

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМАМИ МАТКИ

Каплиева И.В., Захарченко В.Р., Франциянц Е.М., Вереникина Е.В., Гуськова Н.К., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К., Мягкова Т.Ю., Розенко Л.Я.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: kaplirina@yandex.ru

Аннотация. Цель исследования – изучить содержание и активность компонентов фибринолитической системы в крови у женщин разного возраста с лейомиомами матки. В крови 35 больных с лейомиомами и 30 здоровых женщин (доноров) изучено содержание и активность активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов, ингибитора урокиназы 1 и уровень рецептора урокиназы. Все женщины, больные и здоровые, были разделены на группы: молодые (до 45 лет), перименопаузальные (46–55 лет) и находящиеся в климаксе (старше 55 лет). Установлено, что у всех больных с лейомиомами, по сравнению с донорами, уменьшался плазменный уровень рецептора урокиназы, что сочеталось у молодых больных с увеличением активности ингибитора урокиназы 1 и уменьшением содержания активатора плазминогена тканевого типа; у больных перименопаузального возраста – с еще большим, чем у молодых больных, увеличением активности ингибитора урокиназы 1, а также ростом уровня урокиназы по сравнению и с донорами 46–55 лет, и с молодыми больными, содержание и активность активатора плазминогена тканевого типа были ниже, чем у молодых больных, но не отличались от соответствующих доноров; у больных климактерического возраста – с увеличением по сравнению с донорами старше 56 лет и молодыми больными уровня ингибитора урокиназы 1 и его высокой активностью, увеличением содержания урокиназы с ростом ее активности не только относительно соответствующих доноров, но и молодых больных, увеличением содержания активатора плазминогена тканевого типа по сравнению с донорами старше 56 лет и молодыми больными и снижением его активности только по сравнению с молодыми больными. Таким образом, установлено, что фибринолитическая система участвует в патогенезе лейомиом и характеризуется как общими чертами, так и индивидуальными особенностями, зависящими от возраста женщин – более выраженными у лиц, находящихся в климаксе.

Ключевые слова: фибринолитическая система, активатор плазминогена урокиназного типа, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор урокиназы, рецептор урокиназы, миома матки, кровь.

AGE-RELATED CHARACTERISTICS OF THE BLOOD FIBRINOLYTIC SYSTEM IN WOMEN WITH UTERINE FIBROID

Kaplieva I.V., Zakharchenko V.R., Frantsiyants E.M., Verenikina E.V., Guskova N.K., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K., Myagkova T.Yu., Rozenko L.Ya.

National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: kaplirina@yandex.ru

Annotation. The purpose of the study was to investigate the content and activity of fibrinolytic system components in the blood of women of different ages with uterine leiomyomas. The content and activity of urokinase and tissue-type plasminogen activators, urokinase 1 inhibitor and urokinase receptor level were studied in the blood of 35 patients with leiomyomas and 30 healthy women (donors). All women, sick and healthy, were divided into groups: young (up to 45 years old), perimenopausal (46-55 years old) and menopausal (over 55 years old). It was found that all patients with leiomyomas had decreased plasma levels of urokinase receptor compared to donors, which was combined in young patients with increased activity of urokinase inhibitor 1 and decreased tissue-type plasminogen activator; in patients of perimenopausal age - with even greater increase in the activity of urokinase inhibitor 1 than in young patients, as well as an increase in the level of urokinase compared to both donors 46-55 years old and young patients, the content and activity of tissue-type plasminogen activator were lower than in young patients, but did not differ from the corresponding donors; in menopausal patients - with an increase in the level of urokinase inhibitor 1 and its high activity compared to donors older than 56 years and young patients, an increase in the content of urokinase with an increase in its activity not only relative to the corresponding donors but also to young patients, an increase in the content of tissue-type plasminogen activator compared to donors older than 56 years and young patients and a decrease in its activity only compared to young patients. Thus, it has been established that the fibrinolytic system participates in the pathogenesis of leiomyomas and is characterized by both general features and individual features depending on the age of women - more pronounced in those in menopause.

Keywords: fibrinolytic system, urokinase-type plasminogen activator, tissue-type plasminogen activator, urokinase inhibitor, urokinase receptor, uterine leiomyoma, blood.

Лейомиомы матки (ЛМ) или миомы матки – доброкачественные опухоли, возникающие из гладкомышечных клеток, расположенных в миометрии. В структуре гинекологических заболеваний ЛМ занимают второе место после воспалительных заболеваний матки [1]. Это широко распространенная гинекологическая патология встречается у двух третей женщин европеоидной расы, преимущественно репродуктивного возраста. ЛМ не всегда диагностируются прижизненно из-за наличия клинических проявлений только у 30 % больных [2].

Развитие ЛМ связывают с несколькими механизмами нарушения регуляции, включающими генетические мутации, затрагивающие сигнализацию пролактина, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) и активацию генов-мишеней ядерного фактора эритроидного родственного фактора 2 (NRF2), нарушение регуляции стероидных гормонов, сигнальных путей Wnt/ β -катенина и трансформирующего фактор роста β (TGF- β) [3]. Предполагают потенциальное участие в развитии ЛМ и эпигенетических факторов: диеты, возраста, индекса массы тела и некоторых других. Тем не менее патогенез ЛМ остается до конца неясным. Около 1 % ЛМ может трансформироваться в лейомиосаркому. Онкологический риск увеличивается с возрастом пациенток – у женщин старше 60 лет шанс развития лейомиосаркомы из ЛМ увеличивается на порядок по сравнению с более молодыми женщинами [4].

