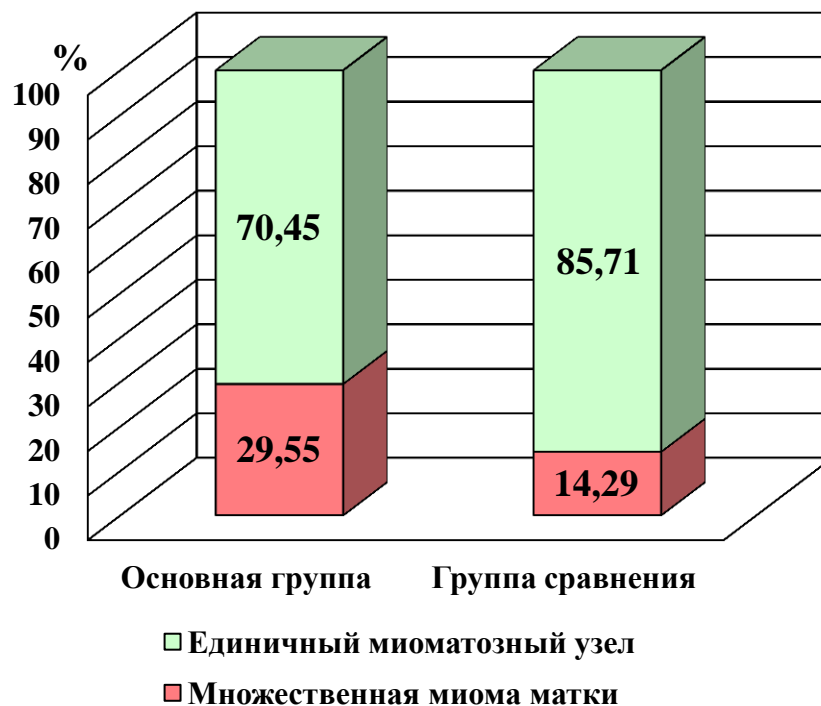


Рисунок 2.4 – Количество миоматозных узлов у женщин исследуемых групп

В этих случаях даже небольшие повреждения волокон миометрия могут быть причиной образования миоматозных узлов.

Приведенные в данной главе диссертационного исследования результаты были частично представлены автором в следующей статье:

Шаповалова, А.И. Миомэктомия или консервативное ведение миомы матки: влияние на репродуктивный потенциал / А.И. Шаповалова, Э.Н. Попов, Е.В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т.70, № 5. – С. 95-104 [70].

Оценка состояния миометрия в зоне рубца на матке по данным МРТ малого таза с динамическим контрастированием

Через 6 месяцев после хирургического лечения всем пациенткам из основной группы была выполнена МРТ малого таза с динамическим контрастированием. При этом для оценки состояния миометрия в области рубца на матке после выполнения миомэктомии оценивались следующие параметры: толщина миометрия в области рубцовых изменений, толщина интактного миометрия стенки матки, где был удален миоматозный узел, объем матки. С целью оценки характера васкуляризации миометрия в области рубца на матке оценивался характер накопления контраста миометрием в зоне рубцовых изменений. Результаты представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – МРТ малого таза с динамическим контрастированием после выполнения лапароскопической миомэктомии

Показатель	Основная группа (n=60)
Толщина миометрия в области рубцовых изменений, мм	10,9±0,92
Толщина интактного миометрия, мм	17,0±0,72
Разница между толщиной интактного миометрия и толщиной рубца, мм	4,7±0,23
Неравномерное накопление контраста в зоне рубцовых изменений, абс. (%)	24 (40%)
Объем матки, мм ³	78,3±1,3

Как следует из рисунка 2.5, в 95% толщина миометрия в области рубцовых изменений после выполнения миомэктомии и толщина интактного миометрия стенки матки, в которой располагался удаленный миоматозный узел, не имели анатомической несостоятельности. При измерении толщины рубца матки и толщины миометрия интактной стенки матки, где была выполнена миомэктомия, также нет признаков несостоятельности. В большинстве случаев толщина рубца миометрия после миомэктомии, выполненной лапароскопическим доступом, была не меньше 0,3 см. Лишь в 5% случаев толщина участка миометрия в области рубца была менее 0,2 см. Особого внимания заслуживает тот факт, что в 40% случаев отмечалось неравномерное накопление контраста миометрием в области рубцовых изменений. Через полгода после оперативного вмешательства объем матки по данным МРТ малого таза составлял $78,3 \pm 1,3$.

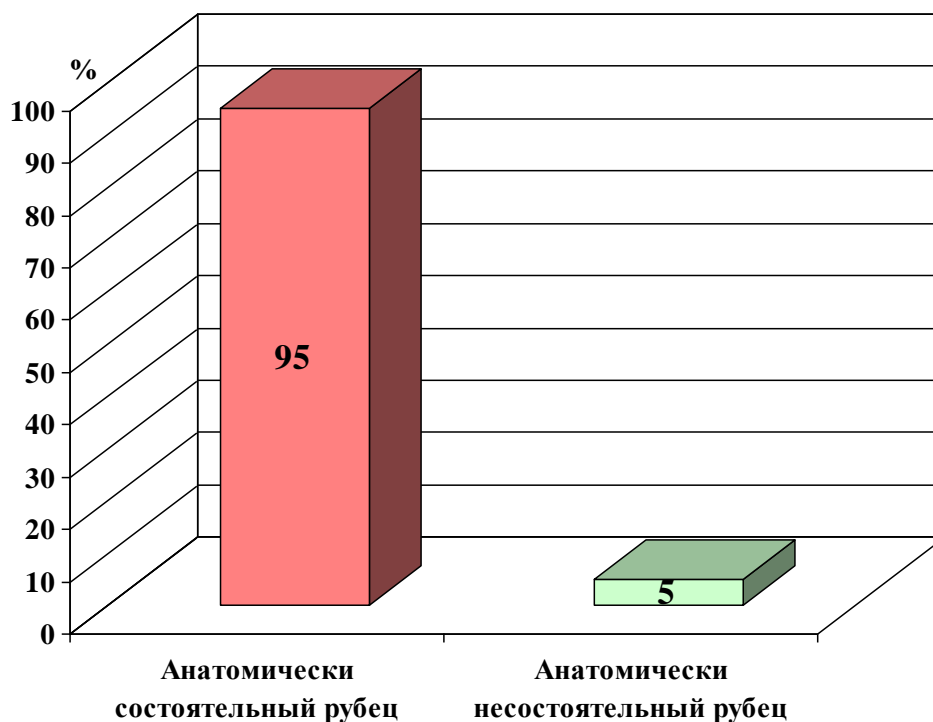


Рисунок 2.5 – Оценка состоятельности рубца на матке после миомэктомии по данным МРТ малого таза с динамическим контрастированием у женщин основной группы

Нами была изучена частота воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин обследуемых групп. Результаты представлены на рисунке 2.6.

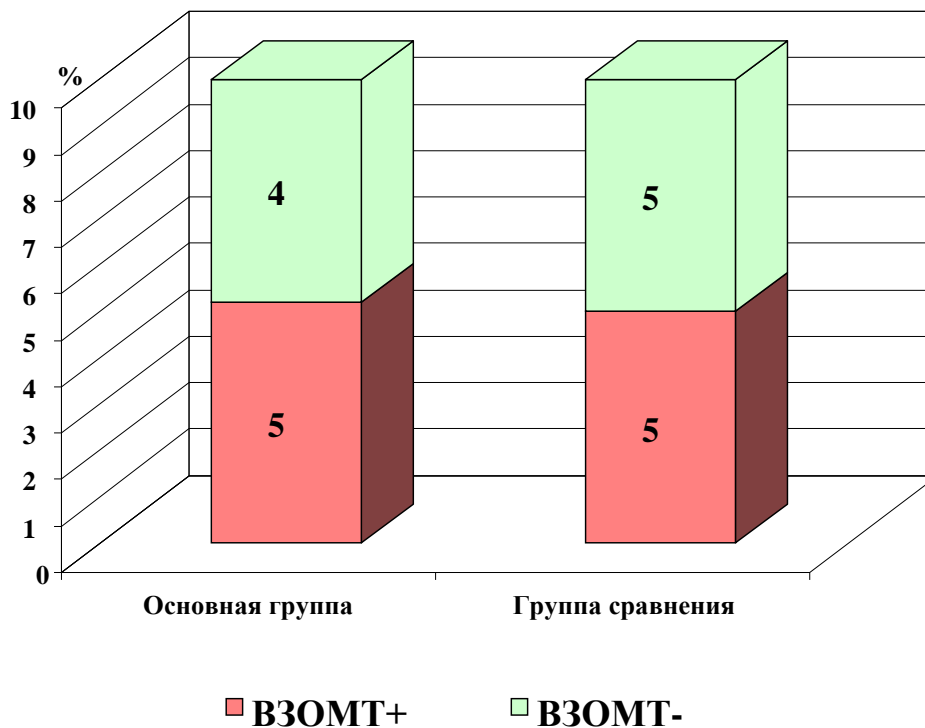


Рисунок 2.6 – Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин исследуемых групп

Как видно, по частоте воспалительных заболеваний органов малого таза женщины из основной группы и группы сравнения достоверно не различались.

Представляет интерес фертильный статус пациенток репродуктивного возраста группы сравнения и у пациенток основной группы, у которых миома была удалена лапароскопическим доступом. С этой целью мы изучили частоту наступления беременности естественным путём и с помощью ВРТ. Полученные результаты представлены на рисунке 2.7. В основной группе 37,2% пациенток для наступления беременности прибегли к использованию метода ВРТ, в то время как у пациентов группы сравнения этот показатель ставил всего 6,12% ($p < 0,001$). из этого можно сделать вывод о негативном влиянии последствий оперативного вмешательства на фертильный статус женщины.

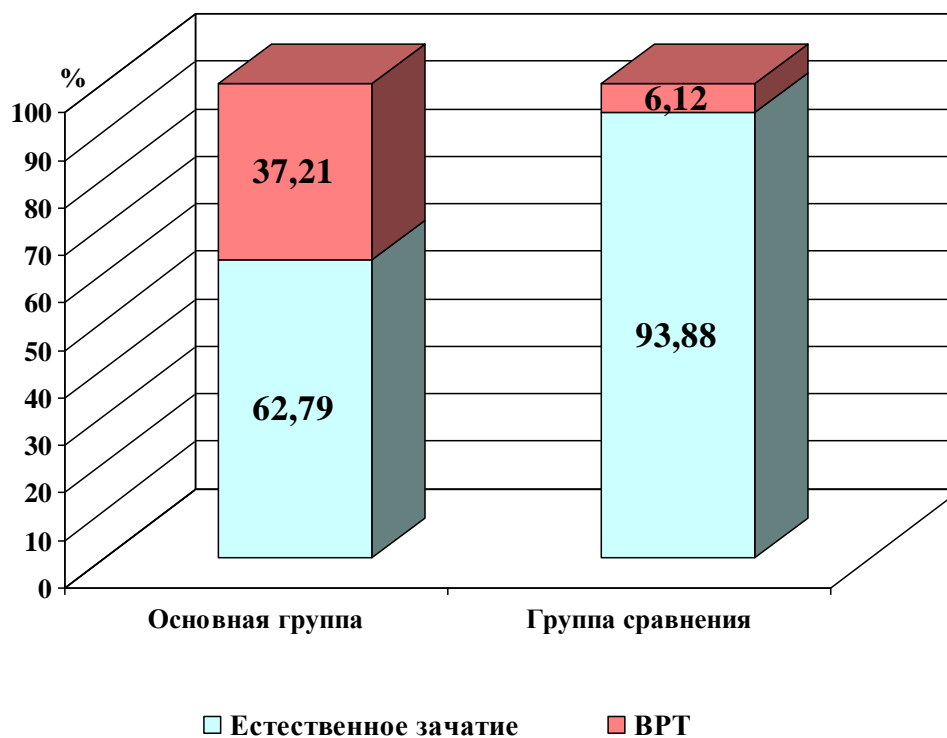


Рисунок 2.7 – Частота естественного зачатия и зачатия с применением методов ВРТ у пациенток исследуемых групп

Приведенные в данной главе диссертационного исследования результаты были частично представлены автором в следующей статье:

Шаповалова, А.И. Миомэктомия или консервативное ведение миомы матки: влияние на репродуктивный потенциал / А.И. Шаповалова, Э.Н. Попов, Е.В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т.70, № 5. – С. 95-104 [70].

2.2 Анализ течения беременности, родов и послеоперационного периода

При проведении анализа частоты осложнений, возникающих во время беременности у обследуемых групп женщин, мы выбрали прежде всего оценку частоты и степень тяжести преэклампсии. Эти данные представлены на рисунке 2.8.

Результаты анализа показывают, что основная группа и группа сравнения различаются по частоте встречаемости умеренной преэклампсии. Преэклампсия

умеренной степени чаще встречалась в основной группе. Частоте тяжёлой преэклампсии в исследованных группах не различалась.

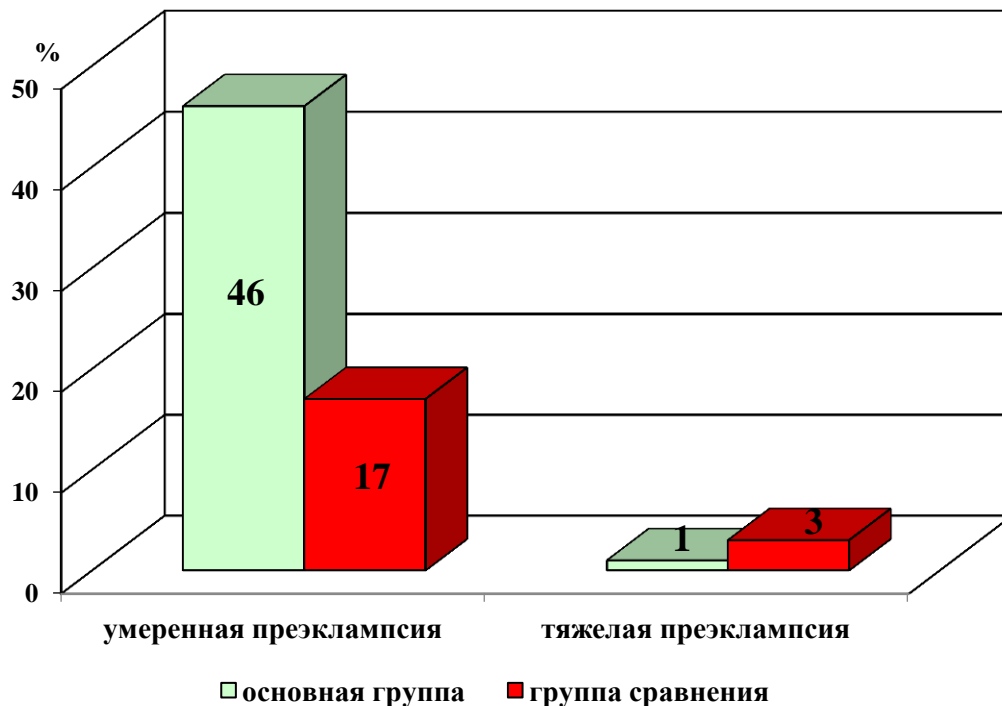


Рисунок 2.8 – Частота преэклампсии различной степени тяжести в исследуемых группах

При анализе частоты гестационного сахарного диабета (ГСД) (таблица 2.6) выяснилось, что в основной группе частота ГСД составила 41,6%, а в группе сравнения – 26,6%. Статистический анализ показал наличие достоверной разницы между этими группами ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание высокая частота ГСД у женщин обеих групп по сравнению с общепопуляционными (7-10%) [19], что заставляет обратить внимание на роль миомы матки в развитии ГСД.

Таблица 2.6 – Частота встречаемости гестационного сахарного диабета в исследуемых группах

Показатель	Группы		P
	основная (n=160), %	сравнения (n=60), %	
Гестационный сахарный диабет	41,66	26,66	$p < 0,05$

С целью выяснения частоты возникновения хронической плацентарной недостаточности (ХПН), этот показатель был изучен в обеих группах пациенток. Результаты анализа представлены в таблице 2.7. Как видно из данных таблицы достоверные различия между группами не обнаруживаются.

Таблица 2.7 – Частота встречаемости хронической плацентарной недостаточности в исследуемых группах

Показатель	Группы		p
	основная (n=160), %	сравнения (n=60), %	
Хроническая плацентарная недостаточность	21,66	20	>0,05

Таблица 2.8 – Осложнения во время родов в группе сравнения

Показатель	Группа сравнения (n=60), %	Популяция	p
Преждевременное излитие околоплодных вод	53	47,5-55	>0,05
Раннее излитие околоплодных вод	23	12-30	>0,05
Гипоксия плода в родах	23	8-10	<0,05
Аномалия родовой деятельности	10	8-10	>0,05

При анализе осложнений в родах у женщин с миомой матки мы решили проанализировать частоту преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ), раннего излития околоплодных вод (РИОПВ), аномалию сократительной деятельности матки и частоту перинеотомий. Полученные данные представлены в таблице 2.8. Как показывают эти данные большинство показателей пациенток с миомой не отличаются от популяционных. В группе сравнения осложнения во время естественных родов, такие как угрожающая гипоксия плода встречались в 23%. Аномалий сократительной деятельности матки в группе сравнения было выявлено у 10%. В 25% случаев наблюдалось преждевременное излитие околоплодных вод.

Исключением является гипоксия плода в родах, которая превышала популяционный показатель более чем в 2 раза. Среди возможных причин этого можно рассматривать как гестационный сахарный диабет, так и наличие у пациенток миомы матки.

Частота эпизиотомии в родах у пациенток группы сравнения составила 66%.

При анализе морфологии плаценты (по данным патологоанатомического заключений отдела патоморфологии НИИ АГиР имени Д.О. Отта), выяснилось, что вес, размеры, форма и гистологические особенности плаценты пациенток основной группы и группы сравнения соответствовали сроку гестации. При этом в обеих группах отмечались: умеренная степень инволютивно-дистрофических изменений, циркуляторных расстройств, компенсаторно-приспособительных реакций. В редких случаях были отмечены воспалительные изменения в плацентах у женщин в группе сравнения. Это свидетельствует об отсутствии влияния миомы на морфофункциональные характеристики плаценты обеих групп.

Приведенные в данной главе диссертационного исследования результаты были частично представлены автором в следующей статье:

Шаповалова, А.И. Миомэктомия или консервативное ведение миомы матки: влияние на репродуктивный потенциал / А.И. Шаповалова, Э.Н. Попов, Е.В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т.70, № 5. – С. 95-104 [70].

2.3 Структура показаний к операции кесарева сечения

В основной группе обследуемых женщины были проанализированы показания к проведению КС. Структура показаний к оперативному родоразрешению представлена в таблице 2.9.

Таблица 2.9 – Структура показаний к операции кесарева сечения

Показания к кесареву сечению		Основная группа n=160, (%)
Сочетанное	Тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода	3
Единичное	Рубцовая деформация шейки матки	2
Сочетанное	Аномалия родовой деятельности и угрожающая гипоксия плода	6
Единичное	Клиническое несоответствие между размерами головки плода и тазом матери	8
Сочетанное	Гипотрофия, фетопатия плода	2
Сочетанное	Тазовое предлежание и относительно крупные размеры плода	10
Сочетанное	Тазовое предлежание и преждевременное излитие околоплодных вод	6
Сочетанное	Умеренная преэклампсия и отсутствие готовности мягких родовых путей	29
Сочетанное	Преждевременное излитие околоплодных вод и отсутствие готовности мягких родовых путей и угрожающая гипоксия плода	9
Единичное	Несостоятельность рубца на матке после консервативной миомэктомии	4
Единичное	Предлежание плаценты	2
Сочетанное	ЭКО ИКСИ	25

Основным показанием для операции кесарева сечения у женщин с рубцом на матке после миомэктомии была преэклампсия, не поддающийся медикаментозной коррекции (29%). Другими частыми показаниями были: беременность после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (25%), тазовое предлежание плода. У 4% из основной группы была выявлена несостоятельность рубца на матке после миомэктомии, которая также явилась показанием для родоразрешения путём операции кесарева сечения.

У женщин основной группы в 6% случаев диагностировали аномалии родовой деятельности на фоне угрожающей гипоксии плода, что послужило основанием для проведения операции.

2.4 Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар и росто-весовым показателям

Представляло интерес выяснить основные показатели состояния новорожденных у женщин основной группы и группы сравнения. Данные полученные при оценке состояния новорожденного у женщин обеих групп представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Показатели состояния новорожденных у пациенток исследуемых групп

Показатель	Группы		p
	основная (n=160)	сравнения (n=60)	
Апгар	8	8	p>0,05
Рост	51	52	p>0,05
Вес	3295	3430	p>0,05

Как следует из таблицы 2.11, основные проанализированные показатели состояния новорожденных (вес, рост и оценка состояния по Апгар), говорят об отсутствии достоверных различий в исследуемых группах.

Таблица 2.11 – Влияние предрасполагающих факторов на течение беременности и родов пациенток в исследуемых группах

Фактор риска	Отношение шансов (Odds Ratio – OR)	Доверительный интервал Confidence Interval – 95%		p
		min	max	
Задняя стенка матки OR=1,14 (0,48 до 2,7)	1,14	0,48	2,70	>0,05
Передняя стенка матки OR=1,49 (0,62 до 3,56)	1,49	0,62	3,56	>0,05
Дно матки OR=5,96 (1,09 до 32,72)	5,96	1,09	32,72	<0,05

Фактор риска	Отношение шансов (Odds Ratio – OR)	Доверительный интервал Confidence Interval – 95%		p
		min	max	
Множественная миома матки OR=2,52 (1 до 6,33)	2,52	1,00	6,33	<0,05
ВЗОМТ+OR=1,08 (0,52 до 2,24)	1,08	0,52	2,24	>0,05
Спаечная болезнь (задняя стенка матки) OR=1,3 (0,41 до 4,16)	1,3	0,41	4,16	>0,05
Спаечная болезнь (передняя стенка матки) OR=3,65 (0,69 до 19,45)	3,65	0,69	19,45	>0,05
Спаечная болезнь (дно матки) OR=0,59 (0,03 до 12,91)	0,59	0,03	12,91	>0,05
ЭКО OR=9,09 (2,42 до 34,07)	9,09	2,42	34,07	<0,01

Это свидетельствует, с одной стороны о том, что состояние репродуктивной системы женщин, перенёсших лапароскопическую миомэктомию и женщин без лечения миомы матки, является достаточным для зачатия, вынашивания и рождения ребёнка при проведении своевременной и квалифицированной помощи акушеров-гинекологов.

2.5 Математическая модель прогноза состоятельности во время беременности и родов рубца на матке после лапароскопической миомэктомии

Была проведена оценка роли анамнестических данным в качестве предикторов состоятельности/несостоятельности рубца на матке после лапароскопической миомэктомии во время беременности и в родах. Для оценки использовался метод дискриминантного анализа, позволяющий построить линейную комбинацию различных признаков, подставляя значения в которую можно получить значение дискриминантной функции.

Дискриминантная функция (ДФ):

$$F(X)=0.145 \times age + (-1.638 \times ivf) + 0.052 \times back + 0.197 \times front + 0.857 \times bottom + 1.044 \times multiplicity + 0.433 \times miscarriage - 0.23 \times abortion - 5.141 \quad (5)$$

где

age – возраст

ivf – ЭКО

back – расположение миоматозного узла в задней стенке матки

front – расположение миоматозного узла в передней стенке матки

bottom – расположение миоматозного узла в дне матки

multiplicity – множественная миома матки

miscarriage – самопроизвольный выкидыш в анамнезе

abortion – искусственный аборт в анамнезе

Среднее значение ДФ=-1,146, то есть если при подстановке значений пациента получается значение, большее или равное -1,146, то прогноз – состоятельный рубец, если меньше, то несостоятельный.

По результатам классификации чувствительность 66,6%, специфичность 73,5%. Предсказательная способность несостоятельности 15,4%. Предсказательная способность состоятельности 96,7%.

ГЛАВА 3 ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ В ЗОНЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦА НА МАТКЕ

3.1 Экспрессия фактора апоптоза и клеточного старения p53 в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста

На рисунке 3.1 представлена экспрессия маркера клеточного старения p53 в зоне послеоперационного рубца в исследуемых группах после консервативной миомэктомии при изучении методом конфокальной лазерной микроскопии. Проведённые исследования позволили установить, что во 2 группе процесс апоптоза и клеточного старения выражен больше, чем в 1 группе.

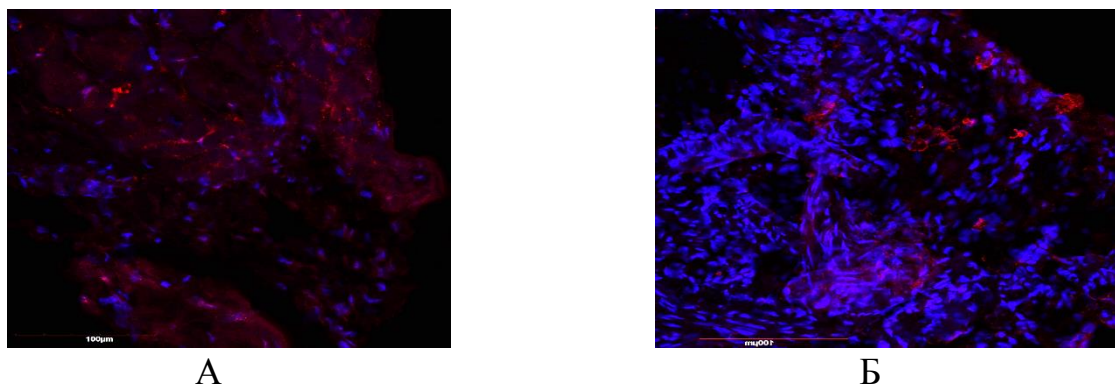


Рисунок 3.1 – Экспрессия маркера p53 в исследуемых группах.

А – 1 группа. Б – 2 группа. Ядра клеток докрасивали DAPI – синяя флуоресценция, экспрессия p53 – красная флуоресценция (Alexa 647), $\times 200$

Результаты статистической обработки изучаемого маркера по показателю площади экспрессии в образцах из зоны послеоперационного рубца на матке после консервативной миомэктомии выявили достоверное увеличение этого показателя в 1,6 раза во 2 группе при сравнении с 1 группой (рисунок 3.2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что с возрастом процессы клеточного старения и апоптоза в ткани матки, оцениваемые по экспрессии p53, становятся более интенсивными. При оценке средней яркости экспрессии p53 нами зарегистрирована тенденция

к повышению исследуемого показателя во 2 группе по сравнению с этим показателем у женщин в возрасте 29-35 лет (рисунок 3.3).

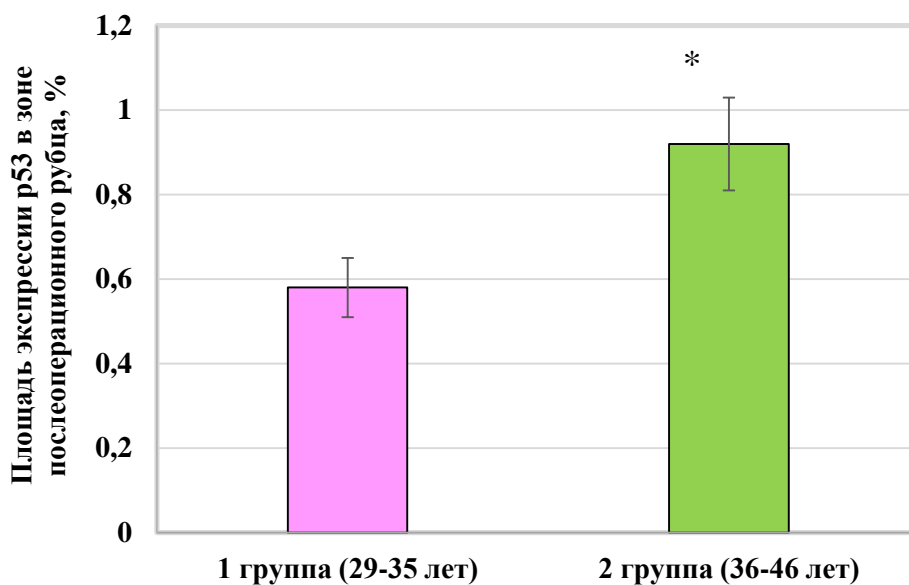


Рисунок 3.2 – Сравнительная оценка площади экспрессии белка p53 в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста.

* – $p < 0,05$ – по сравнению с 1 группой

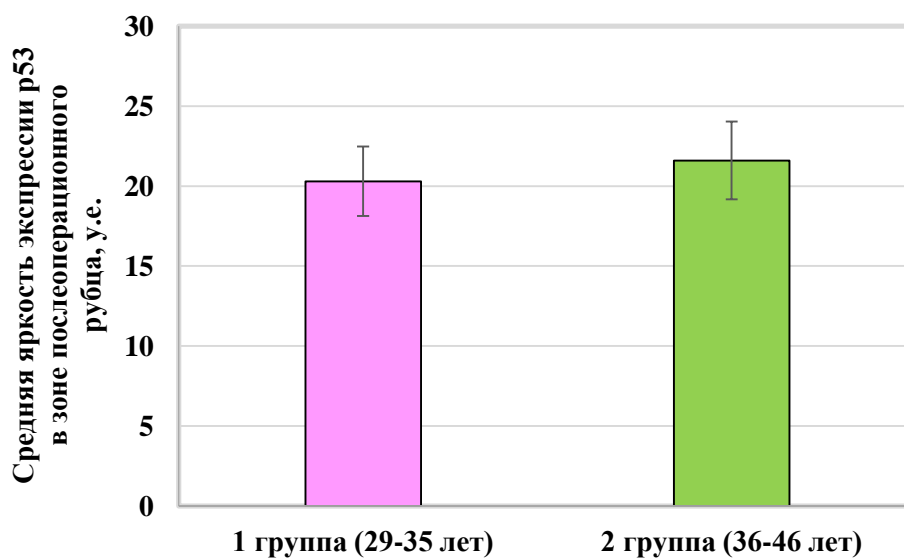


Рисунок 3.3 – Сравнительная оценка средней яркости экспрессии белка p53 в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

Приведенные в данной главе диссертационного исследования результаты были частично представлены в следующих публикациях автора:

Шаповалова, А.И. Возрастные изменения уровня экспрессии маркеров плотных контактов у женщин после миомэктомии / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2021. – Т.13, № 2. – С. 32-46 [67].

Шаповалова, А.И. Возрастные особенности экспрессии маркера p53 в биоптатах интактного миометрия при миомэктомии / А.И. Шаповалова, Ю.В. Шиленкова, Р.Э. Попов // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т.66, № S.1. – С. 167-168 [68].

Шаповалова, А.И. Экспрессия сигнальных молекул (p53, коллаген II типа, VEGF и VEGFR) в биоптатах интактного миометрия у женщин разного возраста / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // *Врач*. – 2021. – Т.32, № 9. – С. 76-79 [71].

3.2 Экспрессия фактора апоптоза и клеточного старения p21 в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста

Ранее было показано, что фактор транскрипции и апоптоза p21 экспрессируется при клеточном старении, характеризующемся укорочением теломер, в матке и плаценте мышей линии C57BL/6 [85]. Кроме того, установлено, что возрастное снижение синтеза эстрогена у мышей коррелирует с повышением экспрессии маркеров клеточного старения p21 и p53 в матке [125]. Однако нам не удалось обнаружить в литературе данных об экспрессии проапоптотического протеина p21 в зоне послеоперационного рубца матки у женщин.

В нашем исследовании установлено, что площадь экспрессии p21 в зоне послеоперационного рубца матки у женщин в возрасте 36-46 лет была в 2,1 раза выше по сравнению с этим показателем у женщин более молодого возраста, 29-35 лет, различие статистически значимо (рисунок 3.4). Средняя яркость экспрессии белка p21 в зоне послеоперационного рубца у женщин с возрастом имела

тенденцию к повышению, однако достоверного изменения этого показателя не наблюдалось (рисунок 3.5). Полученные нами данные указывают на участие транскрипционного фактора p21 в репликативном старении клеток послеоперационного рубца матки у женщин.

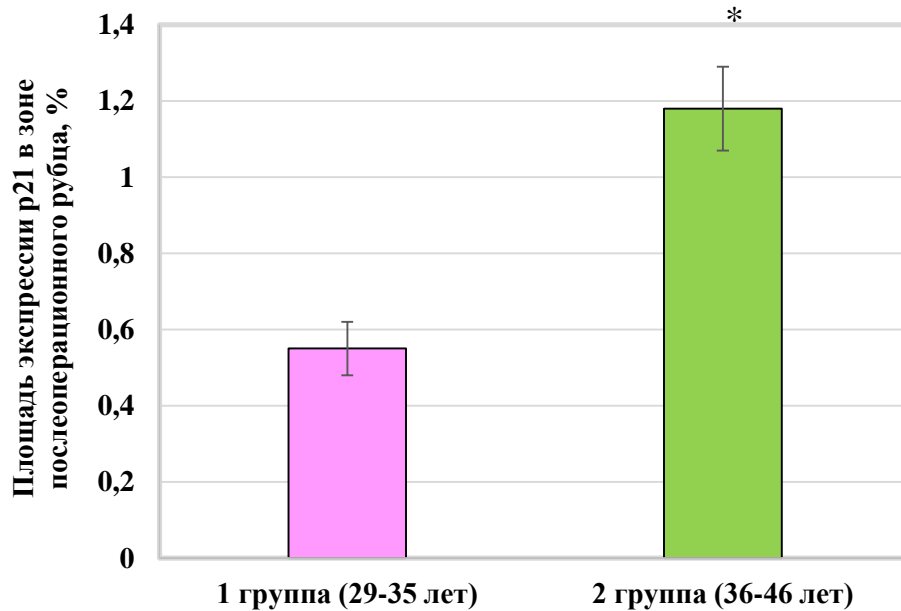


Рисунок 3.4 – Сравнительная оценка площади экспрессии белка p21 в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста.

* – $p < 0,05$ – по сравнению с 1 группой

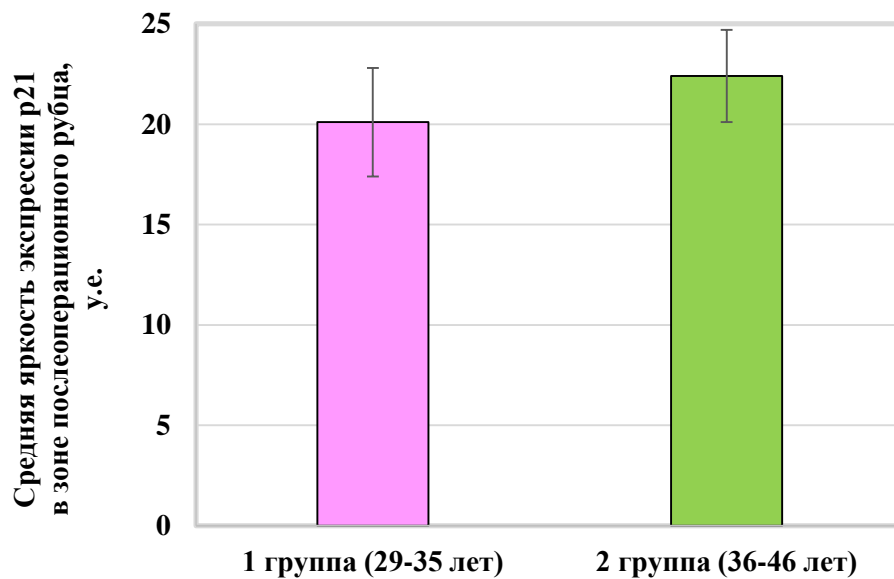


Рисунок 3.5 – Сравнительная оценка средней яркости экспрессии белка p21 в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

Приведенные в данной главе диссертационного исследования результаты были частично представлены в следующих публикациях автора:

Возрастные особенности экспрессии сигнальных молекул – белка p53, коллагена II типа, VEGF и VEGFR в биоптатах интактного миометрия при миоме матки / А.И. Шаповалова, А.А. Цыпурдеева, М.И. Кахиани, Э.Н. Попов, В.О. Полякова // Молекулярная медицина. – 2019. – Т.17, № 6. – С. 60-63 [14].

Шаповалова, А.И. Возрастные изменения уровня экспрессии маркеров плотных контактов у женщин после миомэктомии / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Т.13, № 2. – С. 32-46 [67].

Шаповалова, А.И. Экспрессия сигнальных молекул (p53, коллаген II типа, VEGF и VEGFR) в биоптатах интактного миометрия у женщин разного возраста / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // Врач. – 2021. – Т.32, № 9. – С. 76-79 [71].

3.3 Экспрессия фактора апоптоза и клеточного старения p16 в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста

Исследование культуры клеток миомы матки человека показало, что ингибитор сигнального пути Akt предотвращает репликативное старение клеток путем снижения синтеза проапоптотического белка p16 и ассоциированных с ним факторов p21 и p53 [105]. В других исследованиях также была показана роль проапоптотического белка p16 в старении клеток тканей репродуктивной системы женщин, преимущественно эндометрия [77;124]. Таким образом, маркер клеточного старения и апоптоза p16 может иметь важное значение для оценки состояния тканей в зоне послеоперационного рубца на матке.

В нашем исследовании установлено, что площадь экспрессии p16 в зоне послеоперационного рубца матки у женщин в возрасте 36-46 лет была в 6,7 раза выше, чем у женщин 29-35 лет, различия статистически достоверны (рисунок 3.6). Средняя яркость экспрессии белка p16 в зоне послеоперационного рубца

у женщин 2 группы была в 1,6 раза больше по сравнению с этим показателем у женщин более молодого возраста 1 группы (рисунок 3.7). Приведенные данные позволяют заключить, что из всех исследованных маркеров клеточного старения и апоптоза (p53, p21, p16) наибольшее увеличение по показателям площади экспрессии и средней яркости экспрессии выявлено для белка p16 в зоне послеоперационного рубца матки. При этом следует отметить, что площадь экспрессии всех изучаемых проапоптотических маркеров старения повышалась в зоне послеоперационного рубца матки с увеличением возраста женщин.

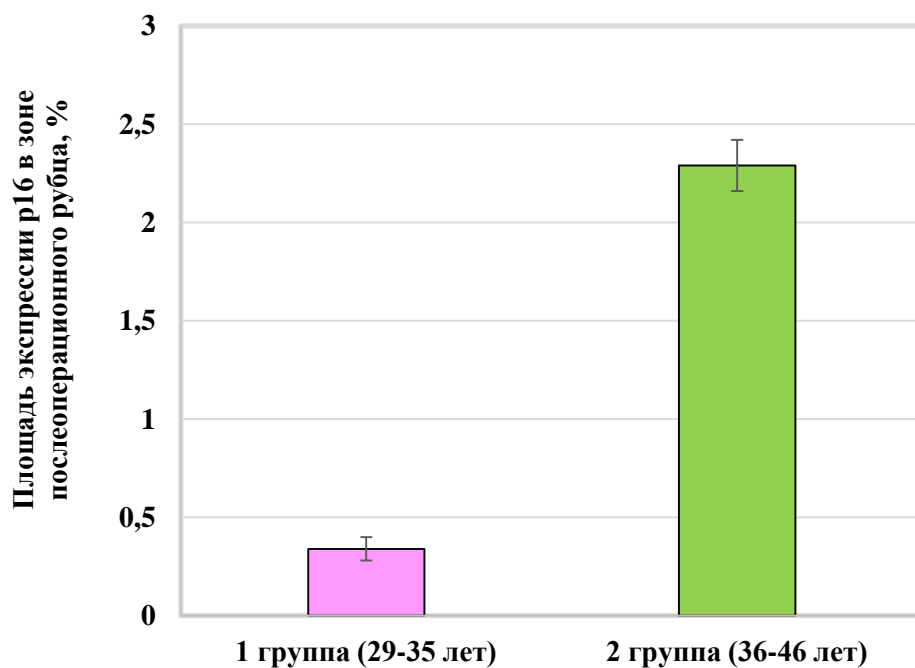


Рисунок 3.6 – Сравнительная оценка площади экспрессии белка p16 в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

* – $p < 0,05$ – по сравнению с 1 группой

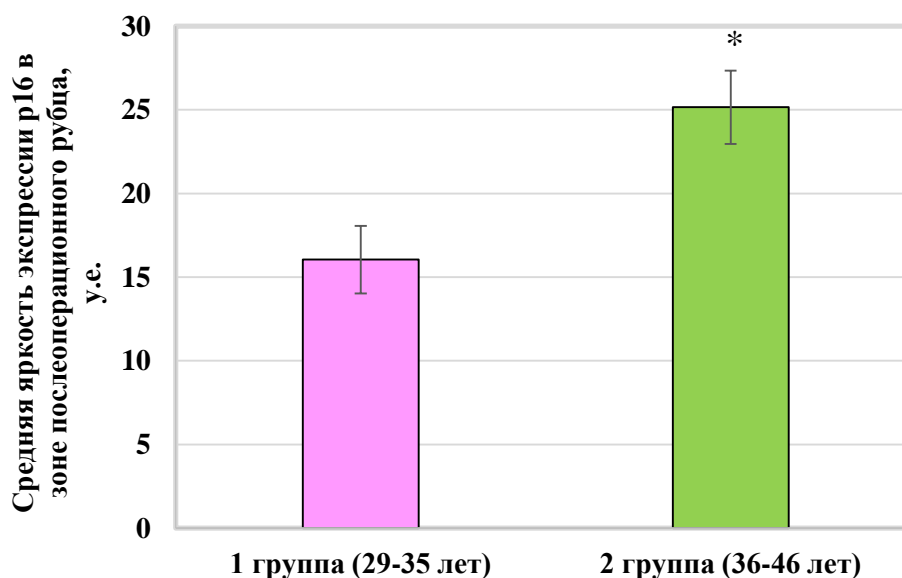


Рисунок 3.7 – Сравнительная оценка средней яркости экспрессии белка p16 в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

* – $p < 0,05$ – по сравнению с 1 группой

Приведенные в данной главе диссертационного исследования результаты были частично представлены в следующих публикациях автора:

Шаповалова, А.И. Возрастные изменения уровня экспрессии маркеров плотных контактов у женщин после миомэктомии / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2021. – Т.13, № 2. – С. 32-46 [67].

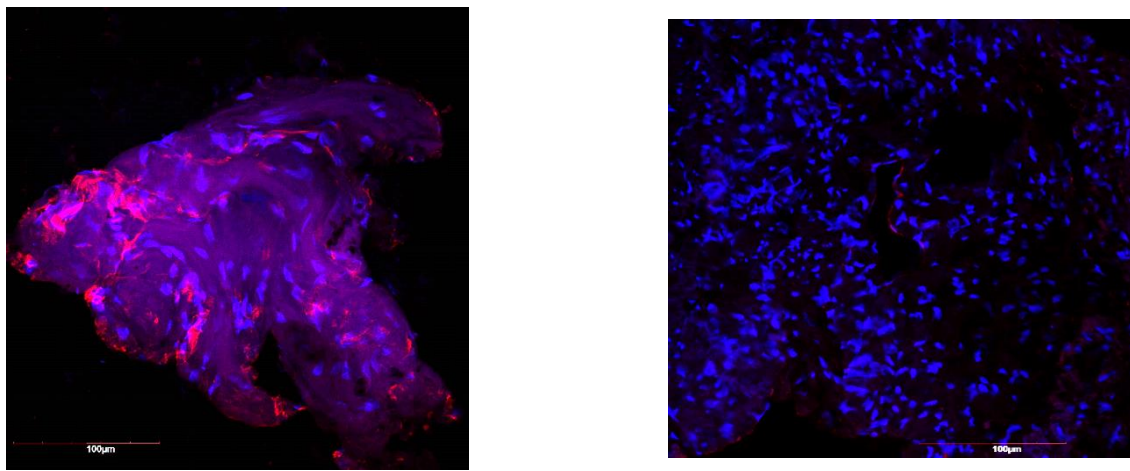
Шаповалова, А.И. Экспрессия сигнальных молекул (p53, коллаген II типа, VEGF и VEGFR) в биоптатах интактного миометрия у женщин разного возраста / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // *Врач*. – 2021. – Т.32, № 9. – С. 76-79 [71].

3.4 Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов VEGF и его рецептора VEGFR в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста

Оценка экспрессии фактора роста эндотелия сосудов VEGF и его рецептора VEGFR в зоне послеоперационного рубца имеет важное диагностическое

значение. Процессы ангиогенеза неразрывно связаны с формированием состоятельного послеоперационного рубца на матке после консервативной миомэктомии. Это свидетельствует о том, что с возрастом апоптотические процессы активизируются, но только в части рубца, и занимают большую площадь по сравнению с тем, что характерно для исследования материала, полученного от женщин у 1 группы. Показатели средней яркости экспрессии VEGF и его рецептора VEGFR также носят не локальный характер распределения, а верифицируются по всему препарату.

На микрофотографиях (рисунки 3.8 и 3.9) представлены результаты иммуногистохимического исследования экспрессии VEGF и VEGFR в зоне послеоперационного рубца на матке после консервативной миомэктомии в исследуемых группах.

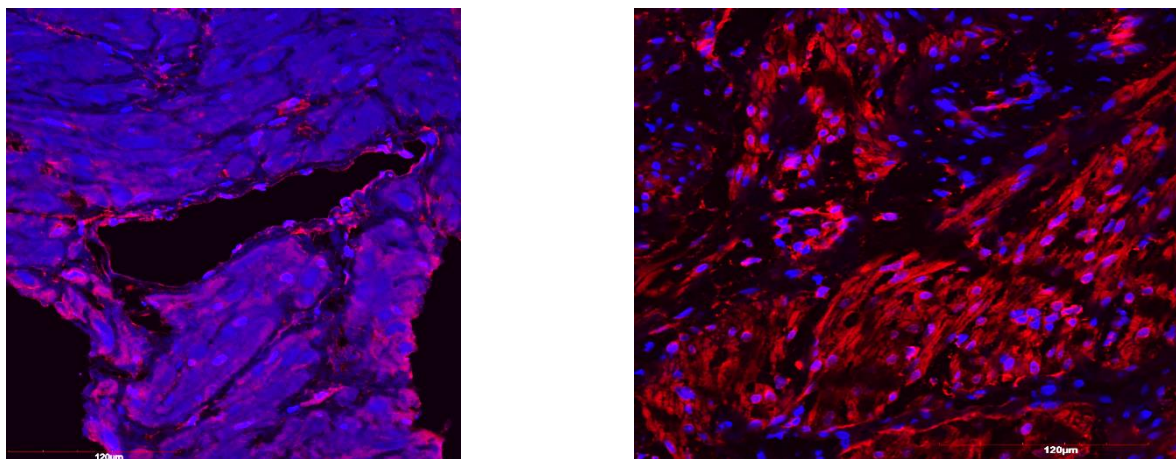


А

Б

Рисунок 3.8 – Экспрессия VEGF в исследуемых группах

А – 1 группа, Б – 2 группа. Ядра клеток докрашивали DAPI – синяя флуоресценция, экспрессия VEGF – красная флуоресценция (Alexa 647), $\times 200$



А

Б

Рисунок 3.9 – Экспрессия VEGFR в исследуемых группах.

А – 1 группа, Б – 2 группа. Ядра клеток докрасивали DAPI – синяя флуоресценция, экспрессия VEGFR – красная флуоресценция (Alexa 647), $\times 200$

По данным литературы известно, что факторы неоангиогенеза являются регуляторами репарации тканей. В зависимости от структуры и рецепторной специфичности они могут также способствовать активации воспалительного процесса и рубцеванию ткани. Результаты морфометрического анализа VEGF и VEGFR показали достоверное снижение площади экспрессии этих молекул соответственно в 1,5 и 5,1 раза в ткани послеоперационных рубцов матки у женщин в возрасте 36-46 лет при сопоставлении с пациентками младшей возрастной группы (рисунки 3.10 и 3.12). Средняя яркость экспрессии VEGF и VEGFR в образцах послеоперационных рубцов миометрия снижалась при увеличении возраста пациенток соответственно в 2,8 и 4,3 и раза (рисунки 3.11 и 3.13).

Полученные данные подтверждают результаты других исследований, свидетельствующие о том, что в более молодом возрасте неоангиогенез в матке происходит более выражено и в 1,4 раза снижается после 36 лет. В ходе наших исследований было выявлено статистически значимое снижение экспрессии VEGF и VEGFR в послеоперационных рубцах матки с возрастом. Это может свидетельствовать о том, что в зоне рубца наблюдается постоянное образование сосудистого русла, что позволяет оценить рубец как структуру, которая

снабжается кровью. Полученные данные позволяют сделать прогноз о том, как будет протекать беременность у женщин с рубцом на матке.

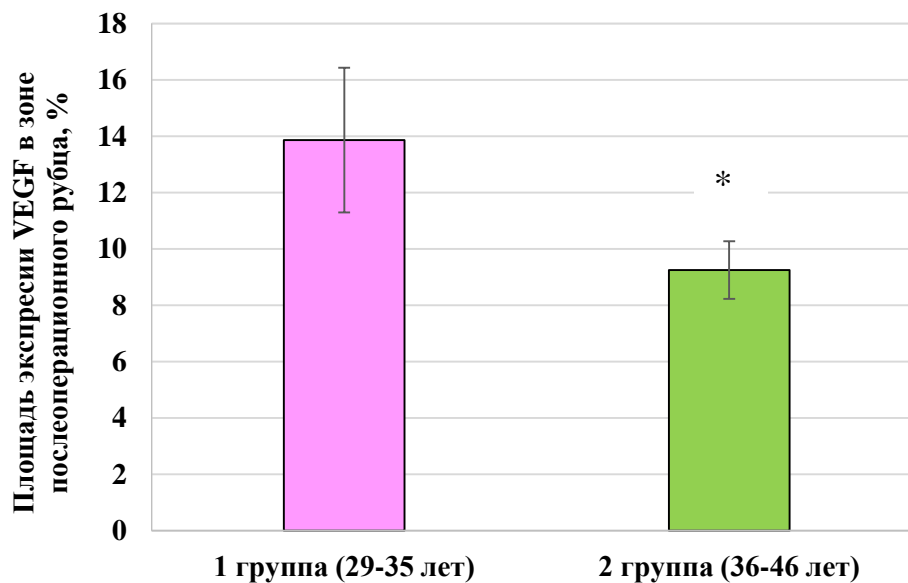


Рисунок 3.10 – Сравнительная оценка площади экспрессии VEGF в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

* – $p < 0,05$ – по сравнению с 1 группой

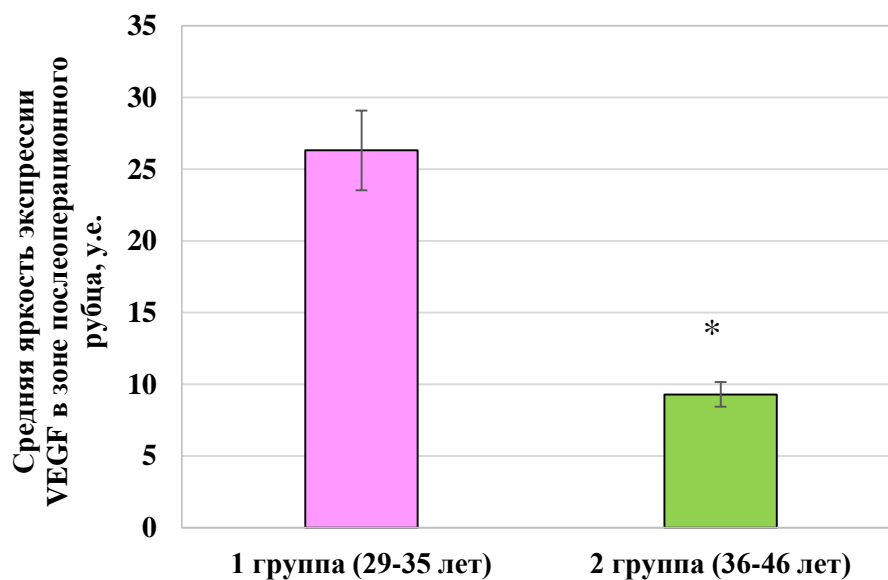


Рисунок 3.11 – Сравнительная оценка средней яркости экспрессии VEGF в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

* – $p < 0,05$ – по сравнению с 1 группой

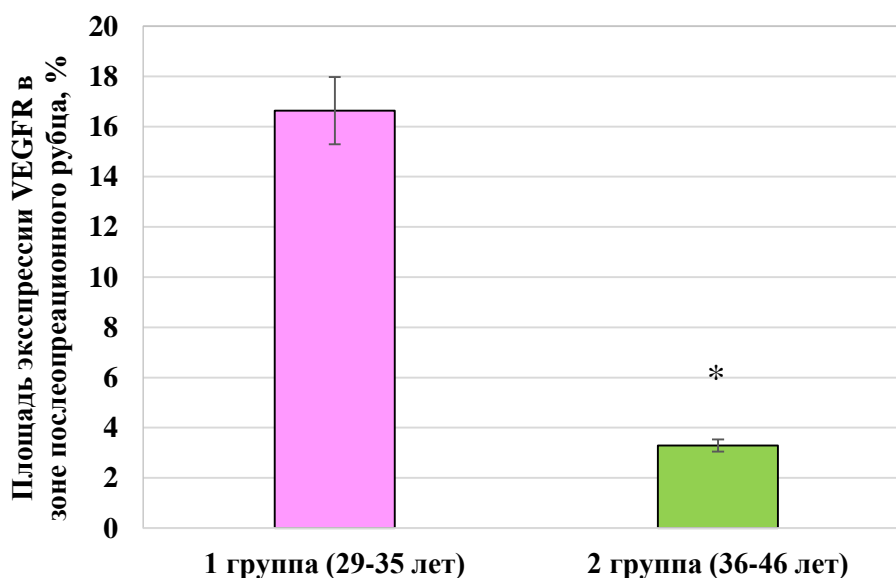


Рисунок 3.12 – Сравнительная оценка площади экспрессии VEGFR в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

* – $p < 0,05$ – по сравнению с 1 группой

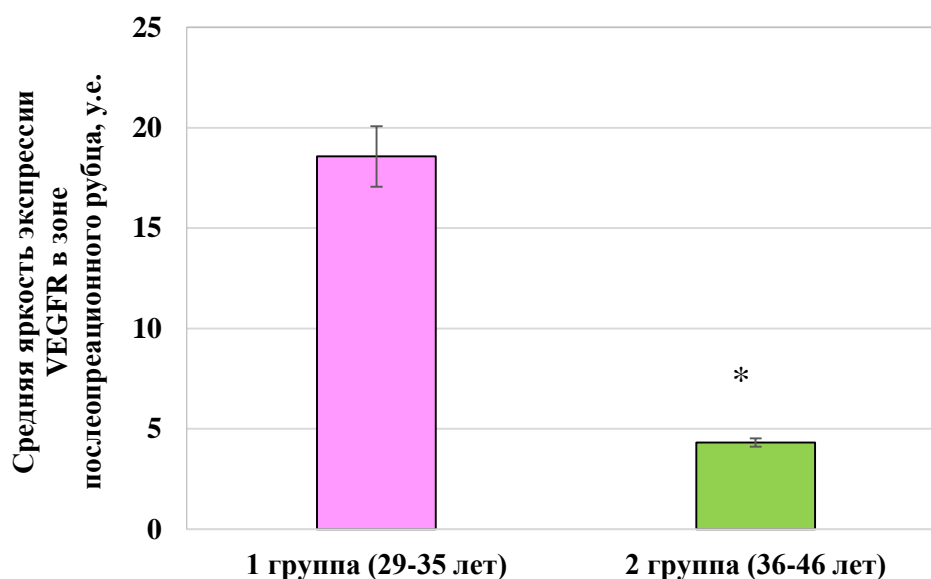


Рисунок 3.13 – Сравнительная оценка средней яркости экспрессии VEGFR в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

* – $p < 0,05$ – по сравнению с 1 группой

Следует отметить, что более высокие значения площади экспрессии и средней яркости VEGF и VEGFR в образцах послеоперационных рубцов миометрия у женщин в возрасте 29-35 лет свидетельствуют о высокой степени

васкуляризации зоны послеоперационного рубца на матке после консервативной миомэктомии, что может являться благоприятным фактором для быстрого формирования состоятельного рубца.

Приведенные в данной главе диссертационного исследования результаты были частично представлены в следующих публикациях автора:

Возрастные особенности экспрессии сигнальных молекул – белка p53, коллагена II типа, VEGF и VEGFR в биоптатах интактного миометрия при миоме матки / А.И. Шаповалова, А.А. Цыпурдеева, М.И. Кахиани, Э.Н. Попов, В.О. Полякова // Молекулярная медицина. – 2019. – Т.17, № 6. – С. 60-63 [14].

Шаповалова, А.И. Возрастные изменения уровня экспрессии маркеров плотных контактов у женщин после миомэктомии / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Т.13, № 2. – С. 32-46 [67].

Шаповалова, А.И. Экспрессия сигнальных молекул (p53, коллаген II типа, VEGF и VEGFR) в биоптатах интактного миометрия у женщин разного возраста / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // Врач. – 2021. – Т.32, № 9. – С. 76-79 [71].

3.5 Экспрессия коллагена II типа в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста

Известно, что коллаген играет значительную роль в пролиферации, дифференцировке и миграции клеток, что может опосредовано приводить к истончению стенки матки. В ходе исследования было установлено, что площадь экспрессии коллагена II типа в зоне послеоперационного рубца на матке у пациенток в 1 возрастной группе составила 7,81%, во 2 группе – 8,53% и достоверно не различалась (рисунок 3.14).

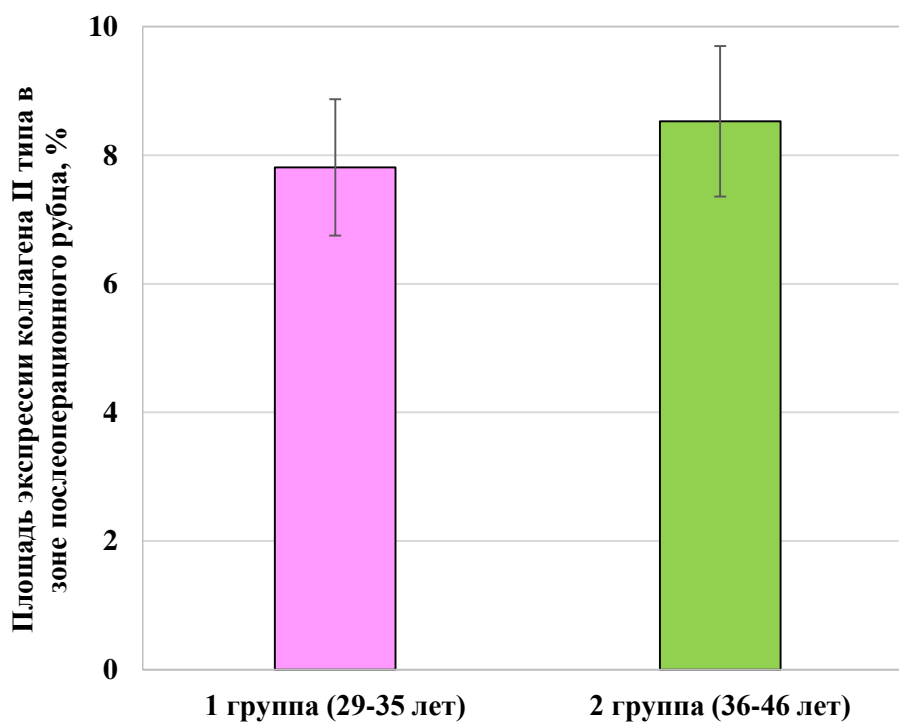


Рисунок 3.14 – Сравнительная оценка площади экспрессии коллагена II типа в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

Это может быть связано с тем, что синтез коллагена II типа в ткани рубца матки не изменяется с возрастом. По данным литературы отмечается изменение локализации коллагенов I, III, IV, V, VI типов в ткани матки. При этом отмечено, что распределение и количество коллагена II типа в строме органа не имеет возрастных особенностей [75], что согласуется с полученными нами результатами.

На микрофотографиях представлены результаты иммуногистохимического исследования экспрессии коллагена II типа в зоне послеоперационного рубца на матке после консервативной миомэктомии в исследуемых группах (рисунок 3.15).

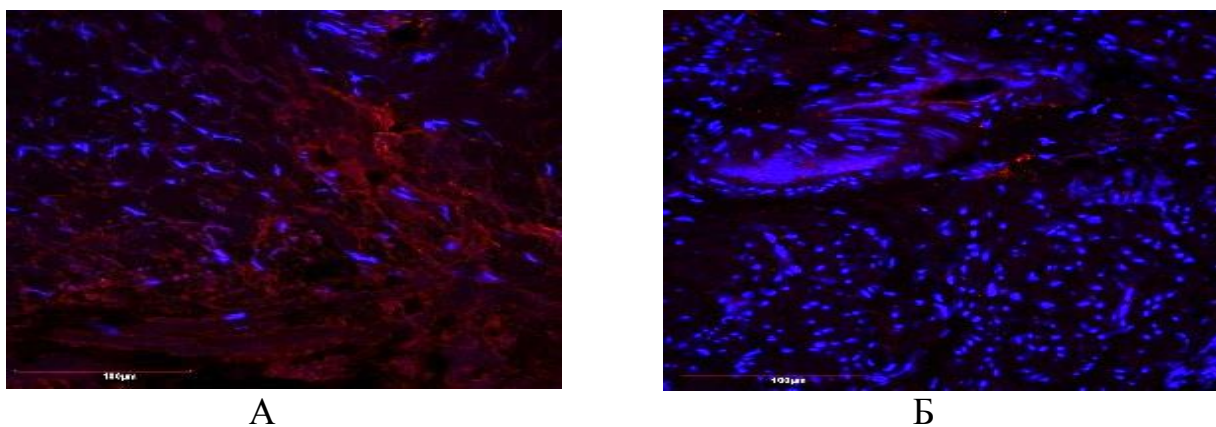


Рисунок 3.15 – Экспрессия коллагена II типа в исследуемых группах.
 А – 1 группа, Б – 2 группа. Ядра клеток докрасивали DAPI – синяя флуоресценция, экспрессия коллагена II типа – красная флуоресценция (Alexa 647), $\times 200$

Данные морфометрического анализа выявили достоверное снижение в 1,4 раза средней яркости экспрессии коллагена II типа в образцах послеоперационного рубца на матке у женщин 2 группы по сравнению с этим показателем в 1 группе (рисунок 3.16).

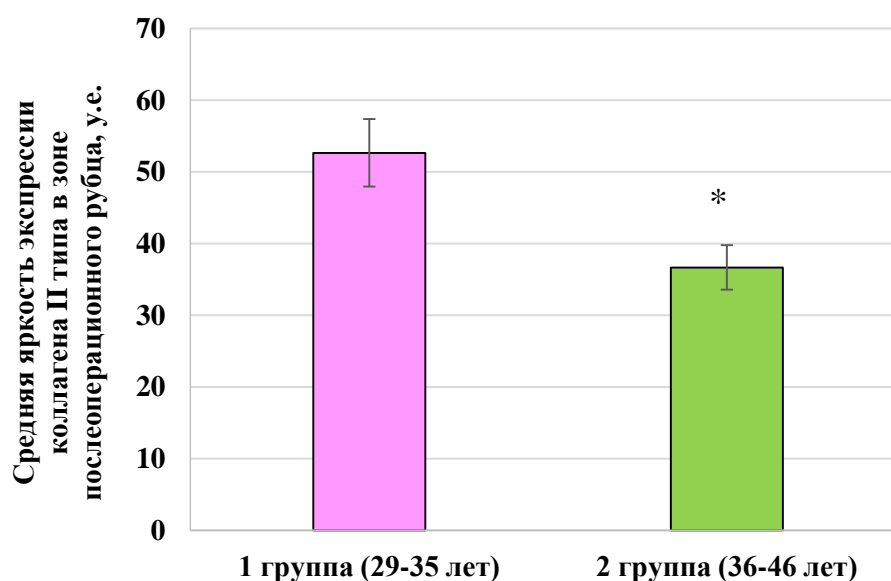


Рисунок 3.16 – Сравнительная оценка средней яркости экспрессии коллагена II типа в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

* – $p < 0,05$ – по сравнению с 1 группой

Полученные результаты свидетельствуют о том, что с возрастом уменьшается скорость формирования коллагенового компонента ткани матки, что

осложняет сроки заживления послеоперационного рубца. Таким образом, полученные результаты позволяют сформировать рекомендации по планированию беременности у женщин старших возрастных групп после лапароскопической миомэктомии, что связано с развитием возможных осложнений в области послеоперационного рубца на матке.

Приведенные в данной главе диссертационного исследования результаты были частично представлены в следующих публикациях автора:

Возрастные особенности экспрессии сигнальных молекул – белка p53, коллагена II типа, VEGF и VEGFR в биоптатах интактного миометрия при миоме матки / А.И. Шаповалова, А.А. Цыпурдеева, М.И. Кахиани, Э.Н. Попов, В.О. Полякова // Молекулярная медицина. – 2019. – Т.17, № 6. – С. 60-63 [14].

Шаповалова, А.И. Возрастные изменения уровня экспрессии маркеров плотных контактов у женщин после миомэктомии / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Т.13, № 2. – С. 32-46 [67].

Шаповалова, А.И. Экспрессия сигнальных молекул (p53, коллаген II типа, VEGF и VEGFR) в биоптатах интактного миометрия у женщин разного возраста / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // Врач. – 2021. – Т.32, № 9. – С. 76-79 [71].

3.6 Экспрессия пролиферативного белка PCNA

в зоне послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста

Исследование синтеза молекулы PCNA в рубцовой ткани матки позволяет оценить ее пролиферативную активность. PCNA рассматривается как маркер развития фиброза и малигнизации ткани матки [141].

На микрофотографиях представлены результаты иммуногистохимического исследования экспрессии PCNA в зоне послеоперационного рубца на матке после консервативной миомэктомии у женщин 1 и 2 возрастной групп (рисунок 3.17).

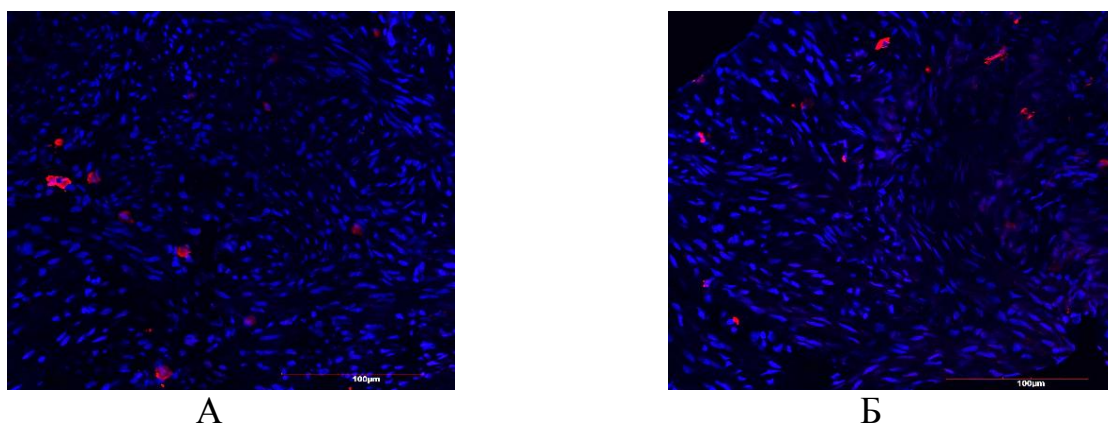


Рисунок 3.17 – Экспрессия маркера пролиферации PCNA в исследуемых группах.

А – 1 группа, Б – 2 группа. Ядра клеток докрашивали DAPI – синяя флуоресценция, экспрессия маркера пролиферации PCNA – красная флуоресценция (Alexa 647), $\times 200$

Результаты морфометрического анализа площади и средней яркости экспрессии PCNA в исследуемых группах не выявили статистически значимых возрастных различий этих показателей (рисунки 3.18 и 3.19). Полученные результаты свидетельствуют о том, что пролиферирующие клетки в зоне рубца матки сохраняют пролиферативный потенциал у женщин в возрастном периоде с 25 до 46 лет.

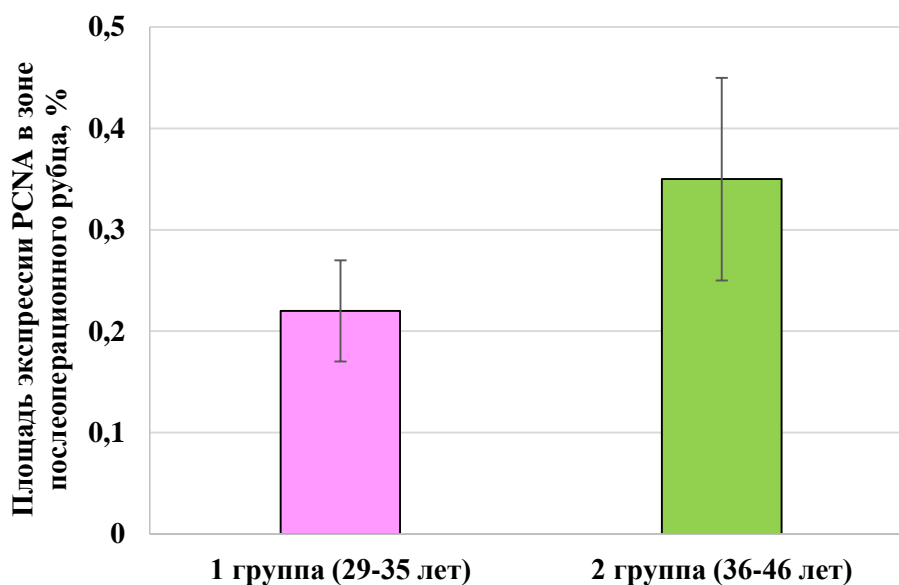


Рисунок 3.18 – Сравнительная оценка площади экспрессии маркера пролиферации PCNA в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

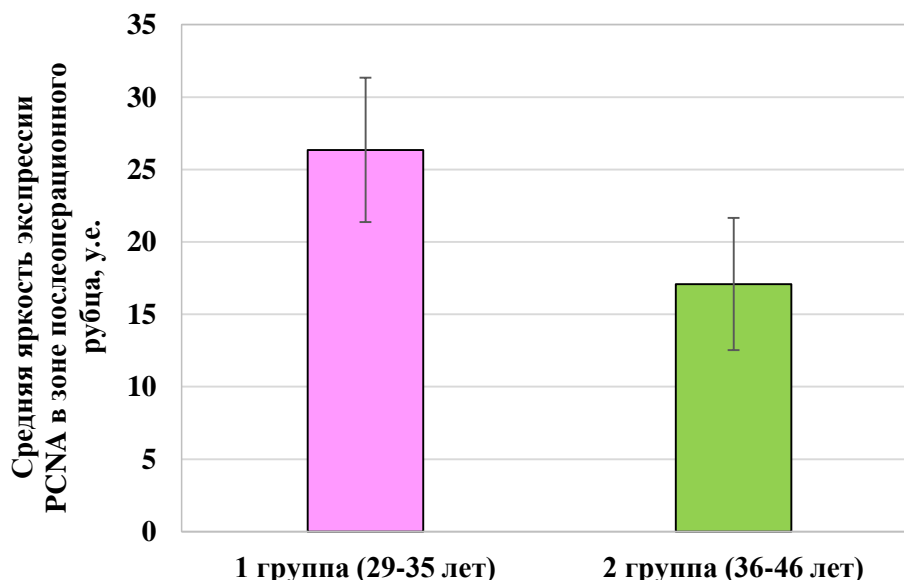


Рисунок 3.19 – Сравнительная оценка средней яркости экспрессии маркера пролиферации PCNA в зоне послеоперационного рубца у женщин разного возраста

Приведенные в данной главе диссертационного исследования результаты были частично представлены в следующих публикациях автора:

Шаповалова, А.И. Возрастные изменения уровня экспрессии маркеров плотных контактов у женщин после миомэктомии / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2021. – Т.13, № 2. – С. 32-46 [67].

Шаповалова, А.И. Экспрессия сигнальных молекул (p53, коллаген II типа, VEGF и VEGFR) в биоптатах интактного миометрия у женщин разного возраста / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // *Врач*. – 2021. – Т.32, № 9. – С. 76-79 [71].

3.7 Гистологическое исследование зоны послеоперационного рубца на матке у женщин разного возраста

Материал был представлен образцами двух типов. Образцы первого типа были представлены мелкими столбиками ткани (инцизионная биопсия, рисунок 3.20). Несмотря на небольшой объем материала в структуре образца

можно проследить все характерные гистологические структуры и морфологические изменения.

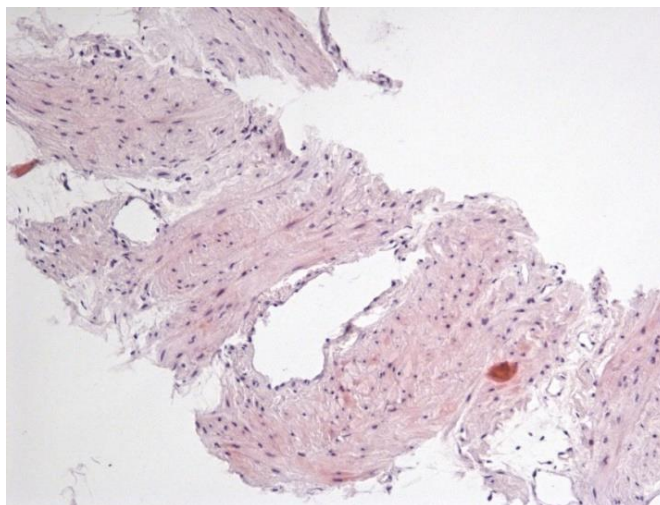
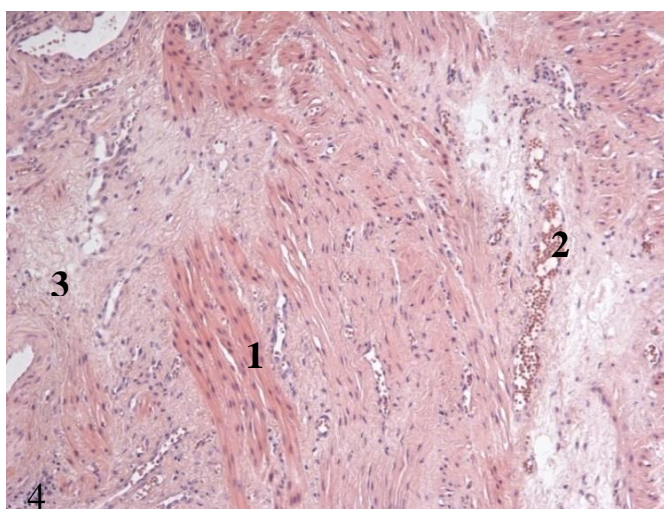


Рисунок 3.20 – Столбик ткани матки. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 10$

Образцы второго типа были представлены крупными фрагментами фиброзно-мышечной ткани (эксцизионная, интраоперационная биопсия, рисунок 3.21). Морфологическая картина была стереотипна в образцах 1 и 2 типа.

Образцы были преимущественно представлены фрагментированными, истонченными миоцитами, расположенными среди соединительной ткани с разной степенью дезорганизации и признаками миксоматоза. В соединительной ткани определяется обилие сосудов, в большей степени капиллярного типа с резким полнокровием и стазом эритроцитов.

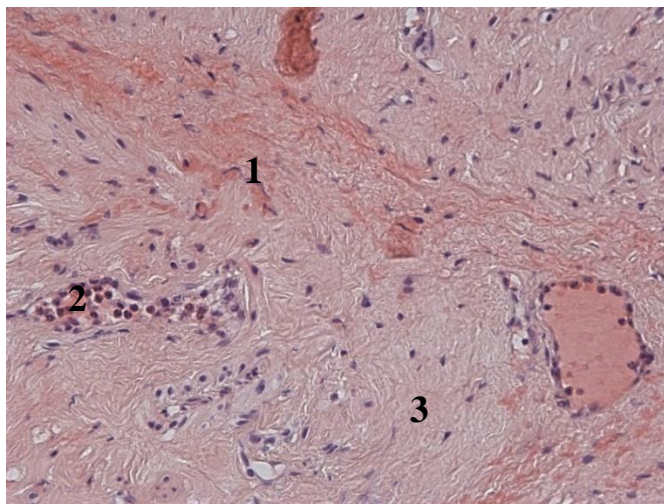


1. истонченные миоциты
2. полнокровные сосуды
3. соединительная ткань с признаками дезорганизации
4. лимфоидный инфильтрат

Рисунок 3.21 – Ткань матки.

Окраска гематоксилин-эозином, $\times 10$

В единичных случаях определяются очаги кровоизлияний, зоны лейкостаза и фибриновые тромбы в сосудах (рисунок 3.22). Очагов некроза в исследуемых образцах выявлено не было, однако в зонах наличия тромбов определяются участки с выраженной фрагментацией миоцитов и признаками миоцитолиза (рисунок 3.23).

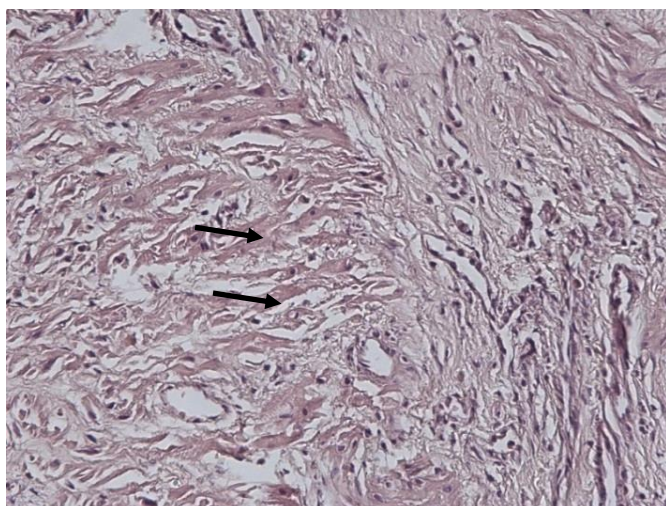


1. кровоизлияния
2. лейкостаз
3. соединительная ткань с признаками дезорганизации

Рисунок 3.22 – Ткань матки.

Окраска гематоксилин-эозином, $\times 10$

Во всех образцах наблюдаются признаки хронического воспаления в виде лимфоцитарной инфильтрации разной степени выраженности. Преимущественно инфильтрация носила диффузно-очаговый характер, средней степени выраженности.



фрагментация и миоцитолиз указаны стрелками

Рисунок 3.23 – Ткань матки.

Окраска гематоксилин-эозином, $\times 10$

Степень выраженности фиброза была различна от массивного, с формированием футляра вокруг дистрофически измененных миоцитов, до незначительного со слабым накоплением коллагеновых волокон в межмышечном пространстве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование посвящено одному из аспектов актуальной проблемы репродуктивного здоровья у женщин разного возраста – формированию состоятельного рубца миометрия после лапароскопической миомэктомии. В настоящее время регистрируется заметное увеличение доли женщин старшего репродуктивного возраста среди пациентов с диагнозом миома матки. Реализация репродуктивной функции, необходимым условием которой является формирование состоятельного рубца на матке, у таких пациенток является актуальной проблемой акушерско-гинекологической практики.

Главным условием благополучного течения беременности и процесса родоразрешения у женщин после миомэктомии считается наличие состоятельной зоны послеоперационного рубца на матке. В то же время диагностика состояния послеоперационного рубца миометрия (особенно во время беременности) весьма затруднена, так как клинические признаки несостоятельности рубца, как правило, выражены слабо. В настоящее время основным методом диагностики состоятельности рубца на матке во время беременности является ультразвуковое исследование. Толщина стенки матки при доношенном сроке беременности (36-40 недель) в области рубца 3-5 мм расценивается как признак состоятельности рубца. Однако даже рубцы, которые могут быть расценены как состоятельные по анатомическим и морфологическим критериям в процессе родовой деятельности могут оказаться функционально неполноценными (с преобладанием элементов соединительной ткани). В связи с этим актуальным является расширение спектра критериев для прогнозирования состоятельности рубца в родах [44].

Целью нашей работы являлась разработка дифференцированного подхода к применению хирургического метода предгравидарной подготовки женщин с миомой матки разного возраста. Для этого проводился анализ состоятельности послеоперационного рубца у пациенток различного возраста и поиск возможных молекулярных маркеров для прогнозирования течения беременности после

проведенной миомэктомии. В качестве прогностических маркеров были выбраны молекулы, позволяющие оценить интенсивность процессов, происходящих в зоне рубца: клеточного старения и апоптоза, пролиферации, ангиогенеза, а также синтеза коллагена. Таким образом, нами была проведена оценка основных механизмов для получения комплексной картины формирования послеоперационного рубца на матке в зависимости от возраста женщин.

В результате исследования была проведена оценка роли анамнестических данных в качестве предикторов состоятельности/несостоятельности рубца миометрия после лапароскопической миомэктомии во время беременности и в родах. Для оценки использовался метод дискриминантного анализа, позволяющий построить линейную комбинацию различных признаков, подставляя значения в которую можно получить значение дискриминантной функции. По результатам классификации чувствительность 66,6%, специфичность 73,5%. Предсказательная способность несостоятельности 15,4%. Предсказательная способность состоятельности 96,7%. Данный результат может стать важным инструментом в руках практикующего врача акушера-гинеколога при принятии решения о способе родоразрешения пациенток после миомэктомии.

Для оценки темпа клеточного старения и уровня апоптоза нами были выбраны факторы транскрипции p53, p21, p16, которые в настоящее время рассматриваются как одни из ключевых молекул репликативного клеточного старения и апоптоза. Сравнительный анализ результатов иммуногистохимической верификации белков p53, p21, p16 позволил выявить выраженные различия в их экспрессии в ткани послеоперационного рубца на матке у женщин в возрасте 29-35 и 36-46 лет. Иммунофлюоресцентное окрашивание с антителами к маркерам клеточного старения p53, p21, p16 максимально выражено в зоне послеоперационного рубца у пациенток старшей возрастной группы. Таким образом, полученные нами данные подтверждают, что для зоны послеоперационного рубца женщин старшего возраста характерна большая интенсивность процессов апоптоза по сравнению с пациентками более молодого возраста. Важно отметить, что ранее в литературе сообщалось о том, что

содержание p53-позитивных клеток в миометрии не различается у женщин разного возраста [130], однако это наблюдение было сделано на выборке женщин без гинекологической патологии. Учитывая, что клетки миомы матки характеризуются повышенным уровнем экспрессии p53 по сравнению с клетками нормального миометрия [99], нельзя исключать, что повышение содержания p53 сохраняется и после удаления миоматозных узлов, в зоне послеоперационного рубца. Возможно, на фоне повышенного уровня p53 верифицируются различия между возрастными группами по этому показателю, однако данное предположение требует дальнейших исследований, в том числе с привлечением дополнительных методик, например, вестерн-блоттинга или ПЦР в реальном времени. Наряду с этим усиление экспрессии p53 в зоне рубца нельзя однозначно расценивать как признак патологических процессов, так как на основе полученных данных нельзя исключить возможную физиологическую роль этого белка в области формирующегося рубца.

Уже в конце прошлого века сообщалось о том, что количество миофибробластных и сосудистых клеток, подвергающихся апоптозу, увеличивается по мере закрытия операционной раны. Более того авторы рассматривали эту закономерность как обязательный механизм преобразования грануляционной ткани в рубец [79]. К настоящему времени накапливается все больше данных о том, что именно протеин p53 является одним из регуляторов процессов образования кожных рубцов, стимулируя процессы апоптоза и аутофагии и препятствуя гипертрофии рубца, развитию фиброза и келоидных рубцов [143]. Нельзя исключать, что аналогичные функции белок p53 выполняет и при формировании рубца на матке.

Сравнительная оценка экспрессии маркеров клеточного старения p53, p21 и p16 в ткани рубца матки показала, что наибольшая экспрессия характерна для белка p16 у женщин старшей возрастной группы. По данным литературы репликативное старение клеток матки характеризуется прежде всего снижением синтеза проапоптотического белка p16, и в меньшей степени, ассоциированных с ним факторов p21 и p53 [105]. Таким образом, полученные нами результаты

и данные литературы свидетельствуют, что маркеры клеточного старения и апоптоза p53, p21 и p16 могут иметь значение для оценки состояния тканей в зоне послеоперационного рубца на матке.

Для оценки интенсивности процессов ангиогенеза в зоне рубца нами было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии белка VEGF и его рецептора VEGFR. Согласно классическим представлениям, заживление ран требует интенсивного ангиогенеза, так как пролиферация и миграция клеток в зоне повреждения, а также связанная с этими процессами повышенная потребность клеток в энергии требуют активного транспорта кислорода и питательных веществ в область формирования рубца. В последние годы, наряду с этим, развивается теория о том, что в ряде случаев (например, в случае слизистой оболочки полости рта) заживление ран происходит с большей эффективностью при меньшей интенсивности ангиогенеза. В этом случае формируется меньшее количество сосудов, которые характеризуются более высокой физиологической зрелостью и обеспечивают более эффективную оксигенацию ткани [86].

Имеющиеся в литературе данные указывают, что активация ангиогенеза в тканях матки представляет собой позитивный фактор, способствующий процессам репарации тканей и улучшающий функциональное состояние эндометрия [83]. Новые капилляры необходимы для доставки питательных веществ, иммунных клеток и кислорода к зоне заживления раны. Рациональные условия кровоснабжения, исключая формирование ишемических и гипоксических процессов тканей в области шва, рассматриваются как основные условия для полноценной регенерации миометрия и формирования состоятельного рубца. Снижение васкуляризации миометрия в области рубца считается одним из критериев его неполноценности вне беременности, достоверность данного критерия достигает 50% [60].

В нашей работе было обнаружено, что для зоны рубца у женщин младшей возрастной группы характерна более выраженная иммуногистохимическая реакция при использовании антител к VEGF и VEGFR. Статистически

достоверные различия были обнаружены как для площади экспрессии обоих исследованных антигенов, так и для средних показателей яркости иммунофлуоресцентного сигнала. В совокупности, эти данные позволяют предполагать, что интенсивность процессов ангиогенеза в зоне послеоперационного рубца снижается с возрастом. Полученные результаты хорошо согласуются с данными, полученными для факторов транскрипции p53, p21, p16 и указывающими на обратную динамику, характерную для процессов апоптоза.

Ранее сообщалось, что уровень экспрессии VEGF в ткани матки у женщин (как у здоровых, так и с миомой) после наступления менопаузы выше, чем у молодых женщин (с сохраненным менструальным циклом) [109]. Согласно этим данным, полученным с помощью ОТ-ПЦР, экспрессия VEGF повышается по мере увеличения возраста женщины, тогда как нами получены противоположные данные. Данное противоречие, с одной стороны, можно объяснить разными диагностическими возможностями обеих методик. Нельзя исключить, что у женщин старшего репродуктивного возраста действительно усиливается синтез мРНК VEGF, однако по какой-то причине не происходит синтеза этого белка. С другой стороны, необходимо учитывать выраженное изменение гормонального фона, происходящее после прекращения фолликулогенеза, влияющее на все аспекты функционирования клеток и тканей женской половой системы. Кроме того, нельзя исключать, что более высокий уровень экспрессии факторов ангиогенеза у женщин младшей возрастной группы отражает общий уровень обменных и иммунных процессов в их организме, включая воспалительные реакции, которые также сопровождаются усилением ангиогенеза [86].

Верификация коллагена II типа методом иммунофлуоресценции не выявила достоверных различий между экспрессией данного маркера у пациенток разного возраста, однако у женщин младшей возрастной группы (первая группа) был достоверно выше показатель средней яркости флуоресцентного мечения коллагена II типа. На основе полученных данных можно предположить, что коллагеновый остов на основе коллагена II типа

формируется по всей площади послеоперационного рубца вне зависимости от возраста пациенток. В то же время с возрастом происходит снижение интенсивности экспрессии коллагена. Это позволяет предполагать, что состоятельность рубца у пациенток старшего возраста будет ниже, чем у более молодых пациенток, так как именно коллагены определяют устойчивость рубца к механическим нагрузкам. Коллаген является естественным субстратом для прикрепления, роста и дифференцировки клеток и участвует во всех этапах заживления ран, включая воспаление, пролиферацию клеток и их дифференцировку. Значимость коллагенов для формирования рубца на матке к настоящему времени доказана не только клиническими, но и экспериментальными данными. В экспериментальном исследовании, проведенном J.Wang (2015) с соавторами, было показано, что препараты коллагенов разных типов, полученные из кожи лососевых рыб, повышали устойчивость к растяжению рубца на матке крыс [115]. Согласно имеющимся в литературе данным, для сформировавшихся рубцов миометрия характерна высокая экспрессия коллагена III типа, в случае недостаточности рубца тенденция к снижению содержания коллагена IV типа [47].

Площадь и средняя яркость экспрессии маркера пролиферативной активности клеток PCNA в ткани рубца матки с возрастом не изменялись. Можно полагать, что пролиферативные процессы в зоне рубца не претерпевают существенных изменений с возрастом у пациенток репродуктивного возраста. Полученные результаты можно расценивать как позитивный прогностический признак, так как пролиферативный потенциал клеток является обязательным компонентом восстановления ткани после повреждения.

Можно заключить, что, несмотря на сохранение пролиферативного потенциала клеток в зоне послеоперационного рубца, у женщин старшей возрастной группы, по данным иммуногистохимического исследования, выявляется снижение экспрессии ключевых факторов ангиогенеза и коллагена, а также повышена интенсивность апоптотических процессов и репликативного старения клеток. Эти результаты указывают на меньшую состоятельность рубца

после миомэктомии у женщин в возрасте 36-46 лет по сравнению с женщинами в возрасте 29-35 лет. Вероятно, в случае беременности женщин старшей возрастной группы после лапароскопической миомэктомии для профилактики осложнений, связанных с несостоятельностью рубца, предпочтительным будет являться родоразрешение путем операции кесарева сечения. В то же время окончательное решение о тактике родоразрешения должно приниматься на основе комплексной оценки состояния пациентки, анамнеза и состоятельности рубца.

ВЫВОДЫ

1. По результатам иммуногистохимического исследования с антителами к маркеру PCNA пролиферативный потенциал клеток в зоне рубца после миомэктомии сохраняется в течение всего репродуктивного периода.

2. По результатам иммуногистохимического исследования в зоне рубца у женщин старшего возраста (36-46 лет) снижается уровень экспрессии коллагена II типа, фактора ангиогенеза VEGF и его рецептора (VEGFR) и повышается экспрессия маркеров клеточного старения и апоптоза p53, p21, p16, что в совокупности указывает на снижение состоятельности рубца.

3. Уровни экспрессии коллагена II типа, VEGF, VEGFR, p53, p21, p16 в зоне рубца можно расценивать как потенциальные прогностические маркеры состоятельности рубца, особенно у женщин старшей возрастной группы (36-46 лет).

4. Течение беременности и родов у пациенток после миомэктомии характеризуется высокой частотой преэклампсии умеренной степени (29%), хронической плацентарной недостаточности (22%), преждевременного излития околоплодных вод (15%), угрожающей гипоксии плода (9%), аномалий родовой деятельности (6%).

5. Несмотря на увеличение риска кесарева сечения, наличие миомы матки большого размера (более 4 см), не следует рассматривать как противопоказание к родам естественным путём. Это позволит избежать ряда осложнений оперативного вмешательства, прежде всего – повышенной кровопотери при кесаревом сечении, оказывающей неблагоприятное влияние на последующее осуществление репродуктивной функции и на общее здоровье женщины в долгосрочном аспекте.

6. Необходим дифференцированный подход к решению вопроса о радикальном или консервативном ведении пациенток с миомой матки особенно – первородящих. Это позволит снизить частоту развития осложнений, связанных с оперативным вмешательством, и сохранить полноценную репродуктивную функцию женщин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГА – акушерско-гинекологический анамнез

аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов

АП – антипрогестагены

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВМС – внутриматочная спираль

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГК – гиалуроновая кислота

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон

ГСГ – гистеросальпингография

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДФ – дискриминантная функция

ИМТ – индекс массы тела

КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

КС – кесарево сечение

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная терапия

МРТ с ДКУ – магнитно-резонансная терапия с динамическим контрастным усилением

ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод

РИОПВ – раннее излитие околоплодных вод

СМРП – селективные модуляторы прогестерона

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПА – улипристала ацетат

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Новые подходы к медикаментозному лечению симптомной миомы матки / Л.В. Адамян, А.В. Козаченко, З.В. Ревазова// Проблемы репродукции. – 2013. – № 3. – С. 21–23.
2. Айламазян, Э.К. Еще один взгляд на проблему акушерских кровотечений// Э.К. Айламазян, М.А. Репина, Т.У. Кузьминых //Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 5. – С. 3.
3. Акушерство: учебник для медицинских ВУЗов / Э.К. Айламазян, Б.Н. Новиков, М.С. Зайнулина [и др.]. – 8-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 543 с.: ил. – ISBN 978-5-299-00590-5.
4. Ананьев В.А. Кесарево сечение в снижении материнской и перинатальной патологии в современном акушерстве: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук /В.А. Ананьев. – Москва, 2004. – 48 с.
5. Антропова, Е.Ю. Оценка альтернативных и адъювантных методов терапии лейомиомы матки в зависимости от характера маточного и опухолевого кровотока: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Е.Ю. Антропова. – Казань, 2007. – 21 с.
6. Аржанова, О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т.13, № 1. – С. 37.
7. Бабунашвили, Е.Л. Репродуктивный прогноз при миоме матки: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Е.Л. Бабунашвили. – М., 2004. – 131 с.
8. Баев, О.Р. Разрыв матки в современном акушерстве /О.Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т.4, № 3. – С. 83-88.

9. Баев, О.Р. Совершенствование эхографической оценки факторов риска гнойно-септических осложнений после кесарева сечения / О.Р. Баев, М.И. Хататбе // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 5. – С. 14-18.
10. Беженарь, В.Ф. Спаечная болезнь органов малого таза у гинекологических больных: от патогенеза к практике / В.Ф. Беженарь, А.А. Цыпурдеева, Е.Н. Байлюк // Онкогинекология. – 2014. – № 4. – С.68-74.
11. Ванке, Н.С. Оценка эффективности эндохирургических органосберегающих операций у больных с миомой матки: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Н.С. Ванке. – Москва, 2008. – 118 с.
12. Вихляева, Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки / Е.М. Вихляева // Вопросы онкологии. – 2001. – Т.47, № 2. – С. 200-204.
13. Вихляева, Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
14. Возрастные особенности экспрессии сигнальных молекул – белка p53, коллагена II типа, VEGF и VEGFR в биоптатах интактного миометрия при миоме матки / А.И. Шаповалова, А.А. Цыпурдеева, М.И. Кахиани, Э.Н. Попов, В.О. Полякова // Молекулярная медицина. – 2019. – Т.17, № 6. – С. 60-63. <https://doi.org/10.29296/24999490-2019-06-11>.
15. Гинекология: учебник для медицинских ВУЗов / ред. Э.К. Айламазян. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 415 с.
16. Горбунова, Т.Н. Акушерская и хирургическая тактика при миоме матки: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Т.Н. Горбунова. – М., 2004. – 120 с.
17. Гормональная подготовка к хирургическому лечению больных миомой матки репродуктивного возраста / А.В. Козаченко, З.В. Ревазова, Л.В. Адамян [и др.]. – Медицинский совет. – 2019. – Т.13. – С. 29-35.

18. Давыдов, А.И. Трехмерная трансвагинальная эхография в режиме цветового и энергетического доплера: перспективы, возможности, ограничения / А.И. Давыдов, В.Э. Мехдиев, А.А. Сиordia // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т.7, № 1. – С. 56-64.
19. Дедов, И.И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И.И. Дедов, В.И. Краснопольский, Г.Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – №4. – С. 4-10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rossiyskiy-natsionalnyy-konsensus-gestatsionnyu-saharnyy-diabet-diagnostika-lechenie-poslerodovoe-nablyudenie> (дата обращения: 29.06.2022).
20. Доброхотова, Ю.Э. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клиничко-иммунологические факторы / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, Р.И. Озерова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 144 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста») – ISBN 978-5-9704-1500-9.
21. Дуданов, И.П. Спорные вопросы острого простого аппендицита и пути снижения частоты необоснованных аппендэктомий / И.П. Дуданов, А.М. Меженин, Г.А. Шаршавицкий // Вестник хирургии. – 1998, № 2. – Р. 34-36.
22. Значимость генного полиморфизма в прогнозе развития и тактике ведения пациенток с миомой матки и аденомиозом / Е.Б. Морозова, А.Б. Чухловин, Н.В. Кулагина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т.LVI, выпуск 3. – С. 54-59.
23. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки / В.Ф. Беженарь, Э.В. Комличенко, М.И. Ярмолинская [и др.]// Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 80-87.
24. Инфекция, вызванная *Mycoplasma genitalium*: клиника, диагностика, лечение / А.М.Савичева, Е.В.Шипицына, А.С.Бенькович [и др.]// Гинекология. – 2008. – Т.10, № 1. – С. 23-29.

25. Каримов, А.Х. Цветное доплеровское картирование в оценке осложнений миомы матки / А.Х. Каримов, Г.А. Ахмедова // 5 съезд РАСУДМ. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии: тез. докл. – 2007. – С. 34.
26. Кесарево сечение / В.И. Краснопольский, В.Е. Радзинский, Л.С. Логутова [и др.]. – М.: Медицина, 1997. – 48 с.
27. Кира, Е.Ф. Применение противоспаечных барьеров при миомэктомии у женщин репродуктивного возраста / Е.Ф. Кира, А.Л. Левчук, К.Ю. Вязьмина // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2009. – Т.4, № 2. – С. 50–52.
28. Кондратович, Л.М. Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. Интраоперационная профилактика противоспаечными барьерными препаратами (обзор литературы) / Л.М. Кондратович // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т.21, № 3. – С.169-172.
29. Кондратович, Л.М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки / Л.М. Кондратович // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 36-40.
30. Коренная, В.В. Улипристал ацетат в лечении миомы матки / В.В. Коренная, Н.М. Подзолкова // Гинекология. – 2013. – Т.15, № 6. – С. 58-61.
31. Краснова, И.А. Диагностика и оперативное лечение миомы матки / И.А. Краснова, В.Г. Бреусенко // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 2. – С. 45-50.
32. Краснопольский, В.И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова. – М.: Миклош, 2006. – 160 с.
33. Кулаков, В.И. Миомэктомия и беременность / В.И. Кулаков, Г.С. Шмаков. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 344 с.

34. Кустаров, В.Н. Миома матки / В.Н. Кустаров, В.А. Линде, Н.В. Аганезова. – СПб.: СПб МАПО, 2001. – 31 с.
35. Леваков, С.А. Варианты развития миомы матки (простая и пролиферирующая): автореф. дис.... докт. мед. наук: 14.00.01/Леваков Сергей Александрович. – М., 2001. – 48 с.
36. Медведев, М.В. Миома матки / М.В. Медведев, Е.Д. Лютая // Допплерография в гинекологии: энциклопедия ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии / ред. Б.И. Зыкина, М.В. Медведев. – М.: Реальное время, 2000. – 152 с.
37. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения): руководство для врачей / ред. И.С. Сидорова. – М.: МИА, 2003. – 256 с.
38. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации по ведению больных /Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук [и др.]. – М., 2015. – 100 с.
39. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина [и др.]// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т.15, № 3. – С. 4-8.
40. Опыт применения противоспаечного барьера КолГАРА при проведении миомэктомии / С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили, С.А. Петракова [и др.]. – Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т.16, № 1. – С. 65-68.
41. Пасман, Н.М. Обоснование выбора метода терапии при сочетании миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия / Н.М. Пасман, В.А. Жукова, А.В. Ершова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т.5, № 4. – С. 13-19.
42. Петракова, С.А. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки / С.А. Петракова, С.Н. Буянова,

- М.В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 30-31.
43. Применение селективного модулятора прогестероновых рецепторов для предоперационной подготовки у больных с миомой матки / А.А. Цыпурдеева, М.И. Ярмолинская, Г.Х. Толибова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т.65, № 5. – С. 71-72.
44. Прогностические критерии оценки состояния рубца на матке после кесарева сечения / М.И. Кесова, О.В. Болотова, Н.Е. Кан [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009. – № 5. – С. 175-180.
45. Ревазова, З.В. Результаты комплексного лечения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, сопровождающейся меноррагиями / З.В. Ревазова, Л.В. Адамян, А.В. Козаченко // Акушерство и гинекология. – 2016. – Т.9. – С. 94-100.
46. Магнитный резонанс в медицине [Текст]: основной учебник Европейского форума по магнитному резонансу / П.А. Ринкк; пер. с англ. Д.В. Устюжанина; под ред. В.Е. Сеницына. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 247 с.: ил.; 29 см + 1 компакт-диск; ISBN 5923103206.
47. Роль молекулярно-генетических факторов в формировании рубца матки после кесарева сечения / Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, Н.А. Ломова // Доктор.Ру. – 2017. – № 3. – С. 16-19.
48. Савицкий, Г.А. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – 3-е изд. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000. – 340 с.
49. Самойлова, Т.Е. Оптимизация лечения лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис.... докт. мед. наук: 14.00.01/ Самойлова Татьяна Евгеньевна. – М., 2006. – 38 с.

50. Самойлова, Т.Е. Перспективы применения аналогов рилизинг-гормона, гонадотропинов и антигестагенов в комбинированном лечении больных с лейомиомой матки / Т.Е. Самойлова // *Акушерство и гинекология. Приложение.* – 2006. – С. 34-40.
51. Соснова, Е.А. Методы лечения миомы матки: обзор литературы / Е.А. Соснова, Я.Р. Малышева // *Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева.* – 2017. – Т.4, № 1. – С. 2-28.
52. Титченко, И.П. Клиническое значение новых ультразвуковых диагностических технологий в выборе тактики лечения миомы матки вне и во время беременности: дис.... канд. мед. наук: 14.00.01/Титченко Иван Павлович. – М., 2007. – 139 с.
53. Титченко, Ю.П. Современные аспекты ультразвуковой диагностики осложнений в послеродовом периоде /Ю.П. Титченко, Л.С. Логутова, И.В. Климова // *Российский Вестник акушеров-гинекологов.* – 2006. – № 3. – С. 22-25.
54. Тихомиров, А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 174 с.
55. Тихомиров, А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения /А.Л. Тихомиров. – М.: Медицина, 2013. – 319 с.
56. Тихомиров, А.Л. Применение ибупрофена в гинекологической практике / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // *Русский медицинский журнал.* – № 2. – 2004. – С.108.
57. Тихомиров, А.Л. Профилактика спаечного процесса и его осложнений в оперативной гинекологии / А.Л. Тихомиров, В.В. Манухин, В.В. Казенашев // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2016. – № 5. – С. 100-105.

58. Тихомиров, А.Л. Улипристал ацетат – новые возможности в лечении лейомиомы матки /А.Л. Тихомиров, В.В. Казенашев // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 97–100.
59. Трехмерная эхография в диагностике внутриматочной патологии у женщин с маточным кровотечением / В.Е. Гажонова, Т.С. Курганская, Е.В. Сокольская [и др.] // Ультразвуковая диагностика. – 2003. – № 4. – С. 40-48.
60. Трубникова, Л.И. Ведение беременности и родов у женщин с оперированной маткой (рубец на матке) / Л.И. Трубникова, В.Д. Таджиева. – Ульяновск: УлГУ, 2012. – 11 с.
61. Ультразвуковая диагностика несостоятельного рубца на матке в отдалённом послеоперационном периоде / М.А. Чечнева, С.Н. Буянова, Р.А. Барто [и др.] // SonoAce Ultrasound. – 2011. – Vol.22 – P. 35-9.
62. Фахрутдинова, Э.Х. Репродуктивное здоровье женщин после консервативной миомэктомии: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Э.Х. Фахрутдинова. – М., 2004. – 150 с.
63. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина [и др.]// Российский вестник акушера-гинеколога. – М., 2005. – Т.5, № 2. – С. 74-76.
64. Цветовое доплеровское картирование в диагностике опухолей матки / И.С. Сидорова, И.Н. Капустина, С.А. Леваков [и др.] / Акушерство и гинекология. – 2003. – № 2. – С. 8.
65. Цхай, В.Б. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием / В.Б. Цхай, Е.А. Штох // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 4. – С. 42-47.
66. Шалина, Р.И. Особенности течения беременности и родов у пациенток с рубцом на матке после консервативной миомэктомии / Р.И. Шалина,

- О.Б. Панина, Н.Г. Аминтаева // Проблемы беременности. – 2002. – № 5. – С. 53-56.
67. Шаповалова, А.И. Возрастные изменения уровня экспрессии маркеров плотных контактов у женщин после миомэктомии / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Т.13, № 2. – С. 32-46. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-2-32-46.
68. Шаповалова, А.И. Возрастные особенности экспрессии маркера p53 в биоптатах интактного миометрия при миомэктомии / А.И. Шаповалова, Ю.В. Шиленкова, Р.Э. Попов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т.66, № S.1. – С. 167-168. https://elibrary.ru/download/elibrary_32243370_36874978.pdf.
69. Шаповалова, А.И. Лейомиома матки и репродукция / А.И. Шаповалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т.68, № 1. – С. 93-101. DOI: 10.17816/JOWD68193-101.
70. Шаповалова, А.И. Миомэктомия или консервативное ведение миомы матки: влияние на репродуктивный потенциал / А.И. Шаповалова, Э.Н. Попов, Е.В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т.70, № 5. – С. 95-104.
71. Шаповалова, А.И. Экспрессия сигнальных молекул (p53, коллаген II типа, VEGF и VEGFR) в биоптатах интактного миометрия у женщин разного возраста / А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова // Врач. – 2021. – Т.32, № 9. – С. 76-79. DOI: 10.29296/25877305-2021-09-16.
72. Эндоскопическая миомэктомия: за и против / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, В.Г. Бреусенко [и др.] // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2007. – Т.6, № 1. – С. 57-60.

73. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки / И.Ю. Коган, В.Ф. Беженарь, А.К. Долинский [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т.66, № 4. – С. 113-118.
74. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for Management of Intrauterine Synechia. – 2013. – P. 1-7.
75. Age-dependent changes of the immunohistochemical distribution of various collagen types and structural glycoproteins in the human uterine tube /R. Schultka R., C. Göpel, D. Schuppan [et al.] // Acta Histochem. – 1993. – Vol.95, N 2. – P. 139-53. DOI: 10.1016/S0065-1281(11)80252-7.
76. Kurjak, A. Transvaginal color Doppler in the assessment of placental blood flow. A. Kurjak, M. Predanic, S. Kupesic-Urek //Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1993. – Vol.49. – P. 29-32.
77. Altered p16Ink4a, IL-1 β , and Lamin b1 Protein Expression Suggest Cellular Senescence in Deep Endometriotic Lesions/ H. Malvezzi, C. Dobo, R.Z. Filippi [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol.23, N 5. – P. 2476. DOI: 10.3390/ijms23052476/.
78. Apoptosis, cellular proliferation and expression of p53 in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause / X. Wu, A. Blanck, M. Olovsson [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2000. – Vol.79, N 5. – P. 397-404.
79. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar / A. Desmoulière, M. Redard, I. Darby [et al.] // Am. J. Pathol. – 1995. – V.146, N 1. – P. 56-66.
80. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial / E.D. Levens, C. Potlog-Nahari, A.Y. Armstrong [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol.111, N 5. – P. 1129–36.

81. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria / D. Dixon, G.P. Flake, A.B. Moore [et al.] // *Virchows Arch.* – 2002. – Vol.441, N 1. – P. 53-62.
82. Cesarean section scar evaluation by saline contrast sonohysterography / C. Regnard, M. Nosbusch, C. Fellemans [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol.23. – P. 289-92.
83. Chen, Y. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion / Y. Chen, Y. Chang, S. Yao // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2013. – V.6, N 7. – P. 1343-1350.
84. Differential expression of visfatin, leptin, stromal cell derived factor-1 α , endothelial nitric oxide synthase, and vascular endothelial growth factor in human leiomyomas / B.S. Joo, M.J. Park, C.W. Kim [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2017. Vol.33, N 4. – P. 306-310.
85. Differential senescence in feto-maternal tissues during mouse pregnancy / E.A. Bonney, K. Krebs, G. Saade [et al.] // *Placenta.* – 2016. – Vol.43. – P. 26-34. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.04.018.
86. DiPietro, L.A. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough / L.A. DiPietro // *J. Leukoc. Biol.* – 2016. – V.100, N 5. – P. 979-984.
87. Does vascular endothelial growth factor participate in uterine myoma growth stimulation? / M. Wolańska, A. Małkowski, L. Romanowicz [et al.]// *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – Vol.164, N 1. – P. 93-97.
88. Donnez, J. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? / J. Donnez // *Fertility and Sterility.* – 2014, Sep. – Vol. 102, N 3. – P. 640-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.041. Epub 2014 Aug 5.
89. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study /

- L.K. Nieman, W. Blocker, T. Nansel [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol.95, N 2. – P. 767-772; e1–2.
90. Endometriosis and MRI: Capabilities and pitfalls with laparoscopic correlations / L. Manganaro, L. Ballesio, E. Notarianni [et al.] // *European Congress of Radiology.* – Vienna, Austria, 2001. – P. 387.
91. Erickson, S.S. Intermenstrual bleeding secondary to cesarean scar diverticuli: report of three cases / S.S. Erickson, B.J. van Voorhis // *Obstet. Gynecol.* 1999. – Vol.93, № 5 – P. 802-805.
92. Expression of proliferative and preapoptotic molecules in human myometrium and leiomyoma throughout the menstrual cycle / U. A.Kayisli, M. Berkkanoglu, G. Kizilay [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2007. – Vol.14, N 7. – P. 678-686.
93. Expression of vascular endothelial factor-A, gelatinases (MMP-2, MMP-9) and TIMP-1 in uterine leiomyomas / P. Korompelis, C. Piperi, C. Adamopoulos [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2015. – Vol.53, N 9. – P. 1415-1424.
94. Expression of von Willebrand's factor, CD34, CD31, and vascular endothelial growth factor in uterine leiomyomas / C. Poncelet, P. Madelenat, G. Feldmann [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol.78, N 3. – P. 581-586.
95. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. / M.G. Munro, H.O. Critchley, M.S. Broder [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011 – Vol.113, № 1. – P.3-13.
96. Follow up and Outcome of Isthmic Pregnancy Located in a Previous Caesarean Section Scar /A. Herman, Z. Weinraub, O. Avrech [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* – 2004. – Vol.102. – P. 839-841.
97. Gallardo, E.A., sr. Correlation between high-resolution ultrasound and microscopic anatomy in the evaluation of the biceps tendon disorders /

- E.A. Gallardo, sr., I.M. Barber, jr., A. Serrano A., sr. // *European Radiology*. – 2001. – Vol.11, № 2, suppl.1. – P. 210.
98. Gembruch, U. Erniedrigtes maternales Serum-Alpha-Fetoprotein bei autosomalen Trisomien des Feten / U. Gembruch, M. Hansmann, O. Bellmann // *Gynäkol Prax.* – 1985. – Vol.9. – P. 245-250.
99. Gene and protein expression of progesterone receptor isoforms A and B, p53 and p21 in myometrium and uterine leiomyoma / V. Lora, A.O. Grings, E. Capp [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol.286, N 1. – P. 119-124.
100. Gonzalez-Quintero, V.H. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures / V.H. Gonzalez-Quintero, F.E. Cruz-Pachano // *Rev. Obst. Gyn.* 2009. – V.2, N 1. – P.3845.
101. Hague, S. Expression of the hypoxicallyregulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterineleiomyomavascular density / S. Hague, L. Zhang, M.K. Oehler // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol.6. – P. 2808-2281.
102. Hanafi, M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy /M. Hanafi // *Obstetrics & Gynecology*. – 2005. – Vol.105, N 4. – P. 877-881. DOI: 10.1097/01.AOG.0000156298.74317.62.
103. Hysteroscopic myomectomy outcomes after 3-month treatment with either Ulipristal Acetate or GnRH analogues: a retrospective comparative study / J.M. Sancho, V.S.C. Delgado, M.J.N. Valero [et al.]// *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol.198. – P. 127-130.
104. Immunohistochemical analysis of collagen expression in uterine leiomyomata during the menstrual cycle / M. Iwahashi, Y. Muragaki, M. Ikoma [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2011. – Vol.2, N 2. – P. 287-290.
105. Inactivation of AKT induces cellular senescence in uterine leiomyoma / X. Xu, Z. Lu, W. Qiang [et al.] // *Endocrinology*. – 2014. – Vol.155, N 4 – P. 1510-9. DOI: 10.1210/en.2013-1929.

106. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo / D.H. Barlow, M.A. Lumsden, B.C. Fauser [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol.29, N 3. – P. 480-489.
107. Ioffe, O.B. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator / O.B. Ioffe, R.J. Zaino, G.L. Mutter // *Mod. Pathol.* – 2009. – Vol.22. – P. 450–459.
108. Leppert, P.C. A new hypothesis about the origin of uterine fibroids based on gene expression profiling with microarrays / P.C. Leppert, W.H. Catherino, J.H. Segars // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol.195. – P. 415-420.
109. Lewicka, A. Expression of vascular endothelial growth factor mRNA in human leiomyomas / A. Lewicka, B. Osuch, K. Cendrowski // *Gynecol. Endocrinol.* – 2010. – Vol.26. – P. 451-455.
110. Lower, A.M. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study / A.M. Lower, R.J. Hawthorn, H. Ellis // *BJOG.* – 2000. – № 107. – P. 855-862.
111. Maga, G. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners / G. Maga, U. Hubscher // *J. Cell Sci.* – 2003. – Vol.116. – P. 3051-3060.
112. MiR-200c is aberrantly expressed in leiomyomas in an ethnic-dependent manner and targets ZEBs, VEGFA, TIMP2, and FBLN5 / T.D. Chuang, H. Panda, X. Luo [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2012. – Vol.19, N 4. – P. 541-556.
113. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization / C. Bulletti, D. Ziegler, P. Levi Setti [et al.] // *Ann NY Acad Sci.* – 2004. – Vol.1034. – P. 84-92.
114. No amplification or rearrangement of INT1, GLI, or COL2A1 in uterine leiomyomas with t(12;14)(q14-15;q23-24) / K. Arheden, M. Nilbert, S. Heim [et al.] // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1989. – Vol.39, N 2. – P. 195-201.

115. Oral administration of marine collagen peptides prepared from chum salmon (*Oncorhynchus keta*) improves wound healing following cesarean section in rats / J. Wang, M. Xu, R. Liang [et al.] // *Food Nutr. Res.* – 2015. – Vol.59. – P.1-9 DOI:10.3402/fnr.v59.26411.
116. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M.B. Moravek, P. Yin, M. Ono [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2015. – N 21. – P. 1-12.
117. p53 tumor suppressor protein content in human uterine leiomyomas and its down-regulation by 17 beta-estradiol // Z. Gao, H. Matsuo, S. Nakago [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol.87, N 8. – P. 3915-3920.
118. Paul, P.G. Pregnancy outcomes following laparoscopic myomectomy and single-layer myometrial closure / P.G. Paul, A.K. Koshy, T. Thomas // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol.21. – P. 3278-81.
119. Pregnancy outcome after laparoscopic myomectomy / S. Fagherazzi, S. Borgato, M. Bertin [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol.41, N 4. – P. 375-379.
120. Pregnancy screening by uterine artery uteroplacental blood flow / F.Y. Chan, T.C. Pun, C. Lam [et al.] // *Lancet.* – 1983 – Vol.1 – P. 675-677.
121. Qiang, W. Down-regulation of miR-29b is essential for pathogenesis of uterine leiomyoma / W. Qiang, Z. Liu, V.A. Serna [et al.] // *Endocrinology.* – 2014. – Vol.155, N 3. – P. 663-669.
122. Schipper, E. uterine adhesions: hysteroscopic evaluation and treatment [Website] / E. Schipper, R.F. Valle, C. Nezhat. // 3rd Ed. Society of Laparoscopic Surgeons. – 2010. – P. 1-3 (Режим доступа: <http://laparoscopy.blogs.com/preventionmanagement/3/2010/11>).

123. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications /N. Chabbert-Buffet, G. Meduri, P. Bouchard [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – Vol.11. – P. 293–307.
124. Senescence-messaging secretome factors trigger premature senescence in human endometrium-derived stem cells / I.O. Vassilieva, G.F. Reshetnikova, A.N. Shatrova [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2018. – Vol.496, N 4– P. 1162-1168. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.163.
125. Sequential changes in the expression of Wnt- and Notch-related genes in the vagina and uterus of ovariectomized mice after estrogen exposure / T. Nakamura, S. Miyagawa, Y. Katsu // *In Vivo.* – 2012. – Vol.26, N 6 – P. 899-906.
126. Sonomorphologische Parameter der weiblichen Stregharninkontinenz / W. Bader, F.Degenhardt, W. Kauffels [et al.]// *Ultraschall in der Medizin.* – 2005. – Vol.16, N 04. – P. 180-185.
127. Spitz, I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview / I.M. Spitz / *Steroids.* – 2003. – Vol.68. – P. 981–93.
128. Stănescu, A.D. Immunohistochemical analysis in the diagnosis of uterine myometrial smooth muscle tumors / A.D. Stănescu, E. Nistor, M. Sajin [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2014. – Vol.55, suppl. 3. – P. 1129-1136.
129. Stewart, Z.A. p53 signaling and cell cyclecheckpoints / Z.A. Stewart, J.A. Pietenpol // *Chem. Res. Toxicol.* – 2001. – Vol.14, N 3. – P. 243-263.
130. Successful management of inferior vena cava thrombus complicating advanced germ cell testicular tumor with temporary inferior vena cava filter / S. Masui, T. Onishi, K. Arima [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2005. – Vol.12, № 5. – P. 513–515.
131. Suzuki, A. Expression of p53 and p21 (WAF-1), apoptosis, and proliferation of smooth muscle cells in normal myometrium during the menstrual cycle: implication of DNA damage and repair for leiomyoma development / A. Suzuki,

- M. Kariya, N. Matsumura [et al.] // *Med. Mol. Morphol.* – 2012. – Vol.45, N 4. – P. 214-221.
132. Temporal expression and localization of vascular endothelial growth factor family members in the bovine uterus during peri-implantation period / K.G. Hayashi, M. Hosoe, S. Fujii [et al.] // *Theriogenology.* – 2019. – Vol.133. – P. 56-64.
133. The effect of collagen-binding vascular endothelial growth factor on the remodeling of scarred rat uterus following full-thickness injury / N. Lin, X. Li, T. Song [et al.] // *Biomaterials.* – 2012 – Vol.33, N 6. – P. 1801-1807.
134. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators / G.L. Mutter, C. Bergeron, L. Deligdisch [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2008. – Vol.21, N 5. – P. 591–8.
135. Transforming growth factor-alpha, epidermal growth factor receptor, and PCNA immunoexpression in uterine leiomyosarcomas and leiomyomas in B6C3F1 mice / A.B. Moore, H. He, A. Yoshida [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2000. – Vol.52, N 3. – P. 195-200.
136. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids / J. Donnez, J. Tomaszewski, F. Vázquez [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012, Feb 2. – Vol.366, N 5. – P. 421–432. DOI: 10.1056/NEJMoa1103180. PMID 22296076.
137. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery / J. Donnez, T.F. Tatarchuk, P. Bouchard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366, N 5. – P. 409–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1103182.
138. Ultrasonographic evaluation of uterine scar niche before and after laparoscopic surgical repair: A case report / O. Drouin, T. Bergeron, A. Beaudry [et al.] // *AJP reports.* – 2014. – Vol.4, N 2. – P. e65–e68.
139. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma / Y. Shimomura,

- H. Matsuo, T. Samoto [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol.83, N 6. – P. 2192-2198.
140. Uterine dehiscence in term pregnant patients with one previous cesarean delivery: growth factor immunoexpression and collagen content in the scarred lower uterine segment / F. Pollio, S. Staibano, M. Mascolo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol.194, N 2. – P. 527-534.
141. Uterine fibroids may play a protecting role against endometrial carcinoma in Chinese women with gynecological diseases / L. Qiao, L. Xia, Y. Dong [et al.] // *Biosci Rep.* – 2020. – Vol.40, N 7 – P. BSR20200350. DOI: 10.1042/BSR20200350.
142. Wei, J.J. Spatial differences in biologic activity of large uterine leiomyomata / J.J. Wei, X.M. Zhang, L. Chiriboga // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol.85. – P. 179-187.
143. Wild-type p53-modulated autophagy and autophagic fibroblast apoptosis inhibit hypertrophic scar formation / J. Shi, H. Xiao, J. Li [et al.] // *Lab. Invest.* – 2018. – V.98, N 11. – P. 1423-1437.
144. Wu, C. A preliminary study of uterine scar tissue following cesarean section / C. Wu, X. Chen, Z. Mei // *J. Perinat. Med.* – 2018. – Vol.46, N 4. – P. 379-386.
145. Yoo, E.H. Obstetric outcomes after laparoscopic myomectomy / E.H. Yoo, D. Kim // *Korean J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.51. – P. 1481-1486.
146. Zimmer, E.Z. Fetal Ebstein's anomaly: early and late appearance / E.Z. Zimmer, S. Blazer, A. Lorber [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2012. – V.32, N 3. – P. 228-233.

SAINT-PETERSBURG UNIVERSITY

Manuscript Copyright

ALEKSANDRA IGOREVNA SHAPOVALOVA

**SURGICAL TREATMENT OPTIMIZATION
FOR UTERINE FIBROIDS IN PREGRAVID WOMEN OF DIFFERENT AGE
GROUPS**

Scientific specialty 3.1.4. Obstetrics and gynecology

DISSERTATION

is submitted for the Candidate of Medical Sciences degree

Translated from Russian

Academic supervisors:

Eduard Nikolaevich Popov

Doctor of Medical Sciences;

Victoria Olegovna Polyakova

Doctor of Biology,

Professor of the Russian Academy of Sciences

Saint-Petersburg – 2023

CONTENTS

INTRODUCTION.....	131
CHAPTER 1 BACKGROUND	150
1.1 Uterine fibroids. Incidence rate. Pathogenesis. Localization.....	150
1.2 Uterine fibroids in reproductive pathology	151
1.3 Uterine fibroids and pregnancy	153
1.3.1 Complications during pregnancy	153
1.3.2 Complications during childbirth	155
1.4 Treatment of uterine fibroids.....	157
1.4.1 Hormonal treatment of uterine fibroids.....	160
1.4.2 Surgical treatment	166
1.4.3 Adhesion barriers in laparoscopic myomectomy	167
1.4.4 MRI assessment of post-op uterine scar viability within 6 months follow-up	170
1.5 Expression levels of apoptosis, proliferation, angiogenesis, type II collagen markers in intact myometrial tissues measured at myomectomy and abdominal childbirth to assess reparative processes in the uterine scar area	174
CHAPTER 2 CLINICAL PRESENTATION OF WOMEN enrolled in the trial.....	181
2.1 Clinical presentation of patients in the study and control group	181
2.2 Pregnancy, childbirth and post-surgery follow up	190
2.3 Scope of indications for C-section surgery	193
2.4 Apgar and height to weight newborn scoring	194
2.5 Mathematical model for predicting the viability during pregnancy and childbirth of a scar on the uterus after laparoscopic myomectomy	195
CHAPTER 3 AGE-RELATED DYNAMICS OF SIGNALLING MOLECULES EXPRESSION IN THE UTERINE POST-SURGERY SCAR AREA	197
3.1 p53 apoptosis and cellular aging factor expression in post-surgery uterine scar area in women of different ages.....	197
3.2 Expression of apoptosis and cellular aging factor p21 in the post-surgery uterine scar area in women of different ages.....	199

3.3 Expression of p16 apoptosis and cellular aging factor in post-surgery uterine scar area in women of different ages	201
3.4 Expression of VEGF vascular endothelial growth factor and VEGFR receptor in the post-surgery uterine scar area in women of different ages	203
3.5 Type II collagen expression in the post-surgery uterine scar area in women of different ages	208
3.6 Proliferative PCNA protein expression of in the post-surgery uterine scar area in women of different ages	210
3.7 Histopathology findings from post-surgery uterine scar area in women of different ages	212
Discussion	215
CONCLUSIONS	220
ABBREVIATED TERMINOLOGY	221
BIBLIOGRAPHY	222

INTRODUCTION

Relevance of research

Uterine fibroids are benign lesions of the myometrium and a most common disease of female reproductive system. About 20 to 50% of women develop uterine fibroids, with the incidence increases with age. According to histopathology studies, uterine fibroids are detected in 80% of women. Among women of reproductive age, the incidence of uterine fibroids is 20 to 40%, which is presumably the underlying cause of female infertility in 5 to 10% of cases [38]. The negative impact of uterine fibroids on the female reproduction can manifestly challenge conception, gestation, or childbirth [14]. Most modern clinical recommendations report that conservative myomectomy can improve the chances to conceive, the course of gestation and childbirth, and should be performed within pregravidy preparation efforts [17]. Often in such cases, it is pregnancy plans that are the main indication for myomectomy, rather than conventional factors such as: node size, submucous localization, rapid growth of fibroids [39]. However, opponents tend to question the expediency of myomectomy in nulliparous women, given that postoperative scarring of the myometrium can turn into a more critical complication of pregnancy and childbirth than the fibroid itself [119].

Since 2012 uterine fibroids are conservatively treated using selective progesterone receptor modulators, that directly affect leiomyomas, suppress their proliferation and induce apoptosis, leading to the decrease of nodes in size. These drugs can be prescribed for both pre-surgery preparation and as monotherapy [103]. Evidence shows that Ulipristal acetate allows to preserve fertility in women with fibroids. However, this evidence does not consider how Ulipristal acetate affects the reproductive ability [106]. The results of uterine fibroids surgical treatment evaluate the symptom-free rate, pregnancy incidence, uterine scar viability, and absence of relapses [51].

Existing studies of uterine scar consistency offer a comparative assessment of clinical evidence versus proliferative activity and apoptosis in myometrial biopsies, thus failing to provide a comprehensive overview of the intact myometrium morphology and architecture. The effects of such tissue factors as angiogenesis or structural integrity

(collagen type II) on scar formation remains unexplored. In addition, evidence-based indicators of reparative activity allow us to suggest a mathematical model to assess the chance of healthy childbirth in women having undergone myomectomy.

Current myomectomy techniques allow to apply various anti-adhesive barriers to avoid de-novo adhesion development [29]. Most often, methylcellulose-based drugs (gels or membranes) are utilized to effectively reduce postsurgical adhesions [27]. Most often, methylcellulose-based drugs (gels or membranes) are utilized to effectively reduce postsurgical adhesions. Moreover, anti-adhesion barriers containing hyaluronic acid and carbomethylcellulose, for example, Antiadhesin gel, are now available. By suppressing macrophage activity, as well as fibroblast and platelet adhesion, the implant inhibits fibrin production and, consequently, prevents damaged tissue from developing protective barriers.

Therefore, today optimized treatment of uterine fibroids at the pre-pregnancy stage is nothing short of a solution [45]. Top priority objectives include individual planning of conservative, and surgical treatment, or a combination of both, for uterine fibroids, predictive evaluation of postoperative scar tissue, and identification of agents that stimulate post-op scar tissue proliferation. Once identified, morphological and immunohistochemical factors that affect the ability of intact myometrium adjacent to myomatous nodes to regenerate, allow to predict uterine scar viability and choose the appropriate childbirth option, thus reducing the rate of unnecessary cesarean sections and advancing surgical techniques, in particular biological membranes. These developments are largely required due to surgery-associated traumatism, the choice of surgical energies (thermal, electrical, wave, laser), the reparative potential of myometrium surrounding the removed node [14;39].

Current research developments

Despite massive data on uterine myoma as a female reproductive pathology, this disease still inspires a lot of research. Due to the younger age of patients, on the one hand, and late pregnancy planning, on the other, the impact of uterine myoma on

pregnancy (challenged conception, pregnancy complications, limitations in the choice of childbirth options, childbirth and postpartum disorders) is gaining relevance [40].

While some authors associate uterine fibroids to 5 to 10% of female infertility [38;69], others believe that fibroid nodules, their number and size do not affect fertility, provided the uterine cavity is not deformed [11]. Currently, there is no reliable evidence to support recovery of fertility following myomectomy of subserosal and intramural nodules [55]. There is also an ongoing debate as to whether the presence of a uterine myoma or a post-myomectomy scar poses a greater risk to a healthy pregnancy in the future. Despite increased risk associated with intraoperative childbirth, the available research literature does consider uterine fibrosis a contraindication for natural childbirth [7]. Nowadays, indications for myomectomy and uterine extirpation during C-section are still a matter of debate [33;49].

This justifies the relevance of minimally invasive, informative, accessible and cost-effective methods for myometrial scar assessment following myomectomy. In most cases post-op myometrial scar assessment includes sonography, Doppler and MRI scanning. There is evidence that inflammatory process in the myometrium may be associated with uterine scar dehiscence manifest as a wall uterine defect at transvaginal imaging, i.e. an irregular triangular ‘niche’ with marked distal thinning. This sonographic pattern indicates partial uterine suture divergence, which is hardly ever possible to detect clinically [64].

There is evidence that myoma nodules differ from healthy myometrium by the ability to express specific biologically relevant molecules involved in vital signaling pathways. For example, the level of nuclear phosphoprotein p53 increases rapidly with cellular stress, while inactive p53 causes genomic instability [129]. Investigators disagree on the proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression dynamics at particular menstrual cycle phases. Some authors show that PCNA expression is higher throughout the proliferative phase of menstrual cycle than the secretory phase in both intact myometrium and myoma cells (by 4.6 and 3.7 times respectively) [92]. Collagen plays an important role in maintaining healthy uterine structure and physiology, while different collagen types can show significant fluctuation in expression levels due

to uterine pathology. Based on background reference data analysis, collagen expression can be considered as a potential indicator of leiomyoma; meanwhile, specific attention shall be paid to collagen type I expression, as its fluctuations have been the focus of most current studies. Although the link between leiomyoma pathogenesis and angiogenic disorders is no longer a matter of doubt, vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in leiomyoma cells is still a controversy, with scarce reliable evidence.

Thus, relevant new data have both theoretical and practical importance.

The aim of the study is to develop a differentiated approach to the use of surgical techniques in pre-gravid women with uterine fibroids of different ages.

The research objectives are as follows:

1. to evaluate PCNA expression in women of different ages, indicative of cell proliferation potential in the scar area following myomectomy;
2. to study expression dynamics of angiogenesis molecules (VEGF, VEGFR), markers of cellular aging and apoptosis (p53, p21, p16), type II collagen in the scar area following myomectomy in women of different ages;
3. to identify potential prognostic markers of scar viability following myomectomy in women of older reproductive age;
4. to analyze the reproductive function parameters, the course of pregnancy and childbirth in women of different ages with uterine fibroids following laparoscopic myomectomy and conservative management;
5. to identify the criteria for C-section in patients of different ages following myomectomy.

Research novelty

Innovative evidence is presented to show that the expression area of p53, p21 and p16 aging and apoptosis markers in samples obtained from the uterine scar after

conservative myomectomy is 1.6, 2.1 and 6.7 times higher in women aged 36-46 years compared to younger women (aged 29-35 years). Innovative findings regarding PCNA expression show that the proliferative potential of uterine scar cells persists throughout reproductive age. Pioneering data demonstrate that the expression area of VEGF and VEGFR angiogenesis factors in uterine scar tissue decreases 1.5 and 5.1 times respectively in women aged 36-46 years, compared to the younger age group (aged 29-35 years). At the same time, the average brightness of VEGF and VEGFR expression in post-op myometrial scar samples decreases with the age of patients by 2.8 and 4.3 times respectively. For the first time the paper shows that average type II collagen expression brightness in post-op myometrial scar samples decreases by 1.4 times in women aged 36-46 years, compared to younger patients (aged 29-35 years), whereas type II collagen expression area in uterine tissue does not depend on age. These results provide pioneering molecular evidence that following myomectomy, post-op uterine scar tissue is less viable in women of older reproductive age compared to younger patients.

Theoretical and practical relevance of research

Though immunohistochemical studies report that post-op scar cells have preserved their proliferative potential in older women, there is evidence of decreased expression of key angiogenesis and collagen factors, as well as increased intensity of apoptotic processes and replicative aging of cells. The obtained results indicate that in women aged 36-46 years post-myomectomy scar shows less viability compared to women aged 25-35 years. Thus, in the case of pregnancy following laparoscopic myomectomy, C-section is preferable in older women in order to prevent complications associated with scar dehiscence. At the same time, the final decision regarding childbirth options should be made following a comprehensive assessment of the patient's condition, medical history, and uterine scar viability. Type II collagen, VEGF, VEGFR, p53, p21, p16 expression in the scar area allows to assess uterine scar viability in women of different ages.

Research methods and techniques

1 Clinical trial design

The study included 220 women with full-term pregnancy.

The study group included 160 patients with a history of laparoscopic myomectomy performed in the Department of Operative Gynecology of the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott from 2015 to 2016. From 2017 to 2018 all the patients included in the study underwent C-section (CS) at childbirth using the classical technique (intraperitoneal CS with cross-section in the lower segment of the uterus) and were managed in maternity wards of the D.O. Ott Research Institute.

Inclusion criteria:

1. primiparous women aged (29-47 years);
2. natural cycle or ART-assisted pregnancy;
3. full-term pregnancy (37-41 weeks);
4. uterine scar after laparoscopic myomectomy (for subserous or intramural uterine fibroids, 3 to 10 cm size);
5. informed consent signed to conduct the study.

Exclusion criteria:

1. history of surgical interventions for external genital endometriosis, uterine fibroids, reconstructive plastic surgery, prior childbirth by C-section.
2. adenomyosis;
3. intramural-submucous or submucous uterine fibroids;
4. severe somatic pathology, including type 1 and type 2 diabetes mellitus or blood clotting disorders.

In addition to general clinical examination, all patients underwent pelvic ultrasound examination prior to the CS operation to determine the number, size and localization of myomectomy scars.

The control group included 60 women having a full-term pregnancy and diagnosed uterine fibroids with no history of surgical or conservative treatment. Delivery was carried out by natural birth in maternity wards of the D.O. Ott Research Institute from 2017 to 2018. All women were divided into 3 subgroups.

Inclusion criteria:

1. primiparous women aged (29-46 years);
2. pregnancy occurred in a natural cycle or with the help of ART programs;
3. full-term pregnancy (37-41 weeks);
4. detected uterine fibroids (subserous or intramural, 3 to 10 cm size).

Exclusion criteria:

1. history of surgical interventions for external genital endometriosis, uterine fibroids, reconstructive plastic surgery, CS childbirth;
2. adenomyosis;
3. intramural-submucous or submucous uterine fibroids.

The figure below shows patient distribution across study groups (Figure 1).

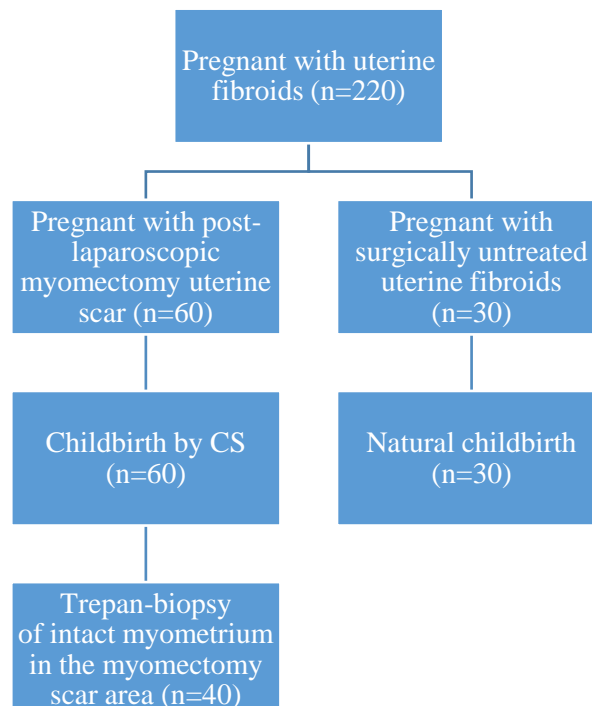


Figure 1 – Clinical trial design

2 Laparoscopic myomectomy protocol (n=120)

In all patients, laparoscopic myomectomy was performed according to a specific standard technique. Laparoscopic myomectomy was performed using KarlStorz equipment (Germany) with an integrated SCB and HD endocamera. We applied endotracheal anesthesia. The Folley catheter was used to catheterize the bladder, and chromosalpingoscopy was performed through a uterine cannula, inserted in the cervix (Cohen cervical hystero-graph). If necessary, the cervical hystero-graph allowed to manipulate the uterus in various directions, which improved intraopereational ergonomics. The laparoscopic myomectomy was performed using the following endoscopic instruments: laparoscope (0°), curved scissors – 1, forceps 5 mm – 1, forceps 10 mm – 1, bipolar Robi forceps – 1, Ultracision harmonic scalpel (ETHICON) – 1, irrigator / aspirator – 1, needle holder – 1, thread pusher – 1, optical trocar (10-12 mm) – 1, surgical trocars (5 mm) – 2, surgical trocar (10 mm) – 1, laparoscopic hydrodissection needle (5 mm) – 1, cervical hystero-graph – 1. To perform this surgical intervention, an advanced standardized surgical technique was used to minimize surgical injury to intact myometrium and ensure formation of a solid post-surgery uterine scar, which is critical for patients wishing to have children in the future. Abdominal access using standard technique was the option for patients with an uncomplicated medical history. Abdominal cavity and pelvis revision allowed to verify the scope of surgical intervention. The procedure was split into the following stages:

1. Intramyometrial injection at the incision area. Epinephrine and methylergobrevine solution (epinephrine hydrochloride 0.1 mg/mL 1 ml and methylergobrevine 0.2 mg per saline 400mL,) was injected in the myometrium. Depending on the size of the myomatous node, 20-60 ml of solution was injected into the myometrium using a 20 ml syringe and an endoscopic needle inserted into the abdominal cavity through a 5 mm trocar. The main objective of the procedure was to reduce intra-op blood loss, facilitate mechanical hydrodissection of intact myometrium from the myomatous node capsule, and improve further enucleation of fibroids. Meanwhile, practitioners shall avoid injecting the solution directly into

the fibromyoma, as this will not trigger the desired effect, increasing the risk of tachycardia, elevated blood pressure or irregular heart rhythm, in case the solution enters nodular blood supply.

2. Myometrium incision. We should emphasize that the uterine incision was done to ensure that in the future it would be convenient for the surgeon to sew it up. We tried to avoid large incisions, although in intramural myomas the size of the incision was to ensure unconstrained fibroid enucleation. In order to minimize electrosurgical injury to the myometrium, firstly the incision was performed, followed by the node enucleation; a flap of serous membrane was excised with scissors in case of excess tissue; then precision bipolar hemostasis was performed prior to suturing. To incur minimal electrosurgical and thermal injury to the myometrium, ultrasonic energy was used to incise the uterus. We used Ultracision harmonic scalpel (ETHICON), as its ultrasonic energy has no thermal effect on intact myometrium. Another advantage of this tool is that it can be used both as a scalpel and for coagulation.

3. Myomatous node enucleation. At this stage 10 mm rigid forceps were inserted into the central 10 mm port, allowing to reliably capture the myomatous node and enucleate it using 5 mm forceps and a harmonic scalpel. Large vessels supplying blood to the node were subject to bipolar coagulation and intersection. Notably, in case of a transmural deeply localized node extending into the uterine cavity, we tried to avoid open uterine cavity penetration. In all cases the myomatous node underwent intracapsular removal, while leiomyoma pseudocapsule was left in place to avoid open penetration into the uterine cavity in case of deep transmural myomatous nodes. At this stage we injected oxytocin 5 IU IV to reduce blood loss and let the uterus shrink to discharge and improve enucleation of fibroid remnants.

4. Myometrial defect suturing is a most important and technically difficult stage of the operation. Endostitch sutures with extracorporeal knotting technique were used for muscle closure permitting the knot to be tied outside by a thread pusher.

This ensured sustainability of nodes and smooth alignment of myometrial edges. Synthetic absorbable material (Vicryl+ 2-0 and/or Monocryl+ 2-0) was used. In case

of deep intramural fibroid localization, the myometrial defect was closed layer by layer applying several rows of endo-stitches in order to avoid hematomas in the myomatous bed area.

In a few cases precision point bipolar coagulation was used due to severe bleeding.

5. Myomatous node morcellation. The RotocutGl morcellator (KarlStorz, Germany) was inserted through the central 10 mm port instead of the trocar. The morcellator allowed to quickly, efficiently and safely remove the myomatous node from the abdominal cavity.

6. Chromohydrotubation was performed according to the standard protocol to assess fallopian tubal patency and exclude tubo-peritoneal infertility.

7. Abdominal cavity revision and sanitation, elimination of small morcellated myomatous node fragments to prevent adhesions and morcellates. In most cases, no drainage is required after abdominal cavity and pelvis sanitation due to high risk of adhesions.

8. Adhesion barriers. We used Interceed* ('Interside') absorbable adhesion barrier made of oxidized regenerated cellulose. It gelatinises within about 8 hours and is absorbed within 96 hours or 28 days if applied in layers or stacks. Interceed* would seal the injured area completely, provided hemostasis is accurate and irrigation fluid is promptly removed; otherwise the healing effect is lost.

3 Pelvic ultrasound examination techniques prior to C-section (n=40)

Determination of the myometrium thickness, structure and deformity areas, as well as uterine remodeling assessment after operative childbirth and timely detection of post-op scar insolvency was carried out using Voluson-730 expert transvaginal ultrasound device 3-6 months after the CS. The area under examination included the uterine wall at the site of the post-op scar. We looked at the following parameters:

length, width, anterior to posterior size of the uterus, uterine wall thickness in the post-op scar area, the presence of niches or defects.

Doppler blood flow study in radial arteries of the incision area was performed using Voluson-730 expert ultrasound device with a Doppler unit. RIC 5-9 MHz multi-frequency transvaginal sensor was used in pulse mode. Blood flow curve in radial arteries was registered in the middle third of myometrium.

Vascular blood flow study was carried out using quantitative and qualitative blood flow velocity curves (BFVC). Quantitative analysis was based on maximum systolic (*A*), end-diastolic (*B*) and average (*M*) blood flow rate values.

Systolic to diastolic ratio, resistance index and pulsatility index is required for qualitative analysis.

Pulsatility index (*PI*) presents the maximum systolic (*A*) and end-diastolic (*B*) blood flow differential divided by the mean blood flow velocity (*M*):

$$PI = \frac{A - B}{M} \quad (1)$$

The resistance index (*RI*) represents the ratio of maximum systolic (*A*) and end-diastolic (*B*) velocity differential to maximum systolic (*A*) blood flow velocity:

$$RI = \frac{A - B}{A} \quad (2)$$

The systolic-diastolic ratio (*SDR*) is the maximum systolic to end-diastolic blood flow velocity ratio:

$$SDR = \frac{A}{B} \quad (3)$$

Post-op blood perfusion of the myometrial scar is assessed based on *SDR*, *RI* and *PI* values.

4 Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvis to assess uterine scar 6-12 months after conservative myomectomy (n=30)

Following 6-12 months after laparoscopic myomectomy, all patients underwent contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of pelvic masses using SignaInfinity Echo Speed 1.5 T (GeneralElectric) MRI scanner.

Pelvic native MRI technique

Pelvic native MRI procedure was performed as follows: automatic pelvic organs tracking was used to obtain dynamic MR images based on 14 second fast gradient echo pulse sequences without breath-hold (TR 20 ms, TE 5 ms, FOV 400×400 mm, acquisition matrix 128×256, slice thickness 10 mm, number of slices 3). The resulting sagittal, coronal and axial images were used to accurately reconstruct the slices.

After topographic evaluation, FSE pulse sequence was applied to obtain T2-VI images in the sagittal plane (TR 7500 ms, TE 102 ms, FOV 24 mm, matrix 256×224, slice thickness 3 mm, ETL 24, BW 25).

The section block was installed to match femoral and iliac bone landmarks. To minimize movement-caused artifacts, the MR-signal pre-saturation zone (saturator) was applied to the abdominal wall and intestines.

Based on prior topographic evaluation the T1-weighted images perpendicular to anteflexed or anteverted uterine axis. Axial T1-weighted images were obtained using FSE pulse sequence technique (TR 575 ms, TE 9 ms, FOV 24 mm, matrix 2224×256, slice thickness 5/1 mm, BW 15.56). The prescribed scanning region extended from the L4 vertebra to the bladder neck.

Sagittal images were used for subsequent positioning of T2-weighted images in other planes. Further MRI sequences were set up depending on the uterine anatomy.

Coronal images were obtained along the long and short axis of the uterine body.

At the next stage FSE pulse sequence was employed to obtain T2-weighted images in axial plane: (TR 7500 ms, TE 102 ms, FOV 24 mm, matrix 256×224, slice thickness 5/1.5 mm, ETL 24, BW 25).

The accurate angle perpendicular to the uterine body provided a detailed analysis of the scar area and uterine wall thickness above and below the scar. Next, TSE pulse sequence was employed for T2-weighted images in the coronal plane: (TR 7500 ms, TE 102 ms, FOV 24 mm, matrix 256×224, slice thickness 3 mm, ETL 24, BW 25).

The angle was set along the uterine body. Thus, the T2-weighted images showed changes in parametrial adipose tissue, presence of lymph nodes along iliac vessels and in aortic bifurcation area. The uterine position against volumetric organs and ovaries was also clearly identified. The studied area included the bladder and the bladder neck, as well their structure.

Dynamic contrast-enhanced MRI technique

Dynamic contrast enhanced MRI technique (DCE MRI) allows to obtain information about myometrial tissue blood supply and perfusion. This technique uses fast pulse sequences with a short exciting pulse and a small deflection angle (FLASH).

The scanning start was synchronized with paramagnetic contrast agent bolus administration.

The DCE MRI protocol had the following parameters (TR 175 ms, TE 4.2 ms, FOV 24 mm, matrix 192×256, slice thickness 5/1 mm, BW 15.63). Increased slice thickness to 3 mm allowed to increase the signal-to-noise ratio and the field of view. In addition, the elevated signal/noise ratio allowed to reduce the time to collect information for a single series from 16 to 6 seconds, improving peak registration sensitivity in the study area.

Scanning produced 30 to 50 series with 19 to 24 images each. The duration of measurement ranged 180 to 200 s.

The first series (prior to injecting the contrast agent in the study area) was used as a reference to investigate vascularisation in the study area.

Paramagnetic contrast agent 0.1 mmol/kg was injected into the ulnar vein using automatic injector. The injector allowed to program the speed, volume and order of injection of solutions. In addition, the injector provides for automatic termination of the solution inflow in case of sharp resistance pressure elevation (extravasation). For

patients with elevated blood clotting or when anticoagulants could not be used to prevent intravenous catheter thrombosis, the keep vein open function was enabled with saline solution drip-fed through the catheter.

First, contrast solution bolus was injected at 5 ml/s rate, then a bolus of a physiological (0.9%) sodium chloride solution was injected at a rate of 5 ml/s with a volume of up to 15-20 ml. Identical contrast and saline solution administration rates ensured high contrast concentration with low dilution prior to entering the heart chambers. Decreased contrast dilution was also achieved by higher saline solution volume of over 15 ml). Such saline solution volume allowed for the intravenous piston effect, with contrast agent flowing to the heart chambers at an unchanged velocity. The paramagnetic contrast agents included two gadolinium chelate containing drugs approved for clinical administration in the Russian Federation: gadodiamide 0.5 mmol and dimeglumin gadopentetate 0.5 mol.

This completes the process of collecting information and proceeds to the stage of postprocessing processing and analysis of the received data.

A visual assessment was made based on digital subtraction and scrolling series of images as a cine loop. The pre-contrast first series was subtracted from the post-contrast series, allowing for a clear view of hyper- and avascular areas (scarring) on subtraction images as background signals were eliminated and no smoothing of contours and structure in hypervascularization areas occurred.

In all patients MRI evaluated the following parameters: uterine volume, presence of new myomatous nodes, myometrium thickness in the post-op scar area, the intact myometrium thickness of the uterine wall where the node was removed. To assess scar area vascularization, contrast accumulation in the removed myomatous node area was analyzed.

5 Immunohistochemical examination (n=40)

To assess myometrium in the scar area and tissue reparation following myomectomy, biopsied samples of the intact myometrium in scar area underwent

histology and immunohistochemistry studies, as well as confocal laser scanning microscopy (Table 1).

Table 1 – Experimental stage of study

Group	Research methods	Investigated parameters
Group 1 n=30	Histology	The level of the proliferative process The level of apoptotic process Degree of vascularization
	Immunohistochemistry	Expression of p53, p21, p16 PCNA expression, VEGF expression VEGFR expression Expression of type II collagen
	Confocal laser scanning microscopy	Microtomographic distribution of expression of p53, p21, p16, PCNA, VEGF, VEGFR type II collagen in the zone of intact myometrium in the scar area. Evaluate the viability of the scar
Group 2 n=30	Histology	The level of the proliferative process The level of apoptotic process Degree of vascularization
	Immunohistochemistry	Myosin Expression VEGF expression Expression of collagen types I and III
	Confocal laser scanning microscopy	Microtomographic distribution of expression, p53, p21, p16, PCNA, VEGF, VEGFR, type II collagen in the zone of intact myometrium in the scar area. Evaluate the scar viability.

The study included 60 women, split divided into two age groups. The first group included women with full-term pregnancy aged 29 to 35 years. The second group consisted of women with full-term pregnancy aged 36 to 46 years. 40 myometrium biopsies from the uterine scar area were examined following laparoscopic myomectomy.

Scar biopsy was performed intraoperatively at C-section using biopsy trepan needle (Bard). All patients signed informed consent to conduct the study.

The study analyzed the following markers:

- type II collagen (Dako 1:150);
- p53 protein (Dako, 1:150);
- p53 protein (Dako, 1:150);
- p21 protein (Dako, 1:150);
- p16 protein (Dako, 1:150);
- VEGF and VEGFR (Novocastra, 1:100).

Alexa 647 secondary antibody was used with DAPI nuclei staining. Morphometry was performed using Olympus infrared laser microscope.

Photo imaging was performed at 400× magnification (eyepiece 10×, lens 40×), open aperture, without condenser and in Photo mode, with exposure time 1/20 s, maximum camera sensitivity, image size 1280×1024 pixels, JPEG (normal) graphic image format. Further quantitative research was carried out using Morphology 5.0 (VideoTest, Russia) computer image analysis software. Relative expression area (S, %) was calculated as the ratio of immunopositive cells area to the total specimen area.

The average expression brightness was calculated in accordance with Booger-Lambert-Behr law formula:

$$A = \varepsilon \times l \times c, \text{ where } A = -l \times n \times (I/I_0) \quad (4)$$

I is the light flow intensity passing through the light-absorbing substance layer; I_0 is the incident light flow intensity; c is substance concentration, mol/l; l – light-absorbing layer thickness, cm; ε – molar absorption coefficient. Average expression brightness is a fundamental parameter of VideoTest-Morphology 5.0 software.

Key statements presented for defense:

1. PCNA expression assessment shows that proliferative potential of uterine scar cells remains unchanged throughout reproductive age, while apoptosis and cellular aging in this tissue increases 1.6-6.7 times with age;

2. Post-op expression of VEGF and VEGFR angiogenesis factors in uterine scar tissue of women aged 36-46 years is reduced by 1.5-5.1 times compared to younger patients aged 29-35 years;
3. Average post-op brightness of type II collagen expression in myometrial scar tissue from women aged 36-46 years decreased by 1.4 times compared to patients of younger age (29-35 years);
4. Following myomectomy, younger and older patients of reproductive age revealed high incidence of moderate preeclampsia, chronic placental insufficiency, premature discharge of amniotic fluid, threatening fetal hypoxia and labor anomalies;
5. It is not recommended to consider large uterine fibroids (more than 4 cm) a contraindication to natural childbirth, as massive blood loss associated with C-section can have an adverse effect on future reproduction in women of different ages.

Current research within Institution research framework

The dissertation represents a research project included in the fundamental research schedule of the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott. and Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology.

Validation of results

Statistical analysis of obtained data was performed using MicrosoftExcel 2017 (MicrosoftCorporation, USA) and STATISTICA V.10 (Statsoft Inc., Tulsa, USA). Descriptive statistics methods included measuring the mean value (M) and the mean error (m) for continuously distributed traits ($M\pm m$), as well as occurrence frequency for traits having discrete values.

Pearson's χ^2 test was used to compare indice measured on a nominal scale, and Yates correction was applied to small sample sets. Student's t-test or nonparametric Mann-Whitney U-criterion was used to assess differences in quantitative indicator

values across different groups (once the distribution complied with normal distribution law by Lilliefors and Shapiro-Wilk criteria and equal trait distribution variance according to Levene criterion) for independent sample. For multiple comparisons Bonferroni test was used as post-hoc testing. Correlation analysis was performed using Spearman rank correlation analysis. The critical significance level for statistical hypotheses testing was assumed equal to 0.05.

Publications presenting key provisions of the dissertation:

Key provisions of the dissertation, are presented in 11 research papers, including 5 paper in fellow-reviewed journals recommended to aspiring postgraduates by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 6 papers in other journals and collections, and 2 reports in conference proceedings.

Presentation of results to fellow experts

The thesis results were presented to the community of fellow experts at the following conferences:

1st IFSA Winter Conference on Automation, Robotics & Communications for Industry 4.0 (ARCI' 2021), 2021, on-line; X International Congress on Photodynamic Therapy and Photodiagnosics. Biomedical photonics, 2021, online; VII International conference for young researcher: biophysicists, biotechnologists, molecular biologists and virologists within the OpenBio-2020 platform, Novosibirsk, 2020.

Defendant's personal contribution

The defendant's personal contribution includes the trial design, performance of experiments, statistical data processing and analysis. The author took part in all studies, including histological staining of samples, immunohistochemistry, immunofluorescent staining, laser confocal microscopy, morphometry, data collection from pregnant women for lab diagnostics, MRI, and post-op uterine scar biometry

analysis. The defendant also produced the texts of research papers and abstracts, as well as presented reports at international and national conferences.

Thesis structure and scope

The dissertation includes the introduction justifying the relevance of research, overview of the current developments in the area of research, theoretical and practical relevance, methods and techniques, validation of results, including by fellow expert community, background literature review, results of research and discussion, followed by conclusions, key findings and bibliography. The dissertation comprises 127 pages, including 35 figures and 12 tables. The bibliography contains 146 references, including 73 in Russian and 73 in English.

CHAPTER 1 BACKGROUND

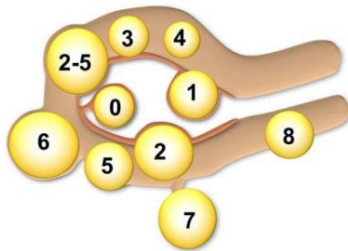
1.1 Uterine fibroids. Incidence rate. Pathogenesis. Localization

Uterine fibroids are benign tumours of the myometrium and a most common disease of the female reproductive system. Figure 1.1 presents different myomatous nodule locations in accordance with the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2011 [95]. Uterine fibroids occur in 20-50% of female population; the incidence increases with age and stands at 80% in women according to histopathological findings [72].

The incidence of uterine fibroids reaches 44% among other gynecological diseases [37;48]. The average age for myoma detection is 32 years, therefore myoma in pregnant patients is increasingly relevant due to myoma on-set in younger patients, on the one hand, and late reproduction age, on the other [40]. Unfortunately, 60 to 96% of all uterine myoma surgeries are still radical interventions, often resulting in loss of reproductive and menstrual function. Women of reproductive age constitute a large group of patients undergoing such interventions [20;40;69].

Uterine fibroids occur in pregnancies in 0.5-6% of cases [35]. Among those uterine fibroids are more common in nulliparous women aged over 30 having familial predisposition and various endocrine abnormalities [13].

The incidence of uterine fibroids in reproductive age is 20-40%, including 5 to 10% associated with female infertility [38;69]. The negative impact of uterine myoma on reproductive function can manifest at conception, gestation, or childbirth [14].



submucosal	0	Pedunculated intracavitary
	1	<50% intramural
	2	>50% intramural
other	3	Contacts endometrium; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal, >50% intramural
	6	Subserosal, <50% intramural
	7	Subserosal pedunculated
	8	Other (cervical, parasitic)
hybrid	2-5	Submucosal and subserosal

Figure 1.1 – Leiomyoma classification according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2011 [95]

The thesis allowed the author to conclude that uterine fibroid detection in pregnancy is challenged by diagnostic difficulties. Functional examination allows to diagnose only 42% of large fibroid nodules (>5 cm) and 12.5% of smaller fibroid nodules (3-5 cm). The diagnostic value of ultrasound for detecting small myomatous nodules during pregnancy is limited (1.4-2.7%), primarily because of the difficulty in differentiating uterine fibroids from physiological myometrial thickening.

1.2 Uterine fibroids in reproductive pathology

Uterine fibroids are among the most common benign lesions of female reproductive system associated with significant adverse effects on female reproductive health. Investigators report the rate of uterine fibroids in pregnancy at 0.5-6% [35]. There is a trend for the disease to manifest at a younger age affecting more women aged under 30, i.e. sexually active and of reproductive age. Moreover, in young women (aged 20-25), uterine fibroids often exhibit rapid growth and multiple myomatous node formation, which causes complications for pregnancy and childbirth [54].

Primary infertility in patients with uterine fibroids is diagnosed a lot more often than in the general population, reaching 18-24%, while secondary infertility is observed in 25-56% of cases [65;69]. Infertility due to uterine fibroids is associated with multiple factors, often including chronic inflammatory diseases of pelvis (68%), endometrioid disease (51.5%), or pelvic and abdominal adhesions (62%). Current data suggest, that unless the uterine cavity is deformed, fibroids themselves, their number and size do not affect fertility significantly [11]. There is no data confirming recovered fertility after surgical treatment of subserous and intramural nodes [55]. Childbirth-enabling surgical treatment of uterine fibroids in patients without conventional indications for surgery has to be individual, based on thorough clinical data, medical history (age, ovarian reserve, reproductive plans, other infertility factors), lesion anatomy and topography (localization, size, number of nodes), as well as possible surgery-related risks and consequences (intra- and post-op complications, complications during pregnancy and childbirth) [69;73].

In 30-35% cases fibroids are detected at reproductive age, with every third woman reporting such clinical manifestations as abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea, anemia, pelvic pain, dyspareunia, infertility, complications during pregnancy [137].

As a rule, most patients preserve their reproductive function, except in submucous lesions; however, the correlation between uterine fibroids and infertility becomes stronger with age. Considering the trend in delayed childbearing and the growing incidence of uterine fibroids among women of reproductive age, disease-specific treatment is a critical and socially significant matter. Thus, in 2016 almost every third child in Russia was born to a woman aged over 35 years. It is therefore recommended to mostly opt for organ-saving surgeries in uterine fibroids of smaller size, especially in women wishing to have children [136].

1.3 Uterine fibroids and pregnancy

1.3.1 Complications during pregnancy

Without pregnancy, uterine fibroids are asymptomatic in most cases. However, when co-existing with pregnancy, uterine fibroids may cause various complications.

During the 1st trimester pregnancy, potential complications include growth of myomatous nodes, threatened miscarriage, non-developing pregnancy, bleeding, chorionic hypoplasia.

The 2nd trimester is associated with fibroid rapid growth and malnutrition, low placentation, cervical insufficiency, impaired placental development, placental abruption (PA), and risk of preeclampsia.

The 3rd trimester reveals false placenta previa and fetal position, risk of premature birth, placental insufficiency, hypoxia, fetal hypotrophy, and preeclampsia [3].

Complications depend on the size, number and localization of myomatous nodes, while pregnancy complications depend on myoma nodes localization versus placenta and lower uterine segment [62;69].

Pain is a most common fibroids related symptom during pregnancy, most often occurring in the 2nd and 3rd trimester and fibroid size over 5 cm. Severe focal abdominal pain is associated with fibroid compression or twisted subserous fibroid pedicle.

In the 2nd second trimester of pregnancy, uterine fibroids can rapidly increase in size, disrupting tumor blood supply and causing degenerative changes, manifested by pain and local tension of abdominal muscles.

Pain treatment is usually conservative and includes bed rest, hydration, analgesics. Prostaglandin synthetase inhibitors (NSAIDs) require caution, especially in the 3rd trimester. In case of high severity of pain syndrome, additional administration of analgesic drugs, epidural anesthesia or surgical treatment (myomectomy) is possible.

During pregnancy, patients with uterine fibroids are recommended to undergo regular (at least every 4 weeks until childbirth) ultrasound to assess the fetal condition, as well as the myomatous node.

With fibroid location in posterior uterine wall, pregnancy is more often complicated by miscarriages, early bleeding, or more pronounced pelvic pain [32].

Proliferating uterine fibroids are associated with higher incidence of miscarriage (3.4 times), preeclampsia (by 2 times), fetoplacental insufficiency (1.7 times), fetal growth retardation syndrome (3.4 times), compared to non-proliferating fibroids.

Rapid growth of fibroids results in insufficient blood supply and eventually necrosis. In addition, uterine growth with pregnancy progression deformed architectonics, flexures and blood vessel compression, causing ischemia and necrosis even in the absence of fibroid growth. Pain syndrome is associated with prostaglandin release by damaged cells. The role of prostaglandins in pain syndrome is confirmed by ibuprofen and other prostaglandin synthetase inhibitors efficiency and quickly pain relief [56].

In the early pregnancy, spontaneous miscarriage often occurs, which is more frequent in pregnant women with fibroids compared to the control group without uterine fibroids (14% and 7.6% respectively). Evidence shows that the size of fibroids does not affect the incidence of spontaneous abortion; however, multiple uterine fibroids are associated with higher miscarriage incidence compared to single nodes (23.6% and 8.0% respectively) [6].

The location of myomatous nodes is of great importance, since miscarriages are more common in women with uterine fibroids located in the uterine body, less often termination of pregnancy is diagnosed with fibroids located in the lower segment [7]. The mechanism of spontaneous abortion in uterine fibroids is unclear. Submucous uterine fibroids can disrupt implantation and further development of pregnancy. Intermuscular and subserous fibroids usually do not prevent onset of pregnancy [42].

In early pregnancy, women with uterine fibroids may experience bleeding. The risk of bleeding depends on the location of fibroids, with bleeding in pregnancy being more common if the placenta is formed above or close to the fibroid node, in contrast to cases without placenta – myomatous node contact (60% and 9% respectively) [2].

The risk of premature birth and premature rupture of membrane is significantly higher in pregnant women with uterine fibroids than in women without fibroids (16.1%

and 8.7%; 16% and 10.8% respectively). The location of placenta above the myomatous node appears to be an independent risk factor for premature birth, but is not a risk factor for premature rupture of membrane [34].

According to scientific data, uterine fibroids increase the risk of placenta previa twice [37]. The risk of placental abruption increases 3-fold in women with uterine fibroids. Submucosal fibroids, retroplacental fibroids and fibroids $>200 \text{ cm}^3$ are considered as independent risk factors for premature placental abruption. One of the possible placental abruption mechanisms is decreased blood flow to the myoma and adjacent tissues, which causes partial ischemia and necrosis of myoma-adjacent decidua basalis [31].

Evidence suggests that uterine fibroids are a risk factor for delayed fetal development and abnormal fetal weight growth according to gestational age, as well as the occurrence of congenital anomalies. This is due to the fact that in rare cases, large uterine fibroids can deform the intrauterine cavity and compress parts of the fetus, contributing to fetal deformities. A number of fetal abnormalities have been reported in women with large submucosal fibroids: dolichocephaly (lateral compression of the fetal skull), torticollis (abnormal neck twisting), shortening of fetal limbs [120].

1.3.2 Complications during childbirth

During childbirth, fibroids can cause weak labor activity, incorrect presentation of the fetus or constraint fetal passage through the birth canal [4]. As pregnancy progresses, fibroids can extend beyond the pelvis and make natural childbirth complicated. Large cervical or isthmic fibroids are more often immobile, requiring C-section.

Uterus of larger size, multiple uterine fibroids and fibroids of the lower uterine segment are considered as independent risk factors of abnormal childbirth [62].

Despite increased risk of C-section, the presence of uterine fibroids, even large fibroids ($>6 \text{ cm}$), should not be considered as a contraindication to natural childbirth. It is recommended to discuss childbirth options with the patient in advance [7].

Among complications of childbirth, premature and early water breaking, labor anomalies, or bleeding are most often reported. The latter is caused by both abnormal placenta previa and contractions of the uterus, causing premature placenta detachment [69;76].

The pregnancy management in uterine fibroids in most cases (75-80%) does not differ from that in healthy women. Most often, complications include premature termination of pregnancy (miscarriages, premature birth). Sometimes fibroids develop degenerative changes during pregnancy and require surgical intervention.

Numerous studies report uterine rupture at childbirth in patients with a history of laparoscopic myomectomy. Such uterine ruptures occur before the onset of labor at the site of the scar. The absolute risk of uterine rupture after laparoscopic myomectomy is 0.5-1.0%. However, most available papers fail to provide detailed reports regarding the intervention, localization of nodes, suturing technique, surgical energies and other peculiarities (post-op follow-up, rehabilitation, pregnancy planning, etc.) [8].

Natural birth is not impossible for women with uterine fibroids, with C-section as an extra option. The choice of childbirth option depends on the size and localization of fibroids. In case of fibroid location in the lower uterine segment or large size of lesion obstructing the natural birth passage, surgery is indicated. In addition, the high incidence of fetal head extension and disorganized labor activity are also indications for C-section [113].

Studies on the relationship between fibroids and postpartum bleeding are contradictory. Postpartum bleeding is observed more often in women with uterine fibroids, compared with women without fibroids (2.5% and 1.4% respectively). Fibroids can distort the architectonics of the uterus and disrupt the contractility of the myometrium, which can lead to uterine atony and postpartum bleeding. When fibroids are located in the lower segment, incidence of placenta retention after birth is higher compared to control group with whatever fibroid location (1.4 and 0.6% respectively) [137].

In most cases, the lesion size after childbirth remains the same as before childbirth. However, in some cases, some women show fibroid growth after childbirth.

Thus, a small number of complications during pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with uterine fibroids, the absence of intensive tumor growth during these periods and in the coming years after childbirth suggest that fibroids should not be considered as a contraindication to pregnancy.

At the same time, a differentiated approach is required in each case. Women with long-term myoma, with large tumor sizes, with submucosal and intermuscular localization, with centripetal growth, as well as with the location of the tumor in the cervix, the isthmus area and the lower parts of the uterine body have a higher risk of complications. All this requires optimal medical examination, thorough examination and timely decision-making during pregnancy and delivery.

In any case, pregnant women with a history of myomectomy should be considered at increased risk of complications and candidates for earlier childbirth by elective C-section.

1.4 Treatment of uterine fibroids

Laparoscopic myomectomy is relatively safe for the fetus and mother in the first and second trimesters of pregnancy.

Indications for myomectomy during pregnancy include large tumor size (10 cm or more), twisted fibroid node pedicle, fibroid infringement in the pelvis, rapid lesion growth causing discomfort, necrotic myomatous node, abdominal pain, no improvement with conservative treatment, over 5 mm distance between the fibroid and uterine cavity with a risk of intra-op uterine cavity rupture [31;69].

It is mandatory to sign a consent form for surgical intervention after the patient is informed about myomectomy-associated risks.

The main conditions for successful myomectomy during pregnancy: gestation period between 15 and 19 weeks of pregnancy; lower median laparotomy or median incision above the navel; vertical incision of the myometrium above the node of fibroids, the allocation of fibroids blunt and acute; after removal of fibroids thorough hemostasis, the myometrium is closed with two layers of nodular sutures with vicryl

thread number 2/0; according to indications, drainage of the abdominal cavities; ultrasound monitoring is required immediately after surgery to assess fetal viability; epidural or endotracheal anesthesia is recommended [33].

Management of the postoperative period: prevention of purulent-septic complications; tocolytic therapy for 4 days of the postoperative period; ultrasound monitoring on the 4th day of the postoperative period, then after 2 weeks; discharge on day 7 post-op [37].

In all studies after conservative myomectomy during pregnancy, delivery was performed by C-section. Hemostasis and prevention of complications are necessary.

Indications for C-section with uterine fibroids are: large fibroids (10 cm or more) and localization that prevents delivery through the natural birth canal; "red degeneration" of fibroids nodes, established before delivery; twisting of the subserous myomatous node; uterine fibroids, accompanied by severe dysfunction of adjacent organs; uterine fibroids in patients, previously undergone myomectomy; obstetric indications.

Indications for myomectomy during C-section: subserous nodes on a thin base; subserous nodes on a wide base, excluding those located on vascular bundles and in the lower segment of the uterus; uterine fibroids in the incision area on the uterus during C-section [49].

Statements about the identity of hyperplastic processes in the uterus during pregnancy and fibroids can be evaluated from several positions: in both cases, there is hyperplasia of muscle tissue developing from elements of the vascular wall mesenchyma and caused by hormonal changes. The essence of hormonal homeostasis in both situations is different: for example, anovulation excludes pregnancy, but promotes the development of uterine fibroids; finally, according to the outcomes, the pregnant uterus as a result of involutive changes returns to normal, and fibroids tend to malignancy [12].

Based on the analysis of a comprehensive clinical, morphological and immunohistochemical study, S.A. Levakov [35] revealed the significance of two main variants of the development of uterine fibroids: simple and proliferating. With simple

fibroids, the tumor has a stable size for a long time, grows slowly, there are no clinical manifestations of the disease. The proliferating variant of development is characterized by rapid growth, multiple localization, frequent combination with hyperplastic processes of the endometrium.

According to Gorbunova T.N., spontaneous labor in women with uterine fibroids is complicated by premature discharge of amniotic fluid (49.1%), weakness of labor activity (12.5%), tight attachment of the placenta and a defect of the afterbirth (3.6%). The frequency of operative delivery in pregnant women with uterine fibroids is 44.6%. Indications for the expansion of the volume of surgery to supravaginal amputation (4.0%) and extirpation of the uterus (2%) are multiple myomatous nodes deforming the uterus, their low location, large tumor sizes with nutritional disorders [16].

In pregnancy conditions that contribute to a high level of proliferative processes in the uterus, fibroids also increase in size, but do not decrease with involutive changes in the uterus in the postpartum period. Degenerative changes and malignancy of the tumor (fibroids) are possible before, during and after pregnancy. Therefore, uterine fibroids and pregnancy should be considered as a combination of a true uterine tumor and pregnancy. At the same time, there are peculiarities during pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with uterine fibroids [120].

Debatable questions about the expediency of maintaining pregnancy after myomectomy, as well as about the scope of surgical intervention during delivery, deserve special attention.

In case of a violation of the blood supply to myomatous nodes, conservative treatment with the use of anti-inflammatory drugs is initially carried out. The progression of degenerative changes and the lack of effect from the therapy are the basis for surgical intervention. The latter consists in enucleation of subserous and small interstitial nodes with subsequent preservation of pregnancy. Necrosis of a node with peritonitis or suspected malignant degeneration is a reason for expanding the scope of surgical intervention to extirpation or amputation of the uterus with the fetus [66].

In case of C-section in women with uterine fibroids, a decision is always made regarding the rationale to remove the node or amputate the uterus or stay within

the limits of C-section only without intervention into fibrotic tissue (Figure 1.2). Some authors opt for C-section only and recommend leaving small myomatous nodes. In lesions of large sizes, most authors suggest removing the uterus. Uterus is preserved if small single subserous myomatous nodes are removed [33].



Figure 1.2 – Post-myomectomy uterine scar

However, in broader term, removal of single subserous or interstitial nodes with uterus preservation is also allowed. Removal of uterus is a matter of individual solution, taking patient's wishes into account [63].

A differential approach is important, taking lesion characteristics and patient's wishes into account, as well as technical and clinical conditions.

1.4.1 Hormonal treatment of uterine fibroids

High frequency of uterine fibroids exacerbated by endometrial hyperplastic processes, endometriosis and functional cystic changes in the ovaries suggests hormonal underlying disorders, active hormonal corrective treatment showing efficiency in such patients. The development of these diseases is caused by auto- and paracrine disorders,

mechanisms of cell proliferation and apoptosis, which are regulated by cellular and extracellular components at the molecular level, as well as disorders caused by steroids due to cellular proliferation and apoptosis escape [55;69;127]. The lesion has numerous estrogen and progesterone receptors, more than in normal uterine muscle tissue; gonadal steroids stimulate the development of fibroids [137]. Adequately selected hormone therapy can reduce proliferation and severity of clinical symptoms.

Conservative methods of treatment are used if patients want to preserve fertility or are premenopausal, with uterine fibroids of smaller size and/or contraindications to surgery. Medical conservative therapy of uterine fibroids should be aimed at slowing the growth of the myomatous node, involution of uterine fibroids and elimination of symptoms, for example, menometrorrhagia and anemia [5]. Currently, relevance of conservative treatment of uterine fibroids is increasing, including for preoperative preparation. The need to discuss the issues of medical treatment of uterine fibroids is also due to the widespread introduction of new means of conservative therapy in recent decades – gonadotropin-releasing hormone agonists and new minimally invasive endovideosurgical technologies.

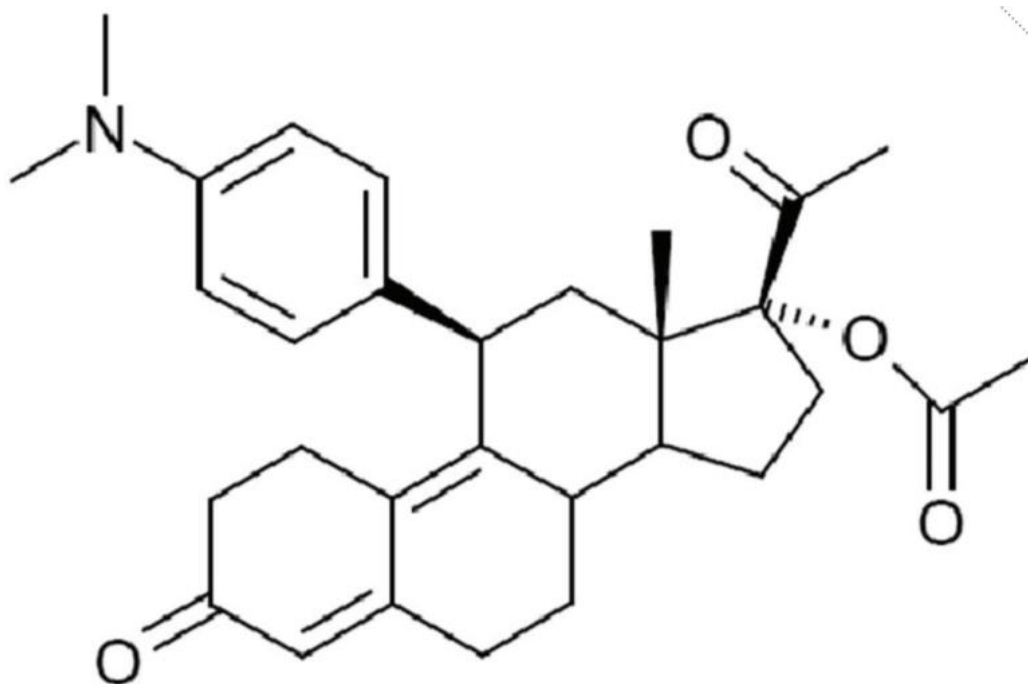
Conservative therapy of uterine fibroids includes various hormonal drugs, such as progestins, gonadoliberin agonists and other groups of pharmacological agents. However, almost all of them have certain limitations for widespread use. Often monotherapy causes a short-term and less pronounced effect, followed by revision in favor of new combined management strategy, depending on clinical severity and pathologic changes in the myometrium [134]. Thus, progestins as an independent treatment can cause breakthrough bleeding, with ambiguous effect in terms of stabilization of myomatous nodes [38]. Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa), widely prescribed for preoperative preparation, induce menopause and stop smaller myomatous nodes from growing. The therapeutic effect is based on the binding of GnRHa to receptors in the pituitary gland, which inhibits gonadotropins and sex steroids secretion – the key proliferation factors. This condition persists throughout the entire treatment period, which leads to growth inhibition and the reverse development of hormone-dependent proliferative diseases, such as uterine fibroids,

endometrial hyperplasia, endometriosis [1]. In Russia, Buserelin depot, a synthetic peptide GnRH analogue, is widely used as it possesses both high clinical efficacy and financial accessibility for the majority of patients. It has a more pronounced activity than natural hormones, interacts with the pituitary gonadoliberin receptors and causes short-term stimulation followed by prolonged inhibition of their activity [5]. At the same time, subsequent organ-preserving surgery becomes difficult due to the loss of pseudocapsule of the myomatous node, and the operation turns from myomectomy into myometrectomy, since the isolation of the myomatous node resembles 'peeling off a dried orange'. It is necessary to consider other GnRH_a side effects that justify short-term treatment (not exceeding 6 months): hot flashes, depression, decreased libido, vaginitis, decreased bone mineral density, manifested by pain in the bones. These manifestations reduce quality of life and ultimately compliance, that limit aGnRG administration [41].

Treatment of small size myomatous nodes (up to 1-1.5 cm) exacerbated by adenomyosis and hyperplastic processes of the endometrium includes intrauterine administration of levonorgestrel-releasing system (Mirena), which allows to achieve control over menorrhagia. However, such treatment is often accompanied by irregular bleeding, expulsions and practically no effect on large myomatous nodes; the system cannot be administered in submucous nodes or nodes with pronounced centripetal growth with deformed uterine cavity [23].

Uterine fibroids are both estrogen- and progesterone-dependent and usually develop in women with ovulatory menstrual cycle [12]. In this regard, over the past decade, more and more attention has been paid to the role of progesterone in stimulating the growth of fibroids and the role of progesterone pathway modulators in the treatment of the disease [43;58]. The acquired knowledge about the pathogenetic mechanisms of uterine fibroids growth allowed the introduction of antiprogestogens (AP) and selective progesterone modulators (SPM) into drug therapy of uterine fibroids [80]. A recent study conducted by G.E. Courtoy and co-authors clearly indicates multifactorial mechanisms of action, including: 1) low (but continuous) cell mortality; 2) collagen degeneration induced by matrix metalloproteinase-2; 3) remodeling

of the extracellular matrix [89]. In 2012 the European Commission has approved an SPM drug ulipristal acetate at a dose of 5 mg for use as preoperative therapy of uterine fibroids in patients over 18 years of age with moderate or severe symptoms (2 courses lasting up to 3 months) [50]. Ulipristal acetate (Esmia) is a selective modulator of progesterone receptors with mixed agonistic/antagonistic properties, showing antiproliferative, antifibrotic effects and inducing apoptosis in myomatous node cells, without affecting intact myometrium [50]. Figure 1.3 shows UPA chemical structure. Though selective downregulation of progesterone in the pituitary gland, ulipristal acetate (UPA) reduces the secretion of luteinizing and partially follicle-stimulating hormones, leading to anovulation. At the same time, the concentration of serum estradiol remains the same as in the middle of follicular phase, which allows to avoid symptoms of hypoestrogenism [88;127;137].



17 α -acetoxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-liene-3,20-dione

Figure 1.3 – UPA chemical structure

SPM also have a direct effect on the endometrium by causing amenorrhea or reduces the intensity of bleeding by the 6th-10th day of application. Direct action on the endometrium leads to specific transformations in the mucous membrane, i.e. Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (PAEC). Back

in 2006 a group of investigators from National Institute of Health of the USA studies the endometrial response to SPM therapy [123]. As G.L. Mutter et al. note [134], endometrial changes represent a new morphological category known as SPM-associated endometrial changes. These changes are histologically represented by inactive and weakly proliferating epithelium with asymmetry of stroma and epithelium growth, pronounced cystic gland enlargement with mixed estrogenic (mitotic) and progestogenic (secretory) effects on the uterine epithelium. Such setting can be misdiagnosed as endometrial hyperplasia, but the processes are reversible and disappear after discontinuation of treatment; during therapy, there is no need to correct this condition. Histological studies have shown absence of hyperplastic processes in case of both repeated UPA treatment and norethisterone acetate or placebo. After discontinuation, these endometrial changes regress over time, and the menstrual cycle usually recovers within 2-6 months [127;134;137].

Since 2012 several large studies have shown that repeated 3-month administration of UPA on monotherapy can effectively control uterine bleeding and reduce the size of uterine fibroids [30]. Two short-term phase III studies – the PEARL I study (5 mg and 10 mg of UPA compared with placebo) and the PEARL II study (5 mg and 10 mg of UPA compared with leuprolide acetate) – showed that UPA was effective to relieve uterine bleeding and reduce the size of fibroids [136]. Two additional studies – PEARL III and extended PEARL III – clearly indicate that long-term intermittent use of 10 mg / day UPA for 3 months in monotherapy provides effective and well-tolerated relief of fibroid symptoms [134]. The latest clinical trial (PEARL IV) was the fourth key trial to evaluate the efficacy and safety of four intermittent therapy courses of 5 mg and 10 mg UPA [107]. Such UPA treatment regimen achieved more pronounced effect that persisted for longer time than other drug options administered to treat fibroids [127].

Currently, Russian practitioners have extensive experience [134] regarding UPA administration to prepare patients for symptomatic uterine fibroids surgery.

UPA does not affect secretion of other pituitary hormones (thyroid-stimulating, adrenocorticotrophic, prolactin). An important advantage of SPM is absence of liver

function and hemostasis side-effects, which is very important for patients with concomitant somatic diseases [137].

An alternative to surgical intervention in the management of uterine fibroids, especially for women seeking to preserve their fertility, is extremely relevant. The main advantages of the new algorithms in the treatment of uterine fibroids are longer time to prepare patients for surgery, marked reduction of fibroid size, allowing for organ-preserving less traumatic surgery, option to gain time for pre-menopausal women prior to natural menopausal regression of uterine fibroids, reduced risk of intra-surgery complications. It is also worth noting the absence of difficulties in performing myomectomy and enucleation of myomatous nodes. Unlike GnRHa, ulipristal acetate does not cause estrogen deficiency or transform the pseudocapsule of fibroids. At the same time, the possibility reject surgical treatment in favor of conservative therapy is increasingly relevant.

Organ-sparing treatment in young patients with uterine fibroids demands comprehensive therapies, including active preoperative hormone therapy, organ-sparing surgery techniques and continuous supportive hormonal corrective medication. Overall, treatment can be divided into 4 stages.

Stage I lasts for 3 months. Powerful antiproliferative drugs (e.g. GnRHa and SPM) are administered to reduce the size of nodes by eliminating blood supply, downregulated proliferation, thus relieving major disease symptoms.

In fertile patients with uterine fibroids stage II includes comprehensive medication and surgery to maximize the removal of benign myometrial lesions. Surgical access remains relevant. Top prominent experts believe that for women planning to have children ‘one should play the role of a devil’s advocate and defend the surgeon who laparoscopically removed interstitial fibroid nodes’ [1].

Stage III lasts for 3-4 months and resembles Stage I therapy aiming to downregulate the proliferative potential of steroid hormones after all visible myomatous nodes have been removed, keeping in mind that due to surgical trauma fibroids may resume growth. Considering that the effectiveness of GnRH agonists is higher in smaller rudimentary node remains, adequate stage II surgery (removal

of the maximum possible number of nodes) followed by mandatory and possibly early stage III medication is critical to render patients disease-free. This stage is designed to prevent relapse by suppressing growth of intraoperatively invisible fibroids. The timespan of post-op GnRHa treatment should last for at least 3-4 months [55].

Stage IV can be successfully achieved by using drugs aimed at normalizing hormonal balance – monophasic microdosed combined oral contraceptives (COCs), duration of administration can vary depending on the patient's expectations: either before planned pregnancy or to prevent recurrence of uterine fibroids until menopause. The total duration of postoperative relapse preventing therapy should last for at least 12 months to allow for complete healing of a solid uterine scar. After combined treatment and pre-pregnancy preparation, patients can resume pre-pregnancy preparation [38].

1.4.2 Surgical treatment

According to a number of researchers, uterine fibroids are noticeably among the most likely causes of hysterectomy. At the same time, radical surgery is required to remove giant fibroids or in the case of multiple scattered nodes, though the size of each node is small. The ratio of organ-removal to organ-sparing surgeries is 95:5. Advocates of radical treatment believe that organ-sparing operations are impregnated with the risk of relaps (15-45%) [55].

However, hysterectomy is not the method of choice for women who are planning to childbirth, which forces doctors to look for other options.

To opt for particular treatment option for uterine fibroids, the following factors are to consider: bleeding, anemia with low hemoglobin, iron and/or ferritin, challenged urination or defecation, pelvic pain, fertility, patient age and the expected timespan until menopause. The choice of treatment depends on patient's age, size and localization of myomatous nodes, growth dynamics, number of nodes and fertility expectations [1].

Treatment options for patients with uterine fibroids include therapeutic, surgical and radiological intervention. New minimally invasive technologies have become increasingly popular in the last decade: uterine artery embolization and focused ultrasound ablation of myomatous nodes. These high-tech surgical interventions are

certainly preferable to hysterectomy, since they allow both the organ and its function to be preserved, but their introduction into general practice is significantly limited due to high cost of equipment.

1.4.3 Adhesion barriers in laparoscopic myomectomy

Adhesions in the abdominal cavity and pelvic organs is a top complication of abdominal and gynecologic surgery. The post-op intraperitoneal and pelvic adhesions occur in 63-92% of cases [1]. In gynecology, the problem of the adhesive process is particularly relevant, since the development of the adhesive process leads not only to deterioration in the quality of life due to severe pelvic pain syndrome, but also increases the risk of repeated operations due to intestine obstruction or tubal peritoneal infertility in patients of reproductive age. Thus, the adhesive process after gynecological operations is the cause of intestine obstruction in 54-74% of patients, tubal-peritoneal infertility – in 15-20% and pelvic pain syndrome – in approximately 50% [100].

Interventions of greatest risk of adhesions are myomectomy, ovarian and fallopian tubes surgery, surgery for pelvic inflammatory processes, endometriosis or the adhesive process in the pelvis [110].

Though minimally invasive, laparoscopic surgery, in comparison with open interventions, practically does not reduce frequency and prevalence of adhesions. Adhesion barrier is a necessary stage of laparoscopic myomectomy in patients planning pregnancy to reduce the risk of post-op adhesions and eventually tubal peritoneal infertility [22].

The main cause of adhesions is tissue damage with a physiological healing response of tissues and membranes. The physiological role of adhesions is to limit pathological processes and prevent its spreading. In response to mechanical injury (including surgical intervention), infection (inflammation) or chemical stimulus, local formation of adhesions is triggered by [10]:

- tissue damage (surgery, injury, inflammation);
- active enzymatic reactions (hemostasis, fibrinolysis and inflammation);
- increased permeability of vascular wall (exudation);

- regenerative reaction of epithelial and fibroblast-like cells;
- deposition of fibrin filaments (within 3 hours after surgery);
- migration of fibroblasts (mast cells producing collagen);
- formation of dense fibrinous junctions (within 5-7 days after surgery);
- germination of blood vessels into connective tissue;
- formation of connective tissue scarring with further vascularization (1-2 months after surgery).

The principle of action of adhesion agents is based on temporary separation of internal uterine surfaces during most intensive tissue healing (the first 5-7 days after intrauterine intervention). Adhesion agents containing hyaluronic acid (HA) are considered most effective [74]. HA belongs to extracellular matrix, human vitreous and synovial fluid of the joints. HA acts to temporarily separate the injured surfaces with a barrier during most intensive healing of damaged tissues. The HA anti-adhesive effect is present in the first 3-4 days during earliest adhesion formation. HA suppresses adhesion of fibroblasts and platelets, downregulates the activity of macrophages and inhibits fibrin production, thus creating a protective barrier resembling a biological film above the damaged tissue. HA has a short half-life of 1-3 days in human body, followed by complete cleavage enacted by hyaluronidase within the next 4 days. In the presence of carboxymethylcellulose (CMC), which also has an anti-adhesive effect and stabilizing, softening, gel- and film-forming properties, HA produces viscous gel that separates serous surfaces throughout entire period of most intensive tissue regeneration. CMC action is also realized by suppressing the activity of fibroblasts and preventing the deposition of fibrin on the damaged serous surface, thereby slowing down the ingress of activated cells heading into the locus of inflammation. CMC is non-toxic, non-carcinogenic and has no embryotoxic effect; it therefore serves as a substrate to prolong and potentiate HA action on tissue surface, since no CMC catalyzing enzymes are produced. CMC is cleared by gradual lysis and absorption by macrophages [53;57].

The current evidence proves that laparoscopic myomectomy is an effective and safe type of surgical treatment of fibroids in patients planning pregnancy, provided sufficient experience and specific operating room equipment is available [116]. The treatment aim is to allow formation of a solid non-dehiscent scar on the uterus. To achieve this goal, the following conditions must be met: the use of organ-sparing surgical energy for incise the myometrium, minimal use of electrosurgical hemostasis for remote nodes, mandatory use of sufficient endosomes to ensure full closure of myometrial defect.

Intrauterine interventions are the most frequent operations in gynecology: curettage of the walls of the uterine cavity for pregnancy termination, surgical abortions, hysteroscopy, therapeutic and diagnostic hysteroscopy, separate diagnostic curettage, etc. In 20% of cases negative consequences of intrauterine interventions, despite their organ-sparing effect and minimal invasion, include connective tissue junctions (synechiae) in the uterine cavity. The larger the area of endometrial damage, the higher the likelihood of adhesions, and a more pronounced adhesive process should be expected in the future [140]. The consequence of endometrial damage is the formation of intrauterine adhesions: in 35-45% in case of any hysteroscopic surgery, in 45-55% – following diagnostic curettage, in 15-20% following C-section. In 90% of all cases intrauterine synechiae develop after curettage of the uterine cavity walls. In 15-20% of cases, intrauterine interventions can lead to strong synechiae in the uterine cavity (Asherman syndrome), requiring repeated operations [122]. Adhesive process in the uterine cavity in women of reproductive age can cause the following pathological conditions: amenorrhea, menstrual cycle disorders, infertility, ectopic pregnancy, miscarriage, chronic pelvic pain, and potential future complications (repeat hospitalizations, re-operations due to adhesive process) [28].

Nowadays extensive experience has been accumulated in preventing intrauterine synechiae, including specific intrauterine devices or balloon catheters that are left in the uterine cavity for specific timespan to prevent connective tissue growth, as well as intrauterine drugs containing female sex hormones (estrogens, progestins) to accelerate regeneration of normal endometrium. However, these methods are not very effective

[122]. In contrast, the evidence of successful intrauterine administration of HA adhesion barriers is indeed inspiring. Thus, according to a prospective randomized study results, HA anti-adhesive agents promote hysteroscopic adhesiolysis significantly and reduce post-op intrauterine synechiae [37].

1.4.4 MRI assessment of post-op uterine scar viability within 6 months follow-up

Diagnostic evaluation of postoperative uterine scar is normally performed using ultrasound, Dopplerometry, or MRI. Availability of minimally invasive, informative, affordable and cost-effective methods to assessing the uterine scar seems of ultimate relevance.

The algorithm of complex ultrasound includes two-dimensional echography of the uterus, color Doppler mapping, pulse Dopplerometry of uterine arteries, three-dimensional echography of the uterus with volumetry of its body, cavity and cervix. The scar is measured in the transverse and sagittal planes, indicating three sizes (length, width and depth). In all cases, the distance from the inner pharynx to the outer surface of the serous lining of the uterus (O), thickness of myometrium in the scar area (M), thickness of the scar on the outside of the serous membrane (S) are measured. In sagittal plane, the scar depth (D), width (W) and basal thickness are measured. The scar length (L) is measured in transverse plane. The ratio of residual myometrium thickness in the scar area to healthy myometrium thickness (HMT/m) is also calculated. Signs of scar dehiscence include presence of irregularities in the anterior wall of the uterus and thinning compared to neighboring areas [59]. Visualization of myometrial defects during transabdominal ultrasound is very difficult. Transvaginal ultrasound allows to get a more detailed image. Thus, S.S. Erickson and B.J. Van Voorhis (1999) [90;91] report echographic imaging of diverticula in uterine scar area following C-section. O.R. Baev and M.I. Khatatbe [9] identify groups at risk of purulent inflammatory diseases, suggesting to perform endovaginal US examination of uterine sutures 72h after surgery to determine critical parameters, such as suture thickness, hematomas and their size. Similar conclusions were obtained by W. Bader (2004) [126]. C. Fellemans et al. (2004) [82;96], E.Z. Zimmer et al. (2012) [146] consider US scar assessment

a reliable method to identify high and low risk groups for uterine rupture. According to M.A. Chechneva [61], US examination with linear measurements, color Doppler mapping of the scar and surrounding myometrium is sufficient to diagnose a dehiscence uterine scar [145]. E.A. Gallardo et al. consider how objectivity is sonographic data on soft tissue scarring deformity (2001) [97]. A comparative analysis of sonography and histology data was carried out to conclude that US offers a detailed understanding of muscle tissue structure, whereas histology is great to confirm these results. V.I. Krasnopolsky, V.E. Radzinsky, L.S. Logutova et al. (1997) [26] assess the effect of various suture materials on post-op reparative processes. They used a sophisticated US examination. A thin rubber balloon was introduced into the uterine cavity, filled with furacillin solution through a catheter until the uterine cavity was completely stretched. As a result, the anterior uterine wall turned out to be located between two hypodense areas – the full bladder and balloon. Under these conditions, the inner and outer surfaces of the uterine wall in the suture area were clearly contoured, allowing see evidence of niches and defects. In addition, internal structures of the myometrium were better visualized, and sometimes ligatures were visible in the thickness of the myometrium. The authors consider it appropriate to use bicontrast echoscopy and hysteroscopy in early postoperative period. A similar opinion has been expressed in other publications [14]. The method allows you to determine the conditions in which the initial processes of scar regeneration occur. In cases where they were unfavorable, therapeutic measures were carried out with the help of hysteroscopy. According to Yu.P. Titchenko et al. (2006) [53], the coincidence of ultrasound assessment and the actual condition of the scar on the uterus was confirmed during surgery in 69% of cases, false positive results were obtained in 7% of cases, false negative in 19%. O. Drouin et al. (2004) [138] used energy doppler to study blood flow in uterine arteries and vessels of myometrium in post-op uterine scar area early after C-section. Uterine arteries showed unchanged resistive index, with gradual decrease in small arteries of the myometrium proximal to postoperative wound.

Signs of the inflammatory process in the myometrium can be combined with the manifestation of its anatomical insolvency in the form of the formation of a wall

defect on the side of the uterine cavity – a triangular niche of irregular shape with pronounced thinning in its distal part. Such an echographic picture is a sign of partial divergence of the suture on the uterus, which is almost impossible to detect clinically [64]. The expansion of the niche by $\frac{3}{4}$ of the wall thickness or more indicates the critical scar dehiscence. An objective assessment of the condition of the scar using all currently existing research methods – clinical, instrumental (ultrasound, hysteroscopy, magnetic resonance imaging), laboratory – allows us to judge the features of the scar on the uterus after CS even before the onset of repeated pregnancy, which is crucial for the prognosis of childbirth after CS. However, none of the methods provides reliable characteristics of the scar [98]. The main ultrasound criteria in patients with an untenable suture (scar on the uterus) after CS are considered to be deformation of the uterine cavity in the suture area, the presence of local retraction, visualization of the niche defect in postoperative scar area [52]. Currently, there is no globally uniform definition of dehiscent uterine scar [24]. A dehiscent scar is considered to be a myometrial defect in the scar area (50-80%), or if myometrium thickness proximal to the scar area is <2.2 mm measured by transvaginal ultrasound, or <2.5 mm by hydrosoneography [49]. All myometrial defects are defined by the term ‘niche’ proposed by Monteagudo in 2001, which is associated with presence of a hypoechoic inclusion in the myometrium of lower uterine segment. This means that a fragment of myometrium in the uterine scar area has been removed by CS [37]. Wedge-shaped defects of uterine wall CS scar area were first described using HSG in 1961 (Poidevin, 1961); a review of internally published papers suggest most researchers describe triangular and semicircular myometrial defects in the post-CS scar area [36].

When ‘niches’ are detected from the uterine cavity, a sharp thinning or the presence of changes in the scar zone with the formation of cavities in the myometrium, the most reliable examination method is considered to be a combination of office hysteroscopy and hydrosoneography [18]. According to the Russian literature, the informativeness, sensitivity and specificity of the sonocontrast hysteroscopy examination are 80%, 92% and 50%, respectively [25]. According to foreign literature, hydrosoneography with contrast is the gold standard

in the examination of a scar on the uterus after CS, while the frequency of detection of an untenable scar was 24-70% with transvaginal ultrasound and 56-84% with hydrosoneography [36].

The discovery of the phenomenon of magnetic resonance in 1944 belongs to Professor E.K. Zavoysky of Kazan State University, who laid the first theoretical foundations of NMR. In the 50s of the twentieth century, R. Purcell, A. Carr and P.A. Rinkk [46] continued their research in this area and developed the basics of nuclear magnetic spectroscopy, while NMR combined with specific signal processing methods allowed for MR imaging. In the last few years, despite the high cost, MRI has been widely used and is becoming one of the leading methods for diagnosing pathology of the uterus and appendages [24]. The interest in MPT is due to its great capabilities: the absence of radiation exposure, high tissue contrast and differentiation, the ability to scan in various planes, determine the anatomical structure of soft tissues, their chemical composition, and perform dynamic control [52]. New fields of application and technical innovations are discussed: 3D-imaging, dynamic and fast spin echo sequences, the use of contrast agents, cavity methods. The clinical significance of MRI and ultrasound in the study of obstetric and gynecological pathology is compared [37]. Recent publications show the superiority of MRI over ultrasound both in the diagnosis of gynecological diseases and in obstetrics [101]. A.V. Shatov (2006) showed a high informative value of MRI and believes that it has advantages over other radiation methods and proves greater specificity in assessing uterine pathology than ultrasound. The same data are given in other publications [59]. The use of contrast agents allows you to get additional information [90]. There are reports of the use of MRI to assess the condition of the scar on the uterus after myomectomy [118]. Thus, the methods used today to assess the condition of the scar on the uterus after myomectomy have both advantages and disadvantages. Some of them are invasive, require hospitalization and appropriate anesthesia, which increases the risk of various complications, carry a radiation load, have a high cost or are unavailable for other reasons.

1.5 Expression levels of apoptosis, proliferation, angiogenesis, type II collagen markers in intact myometrial tissues measured at myomectomy and abdominal childbirth to assess reparative processes in the uterine scar area

Nuclear phosphoprotein p53 is one of the main tumor suppressors and plays an essential role in the regulation of the cell cycle, especially during the transition from G₀ to G₁ phase. The level of this protein increases rapidly with the development of cellular stress, and inactivation of p53 leads to genome instability [129].

Normally, p53-positive cells are mainly localized in the submucosal layer of the myometrium, where their number is significantly higher than in the middle or subserous layer. It should be noted that p53-positive cells are found in the myometrium almost exclusively in the follicular phase of the menstrual cycle. In the early luteal phase and in the menstrual phase, only single p53-positive cells are detected, and in the middle and late luteal phase, p53-positive cells are not detected in the myometrium. The average number of p53-positive cells in the submucosal layer in the follicular phase was 2.33 ± 0.63 cells per 20 visual fields (at high magnification), and in the luteal phase – only 0.07 ± 0.07 cells. According to the literature data, there were no differences in the content of p53-positive cells in the myometrium, depending on the age of the patient [131].

The data on the localization of p53-positive cells in the myometrium are very contradictory according to the literature data. Thus, according to one result, the analysis of samples obtained during hysterectomy in patients of reproductive age showed that the level of both the p53 protein mRNA and the protein itself was increased in leiomyoma cells compared to normal myometrial cells [99]. Numerous studies have shown that in leiomyoma cells, along with an increase in the intensity of translation of p53 molecules, its degradation processes can be disrupted, which leads to the accumulation of this protein in cells. At the same time, an increase in the concentration of p53 can play a protective role, since p53 activates a signaling pathway involving the p21 protein, which ultimately blocks the processes of possible tumor malignancy. The authors also emphasize that the basal level of p53, characteristic

of normal myometrial cells, is necessary to maintain normal cell activity [99]. At the same time Wu C. et al. [78] used histochemical methods and immunoblotting and nevertheless failed to detect differences in the apoptotic index between leiomyomas and normal myometrium, as well as between myometrium at different stages of the menstrual cycle. At the same time, both leiomyomas and the control myometrium showed a negative immunohistochemical reaction when using antibodies to p53. The results of the immunohistochemical study were confirmed by Western blot [78]. Similar results were obtained by Gao Z. et al. [117], who also failed to identify differences in the level of p53 expression between leiomyomas and neighboring sites with normal myometrium.

There is evidence in the literature that immunophenotypes of myometrial tumor cells may have specific features for different types of tumors. In particular, it was shown that in the case of cellular leiomyomas, the immunophenotype was characterized by a low level of p53 expression, whereas for atypical leiomyomas and leiomyosarcomas, on the contrary, the level of p53 expression was increased compared to control samples [128].

Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) is a nuclear protein with a molecular weight of 36 kDa, which is present in the nuclei of proliferating cells only and is involved in many aspects of DNA replication. The level of PCNA expression increases during the late G_1 phase, reaches a maximum in the S phase, and then decreases during the G_2 phase. To date, the possibility of PCNA to participate in several metabolic pathways, as well as in such processes as processing of Okazaki fragments, DNA repair, DNA synthesis, DNA methylation, chromatin remodeling and cell cycle regulation has been revealed [111].

Using immunohistochemical methods and Western blotting, it was shown that leiomyoma is characterized by a higher level of PCNA expression than intact myometrium [92;139]. Similar data were obtained in experiments on mice, where the average PCNA tagging index for uterine leiomyosarcomas (7.40%) was significantly higher than for leiomyomas (0.29%) and control uterine myometrium

(0.13%) [135]. At the same time, as has been shown for human leiomyomas, the proliferative activity of cells does not depend on the lesion size [81].

There is disagreement in the literature regarding the dynamics of PCNA expression at different phases of the menstrual cycle. A number of authors show that both in intact myometrium and in leiomyoma cells, the level of PCNA expression is higher during the proliferative phase of the menstrual cycle compared to the secretory phase (by 4.6 and 3.7 times, respectively) [92]. In earlier studies [139] it was found that the PCNA labeling index is significantly higher in the secretory phase than in the proliferative phase of the menstrual cycle. The authors associate this pattern with the action of progesterone and reproduce these results in the *in vitro* system. In single-layer cultures of leiomyoma cells, the addition of progesterone at a concentration of 100 ng/ml led to an increase in PCNA expression in cells compared with the control culture [139].

Thus, PCNA as an indicator of proliferative expression of cells can be considered as a potential marker of leiomyoma, the expression of which increases in neoplasm tissues compared to normal myometrium.

Collagen plays an important role in maintaining the structure and normal physiology of the uterus, and the expression of collagens of different types can change significantly in the case of pathology of this organ. Thus, for leiomyoma, a decrease in the mRNA level for the collagen genes *COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2* and *COL7A1* was compared to intact myometrium [108]. The immunohistochemical method was used to evaluate the expression of type I, III and IV collagen in normal myometrial and leiomyoma tissues at different stages of the menstrual cycle and showed an increase in the expression of type I collagen in leiomyoma tissues. The authors conclude that increased expression of type I collagen may play a key role in the pathogenesis of uterine leiomyoma [104].

We could not find similar data for type II collagen in the literature, since the main attention in the analysis of possible markers of leiomyoma is paid to type I, III and IV collagens, since they are primarily involved in the formation of the intercellular matrix [104]. Data on the expression of type II collagen are found only in isolated studies. In

particular, the study of cytogenetic uterine leiomyomas with clonal anomaly t (12:14) (q14-15; q23-24) did not reveal any changes in expression for the *COL2A1* gene [114].

As for collagens of other types, it is currently believed that the change in their expression in the case of leiomyoma is due to a decrease in the level of some microRNAs, in particular miR-29. It was found that the level of miR-29b, the main transcript of the miR-29 family in the myometrium, was significantly reduced in leiomyomas. Since miR-29b, according to modern concepts, is a significant tumor suppressor, suppression of its expression can play a crucial role in the growth of leiomyoma. miR-29b suppresses the synthesis of collagen molecules of different types by binding to the 3-untranslated portion of their mRNA. The data accumulated to date on the association of disorders in the regulation of miR-29 microRNA expression with fibrotic pathology in the liver, lungs, kidneys and cardiovascular system suggests that a decrease in miR-29b expression in leiomyoma may contribute to the accumulation of collagens [121].

Based on the analysis of the data available in the literature, the expression of collagens can be considered as a potential marker of leiomyoma, however, it is more appropriate to pay special attention to the expression of collagen I, since a change in the expression of collagen of this type is shown in most studies performed to date.

Vascular endothelial growth factors (VEGF) are powerful regulators of vascular functions such as angiogenesis, vasculogenesis, vascular permeability and lymphangiogenesis. This family of proteins includes VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD and placental growth factor (PlGF). The biological activity of the VEGFA factor is mediated by its binding to the VEGFR1 and VEGFR2 membrane receptors. VEGFB and PlGF factors bind exclusively to VEGFR1. The VEGFR1 receptor also has a soluble form (sVEGFR1), in which intracellular and transmembrane domains are absent, but the ligand-binding domain, which actually determines its affinity for ligands, is preserved. The sVEGFR1 receptor is considered to be the main modulator of the biological activity of VEGF, and VEGF family proteins play a critical angiogenic role in the uterus during the implantation process in various animal and human species [132].

Since by now the association of leiomyoma development with angiogenesis disorders is considered unambiguously proven, the literature presents data on the expression of VEGF growth factor in uterine tissues in normal and with various tumor pathologies. In particular, a study involving 23 patients with uterine leiomyoma and 10 patients with intact myometrium showed that the level of VEGF expression determined by PCR and Western blotting methods was significantly increased in both intramural and subserous leiomyomas compared to normal myometrial cells [84]. Similar results were obtained earlier by other authors [101;109]. Along with this, in one of the studies, a VEGF gradient was detected in the fibroid, the expression of which gradually increased in the direction from the central zone of the fibroid to its periphery [142].

In works by Levick et al. [109] the level of VEGF expression in patients with fibroids was more than 2 times higher than in patients of the control group. At the same time, the most pronounced differences in the level of VEGF expression were observed in patients of reproductive age during the secretory phase of the menstrual cycle (2.8 times). It should be noted that a higher level of VEGF expression was registered in menopausal women (healthy and leiomyoma patients) compared to women with a preserved cycle. At the same time, the difference in the level of VEGF expression during menopause in control patients and in patients with leiomyoma persisted, although it was somewhat less pronounced than in menstruating women [109].

According to some data, the level of VEGFA in patients with leiomyoma is increased not only in the tissues of the uterus (especially in the islets of the extracellular matrix in the tumor), but also in the circulating blood. It should be noted that the level of VEGFA in both myometrium and blood in the case of leiomyoma significantly correlates with the level of type 2 metalloproteinase. Based on these data, the authors conclude about the possible coordinated participation of VEGF family factors and metalloproteinases in the growth of leiomyomas, as well as about the possible prognostic significance of the expression levels of these proteins [93]. The level of VEGFA expression is regulated with the participation of microRNA-200c, the expression of which also changes in patients with myoma [112].

At the same time, in some studies, opposite results were obtained regarding the expression of VEGF and the corresponding receptors. Immunohistochemical examination of samples obtained as a result of hysterectomy showed that in the case of leiomyoma, there is indeed a less developed vascular network, a decrease in microvascular density and an increase in vascular lumen areas, but these changes were not associated with VEGF expression [94]. In a later study by Wolanski et al. [87], conducted using immunoblotting, enzyme immunoassay and RT-PCR methods, no significant differences were found in the expression of VEGF, as well as their receptors in the control myometrium and in leiomyoma cells. Based on the data obtained, the authors conclude that the factors stimulating the formation of the extracellular matrix, apparently, contribute more to the growth of fibroids than the factors of angiogenesis [87].

Thus, although by now the link between the pathogenesis of leiomyoma and disorders of angiogenesis is considered unambiguously proven, data on the expression of VEGF family factors in leiomyoma cells remain contradictory, and data on the expression of the corresponding receptors are practically absent in the literature. Thus, obtaining new data in this direction will have not only practical, but also theoretical significance.

For some of the markers analyzed by us, the relationship with the viability of the scar after C-section is shown. In particular, the number of apoptotic cells in the lower segment of the uterus compared to the control group was higher in women 3 years and earlier after C-section and, conversely, lower compared to the control group 7-9 years after surgery [144]. Biochemical studies of samples obtained from women with repeated pregnancy after a previous C-section showed that in the case of a violation of the integrity of the scar during repeated pregnancy, a higher collagen content and a slight increase in VEGF expression are detected compared to patients with a normal repeated pregnancy [140]. Data on the importance of VEGF for restoring the integrity of the uterus after C-section were confirmed in experiments on rats. The introduction to animals after removal of a part of the uterine horn of a genetically engineered structure obtained by fusion of the collagen-binding domain with the N-end

of native VEGF contributed to scar formation, including regeneration of the endometrium, muscle cells and vascularization, and improved the course of subsequent pregnancies [133].

In general, it can be concluded that the expression of a number of biologically significant molecules involved in vital signaling pathways and processes differs in the leiomyoma from the normal myometrium both at the mRNA and protein levels. At the same time, when choosing potential markers for the diagnosis of leiomyoma, it is necessary to consider changes in the expression level of many proteins at different phases of the menstrual cycle, as well as following menopause. In addition, it should be emphasized that none of the factors considered can be considered a specific marker of leiomyoma, since in many pathologies associated with the tumor process, similar changes in cell metabolism are observed. At the same time, at least some of the above markers (primarily VEGF and apoptosis markers) can be considered as indicators of the viability of the scar after myomectomy.

CHAPTER 2 CLINICAL PRESENTATION OF WOMEN ENROLLED IN THE TRIAL

To solve the tasks, obstetric and somatic history, as well as the course and complications of the present pregnancy were studied in pregnant women with myomectomy uterine scar and in pregnant women with untreated uterine fibroids. All patients underwent examination and treatment in the Obstetrics Department of the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott from 2017 to 2018.

The study group consisted of 160 patients with a history of laparoscopic myomectomy for uterine fibroids and subsequent childbirth by C-section.

The control group consisted of 60 patients with untreated (neither surgery nor medication) uterine fibroids and subsequent natural childbirth.

2.1 Clinical presentation of patients in the study and control group

In order to determine the homogeneity of the examined groups of patients, an assessment of the average age and body mass index (BMI) was initially carried out. The average age of the examined women in all groups ranged from 25 to 46 years and did not differ significantly (Table 2.1).

Table 2.1 – Patient distribution by age in the study and control group

Parameter	Groups		p
	study (n=160) M±m, %	control (n=60) M±m, %	
Age (years)	33.7±0.60	32.0±0.17	>0.05

The average BMI of the examined women in all groups ranged from 18.6 to 32 kg/m² and also did not significantly differ between the groups (Table 2.2).

Table 2.2 – BMI distribution between study and control groups

Parameter	Groups		p
	study (n=160) M±m, %	control (n=60) M±m, %	
BMI (kg/m ²)	27.7±0.80	26.3±0.54	>0.05

Thus, the study and control group did not differ significantly in age and BMI, which suggests that these factors did not have a significant impact on the results of the study.

When studying the features of obstetric history (OH) in the studied groups of patients, it was found that these groups differed significantly in the degree of its burden. Gynecological diseases occurred in 80% of women in the main group, and in 40% in the comparison group, i.e. twice less often. In this part of the study, the diagnosis of uterine fibroids was not considered. The total data of the burdened gynecological history are presented in Figure 2.1.

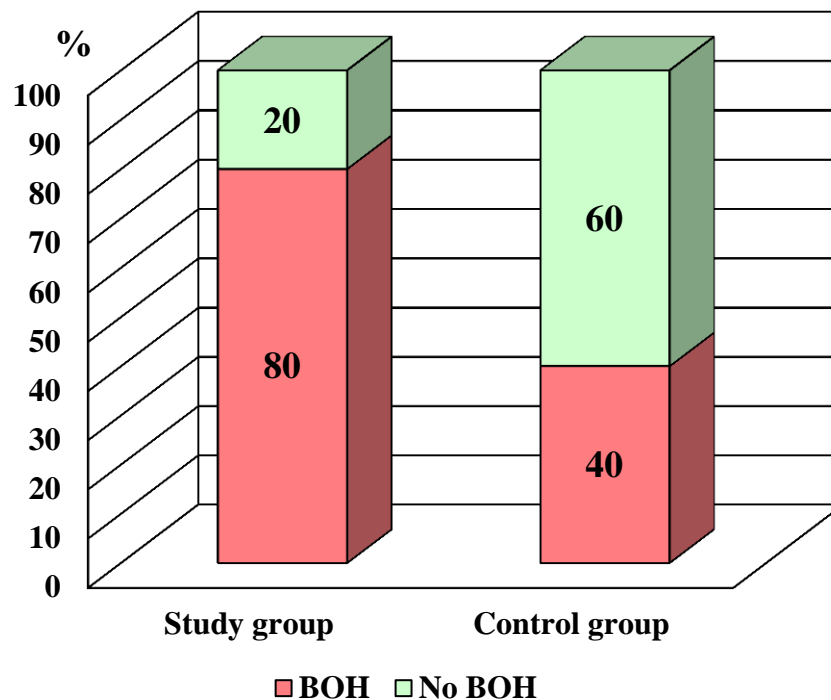


Figure 2.1 – Bad obstetric history (BOH) in the study vs. control group

More detailed obstetric history is presented in Table 2.3.

Table 2.3 – Specific obstetric history characteristics in the study vs. control group, %

Parameter	Groups				p
	Group 1 (n=160)		Group 2 (n=60)		
	n	%	n	%	
Abortions	19	11.8	14	23.3	<0.001
Spontaneous abortion	30	18.7	13	21.6	>0.05
History of ectopic pregnancy	3	1.9	–	–	>0.05
Endometrial polyp (surgical treatment)	6	3.8	4	6.7	>0.05
Endometrial hyperplasia	3	1.9	1	1.67	>0.05

The results of the study of obstetric and gynecological anamnesis in women of the main group and the comparison group shown in Table 2.3 show that there was no significant difference between the groups in the frequency of miscarriage, the frequency of detection of endometrial polyps and endometrial hyperplasia. Significant differences were found in the frequency of artificial abortions, the indicator of which was higher (46.7%) in the comparison group compared to the main group (31.7%). As for the frequency of artificial abortions, it can be assumed that higher fertility in women who have not undergone surgical intervention probably matters here. As for ectopic pregnancy, which occurred in three out of 60 cases in women of the main group and absent in the comparison group, further research and a set of more material are needed for final conclusions.

Analysis of the frequency of spontaneous miscarriages requires separate consideration. He showed that spontaneous miscarriages were significantly more common in women in the main group compared to the comparison group, namely in 42% of cases versus 25% ($p<0.05$). As is known, spontaneous miscarriage can have a negative effect on the reparative processes of the myometrium in the future. These data are clearly presented in Figure 2.2.

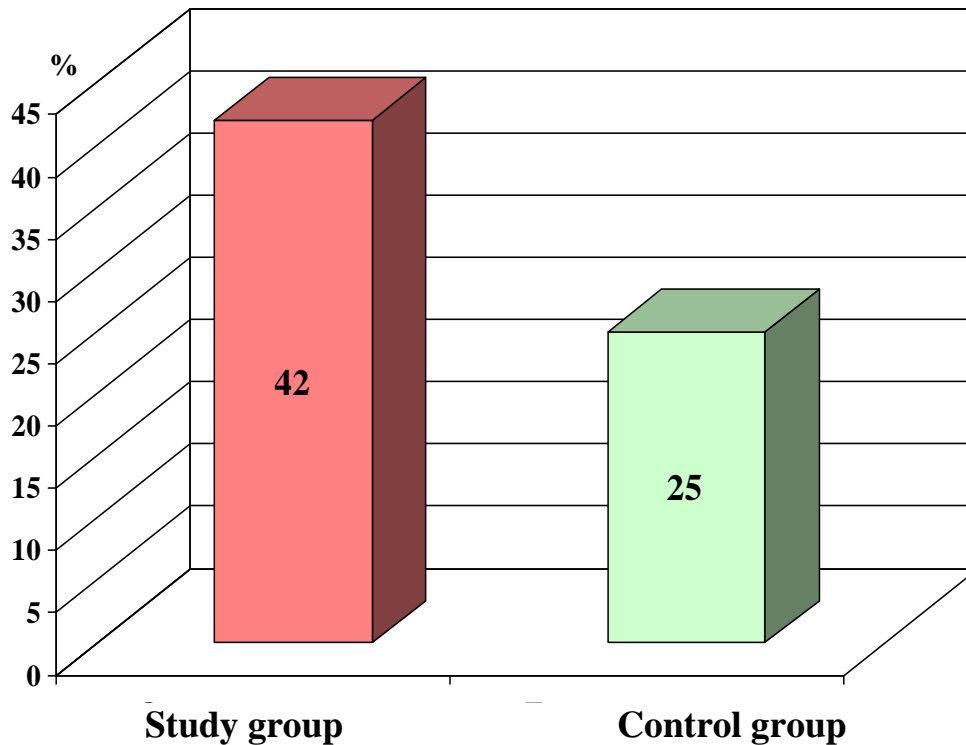


Figure 2.2 – History of spontaneous abortion in study and control groups

Somatic disorders in patients of either group (see Table 2.4).

Cardiovascular, urinary, endocrine and gastrointestinal disorders were most common in the patients of the studied groups. The analysis of diseases of the gastrointestinal tract, cardiovascular and endocrine systems showed no significant differences in the frequency of occurrence of these diseases within the examined groups. Data analysis showed a significantly higher incidence of urinary tract diseases in the comparison group, in contrast to the main group, 57% and 18% ($p < 0.05$). However, all these diseases were neither indications for CS surgery, nor diseases that are contraindications to CS surgery.

Table 2.4 – Extragenital disorders in study and control groups, %

Disorder type	Groups				
	study (n=60)		control (n=60)		p
	n	%	n	%	
Cardiovascular	13	8.1	8	13.3	>0.05
Gastrointestinal	16	10	4	6.7	>0.05
Urinary	11	6.9	17	28.3	<0.001
Endocrine	40	25	19	31.6	>0.05

The results of the study of the localization of scars on the uterus in the main group after myomectomy and in the control group are shown in Figure 2.3.

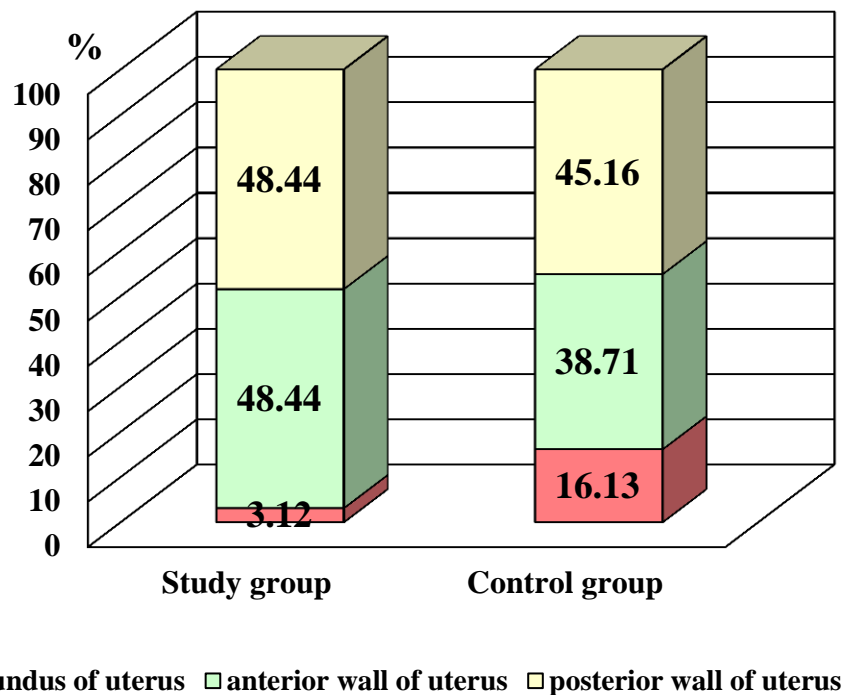


Figure 2.3 – Myomatous node localization in the study vs. control group

Statistical analysis showed that there were no significant differences between the study vs. control group in the localization of myomatous nodes on the anterior and posterior walls of the uterus.

Analyzing the data on the localization of myomatous nodes in women in the comparison group, it can be concluded that they are more common along the posterior wall – in 45%, less often along the anterior wall – in 39%, and even less often in the bottom area – 16%.

Thus, it can be concluded that more often myomatous nodes in patients of the comparison group are located along the back wall. At the same time, in the comparison group, significantly more often than in the main group ($p < 0.05$), myomatous nodes were localized in the area of the uterine fundus.

As for multiple fibroids, they were more common in patients in the main group – in 29.5%, which may indicate more frequent cases of violations of the smooth muscle structures of the uterus in women in the main group, as a consequence of endometritis, metritis, complications of artificial abortions, prolonged use of intrauterine devices (IUD) in these patients (Figure 2.4).

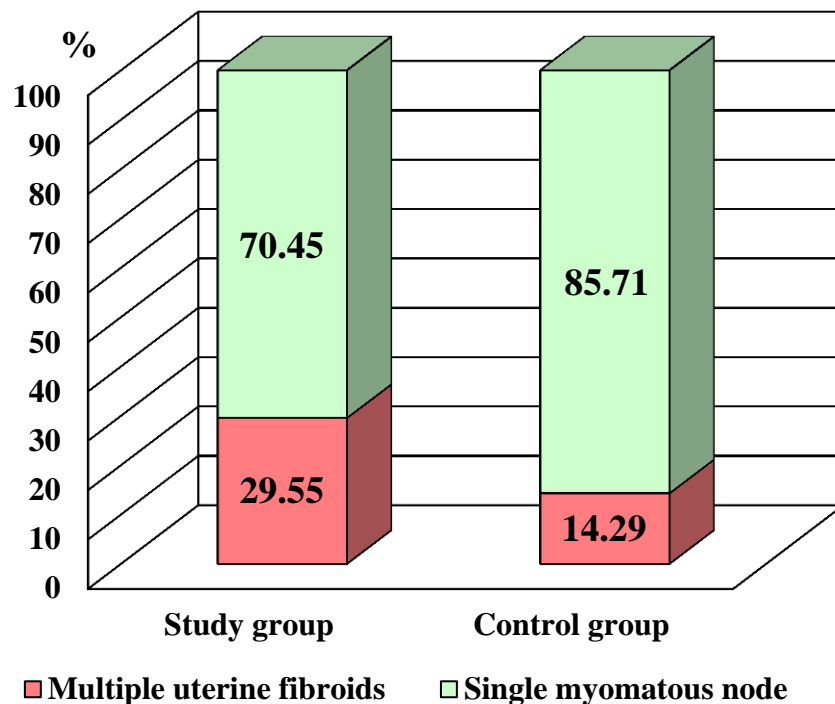


Figure 2.4 – Number of myomatous node in the study vs. control group

In these cases, even small damage to the fibers of the myometrium can cause the formation of myomatous nodes.

Specific results reported in Chapter 2 are published in the following paper:

Shapovalova A.I. Myomectomy or conservative management of uterine myoma: impact on reproductive potential / A.I. Shapovalova, E.N. Popov, E.V. Mozgovaya // Journal of Obstetrics and Women Diseases. – 2021. – Vol.70, N 5. – P. 95-104 [70].

Myometrium assessment in the uterine scar area using dynamic contrast enhancement MRI of pelvis

In 6 months after surgical treatment, all patients from the main group underwent pelvic MRI with dynamic contrast. At the same time, to assess the condition of the myometrium in the area of the scar on the uterus after performing myomectomy, the following parameters were evaluated: the thickness of the myometrium in the area of scar changes, the thickness of the intact myometrium of the uterine wall, where the myomatous node was removed, the volume of the uterus. In order to assess the nature of myometrial vascularization in the area of the uterine scar, the nature of the accumulation of contrast by the myometrium in the area of scar changes was evaluated. The results are presented in Table 2.5.

Table 2.5 – Pelvic DCE MRI following laparoscopic myomectomy

Parameter	Study group (n=60)
Myometrium thickness of scar area, mm	10.9±0.92
Thickness of intact myometrium, mm	17.0±0.72
Thickness difference between intact myometrium and scar, mm	4.7±0.23
Uneven accumulation of contrast in scar area, %	24 (40%)
Volume of uterus, mm ³	78.3±1.3

As follows from Table 2.5, 95% of myometrium thickness in the myomectomy scar area and intact myometrium thickness of the uterine wall, where the removed myomatous node was located, shows no anatomical dehiscence. When measuring the thickness of the uterine scar and the thickness of the myometrium of the intact uterine wall, where myomectomy was performed, there are also no signs of insolvency.

In most cases, the thickness of the myometrial scar after myomectomy performed by laparoscopic access was not less than 0.3 cm. Only in 5% of cases, the thickness of the myometrial area in the scar area was less than 0.2 cm. Special attention should be paid to the fact that in 40% of cases there was an uneven accumulation of contrast by the myometrium in the area of scarring. Six months after surgery, the volume of the uterus according to pelvic MRI was 78.3 ± 1.3 .

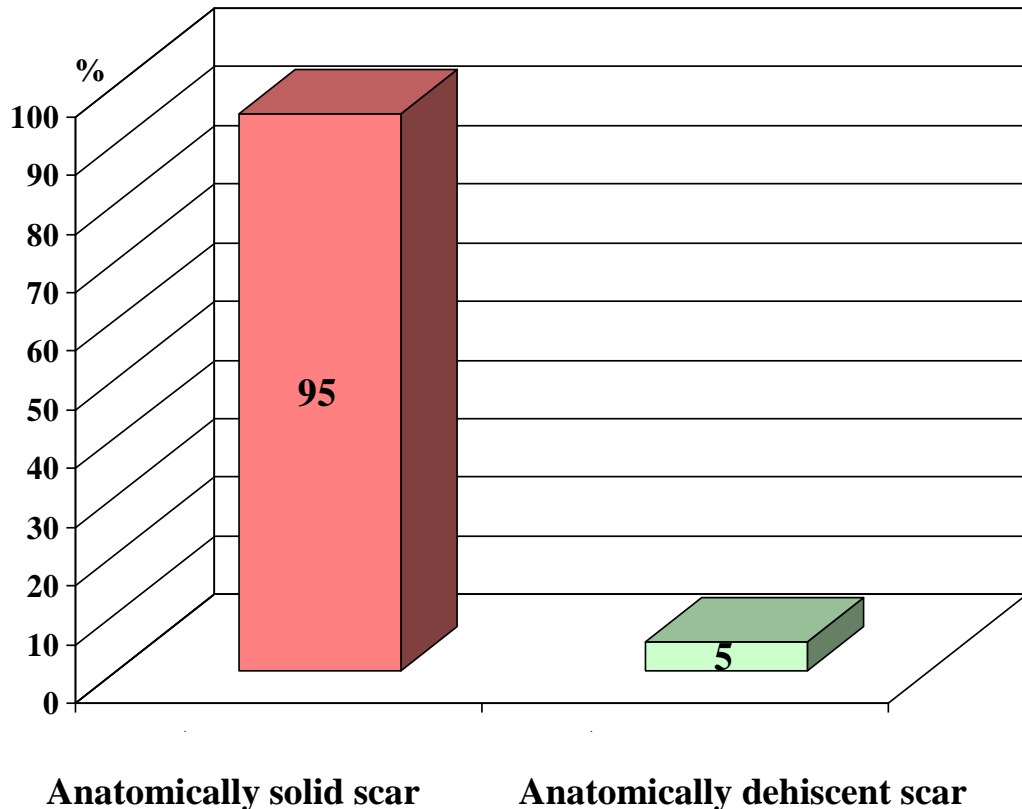


Figure 2.5 – Uterine myomectomy scar dehiscence assessment by pelvic DCE MRI in the study group

We have studied the incidence of pelvic inflammatory diseases (PID) in the study vs. control group (see Figure 2.6).

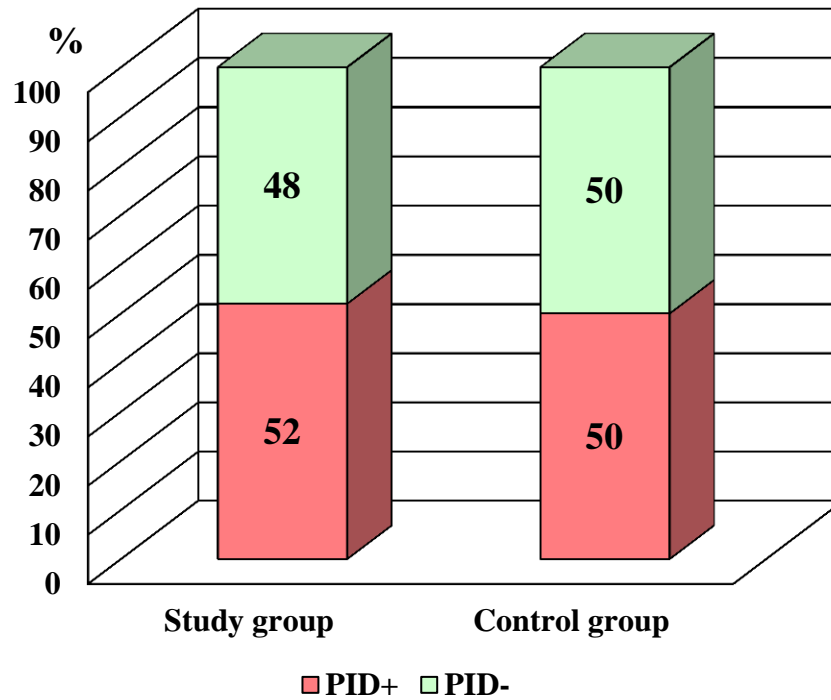


Figure 2.6 – Pelvic inflammatory diseases (PID) in the study vs. control group

As can be seen, the frequency of inflammatory diseases of the pelvic organs of women from the main group and the comparison group did not significantly differ.

Of interest is the fertility status of patients of reproductive age in the comparison group and in patients of the main group whose fibroids were removed by laparoscopic access. To this end, we studied the frequency of pregnancy naturally and with the help of ART. The results obtained are shown in Figure 2.7. In the main group, 37.2% of patients resorted to the use of the ART method for pregnancy, while in the patients of the comparison group this indicator was only 6.12% ($p < 0.001$). From this we can conclude about the negative impact of the consequences of surgical intervention on the fertile status of a woman.

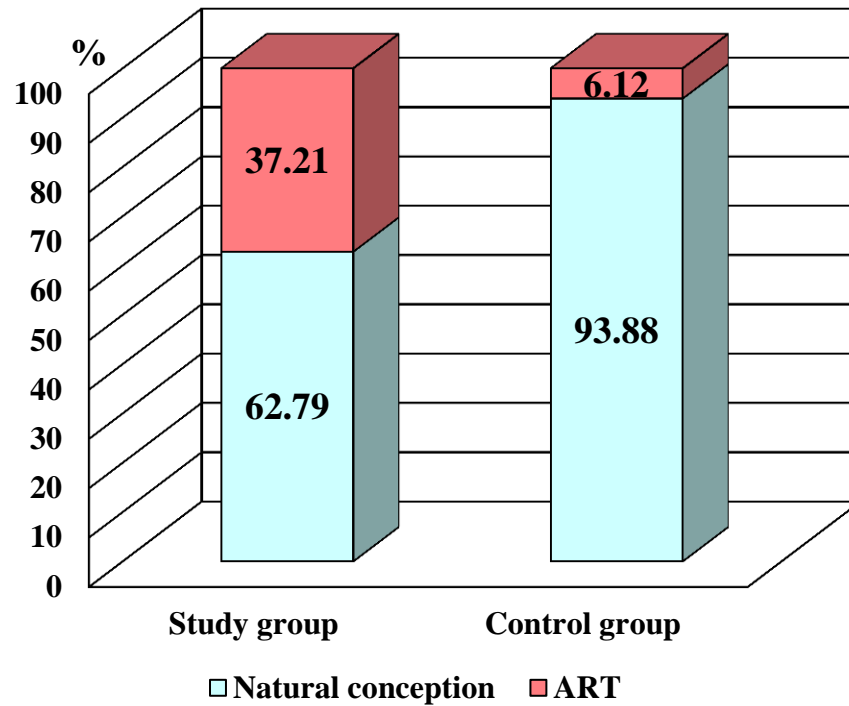


Figure 2.7 – Rate of natural conceptions and ART in the study vs. control group

Specific results reported in Chapter 2 are published in the following paper:
 Shapovalova A.I. Myomectomy or conservative management of uterine myoma: impact on reproductive potential / A.I. Shapovalova, E.N. Popov, E.V. Mozgovaya // Journal of Obstetrics and Women Diseases. – 2021. – Vol.70, N 5. – P. 95-104 [70].

2.2 Pregnancy, childbirth and post-surgery follow up

When analyzing the frequency of complications that occur during pregnancy in the examined groups of women, we chose first of all to assess the frequency and severity of preeclampsia. These data are presented in Figure 2.8.

The results of the analysis show that the main group and the comparison group differ in the frequency of occurrence of moderate preeclampsia. Moderate preeclampsia was more common in the main group. The frequency of severe preeclampsia in the studied groups did not differ.

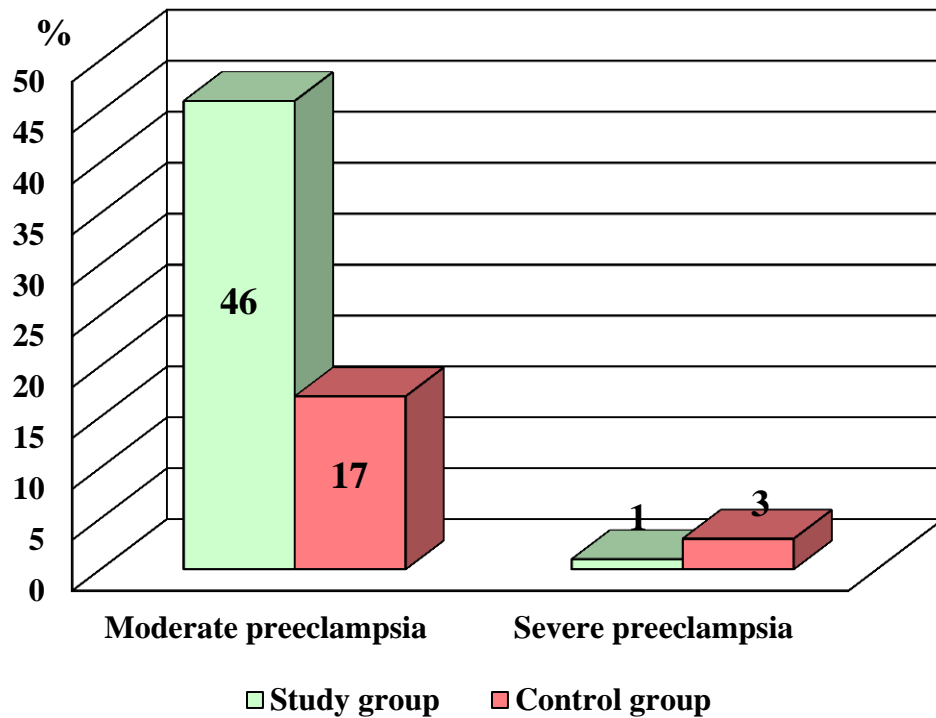


Figure 2.8 – Incidence of different grades of preeclampsia in the study vs. control group

Gestational diabetes mellitus (GDM) incidence assessment (Table 2.6) showed that in the study group the frequency of GDM was 41.6%, and in the control group – 26.6%. Statistical analysis showed a significant difference between these groups ($p < 0.05$). Attention is drawn to the high frequency of GDM in women of both groups compared with the general population (7-10%) [19], which makes us pay attention to the role of uterine fibroids in the development of GDM.

Table 2.6 – GDM incidence rate in the study vs, control group

Parameter	Groups		p
	study (n=160), %	control (n=60), %	
Gestational diabetes mellitus (GDM)	41.66	26.66	$p < 0.05$

In order to determine the incidence of chronic placental insufficiency (CPI), this indicator was studied in both groups of patients. The results of the analysis are presented in Table 2.7. As can be seen from the table data, significant differences between the groups are not detected.

Table 2.7 – CPI incidence in study vs. control group

Parameter	Groups		p
	study (n=160), %	control (n=60), %	
Chronic placental insufficiency (CPI)	21.66	20	>0.05

Table 2.8 – Complications at childbirth in control group

Parameter	Control group (n=60), %	Population	p
Premature rupture of membranes (PROM)	53	47.5-55	>0.05
Preterm premature rupture of membranes (PPROM)	23	12-30	>0.05
Fetal hypoxia at childbirth	23	8-10	<0.05
Abnormal labor activity	10	8-10	>0.05

When analyzing complications in childbirth in women with uterine fibroids, we decided to analyze the incidence of premature rupture of membranes (PROM), preterm premature rupture of membranes (PPROM), abnormal contractile activity of the uterus and the frequency of perineotomies. The data obtained are presented in Table 3.9. As these data show, most of the indicators of patients with fibroids do not differ from the population. In the comparison group, complications during natural childbirth, such as threatening fetal hypoxia, occurred in 23%. Anomalies of contractile activity of the uterus in the comparison group were detected in 10%. In 25% of cases, premature discharge of amniotic fluid was observed.

The exception is fetal hypoxia in childbirth, which exceeded the population indicator by more than 2 times. Among the possible causes of this, both gestational diabetes mellitus and the presence of uterine fibroids in patients can be considered.

The frequency of episiotomy in childbirth in patients of the comparison group was 66%.

When analyzing the morphology of the placenta (according to the pathology protocols of the D.O. Ott Research Institute Pathomorphology Department), it turned out that the weight, size, shape and histological features of the placenta of the patients of the main group and the comparison group corresponded to the gestation period. At the same time, moderate degree of involutinal-dystrophic changes, circulatory disorders,

compensatory-adaptive reactions were noted in both groups. In rare cases, inflammatory changes in placentas were noted in women in the comparison group. This indicates that there is no effect of fibroids on the morpho-functional characteristics of the placenta of both groups.

Specific results reported in Chapter 2 are published in the following paper:
Shapovalova A.I. Myomectomy or conservative management of uterine myoma: impact on reproductive potential / A.I. Shapovalova, E.N. Popov, E.V. Mozgovaya // Journal of Obstetrics and Women Diseases. – 2021. – Vol.70, N 5. – P. 95-104 [70].

2.3 Scope of indications for C-section surgery

In the study group of women examined, indications for CS were analyzed. The structure of indications for operative delivery is presented in Table 2.9.

Table 2.9 – CS indications

	Indications for C-section	Study group n=160, (%)
Combination	Tight entwining of the umbilical cord around the fetal neck	3
Single	Scarring of the cervix	2
Combination	Anomaly of labor activity and threatening fetal hypoxia	6
Single	Clinical discrepancy between the size of the fetal head and the pelvis of the mother	8
Combination	Hypotrophy, fetopathy of the fetus	2
Combination	Pelvic presentation and relatively large fetal size	10
Combination	Pelvic presentation and premature rupture of membranes	6
Combination	Moderate preeclampsia and lack of readiness of the soft birth canal	29
Combination	Premature rupture of membranes and lack of readiness of the soft birth canal and threatening fetal hypoxia	9
Single	Failure of a scar on the uterus after conservative myomectomy	4
Single	Placenta previa	2
Combination	IVF ICSI	25

The main indication for C-section surgery in women with a scar on the uterus after myomectomy was preeclampsia, not amenable to drug correction (29%). Other frequent indications were: pregnancy after IVF (25%), pelvic presentation of the fetus. In 4% of the main group, the failure of the scar on the uterus was revealed after myomectomy, which was also an indication for delivery by C-section.

In women of the main group, anomalies of labor activity were diagnosed in 6% of cases against the background of threatening fetal hypoxia, which served as the basis for the operation.

2.4 Apgar and height to weight newborn scoring

It was of interest to find out the main indicators of the condition of newborns in the study and control group. The data obtained when assessing the condition of a newborn in women of both groups are presented in Table 2.10.

Table 2.10 – Scoring of newborns in the study and control group

Parameter	Groups		p
	study (n=160)	control (n=60)	
Apgar	8	8	p>0.05
Height	51	52	p>0.05
Weight	3295	3430	p>0.05

As follows from Table 2.11, the main analyzed indicators of the condition of newborns (weight, height and assessment of the condition according to Apgar) indicate the absence of significant differences in these indicators.

Table 2.11 – The influence of predisposing factors on pregnancy and childbirth in study vs. control group

Risk factor	Odds Ratio (Odds Ratio – OR)	Confidence Interval Confidence Interval – 95%		p
		min	max	

Risk factor	Odds Ratio (Odds Ratio – OR)	Confidence Interval Confidence Interval – 95%		p
		min	max	
The posterior wall of the uterus OR=1.14 (0.48 to 2.7)	1.14	0.48	2.70	>0.05
Anterior wall of the uterus OR=1.49 (0.62 to 3.56)	1.49	0.62	3.56	>0.05
The bottom of the uterus OR=5.96 (1.09 to 32.72)	5.96	1.09	32.72	<0.05
Multiple uterine fibroids OR=2.52 (1 to 6.33)	2.52	1.00	6.33	<0.05
PID+OR=1.08 (0.52 to 2.24)	1.08	0.52	2.24	>0.05
Adhesive disease (posterior wall of the uterus) OR=1.3 (0.41 to 4.16)	1.3	0.41	4.16	>0.05
Adhesive disease (anterior wall of the uterus) OR=3.65 (0.69 to 19.45)	3.65	0.69	19.45	>0.05
Adhesive disease (uterine floor) OR=0.59 (0.03 to 12.91)	0.59	0.03	12.91	>0.05
IVF OR=9.09 (2.42 to 34.07)	9.09	2.42	34.07	<0,01

This indicates, on the one hand, that the state of the reproductive system of women who have undergone laparoscopic myomectomy and women without treatment of uterine fibroids is sufficient for conception, gestation and birth of a child with timely and qualified assistance from obstetricians and gynecologists.

2.5 Mathematical model for predicting the viability during pregnancy and childbirth of a scar on the uterus after laparoscopic myomectomy

The role of anamnestic data as predictors of the viability/insolvency of a uterine scar after laparoscopic myomectomy during pregnancy and childbirth was evaluated. For the evaluation, the method of discriminant analysis was used, which allows to construct a linear combination of various features, substituting values into which the value of the discriminant function can be obtained.

Discriminant function:

$$F(X)=0.145 \times \text{age} + (-1.638 \times \text{ivf}) + 0.052 \times \text{back} + 0.197 \times \text{front} + 0.857 \times \text{bottom} + 1.044 \times \text{multiplicity} + 0.433 \times \text{miscarriage} - 0.23 \times \text{abortion} - 5.141 \quad (5)$$

where

back – the location of the myomatous node in the posterior wall of the uterus

front – the location of the myomatous node in the anterior wall of the uterus

bottom – the location of the myomatous node in the bottom of the uterus

multiplicity – multiple uterine fibroids

miscarriage – a history of spontaneous miscarriage

abortion – history of abortion procedure

The average value of DF=-1.146, that is, if a value greater than or equal to -1.146 is obtained when substituting the patient's values, then the prognosis is a well-off scar, if less, then an untenable one.

According to the classification results, sensitivity is 66.6%, specificity is 73.5%. Dehiscence predictive ability=15.4%. Solid scar predictive ability=96.7%.

CHAPTER 3 AGE-RELATED DYNAMICS OF SIGNALLING MOLECULES EXPRESSION IN THE UTERINE POST-SURGERY SCAR AREA

3.1 p53 apoptosis and cellular aging factor expression in post-surgery uterine scar area in women of different ages

Figure 3.1 shows the expression of the cellular aging marker p53 in the area of the postoperative scar in both age groups after conservative myomectomy when studied by confocal laser microscopy. The conducted studies allowed us to establish that the process of apoptosis and cellular aging is more pronounced in group 2 than in group 1.

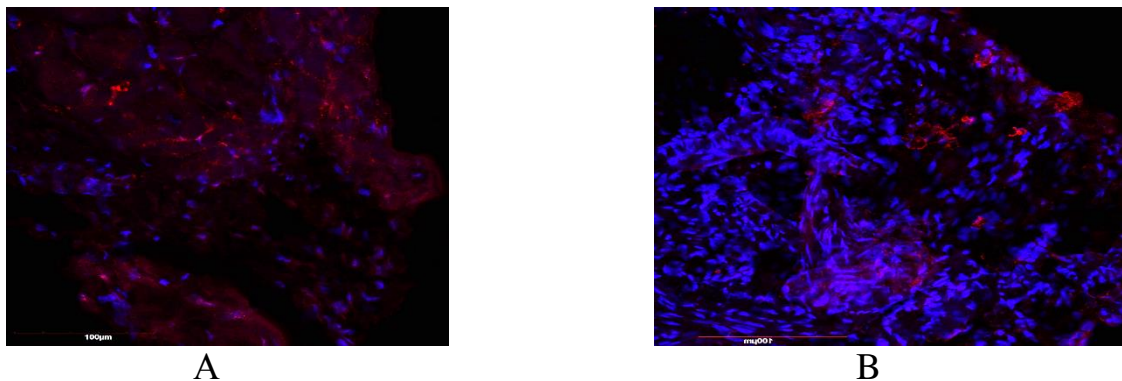


Figure 3.1 – Expression of the p53 marker in age group.

A – Group 1, B – Group 2. Cell nuclei were stained with DAPI – blue fluorescence, p53 expression – red fluorescence (Alexa 647), $\times 200$

The results of statistical processing of the studied marker in terms of the area of expression in samples from the zone of postoperative scar on the uterus after conservative myomectomy revealed a significant 1.6-fold increase in this indicator in group 2 when compared with group 1 (Figure 3.2). The results obtained indicate that with age, the processes of cellular aging and apoptosis in uterine tissue, assessed by the expression of p53, become more intense. When assessing the average brightness of p53 expression, we registered a tendency to increase the studied indicator in group 2 compared with this indicator in women aged 29-35 years (Figure 3.3).

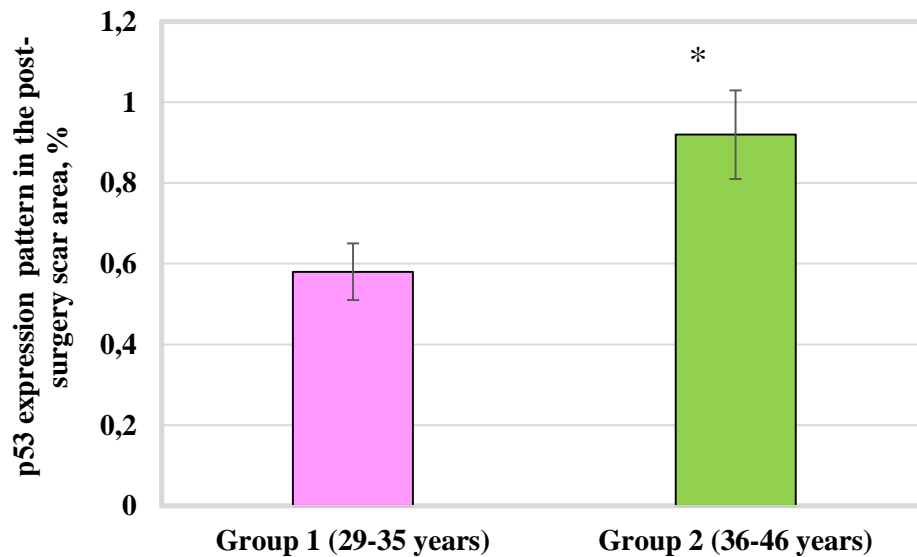


Figure 3.2 – Comparative assessment of p53 protein expression pattern in the post-surgery scar area in women of different ages.

* – $p < 0.05$ – compared to Group 1

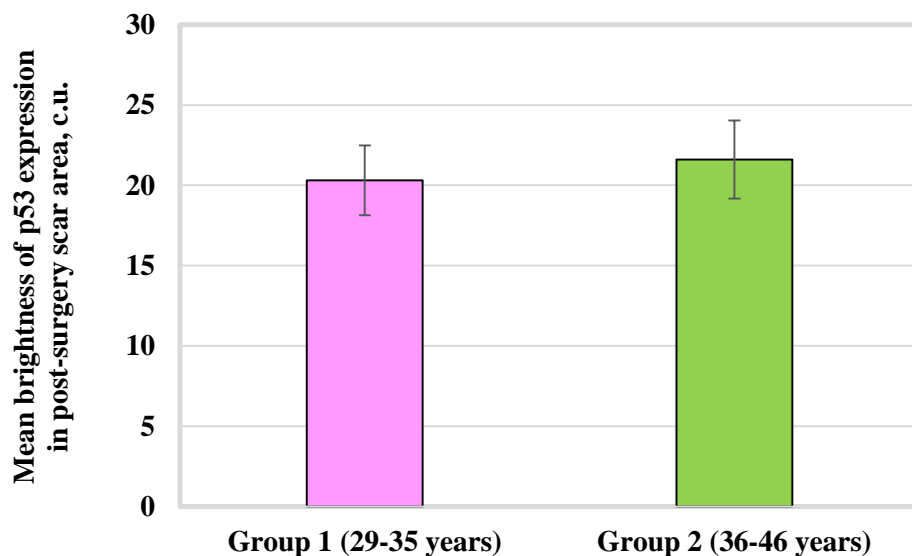


Figure 3.3 – Comparative assessment of mean brightness of p53 protein expression in post-surgery scar area in women of different ages

Specific results reported in Chapter 3 are published in the following papers:
 Age features of the expression of signal molecules – protein p53, collagen type II, VEGF and VEGFR in biotates of intact myometry in uterine myoma /

A.I. Shapovalova, A.A. Tsypurdeeva, M.I. Kakhiani, E.N. Popov, V.O. Polyakova // *Molekulyarnaya meditsina*. – 2019. – Vol.17, N 9. – P. 60–63 [14].

Shapovalova, A.I. Age-related changes in expression levels of markers of close contacts in women after myomectomy / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2021. – Vol.13, N 2. – P. 32-46 [67].

Shapovalova, A.I. Age-specific p53 expression in intact myometrial biopsies sampled at the time of myomectomy / A.I. Shapovalova, Yu.V. Shilenkova, R.E. Popov // *Journal of obstetrics and women's diseases*. – 2017. – Vol.66, N S.1. – P. 167-168 [68].

Shapovalova, A.I. Expression of signaling molecules (p53, type II collagen, VEGF and VEGFR) in biopsies of intact myometrium in women of different ages / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // *Doctor*. – 2021. – Vol.32, N 9. – P. 76-79 [71].

3.2 Expression of apoptosis and cellular aging factor p21 in the post-surgery uterine scar area in women of different ages

It was previously shown that transcription and apoptosis factor p21 is expressed during cellular aging, characterized by telomere shortening, in the uterus and placenta of C57BL/6 mice [85]. In addition, it was found that an age-related decrease in estrogen synthesis in mice correlates with an increase in the expression of markers of cellular aging p21 and p53 in the uterus [125]. However, we were unable to find data in the literature on the expression of pro-apoptotic protein p21 in the area of postoperative uterine scar in women.

In our study, it was found that the area of p21 expression in the area of the postoperative uterine scar in women aged 36-46 years was 2.1 times higher compared to this indicator in younger women, 29-35 years, the difference is statistically significant (Figure 3.4). The average brightness of p21 protein expression in the postoperative scar area in women tended to increase with age, but there was no significant change in this indicator (Figure 3.5). The data obtained by us indicate

the participation of transcription factor p21 in the replicative aging of cells of the postoperative uterine scar in women.

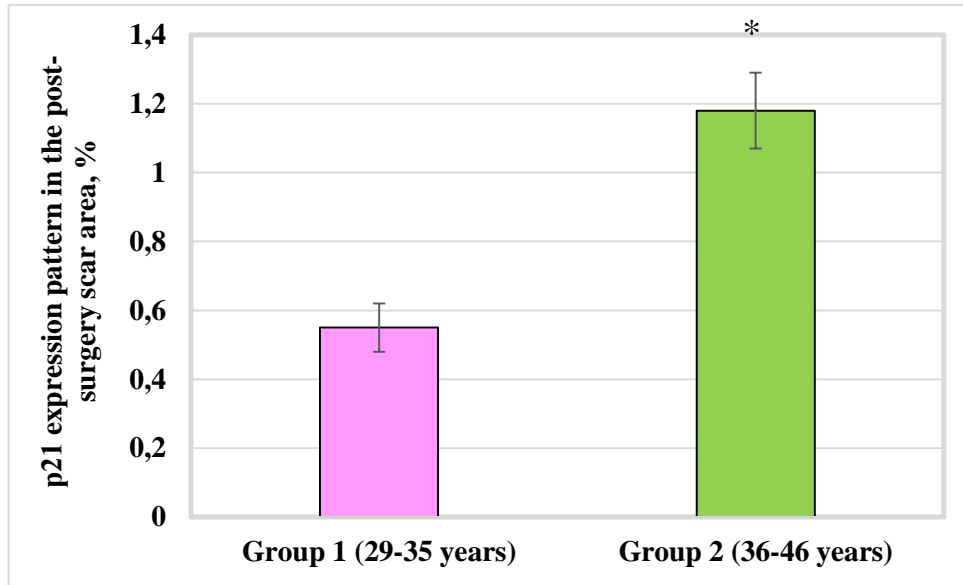


Figure 3.4 – Comparative assessment of p21 protein expression pattern in the post-surgery scar area in women of different ages.

* – $p < 0.05$ – compared to Group 1

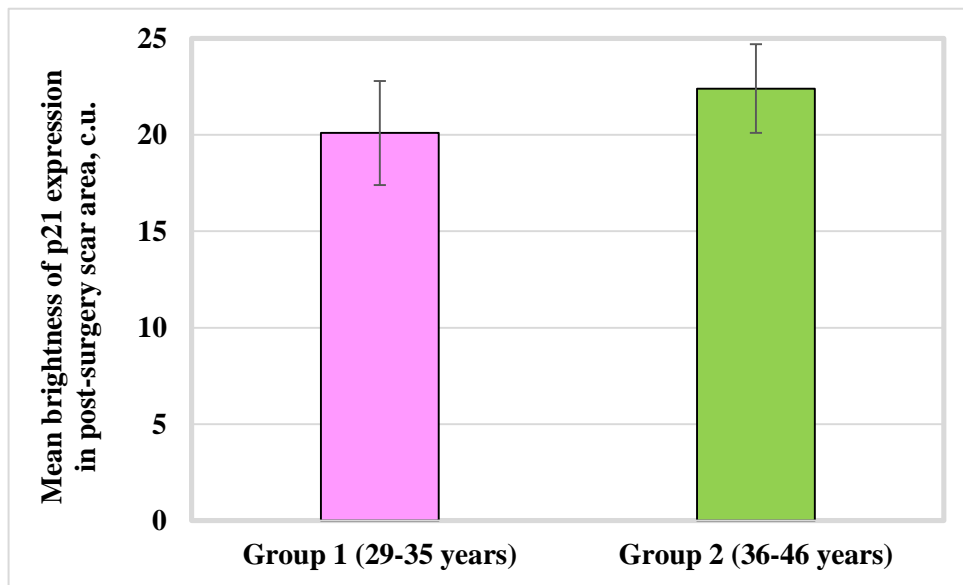


Рисунок 3.5 – Comparative assessment of mean p21 expression brightness in the post-surgery scar area in women of different ages

Specific results reported in Chapter 2 are published in the following papers:

Shapovalova, A.I. Age-related changes in expression levels of markers of close contacts in women after myomectomy / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Vol.13, N 2. – P. 32-46 [67].

Shapovalova, A.I. Expression of signaling molecules (p53, type II collagen, VEGF and VEGFR) in biopsies of intact myometrium in women of different ages / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // Doctor. – 2021. – Vol.32, N 9. – P. 76-79 [71].

3.3 Expression of p16 apoptosis and cellular aging factor in post-surgery uterine scar area in women of different ages

A study of human uterine leiomyoma cell culture has shown that an inhibitor of the Akt signaling pathway prevents the replicative aging of cells by reducing the synthesis of pro-apoptotic protein p16 and associated factors p21 and p53 [105]. Other studies have also shown the role of pro-apoptotic protein p16 in the aging of female reproductive system tissue cells, mainly endometrium [77;124]. Thus, the marker of cellular aging and apoptosis p16 may be important for assessing the condition of tissues in the area of post-surgery scar on the uterus.

In our study, it was found that the area of p16 expression in the area of the post-surgery uterine scar in women aged 36-46 years was 6.7 times higher than in women aged 29-35 years, the differences are statistically significant (Figure 3.6). The average brightness of p16 protein expression in the post-surgery scar area in women of group 2 was 1.6 times higher compared to this indicator in younger women of group 1 (Figure 3.5). These data allow us to conclude that of all the studied markers of cellular aging and apoptosis (p53, p21, p16), the greatest increase in terms of expression area and average expression brightness was found for the p16 protein in the area of the post-surgery uterine scar. It should be noted that the expression area of all studied

pro-apoptotic markers of aging increased in the area of post-surgery uterine scar with increasing age of women.

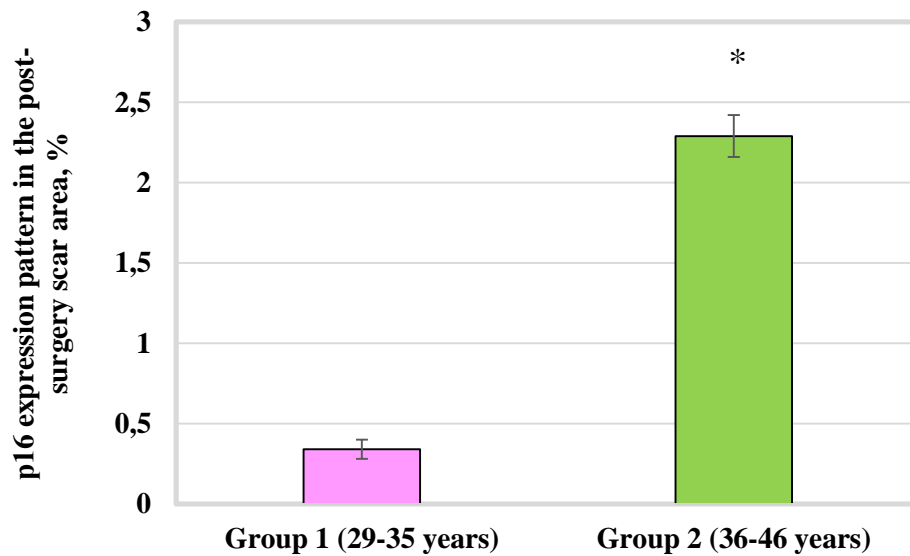


Figure 3.6. – Comparative assessment of p16 protein expression pattern in the post-surgery scar area in women of different ages.

* – $p < 0.05$ – compared to group 1

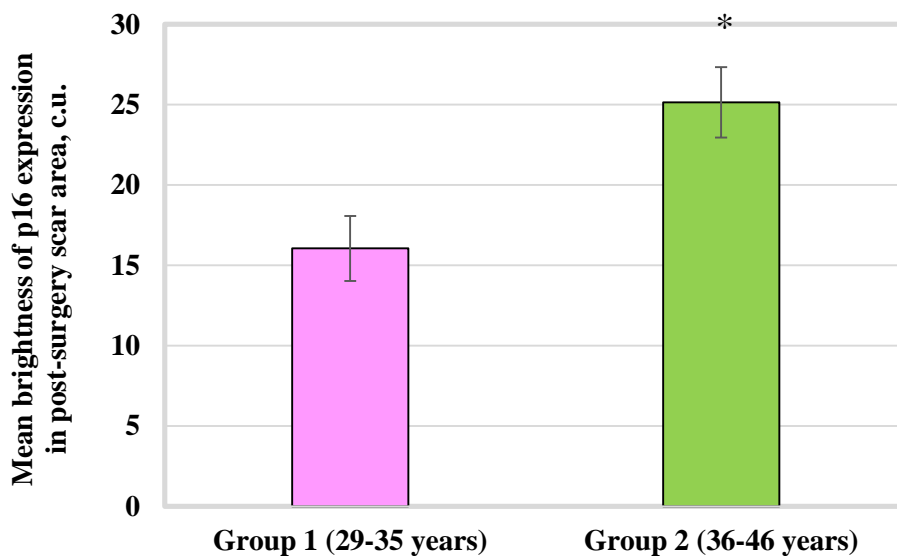


Figure 3.7 – Comparative assessment of mean p16 expression brightness of in the post-surgery scar area in women of different ages.

* – $p < 0.05$ – compared to group 1

Specific results reported in Chapter 2 are published in the following papers:

Shapovalova, A.I. Age-related changes in expression levels of markers of close contacts in women after myomectomy / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Vol.13, N 2. – P. 32-46 [67].

Shapovalova, A.I. Expression of signaling molecules (p53, type II collagen, VEGF and VEGFR) in biopsies of intact myometrium in women of different ages / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // Doctor. – 2021. – Vol.32, N 9. – P. 76-79 [71].

3.4 Expression of VEGF vascular endothelial growth factor and VEGFR receptor in the post-surgery uterine scar area in women of different ages

Evaluation of the expression of vascular endothelial growth factor VEGF and its VEGFR receptor in the post-surgery scar area is of great diagnostic importance. The processes of angiogenesis are inextricably linked with the formation of a well-established post-surgery scar on the uterus after conservative myomectomy. This indicates that apoptotic processes become more active with age, but only in part of the scar, and occupy a larger area compared to what is typical for the study of the material obtained from women in group 1. The indicators of the average brightness of the expression of VEGF and its VEGFR receptor are also not of a local distribution, but are verified throughout the drug.

Microphotographs (Figures 3.8, 3.9) show the results of an immunohistochemical study of VEGF and VEGFR expression in the area of a post-surgery scar on the uterus after conservative myomectomy in age groups.

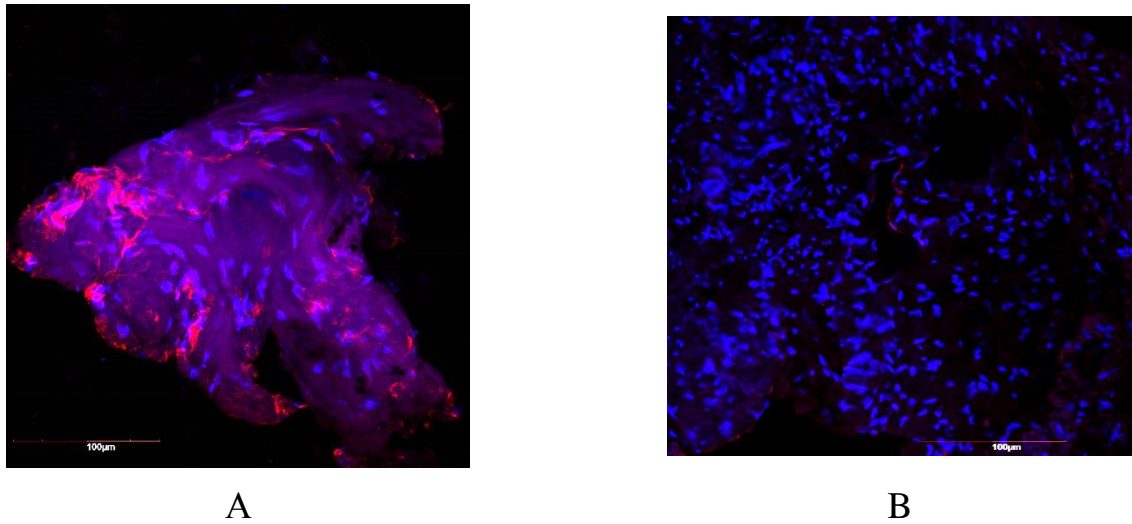


Figure 3.8 – VEGF expression in the two age groups

A – Group 1, B – Group 2. Cell nuclei were stained with DAPI – blue fluorescence, VEGF expression – red fluorescence (Alexa 647), $\times 200$

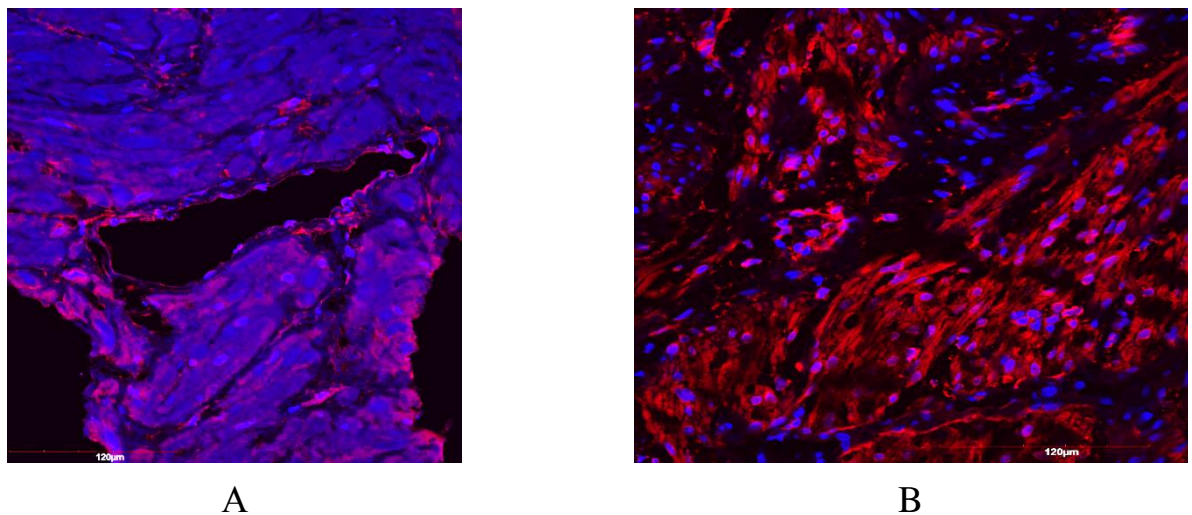


Figure 3.9 – VEGFR expression in the two age groups.

A – Group 1, B – Group 2. Cell nuclei were stained with DAPI – blue fluorescence, VEGFR – red fluorescence (Alexa 647), $\times 200$

According to the literature, it is known that neoangiogenesis factors are regulators of tissue repair, depending on the structure and receptor specificity, they can also contribute to the activation of the inflammatory process and scarring of tissue. The results of morphometric analysis of VEGF and VEGFR showed a significant decrease in the expression area of these molecules by 1.5 and 5.1 times, respectively, in the tissue

of post-surgery uterine scars in women aged 36-46 years when compared with patients of the younger age group (Figures 3.10, 3.12). The average brightness of VEGF and VEGFR expression in the samples of post-surgery myometrial scars decreased with an increase in the age of patients by 2.8 and 4.3 times, respectively (Figures 3.11, 3.13).

The data obtained confirm the results of other studies, indicating that at a younger age, neoangiogenesis in the uterus occurs more pronounced and decreases by 1.4 times after 36 years. Our studies revealed a statistically significant decrease in the expression of VEGF and VEGFR in post-surgery uterine scars with age. This may indicate that there is a constant formation of a vascular bed in the scar area, which makes it possible to evaluate the scar as a structure that is supplied with blood. The data obtained allow us to make a forecast about how pregnancy will proceed in women with the uterine scar.

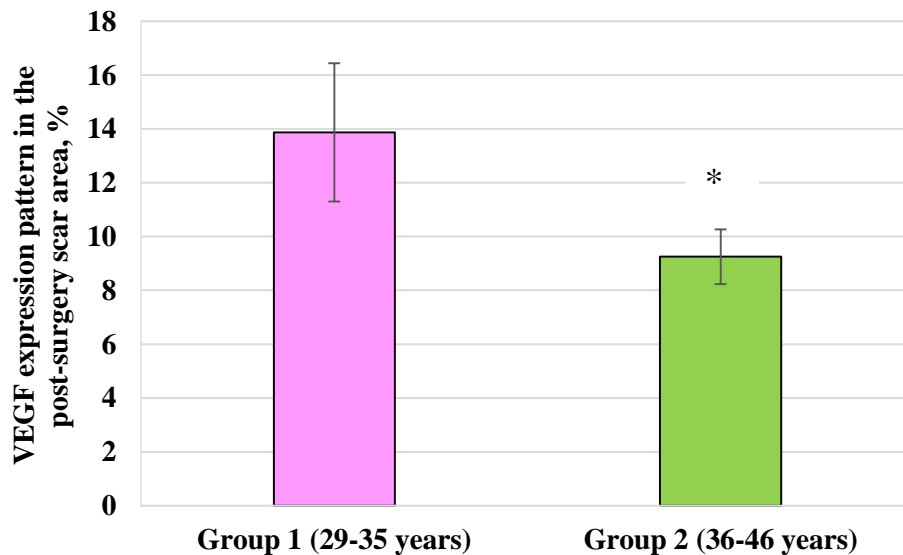


Figure 3.10 – Comparative assessment of VEGF expression pattern in the post-surgery scar area in women of different ages

* – $p < 0.05$ – compared with group 1

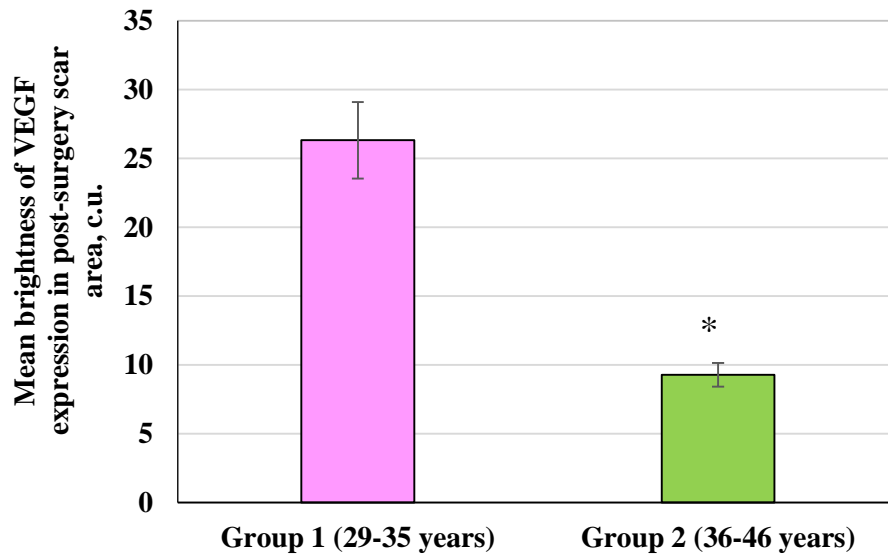


Figure 3.11 – Comparative assessment of mean VEGF expression brightness in the post-surgery scar area in women of different ages

* – $p < 0.05$ – compared with group 1

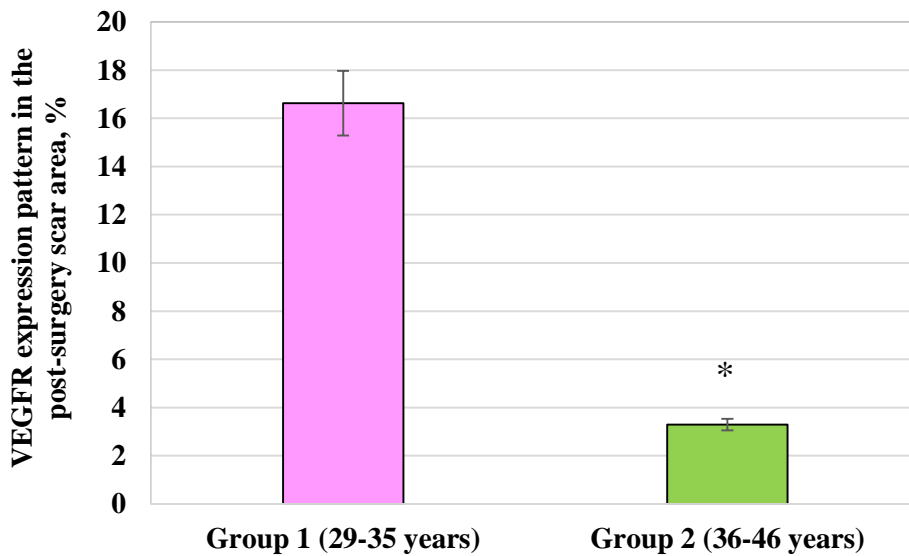


Figure 3.12 – Comparative assessment of VEGFR expression pattern in the post-surgery scar area in women of different ages

* – $p < 0.05$ – compared to group 1

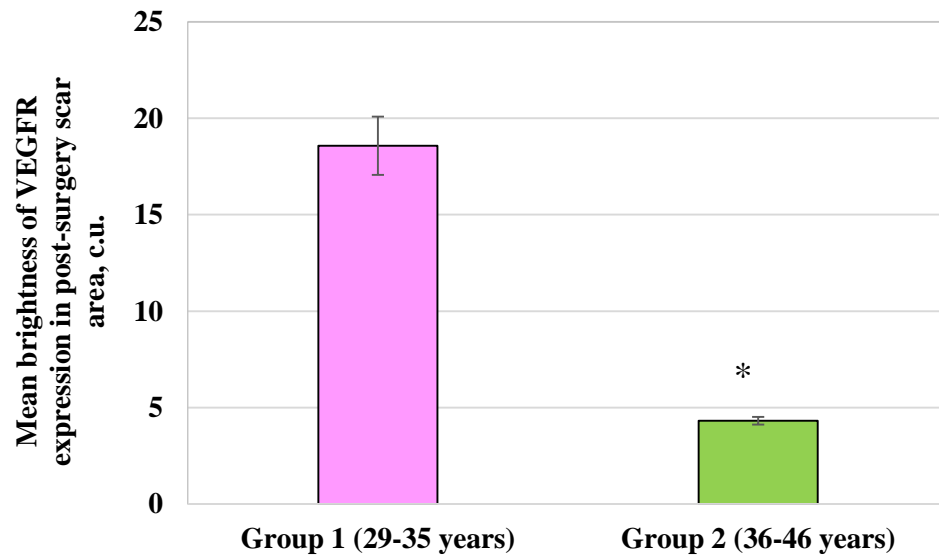


Figure 3.13 – Comparative assessment of mean VEGFR expression brightness in the post-surgery scar area in women of different ages

* – $p < 0.05$ – compared with group 1

It should be noted that higher values of the expression area and average brightness of VEGF and VEGFR in the samples of post-surgery myometrial scars in women aged 29-35 years indicate a high degree of vascularization of the post-surgery scar zone on the uterus after conservative myomectomy, which may be a favorable factor for rapid solid scarring.

Specific results reported in Chapter 3 are published in the following papers:

Age features of the expression of signal molecules – protein p53, collagen type II, VEGF and VEGFR in biopsies of intact myometrium in uterine myoma / A.I. Shapovalova, A.A. Tsyurdeeva, M.I. Kakhiani, E.N. Popov, V.O. Polyakova // *Molekulyarnaya meditsina*. – 2019. – Vol.17, N 9. – P. 60–63 [14].

Shapovalova, A.I. Age-related changes in expression levels of markers of close contacts in women after myomectomy / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2021. – Vol.13, N 2. – P. 32-46 [67].

Shapovalova, A.I. Expression of signaling molecules (p53, type II collagen, VEGF and VEGFR) in biopsies of intact myometrium in women of different ages /

A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // Doctor. – 2021. – Vol.32, N 9. – P. 76-79 [71].

3.5 Type II collagen expression in the post-surgery uterine scar area in women of different ages

It is known that collagen plays a significant role in cell proliferation, differentiation and migration, which can indirectly lead to thinning of the uterine wall. During the study, it was found that the expression area of type II collagen in the area of the post-surgery scar on the uterus in patients in the 1st age group was 7.81%, in the 2nd group – 8.53% and did not differ significantly (Figure 3.14).

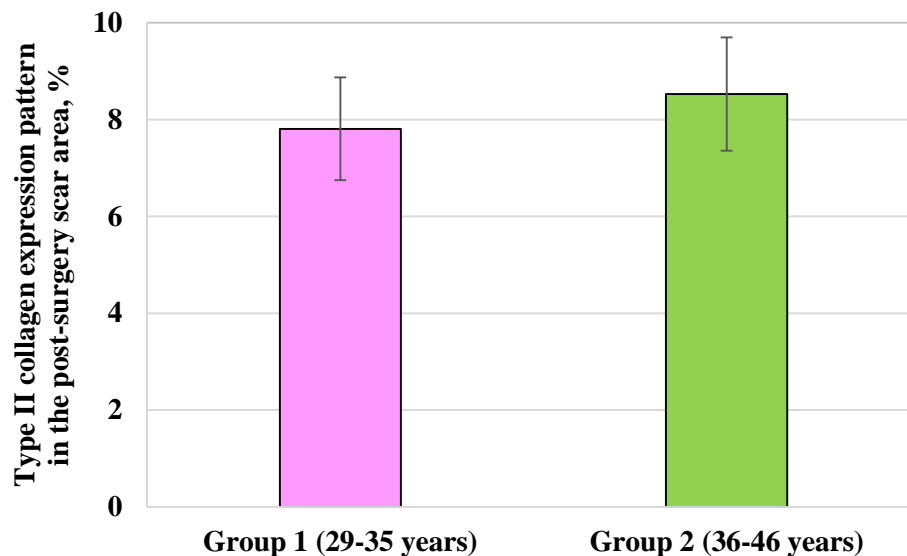


Figure 3.14 – Comparative assessment of type II collagen expression pattern in the post-surgery scar area in women of different ages

This may be due to the fact that the synthesis of type II collagen in the uterine scar tissue does not change with age. According to the literature, there is a change in the localization of collagens of types I, III, IV, V, VI in the uterine tissue. At the same time, it was noted that the distribution and amount of type II collagen in the stroma of the organ has no age characteristics [75], which is consistent with the results we obtained.

The microphotographs show the results of an immunohistochemical study of the expression of type II collagen in the area of a post-surgery scar on the uterus after conservative myomectomy in the study groups (Figure 3.15).

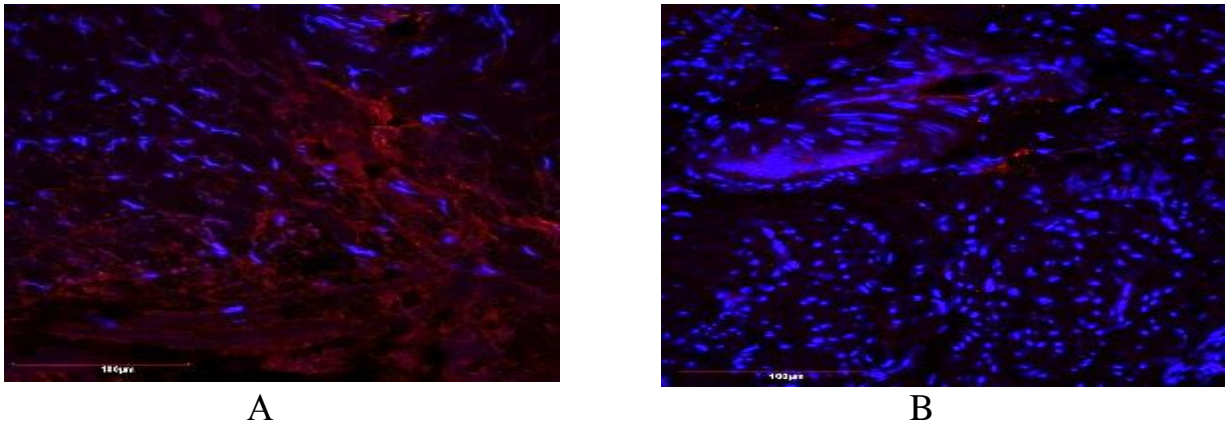


Figure 3.15 – Type II collagen expression in two age groups.

A – 1 group. B – 2 group. Cell nuclei were stained with DAPI – blue fluorescence, type II collagen expression – red fluorescence (Alexa 647), $\times 200$

Morphometric analysis data revealed a significant 1.4-fold decrease in the average brightness of type II collagen expression in post-surgery uterine scar samples in women of group 2 compared with this indicator in group 1 (Figure 3.16).

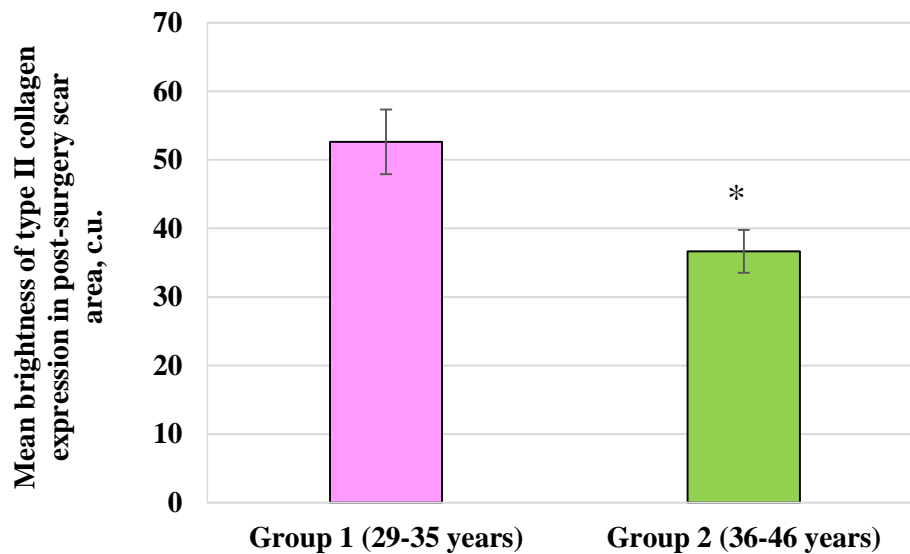


Figure 3.16 – Comparative assessment of mean type II collagen expression brightness in the post-surgery scar area in women of different ages

* – $p < 0.05$ – compared with group 1

The results obtained indicate that the rate of formation of the collagen component of the uterine tissue decreases with age, which complicates the healing time of the post-surgery scar. Thus, the results obtained allow us to form recommendations for pregnancy planning in older women after laparoscopic myomectomy, which is associated with the development of possible complications in the area of post-surgery scar on the uterus.

Specific results reported in Chapter 3 are published in the following papers:

Age features of the expression of signal molecules – protein p53, collagen type II, VEGF and VEGFR in bioplates of intact myometry in uterine myoma / A.I. Shapovalova, A.A. Tsypurdeeva, M.I. Kakhiani, E.N. Popov, V.O. Polyakova // *Molekulyarnaya meditsina*. – 2019. – Vol.17, N 9. – P. 60–63 [14].

Shapovalova, A.I. Age-related changes in expression levels of markers of close contacts in women after myomectomy / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2021. – Vol.13, N 2. – P. 32-46 [67].

Shapovalova, A.I. Expression of signaling molecules (p53, type II collagen, VEGF and VEGFR) in biopsies of intact myometrium in women of different ages / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // *Doctor*. – 2021. – Vol.32, N 9. – P. 76-79 [71].

3.6 Proliferative PCNA protein expression of in the post-surgery uterine scar area in women of different ages

The study of the synthesis of the PCNA molecule in the uterine scar tissue allows us to assess its proliferative activity. PCNA is considered as a marker of the development of fibrosis and malignancy of uterine tissue [141].

The microphotographs show the results of an immunohistochemical study of PCNA expression in the area of a post-surgery scar on the uterus after conservative myomectomy in women of age groups 1 and 2 (Figure 3.17).

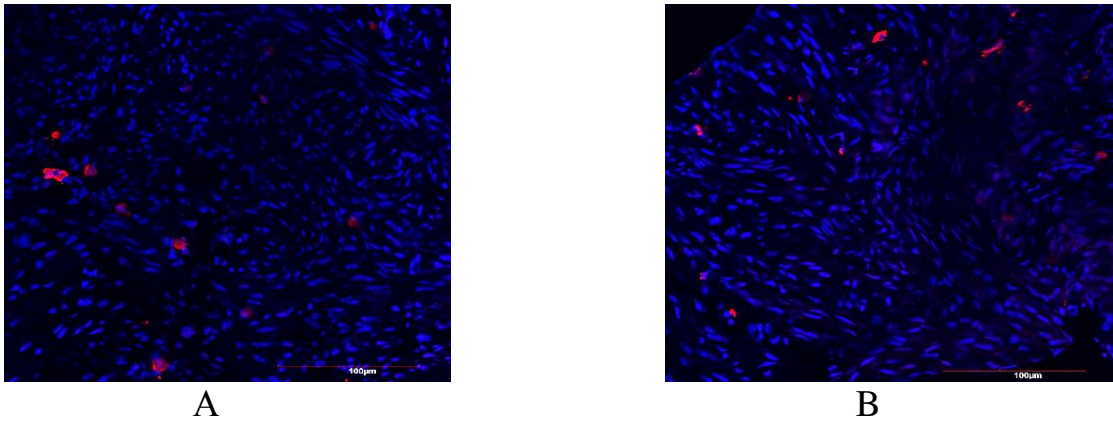
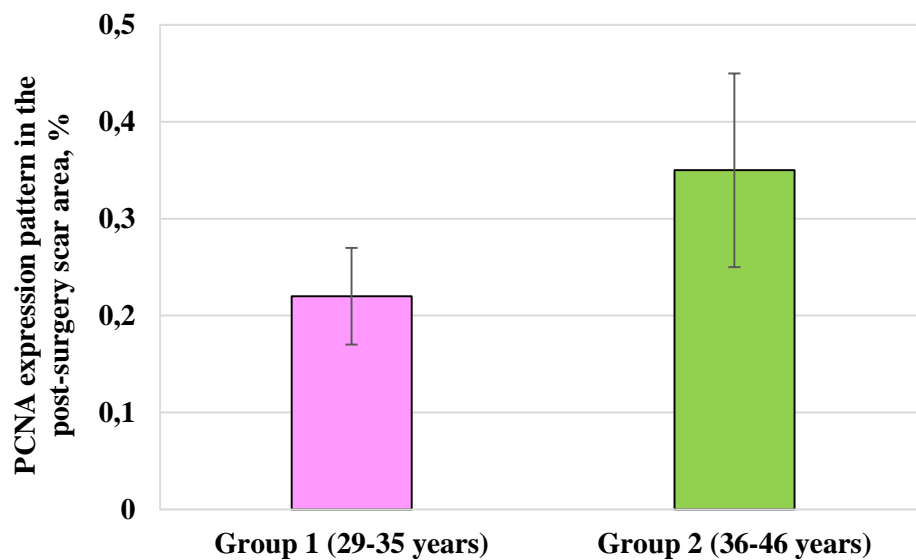


Figure 3.17 – PCNA proliferation expression in both age groups.

A – 1 group, B – 2 group. Cell nuclei were stained with DAPI – blue fluorescence, expression of the PCNA proliferation marker – red fluorescence (Alexa 647), $\times 200$

The results of morphometric analysis of the area and average brightness of PCNA expression in the study groups did not reveal statistically significant age differences in these indicators (Figure 3.18, 3.19). The results obtained indicate that proliferating cells in the uterine scar zone retain proliferative potential in women in the age period from 25



to 46 years.

Figure 3.18 – Comparative assessment of the PCNA proliferation marker expression in the post-surgery scar area in women of different ages

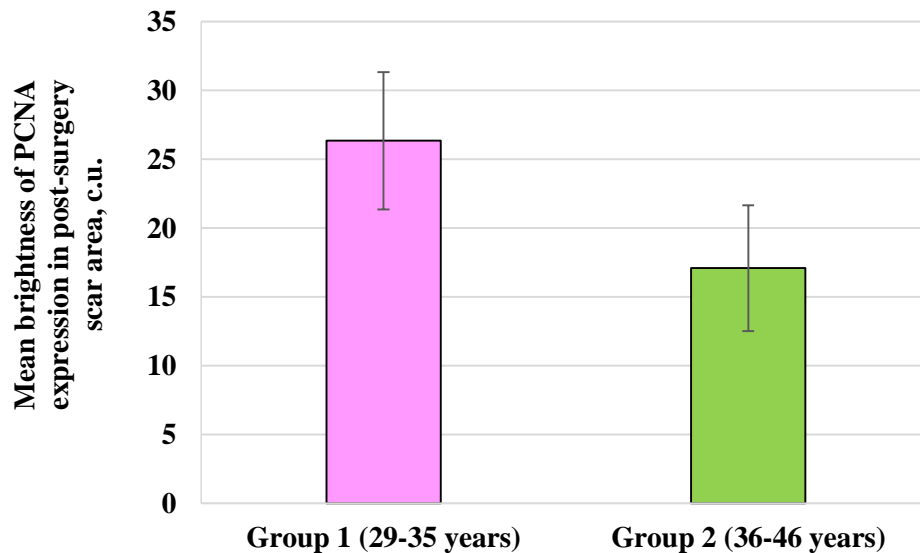


Figure 3.19 – Comparative assessment of mean PCNA proliferation brightness in the post-surgery scar area in women of different ages

Specific results reported in Chapter 2 are published in the following papers:

Shapovalova, A.I. Age-related changes in expression levels of markers of close contacts in women after myomectomy / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Vol.13, N 2. – P. 32-46 [67].

Shapovalova, A.I. Expression of signaling molecules (p53, type II collagen, VEGF and VEGFR) in biopsies of intact myometrium in women of different ages / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // Doctor. – 2021. – Vol.32, N 9. – P. 76-79 [71].

3.7 Histopathology findings from post-surgery uterine scar area in women of different ages

The material was represented by two types of samples. The samples of the first type were represented by small columns of tissue (incision biopsy, Figure 3.20). Despite the small amount of material in the structure of the sample, it is possible to trace all the characteristic histological structures and morphological changes.

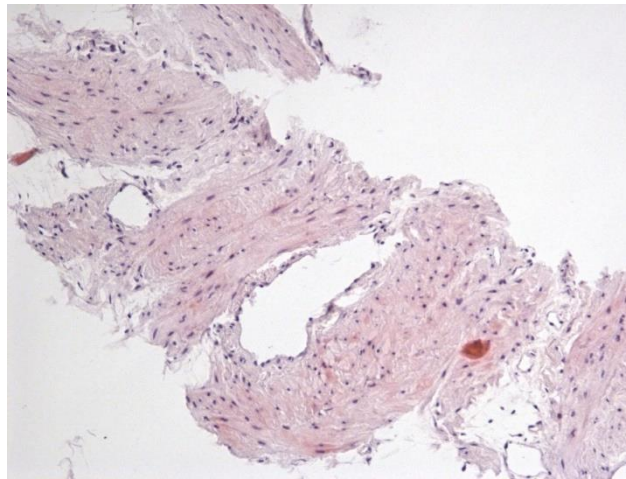
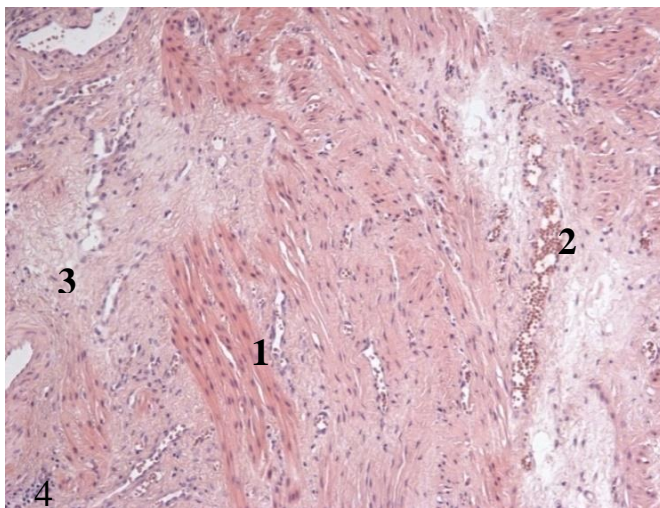


Figure 3.20 – Uterine tissue. Hematoxylin-eosin staining, $\times 10$

The samples of the second type were represented by large fragments of fibromuscular tissue (excision, intra-surgery biopsy, Figure 3.21). The morphological pattern was stereotyped in the samples of type 1 and type 2.

The samples were mainly represented by fragmented, thinned myocytes located among connective tissue with varying degrees of disorganization and signs of myxomatosis. In the connective tissue, an abundance of vessels is determined, mostly of the capillary type with a sharp fullness and stasis of erythrocytes.

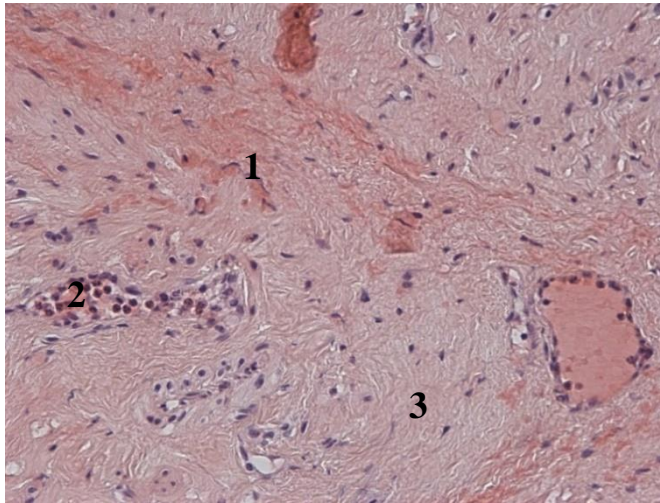


1. myocyte thinning
2. full-blooded vessels
3. connective tissue showing irregularities
4. lymphoid infiltrate

Figure 3.21 – Uterine tissue, stained with hematoxylin-eosin, $\times 10$

In isolated cases, hemorrhage foci, leukostasis zones and fibrin thrombi in the vessels are determined (Figure 3.22). No foci of necrosis were detected in the studied samples, however, areas with pronounced fragmentation of myocytes and

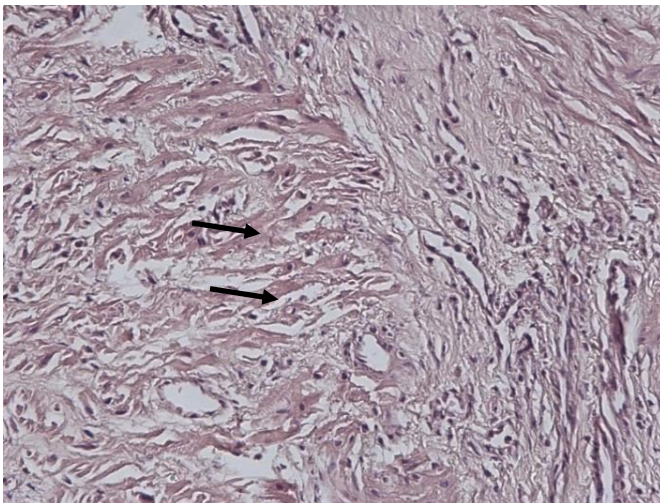
signs of myocytolysis were identified in the areas of the presence of blood clots (Figure 3.23).



1. hemorrhage
2. leukostasis
3. connective tissue showing irregularities

Figure 3.22 – Uterine tissue, stained with hematoxylin-eosin, $\times 10$

All samples show signs of chronic inflammation in the form of lymphocytic infiltration of varying severity. The infiltration was mainly diffuse-focal in nature, of moderate severity.



Arrows indicate fragmentation and myocytolysis

Figure 3.23 – Uterine tissue, stained with hematoxylin-eosin, $\times 10$

Severity of fibrosis varied from massive, showing dystrophically altered myocytes, to insignificant with weak accumulation of intermuscular fibers.

DISCUSSION

The research provides insight into a most critical issue of reproduction in women of different ages, i.e. solid uterine scar formation following laparoscopic myomectomy. Currently, there is a noticeable increase in women of older reproductive age among patients with uterine fibroids. In such patients, successful reproduction requires presence of a solid uterine scar, which makes this a critical issue in obstetrics and gynecology.

A solid scar is a prerequisite for a healthy pregnancy and childbirth women with a history of myomectomy. Meanwhile, uterine scar diagnosis is a challenging procedure (especially during pregnancy), since, as a rule, scar dehiscence has poor clinical presentation. Currently, ultrasound is the main method to diagnose uterine scar viability in pregnancy. In full-term pregnancy (36-40 weeks) 3-5 mm uterine wall thickness in the scar area is regarded viable and solid. However, even scars with viable anatomy and morphology according to specific criteria may turn functionally defective during labor (due to prevalence of connective tissue). Extended criteria are required to predict uterine scar viability during childbirth [44].

The aim of the researchs is to suggest a differentiated approach regarding surgical treatment of uterine fibroids in pre-gravidar management of women of different ages. To this end, post-surgery scar viability was studied in patients of different ages. The investigation pursued to identify specific molecular markers, that could potentially predict pregnancy and childbirth outcomes in post-myomectomy patients. Particular molecules were selected as candidate prognostic markers to assess scar healing intensity: cellular aging and apoptosis, proliferation, angiogenesis, as well as collagen synthesis. This allowed for extensive evaluation of post-surgery uterine scar formation, depending on patient's age.

To assess intensity of cellular aging and apoptosis, p53, p21, p16 transcription factors were selected as they are currently considered the key molecules responsible for replicative cellular aging and apoptosis. Comparative immunohistochemical analysis of the selected proteins revealed pronounced expression differences in post-surgery

uterine scar tissue in women aged 29-35 and 36-46 years. Following antibody staining, immunofluorescence was most pronounced in post-surgery scar area in the older age group. Thus, the produced evidence confirms that post-surgery scar area in older women is characterized by more intensive apoptosis compared to younger patients. It is noteworthy that earlier findings reported no difference in p53-positive myometrium cells in women of different ages [130]. This observation, however, was yielded for patients without gynecologic pathology. Considering that leiomyoma cells are characterized by elevated p53 expression compared to normal myometrial cells [99], it is equally reasonable to assume that elevated p53 persists in post-surgery scar tissue even after uterine fibroids removal. Considering elevated p53 level, age differences require further verification, involving more sophisticated techniques, e.g. Western blotting or real-time PCR. Meanwhile, elevated p53 expression in the scar area could be more than an unambiguous manifestation of disorder, as the produced data do not exclude potential physiological scar formation mechanisms engaging this protein.

In the late 20th century, it was reported that the number of myofibroblastic and vascular cells undergoing apoptosis increases with surgical wound closure. Moreover, investigators consider this pattern as a mandatory mechanism for granular tissue to transform into scar tissue [79]. Nowadays more data shows that p53 protein is a regulator scar formation and stimulates apoptosis and autophagy, preventing scar hypertrophy, development of fibrosis and keloid scars [143]. It is equally possible that the p53 protein performs similar functions in uterine scar formation.

Comparative assessment of cellular aging markers p53, p21 and p16 expression in uterine scar tissue showed that in older women p16 protein shows highest expression. Current research reports that replicative aging of uterine cells is characterized primarily by downregulated synthesis of pro-apoptotic p16 protein and is to a lesser extent associated with p21 and p53 factors [105]. Thus, our results as well as research tradition indicate that p53, p21 and p16 markers of cellular aging and apoptosis can give a clue in post-surgery uterine scar tissue assessment.

To assess the intensity of angiogenesis in the scar area, immunohistochemical analysis was performed to study VEGF protein and VEGFR receptor expression.

Conventionally, wound healing requires intensive angiogenesis, as cell proliferation and migration in the damaged area, as well as increased energy demand require active transport of oxygen and nutrients to the area of scarring. In recent years, researchers suggest that in some cases (for example, in oral mucosa) wound healing occurs with greater efficiency at lower intensity of angiogenesis. Therefore, less vessels are formed, though physiologically mature to provide for effective tissue oxygenation [86].

Available data indicate that the activation of angiogenesis in uterine tissue is a positive factor contributing to tissue repair and improving functionality of endometrium [83]. Newly formed capillaries deliver nutrients, immune cells and oxygen to the wound healing zone. Rational conditions of blood supply prevent ischemia and hypoxia in scar tissues and are a collateral for comprehensive regeneration of myometrium and solis scar formation. Poor myometrial vascularization in the scar area is a potential dehiscence criteria beyond pregnancy, with criterion reliability reaching 50% [60].

O research demonstrated that the scar area in women of the younger age group is characterized by a more pronounced immunohistochemical reaction to VEGF and VEGFR antibodies. Statistically significant differences were found for the expression area of the two antigens and mean immunofluorescence brightness. Taken together, the data suggest that the intensity of angiogenesis in the post-surgery scar area decreases with age. The results obtained agree with the data obtained for p53, p21, p16 transcription factors and suggest reverse dynamics characteristic of apoptotic process.

It was earlier reported that the level of VEGF expression in uterine tissue in post-menopausal women (both healthy and with leiomyoma) is higher than in younger women (with preserved menstrual cycle) [109]. According to RT-PCR results, VEGF expression increases with age, whereas our data suggests the opposite. This contradiction can be explained by the different diagnostic capabilities of both methods, on the one hand. We cannot exclude that VEGF mRNA synthesis is elevated in women of older reproductive age, but for some reason no synthesis of this protein was detected. On the other hand, pronounced hormonal changes that occur after folliculogenesis termination and profoundly affect cells and tissues of the female reproductive system,

cannot be overlooked. In addition, we cannot exclude that a higher level of expression of angiogenesis factors in younger women reflects the overall level of metabolic and immune processes in their body, including inflammatory reactions, which are also accompanied by increased angiogenesis [86].

Verification of type II collagen by immunofluorescence did not reveal significant differences between the expression of this marker in patients of different ages, however, in women of younger age group (group 1), average brightness of fluorescent labeling for type II collagen was significantly higher. Based on the data obtained, it can be assumed that based on type II collagen collagen scaffold is formed over the entire area of the post-surgery scar, regardless of patient age. At the same time, the intensity of collagen expression decreases with age. This suggests that the viability of the scar in older patients will be lower than in younger patients, since it is the collagens that determine the resistance of the scar to mechanical stress. Collagen is a natural substrate for cell attachment, growth and differentiation and is involved in all stages of wound healing, including inflammation, cell proliferation and differentiation. The importance of collagens for uterine scar formation has now been proved both clinically, as well as experimentally. An experimental study by Wang et al. showed that various types of collagen obtained from the skin of salmon fish increased resistance to stretching of the uterine scar in rats [115]. According to available data, myometrial scars after healing are characterized by high expression of type III collagen, while in case of scar dehiscence type IV collagen expression is decreased [47].

The pattern and mean expression brightness of PCNA proliferative activity the marker in uterine scar tissue remains unchanged with age. Presumably, proliferative processes in the scar area do not undergo significant changes with age in patients of reproductive age. The obtained results can be regarded as a positive prognostic clue, as proliferative potential of cells is essential for damaged tissue repair.

Overall, despite preserved proliferative potential in post-surgery scar cells, immunohistochemical analysis reports that older women show decreased expression of key angiogenesis and collagen factors, as well as increased intensity of apoptotic processes and replicative aging of cells. These results indicate poor scar viability after

myomectomy in women aged 36-46 years compared with women aged 29-35 years. Probably, in case of pregnancy in an older mother with a history of laparoscopic myomectomy delivery by C-section would be preferable to prevent complications associated with scar dehiscence. At the same time, the final decision regarding childbirth options should be made based on comprehensive assessment of patient's condition, medical history and uterine scar viability.

CONCLUSIONS

1. The results of immunohistochemical study using PCNA antibody staining demonstrate that following myomectomy, uterine scar cells retain their proliferative potential that persists throughout reproductive period.
2. In older women (36-46 years) immunohistochemical data on type II collagen expression from the scar area reveal decreased expression of VEGF angiogenesis factor and VEGFR receptor, whereas p53, p21, p16 cellular aging and apoptosis markers show upregulated expression, eventually suggesting poor viability of the uterine scar.
3. Type II collagen, VEGF, VEGFR, p53, p21, p16 expression in the scar area can be considered as potential prognostic markers of scar viability, especially in older women (36-46 years).
4. The course of pregnancy and childbirth in patients with a history of myomectomy is characterized by high incidence of moderate preeclampsia (29%), chronic placental insufficiency (22%), premature water breaking (15%), risk of fetal hypoxia (9%), and abnormal labor activity (6%).
5. Although C-section is likely in large uterine myoma (over 4 cm), natural childbirth is not strictly contraindicated, allowing to avoid a number of complications associated with surgical intervention, including blood loss first and foremost, which has adverse effect on future fertility and the general mother health in the long term.
6. Differentiated approach is required to accurately navigate through radical and conservative management of patients with uterine fibroids, especially primiparous. If properly and professionally performed, such management would reduce incidence of complications associated with surgery and preserve fertility in women.

ABBREVIATED TERMINOLOGY

OH – obstetrics history

GnRHa – gonadotropin-releasing hormone agonists

AP – antiprogestagens

PID – pelvic inflammatory diseases

IUD – intrauterine device

ART – assisted reproductive technology

HA – hyaluronic acid

GnRH – gonadotropin-releasing hormone

HSG – hysterosalpingography

GDM – gestational diabetes mellitus

DF – discriminant function

BMI – body mass index

CMC – carboxymethyl cellulose

COC – Combined Oral Contraceptives

CS – Cesarean section

mRNA – messenger ribonucleic acid

MRI – magnetic resonance imaging

DCE MRI – dynamic contrast enhanced MRI

BOH – bad obstetrics history

PROM – premature rupture of membranes

PPROM – preterm premature rupture of membranes

SPM – selective progesterone modulators

US – ultrasound, sonography

UPA – ulipristal acetate

CPI – chronic placental insufficiency

IVF – in-vitro fertilization

NMR – nuclear magnetic resonance

BIBLIOGRAPHY

1. Adamyan, L.V. Adamyan, New approaches to drug treatment of symptomatic uterine fibroids / L.V. Adamyan, A.V. Kozachenko, Z.V. Revazova// Reproduction problems. – 2013. – N 3. – P. 21-23.
2. Aylamazyan, E.K. Another look at the problem of obstetric bleeding// E.K. Aylamazyan, M.A. Repina, T.U. Kuzminykh //Journal of Obstetrics and Women Diseases. – 2011. – N 5. – P. 3.
3. Obstetrics: textbook for medical universities / E.K. Aylamazyan, B.N. Novikov, M.S. Zainulina [et al.]. – 8th ed., corrected and extended. – St. Petersburg: SpetsLit, 2014. – 543 p.: ill. – ISBN 978-5-299-00590-5.
4. Ananyev V.A. Caesarean section in the reduction of maternal and perinatal pathology in modern obstetrics: abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences / V.A. Ananyev. – Moscow, 2004. – 48 p.
5. Antropova E.Yu. Evaluation of alternative and adjuvant methods of therapy of uterine leiomyoma depending on the nature of uterine and tumor blood flow: abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences / E.Y. Antropova. – Kazan, 2007. – 21 p.
6. Arzhanova, O.N. Etiopathogenesis of miscarriage / O.N. Arzhanova, N.G. Kosheleva // Russian Bulletin of Obstetrics and Gynecology. – 2004. – Vol.13, N 1. – P. 37.
7. Babunashvili, E.L. Reproductive prognosis in uterine fibroids: dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences / E.L. Babunashvili. – M., 2004. – 131 p.
8. Baev, O.R. Uterine rupture in modern obstetrics /O.R. Baev // Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. – 2005. – Vol.4, N 3. – P. 83-88.

9. Baev, O.P. Improving the echographic assessment of risk factors for purulent-septic complications after cesarean section / O.R. Baev, M.I. Khatatbe // *Obstetrics and gynecology*. – 2004. – N 5. – P. 14-18.
10. Bezhenar, V.F. Adhesive disease of the pelvic organs in gynecological patients: from pathogenesis to practice / V.F. Bezhenar, A.A. Tsypurdeeva, E.N. Baylyuk // *Oncogynecology*. – 2014. – N 4. – P.68-74.
11. Vanke, N.S. Evaluation of the effectiveness of endosurgical organ-sparing operations in patients with uterine fibroids: dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences / N.S. Vanke. – Moscow, 2008. – 118 p.
12. Vikhlyaeva, E.M. Molecular genetic determinants of tumor growth and substantiation of the modern strategy of management of patients with uterine leiomyoma / E.M. Vikhlyaeva // *Issues of oncology*. – 2001. – Vol.47, N 2. – P. 200-204.
13. Vikhlyaeva, E.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of uterine leiomyoma. – M.: MEDpress-inform, 2004. – 400 p.
14. Age features of the expression of signal molecules – protein p53, collagen type II, VEGF and VEGFR in bioplates of intact myometry in uterine myoma / A.I. Shapovalova, A.A. Tsypurdeeva, M.I. Kakhiani, E.N. Popov, V.O. Polyakova // *Molekulyarnaya meditsina*. – 2019. – Vol.17, N 9. – P. 60–63
15. *Gynecology: Textbook for medical universities* / ed. by E.K. Aylamazyan. – St. Petersburg: SpetsLit, 2013. – 415 p.
16. Gorbunova, T.N. Obstetric and surgical tactics in uterine fibroids: dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences / T.N. Gorbunova. – M., 2004. – 120 p.
17. Hormonal preparation for surgical treatment of patients with uterine fibroids of reproductive age / A.V. Kozachenko, Z.V. Revazova, L.V. Adamyan [et al.]. – Medical Council. – 2019. – Vol.13. – P. 29-35.

18. Davydov, A.I. 3D transvaginal echography in the mode of color and energy Doppler: prospects, opportunities, limitations / A.I. Davydov, V.E. Mehdiyev, A.A. Siordia // *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. – 2008. – Vol.7, N 1. – P. 56-64.
19. Dedov, I.I. The Russian national consensus ‘Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postpartum observation’ / I.I. Dedov, V.I. Krasnopolsky, G.T. Sukhykh // *Diabetes mellitus*. – 2012. – N 4. – P. 4-10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rossiyskiy-natsionalnyy-konsensus-gestatsionnyy-saharnyy-diabet-diagnostika-lechenie-poslerodovoe-nablyudenie> (accessed: 06/29/2022).
20. Dobrokhotova, Yu.E. Undeveloped pregnancy: thrombophilic and clinical-immunological factors / Yu.E. Dobrokhotova, E.M. Jobava, R.I. Ozerova. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. – 144 p. (‘Referral Doctor’s Library’ Series) – ISBN 978-5-9704-1500-9.
21. Dudanov, I.P. Controversial issues of acute simple appendicitis and ways to reduce the frequency of unjustified appendectomies / I.P. Dudanov, A.M. Mezhenin, G.A. Sharshavitsky // *Bulletin of Surgery*. – 1998, № 2. – P. 34-36.
22. The significance of gene polymorphism in forecasting and management of patients with uterine fibroids and adenomyosis / E.B. Morozova, A.B. Chukhlovin, N.V. Kulagina [et al.] // *Journal of Obstetrics and Women Diseases*. – 2005. – T.LVI, issue 3. – P. 54-59.
23. Innovative approaches to the restoration of reproductive function in patients with uterine fibroids / V.F. Bezhenar, E.V. Komlichenko, M.I. Yarmolinskaya [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2016. – N 1. – P. 80-87.
24. Infection caused by *Mycoplasma genitalium*: clinic, diagnosis, treatment / A.M. Savicheva, E.V. Shipitsyna, A.S. Benkovich [et al.] // *Gynecology*. – 2008. – Vol. 10, N 1. – P. 23-29.
25. Karimov, A.H. Color Doppler mapping in complications assessment of uterine fibroids / A.H. Karimov, G.A. Akhmedova // *5th Congress of RASUDM*.

- Ultrasound diagnostics in obstetrics, gynecology and perinatology: conf. proceedings. – 2007. – P. 34.
26. C-section / V.I. Krasnopolsky, V.E. Radzinsky, L.S. Logutova [et al.]. – M.: Medicine, 1997. – 48 p.
 27. Kira, E.F. The use of anti-adhesive barriers in myomectomy in women of reproductive age / E.F. Kira, A.L. Levchuk, K.Yu. Vyazmina // Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. – 2009. – Vol.4, N 2. – P. 50-52.
 28. Kondratovich, L.M. Fundamentals of understanding the formation of the adhesive process in the abdominal cavity. Intraoperative prophylaxis using adhesion barrier devices (literature review) / L.M. Kondratovich // Bulletin of new medical technologies. – 2014. – Vol.21, N 3. – P. 169-172.
 29. Kondratovich L.M. Modern view on etiology, pathogenesis and treatment of uterine fibroids / L.M. Kondratovich // Russian medical journal. – 2014. – N 5. – P. 36-40.
 30. Korennaya, V.V. Ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids / V.V. Korennaya, N.M. Podzolkova // Gynecology. – 2013. – Vol.15, N 6. – P. 58-61.
 31. Krasnova, I.A. Diagnosis and surgical treatment of uterine fibroids / I.A. Krasnova, V.G. Breusenko // Obstetrics and gynecology. – 2003. – N 2. – P. 45-50.
 32. Krasnopolsky, V.I. Reproductive problems of the operated uterus / V.I. Krasnopolsky, L.S. Logutova, S.N. Buyanova. – M.: Miklos, 2006. – 160 p.
 33. Kulakov, V.I. Myomectomy and pregnancy / V.I. Kulakov, G.S. Shmakov. – M.: MEDpress-inform, 2001. – 344 p.
 34. Kustarov, V.N. Uterine fibroids / V.N. Kustarov, V.A. Linde, N.V. Aganezova. – St. Petersburg: SPb MAPO, 2001. – 31 p.

35. Levakov, S.A. Variants of the development of uterine fibroids (non-proliferating and proliferating): abstract of the dissertation... Doctor of Medical Sciences: 14.00.01/Levakov Sergey Alexandrovich. – M., 2001. – 48 p.
36. Medvedev, M.V. Uterine fibroids / M.V. Medvedev, E.D. Lyutaya // Dopplerography in gynecology: Encyclopedia of ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology / ed. by B.I. Zykina, M.V. Medvedev. – Moscow: Real Time, 2000. – 152 p.
37. Uterine fibroids (modern problems of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment): guidelines for doctors / ed. by I.S. Sidorov. – M.: MIA, 2003. – 256 p.
38. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation: clinical recommendations for the management of patients /L.V. Adamyan, E.N. Andreeva, N.V. Artymuk [et al.]. – M., 2015. – 100 p.
39. Uterine suture (scar) dehiscence after C-section: problems and solutions / V.I. Krasnopolsky, S.N. Buyanova, N.A. Shchukina [et al.] // Russian Bulletin of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – Vol.15, N 3. – P. 4-8.
40. A case of Kolgar adhesion barrier administration at myomectomy / S.N. Buyanova, M.V. Mgeleshvili, S.A. Petrakova [et al.]. – Russian bulletin of the obstetrics and gynecology. – 2016. – Vol.16, N 1. – P. 65-68.
41. Pasman, N.M. Justification of treatment options in uterine fibroids exacerbated by endometrial hyperplastic processes / N.M. Pasman, V.A. Zhukova, A.V. Ershova // Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. – 2006. – Vol.5, N 4. – P. 13-19.
42. Petrakova, S.A. Myomectomy as a measure to recover reproductive health in women with uterine fibroids / S.A. Petrakova, S.N. Buyanova, M.V. Mgeleshvili // Russian bulletin of obstetrics and gynecology. – 2009. – N 1. – P. 30-31.
43. Administering selective modulator of progesterone receptors for preoperative preparation in patients with uterine fibroids /A.A. Tsypurdeeva,

- M.I. Yarmolinskaya, G.H. Tolibova [et al.] // Journal of Obstetrics and Women Diseases. – 2016. – Vol.65, N 5. – P. 71-72.
44. Prognostic criteria for assessing the condition of uterine scar following C-section / M.I. Kesova, O.V. Bolotova, N.E. Kan [et al.]// Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. – 2009. – N 5. – P. 175-180.
 45. Revazova, Z.V. Comprehensive treatment outcomes in patients of reproductive age with uterine fibroids exacerbated by menorrhagia / Z.V. Revazova, L.V. Adamyan, A.V. Kozachenko // Obstetrics and gynecology. – 2016. – Vol.9. – P. 94-100.
 46. Magnetic resonance in medicine [Text]: the basic textbook of the European Forum on Magnetic Resonance / P.A. Rinkk; translated from English by D.V. Ustyuzhanina; edited by V.E. Sinitsyn. – Moscow: GEOTAR-MED, 2003. – 247 p.: ill.; 29 cm + 1 CD; ISBN 5923103206.
 47. The role of molecular genetic factors in uterine scar formation following C-section / N.E. Kan, V.L. Tyutyunnik, N.A. Lomova // Doctor.ru. – 2017. – N 3. – P. 16-19.
 48. Savitsky, G.A. Uterine fibroids. Problems of pathogenesis and pathogenetic therapy / G.A. Savitsky, A.G. Savitsky. – 3rd ed. – St. Petersburg: ELBI-SPb, 2000. – 340 p.
 49. Samoilova, T.E. Optimization of uterine leiomyoma treatment in women of reproductive age: abstract. dissertation.... Doctor of Medical Sciences: 14.00.01/ Tatiana Evgenievna Samoylova. – M., 2006. – 38 p.
 50. Samoilova, T.E.. Prospects of combined administration of releasing hormone, gonadotropin and antigestogen analogs in the treatment of patients with uterine leiomyoma / T.E. Samoilova // Obstetrics and gynecology. Appendix. – 2006. – P. 34-40.

51. Sosnova, E.A. Methods of uterine fibroids treatment: literature review / E.A. Sosnova, Ya.R. Malysheva // Obstetrics and Gynecology Archive named after V.F. Snegirev. – 2017. – Vol.4, N 1. – P. 2-28.
52. Titchenko, I.P. Clinical significance of new ultrasound diagnostics in the treatment of uterine fibroids during pregnancy and beyond: dissertation.... Candidate of Medical Sciences: 14.00.01/Ivan Pavlovich Titchenko. – M., 2007. – 139 p.
53. Titchenko, Yu.P. Modern aspects of ultrasound diagnostics for postpartum complications /Yu.P. Titchenko, L.S. Logutova, I.V. Klimova // Russian bulletin of obstetrics and gynecology. – 2006. – N 3. – P. 22-25.
54. Tikhomirov, A.L. Uterine myoma / A.L. Tikhomirov, D.M. Lubnin. – M.: MIA, 2006. – 174 p.
55. Tikhomirov, A.L. Fibroids, pathogenetic justification of organ-preserving treatment / A.L. Tikhomirov. – M.: Medicine, 2013. – 319 p.
56. Tikhomirov, A.L. Administration of ibuprofen in gynecological practice / A.L. Tikhomirov, D.M. Lubnin // Russian Medical Journal. – N 2. – 2004. – P.108.
57. Tikhomirov, A.L. Prevention of adhesions and complications in operative gynecology / A.L. Tikhomirov, V.V. Manukhin, V.V. Kazenashev // Russian bulletin of obstetrics and gynecology. – 2016. – N 5. – P. 100-105.
58. Tikhomirov, A.L. Ulipristal acetate – new opportunities in the treatment of uterine leiomyoma /A.L. Tikhomirov, V.V. Kazenashev // Obstetrics and gynecology. – 2013. – N 9. – P. 97–100.
59. 3D echography in the diagnosis of intrauterine pathology in women with uterine bleeding / V.E. Gazhonova, T.S. Kurganskaya, E.V. Sokolskaya [et al.] // Ultrasound diagnostics. – 2003. – N 4. – P. 40-48.
60. Trubnikova, L.I. Management of pregnancy and childbirth in women with operated uterus (uterine scar) / L.I. Trubnikova, V.D. Tajieva. – Ulyanovsk: UISU, 2012. – 11 p.

61. Ultrasound diagnostics of uterine scar dehiscence in the long-term post-op period / M.A. Chechneva, S.N. Buyanova, R.A. Barto [et al.] // SonoAce Ultrasound. – 2011. – Vol.22. – P. 35-9.
62. Fakhrutdinova, E.H. Reproductive health of women after conservative myomectomy: dissertation... Candidate of Medical Sciences / E.H. Fakhrutdinova. – M., 2004. – 150 p.
63. Surgical correction of reproductive function in uterine fibroids / V.I. Krasnopol'sky, S.N. Buyanova, N.A. Shchukina [et al.]// Russian bulletin of obstetrics and gynecology. – M., 2005. – Vol.5, N 2. – P. 74-76.
64. Color Doppler mapping in the diagnosis of uterine tumors / I.S. Sidorova, I.N. Kapustina, S.A. Levakov [et al.] / Obstetrics and gynecology. – 2003. – N 2. – P. 8.
65. Tskhai, V.B. Uterine fibroids and the reproductive function of women. Uterine fibroids and infertility / V.B. Tskhai, E.A. Shtokh // Obstetrics, gynecology and reproduction. – 2014. – N 4. – P. 42-47.
66. Shalina, R.I. Pregnancy and childbirth in patients with uterine scar after conservative myomectomy / R.I. Shalina, O.B. Panina, N.G. Amintayeva // Problems of pregnancy. – 2002. – N 5. – P. 53-56.
67. Shapovalova, A.I. Age-related changes in expression levels of markers of close contacts in women after myomectomy / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Vol.13, N 2. – P. 32-46. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-2-32-46.
68. Shapovalova, A.I. Age-specific p53 expression in intact myometrial biopsies sampled at the time of myomectomy / A.I. Shapovalova, Yu.V. Shilenkova, R.E. Popov // Journal of obstetrics and women's diseases. – 2017. – Vol.66, N S.1. – P. 167-168. https://elibrary.ru/download/elibrary_32243370_36874978.pdf.

69. Shapovalova, A.I. Uterine leiomyoma and reproduction / A.I. Shapovalova // Journal of Obstetrics and Women Diseases. – 2019. – Vol.68, N 1. – P. 93-101. DOI: 10.17816/JOWD68193-101.
70. Shapovalova, A.I. Myomectomy or conservative management of uterine fibroids: impact on reproductive potential / A.I. Shapovalova, E.N. Popov, E.V. Mozgovaya // Journal of Obstetrics and Women Diseases. – 2021. – Vol.70, N 5. – P. 95-104.
71. Shapovalova, A.I. Expression of signaling molecules (p53, type II collagen, VEGF and VEGFR) in biopsies of intact myometrium in women of different ages / A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova // Doctor. – 2021. – Vol.32, N 9. – P. 76-79. DOI: 10.29296/25877305-2021-09-16.
72. Endoscopic myomectomy: pros and cons / G.M. Savelyeva, M.A. Kurtzer, V.G. Breusenko [et al.] // Issues of obstetrics, gynecology and perinatology. – 2007. – Vol.6, N 1. – P. 57-60.
73. Assisted reproduction efficiency in patients with uterine fibroids / I.Yu. Kogan, V.F. Bezhenar, A.K. Dolinsky [et al.] // Journal of Obstetrics and Women Diseases. – 2012. – Vol. 66, N 4. – P. 113-118.
74. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for Management of Intrauterine Synechiae. – 2013. – P. 1-7.
75. Age-dependent changes of the immunohistochemical distribution of various collagen types and structural glycoproteins in the human uterine tube /R. Schultka R., C. Göpel, D. Schuppan [et al.] // Acta Histochem. – 1993. – Vol.95, N 2– P. 139-53. DOI: 10.1016/S0065-1281(11)80252-7.
76. Kurjak, A. Transvaginal color Doppler in the assessment of placental blood flow. A. Kurjak, M. Predanic, S. Kupesic-Urek //Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1993. – Vol.49. – P. 29-32.
77. Altered p16Ink4a, IL-1 β , and Lamin b1 Protein Expression Suggest Cellular Senescence in Deep Endometriotic Lesions/ H. Malvezzi, C. Dobo, R.Z. Filippi

- [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol.23, N 5. – P. 2476. DOI: 10.3390/ijms23052476/.
78. Apoptosis, cellular proliferation and expression of p53 in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause / X. Wu, A. Blanck, M. Olovsson [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2000. – Vol.79, N 5. – P. 397-404.
79. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar / A. Desmoulière, M. Redard, I. Darby [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1995. – V.146, N 1. – P. 56-66.
80. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial / E.D. Levens, C. Potlog-Nahari, A.Y. Armstrong [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.111, N 5. – P. 1129–36.
81. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria / D. Dixon, G.P. Flake, A.B. Moore [et al.] // *Virchows Arch.* – 2002. – Vol.441, N 1. – P. 53-62.
82. Cesarean section scar evaluation by saline contrast sonohysterography / C. Regnard, M. Nosbusch, C. Fellemans [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol.23. – P. 289-92.
83. Chen, Y. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion / Y. Chen, Y. Chang, S. Yao // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2013. – V.6, N 7. – P. 1343-1350.
84. Differential expression of visfatin, leptin, stromal cell derived factor-1 α , endothelial nitric oxide synthase, and vascular endothelial growth factor in human leiomyomas / B.S. Joo, M.J. Park, C.W. Kim [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2017. Vol.33, N 4. – P. 306-310.

85. Differential senescence in feto-maternal tissues during mouse pregnancy / E.A. Bonney, K. Krebs, G. Saade [et al.] // *Placenta*. – 2016. – Vol.43. – P. 26-34. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.04.018.
86. DiPietro, L.A. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough / L.A. DiPietro // *J. Leukoc. Biol.* – 2016. – V.100, N 5. – P. 979-984.
87. Does vascular endothelial growth factor participate in uterine myoma growth stimulation? / M. Wolańska, A. Małkowski, L. Romanowicz [et al.]// *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – Vol.164, N 1. – P. 93-97.
88. Donnez, J. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? / J. Donnez // *Fertility and Sterility*. – 2014, Sep. – Vol. 102, N 3. – P. 640-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.041. Epub 2014 Aug 5.
89. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study / L.K. Nieman, W. Blocker, T. Nansel [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol.95, N 2. – P. 767-72; e1–2.
90. Endometriosis and MRI: Capabilities and pitfalls with laparoscopic correlations / L. Manganaro, L. Ballesio, E. Notarianni [et al.] // *European Congress of Radiology*. – Vienna, Austria, 2001. – P. 387.
91. Erickson, S.S. Intermenstrual bleeding secondary to cesarean scar diverticuli: report of three cases / S.S. Erickson, B.J. van Voorhis // *Obstet. Gynecol.* 1999. – Vol.93, № 5 – P. 802-805.
92. Expression of proliferative and preapoptotic molecules in human myometrium and leiomyoma throughout the menstrual cycle / U. A.Kayisli, M. Berkkanoglu, G. Kizilay [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2007. – Vol.14, N 7. – P. 678-686.

93. Expression of vascular endothelial factor-A, gelatinases (MMP-2, MMP-9) and TIMP-1 in uterine leiomyomas / P. Korompelis, C. Piperi, C. Adamopoulos [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2015. – Vol.53, N 9. – P. 1415-1424.
94. Expression of von Willebrand's factor, CD34, CD31, and vascular endothelial growth factor in uterine leiomyomas / C. Poncelet, P. Madelenat, G. Feldmann [et al.] // Fertil. Steril. – 2002. – Vol.78, N 3. – P. 581-586.
95. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. / M.G. Munro, H.O. Critchley, M.S. Broder [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2011 – Vol.113, № 1. – P.3-13.
96. Follow up and Outcome of Isthmic Pregnancy Located in a Previous Caesarean Section Scar /A. Herman, Z. Weinraub, O. Avrech [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2004. – Vol.102. – P. 839-841.
97. Gallardo, E.A., sr. Correlation between high-resolution ultrasound and microscopic anatomy in the evaluation of the biceps tendon disorders / E.A. Gallardo, sr., I.M. Barber, jr., A. Serrano A., sr. // European Radiology. – 2001. – Vol.11, № 2, suppl.1. – P. 210.
98. Gembruch, U. Erniedrigtes maternales Serum-Alpha-Fetoprotein bei autosomalen Trisomien des Feten / U. Gembruch, M. Hansmann, O. Bellmann // Gynäkolog. Prax. – 1985. – Vol.9. – P. 245-250.
99. Gene and protein expression of progesterone receptor isoforms A and B, p53 and p21 in myometrium and uterine leiomyoma / V. Lora, A.O. Grings, E. Capp [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol.286, N 1. – P. 119-124.
100. Gonzalez-Quintero, V.H. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures / V.H. Gonzalez-Quintero, F.E. Cruz-Pachano // Rev. Obst. Gyn. 2009. – V.2, N 1. – P.3845.

101. Hague, S. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density / S. Hague, L. Zhang, M.K. Oehler // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol.6. – P. 2808-2281.
102. Hanafi, M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy / M. Hanafi // *Obstetrics & Gynecology.* – 2005. – Vol.105, N 4. – P. 877-881. DOI: 10.1097/01.AOG.0000156298.74317.62.
103. Hysteroscopic myomectomy outcomes after 3-month treatment with either Ulipristal Acetate or GnRH analogues: a retrospective comparative study / J.M. Sancho, V.S.C. Delgado, M.J.N. Valero [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol.198. – P. 127-130.
104. Immunohistochemical analysis of collagen expression in uterine leiomyomata during the menstrual cycle / M. Iwahashi, Y. Muragaki, M. Ikoma [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2011. – Vol.2, N 2. – P. 287-290.
105. Inactivation of AKT induces cellular senescence in uterine leiomyoma / X. Xu, Z. Lu, W. Qiang [et al.] // *Endocrinology.* – 2014. – Vol.155, N 4 – P. 1510-9. DOI: 10.1210/en.2013-1929.
106. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo / D.H. Barlow, M.A. Lumsden, B.C. Fauser [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol.29, N 3. – P. 480-489.
107. Ioffe, O.B. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator / O.B. Ioffe, R.J. Zaino, G.L. Mutter // *Mod. Pathol.* – 2009. – Vol.22. – P. 450–459.
108. Leppert, P.C. A new hypothesis about the origin of uterine fibroids based on gene expression profiling with microarrays / P.C. Leppert, W.H. Catherino, J.H. Segars // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol.195. – P. 415-420.

109. Lewicka, A. Expression of vascularendothelial growth factor mRNA in human leiomyomas / A. Lewicka, B. Osuch, K. Cendrowski // *Gynecol. Endocrinol.* – 2010. – Vol.26. – P. 451-455.
110. Lower, A.M. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study / A.M. Lower, R.J. Hawthorn, H. Ellis // *BJOG.* – 2000. – № 107. – P. 855-862.
111. Maga, G. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners / G. Maga, U. Hubscher // *J. Cell Sci.* – 2003. – Vol.116. – P. 3051-3060.
112. MiR-200c is aberrantly expressed in leiomyomas in an ethnic-dependent manner and targets ZEBs, VEGFA, TIMP2, and FBLN5 / T.D. Chuang, H. Panda, X. Luo [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2012. – Vol.19, N 4. – P. 541-556.
113. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization / C. Bulletti, D. Ziegler, P. Levi Setti [et al.] // *Ann NY Acad Sci.* – 2004. – Vol.1034. – P. 84-92.
114. No amplification or rearrangement of INT1, GLI, or COL2A1 in uterine leiomyomas with t(12;14)(q14-15;q23-24) / K. Arheden, M. Nilbert, S. Heim [et al.] // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1989. – Vol.39, N 2. – P. 195-201.
115. Oral administration of marine collagen peptides prepared from chum salmon (*Oncorhynchus keta*) improves wound healing following cesarean section in rats / J. Wang, M. Xu, R. Liang [et al.] // *Food Nutr. Res.* – 2015. – Vol.59. – P.1-9 DOI:10.3402/fnr.v59.26411.
116. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M.B. Moravek, P. Yin, M. Ono [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2015. – N 21. – P. 1-12.
117. p53 tumor suppressor protein content in human uterine leiomyomas and its down-regulation by 17 beta-estradiol // Z. Gao, H. Matsuo, S. Nakago [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol.87, N 8. – P. 3915-3920.

118. Paul, P.G. Pregnancy outcomes following laparoscopic myomectomy and single-layer myometrial closure / P.G. Paul, A.K. Koshy, T. Thomas // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol.21. – P. 3278-81.
119. Pregnancy outcome after laparoscopic myomectomy / S. Fagherazzi, S. Borgato, M. Bertin [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol.41, N 4. – P. 375-379.
120. Pregnancy screening by uterine artery uteroplacental blood flow / F.Y. Chan, T.C. Pun, C. Lam [et al.] // *Lancet.* – 1983 – Vol.1 – P. 675-677.
121. Qiang, W. Down-regulation of miR-29b is essential for pathogenesis of uterine leiomyoma / W. Qiang, Z. Liu, V.A. Serna [et al.] // *Endocrinology.* – 2014. – Vol.155, N 3. – P. 663-669.
122. Schipper, E. uterine adhesions: hysteroscopic evaluation and treatment [Website] / E. Schipper, R.F. Valle, C. Nezhat. // 3rd Ed. Society of Laparoscopic Surgeons. – 2010. – P. 1-3 (Режим доступа: <http://laparoscopy.blogs.com/preventionmanagement/3/2010/11>).
123. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications /N. Chabbert-Buffet, G. Meduri, P. Bouchard [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – Vol.11. – P. 293–307.
124. Senescence-messaging secretome factors trigger premature senescence in human endometrium-derived stem cells / I.O. Vassilieva, G.F. Reshetnikova, A.N. Shatrova [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2018. – Vol.496, N 4– P. 1162-1168. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.163.
125. Sequential changes in the expression of Wnt- and Notch-related genes in the vagina and uterus of ovariectomized mice after estrogen exposure / T. Nakamura, S. Miyagawa, Y. Katsu // *In Vivo.* – 2012. – Vol.26, N 6 – P. 899-906.

126. Sonomorphologische Parameter der weiblichen StreGharninkontinenz / W. Bader, F.Degenhardt, W. Kauffels [et al.]// *Ultraschall in der Medizin.* – 2005. – Vol.16, N 04. – P. 180-185.
127. Spitz, I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview / I.M. Spitz / *Steroids.* – 2003. – Vol.68. – P. 981–93.
128. Stănescu, A.D. Immunohistochemical analysis in the diagnosis of uterine myometrial smooth muscle tumors / A.D. Stănescu, E. Nistor, M. Sajin [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2014. – Vol.55, suppl. 3. – P. 1129-1136.
129. Stewart, Z.A. p53 signaling and cell cyclecheckpoints / Z.A. Stewart, J.A. Pietenpol // *Chem. Res. Toxicol.* – 2001. – Vol.14, N 3. – P. 243-263.
130. Successful management of inferior vena cava thrombus complicating advanced germ cell testicular tumor with temporary inferior vena cava filter / S. Masui, T. Onishi, K. Arima [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2005. – Vol.12, № 5. – P. 513–515.
131. Suzuki, A. Expression of p53 and p21 (WAF-1), apoptosis, and proliferation of smooth muscle cells in normal myometrium during the menstrual cycle: implication of DNA damage and repair for leiomyoma development / A. Suzuki, M. Kariya, N. Matsumura [et al.] // *Med. Mol. Morphol.* – 2012. – Vol.45, N 4. – P. 214-221.
132. Temporal expression and localization of vascular endothelial growth factor family members in the bovine uterus during peri-implantation period / K.G. Hayashi, M. Hosoe, S. Fujii [et al.] // *Theriogenology.* – 2019. – Vol.133. – P. 56-64.
133. The effect of collagen-binding vascular endothelial growth factor on the remodeling of scarred rat uterus following full-thickness injury / N. Lin, X. Li, T. Song, [et al.] // *Biomaterials.* – 2012 – Vol.33, N 6. – P. 1801-1807.
134. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators / G.L. Mutter, C. Bergeron, L. Deligdisch [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2008. – Vol.21, N 5. – P. 591–8.

135. Transforming growth factor-alpha, epidermal growth factor receptor, and PCNA immunoexpression in uterine leiomyosarcomas and leiomyomas in B6C3F1 mice / A.B. Moore, H. He, A. Yoshida [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2000. – Vol.52, N 3. – P. 195-200.
136. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids / J. Donnez, J. Tomaszewski, F. Vázquez [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012, Feb 2. – Vol.366, N 5. – P. 421–432. DOI: 10.1056/NEJMoa1103180. PMID 22296076.
137. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery / J. Donnez, T.F. Tatarchuk, P. Bouchard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366, N 5. – P. 409–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1103182.
138. Ultrasonographic evaluation of uterine scar niche before and after laparoscopic surgical repair: A case report /O. Drouin, T. Bergeron, A. Beaudry [et al.] // *AJP reports.* – 2014. – Vol.4, N 2. – P. e65–e68.
139. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma / Y. Shimomura, H. Matsuo, T. Samoto [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol.83, N 6. – P. 2192-2198.
140. Uterine dehiscence in term pregnant patients with one previous cesarean delivery: growth factor immunoexpression and collagen content in the scarred lower uterine segment / F. Pollio, S. Staibano, M. Mascolo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol.194, N 2. – P. 527-534.
141. Uterine fibroids may play a protecting role against endometrial carcinoma in Chinese women with gynecological diseases / L. Qiao, L. Xia, Y. Dong[et al.] // *Biosci Rep.* – 2020. – Vol.40, N 7 – P. BSR20200350. DOI: 10.1042/BSR20200350.
142. Wei, J.J. Spatial differences inbiologic activity of large uterine leiomyomata / J.J. Wei, X.M. Zhang, L. Chiriboga // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol.85. – P. 179-187.

143. Wild-type p53-modulated autophagy and autophagic fibroblast apoptosis inhibit hypertrophic scar formation / J. Shi, H. Xiao, J. Li [et al.] / *Lab. Invest.* – 2018. – V.98, N 11. – P. 1423-1437.
144. Wu, C. A preliminary study of uterine scar tissue following cesarean section / C. Wu, X. Chen, Z. Mei // *J. Perinat. Med.* – 2018. – Vol.46, N 4. – P. 379-386.
145. Yoo, E.H. Obstetric outcomes after laparoscopic myomectomy / E.H. Yoo, D. Kim // *Korean J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.51. – P. 1481-1486.
146. Zimmer, E.Z. Fetal Ebstein's anomaly: early and late appearance / E.Z. Zimmer, S. Blazer, A. Lorber [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2012. – V.32, N 3. – P. 228-233.