Фибринолитическая система является полифункциональной системой, участвующей в таких процессах, как фиброз, воспаление, канцерогенез. Ее вклад в патогенез рака разноплановый – влияние на рост опухоли, ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход и деградацию внеклеточного матрикса (ECM), способствующих инвазии опухолевых клеток, их миграции и метастазированию [5, 6]. Доказано участие фибринолитической системы и в патогенезе гинекологического рака [7].

Активатор плазминогена урокиназного (u-PA) и тканевого (t-PA) типов, рецептор урокиназы (u-PAR или CD87) и ее эндогенные ингибиторы (PAI) – составляющие элементы фибринолитической системы [5]. В организме человека вышеперечисленные факторы секретируются различными типами клеток. Установлено, что злокачественные клетки экспрессируют компоненты системы урокиназы значительно активнее, чем клетки нормальных тканей [8]. Рецептор урокиназы может терять связь с клетками и образовывать растворимую форму рецептора (su-PAR). Обнаружение тех или иных элементов системы урокиназы в крови стало прогностически важным при некоторых типах рака [9].

Следовательно, нацеливание на фибринолитическую систему является оправданной стратегией борьбы со злокачественными опухолями.

Информации об особенностях фибринолитической системы в крови и тканях у женщин с доброкачественными опухолевыми образованиями тела матки крайне мало. И совсем нет данных о возрастных особенностях содержания и активности компонентов фибринолитической системы в крови у женщин с ЛМ. Хочется надеяться, что изучение особенностей фибринолитической системы при ЛМ откроет возможность их консервативной терапии и поможет миллионам женщин с этим недугом обрести здоровье.

Цель исследования – изучить содержание и активность некоторых компонентов фибринолитической системы в крови у женщин разного возраста с лейомиомами матки.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 35 женщин с ЛМ, поступившие на хирургическое лечение в онкогинекологическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с января по август 2023 г., а также 30 здоровых женщин (доноров). Все женщины, больные и здоровые, были разделены на группы в зависимости от возраста: до 45 лет – молодые, с сохраненной репродуктивной функцией, от 46 до 55 лет включительно – период перименопаузы, и старше 56 лет – женщины, находящиеся в климактерическом периоде. Каждый из периодов был подтвержден соответствующими гормональными изменениями (эстрадиола, тестостерона, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона), выявленными в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа. На всех этапах исследования были соблюдены этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 2008 г. и соглашения по Надлежащей клинической практике (ICHGCP). Получено разрешение локального этического комитета «НМИЦ онкологии» на использование крови пациенток для научных целей (протокол № 18 от 3.11.2021 г.), а также согласие женщин на проведение исследования.

В плазме крови, собранной из периферической вены до лечения, с помощью метода иммуноферментного анализа на микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50, производитель Tecan Austria GmbH определяли содержание и активность u-PA, t-PA и PAI-1 (Technoclone, Австрия), а также содержание su-PAR (R&D systems, США). Для лучшего понимания выявленных изменений были введены расчетные коэффициенты, характеризующие активность 1 нанограмма (нг) того или иного компонента фибринолитической системы, которые рассчитывались как отношение активности компонента (u-PA, t-PA или PAI-1) к его содержанию (u-PA, t-PA или PAI-1 соответственно).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 12,0 (StatSoftInc., США) посредством t-критерия Стьюдента. Предварительно ряды

были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Результаты представлены в виде средней и ошибки средней ($M \pm m$). Значимыми считали отличия при $p < 0,05$, тенденцию к значимости отличий при $0,05 \leq p < 0,10$.

Результаты исследования и их обсуждение

У молодых больных с ЛМ при неизменном содержании PAI-1 увеличивалась его активность в 3,3 раза относительно доноров моложе 45 лет (табл. 1). В то же время величина коэффициента PAI-1 не отличалась от молодых доноров (табл. 2). Ни содержание, ни активность, ни значение коэффициента u-PA в крови у молодых больных с ЛМ не изменялись (табл. 1, 2). Уровень t-PA снижался в 2,4 раза, при этом активность t-PA не отличалась от соответствующего показателя у молодых доноров (табл. 1). Как следствие, у молодых больных с ЛМ в 2,8 раза, по сравнению с молодыми донорами, увеличивалось значение коэффициента t-PA (табл. 2). Плазменная концентрация su-PAR у молодых больных с ЛМ уменьшалась и становилась в 1,7 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у молодых доноров (табл. 1). Таким образом, у молодых больных с ЛМ увеличивалась активность PAI-1, скорее всего, за счет его накопления; снижался уровень t-PA, при этом величина коэффициента t-PA увеличивалась; уменьшалась плазменная концентрация su-PAR.

Таблица 1

Особенности содержания и активности компонентов фибринолитической системы у женщин разного возраста с лейомиомами матки, $M \pm m$

	PAI-1 активн., Ед/мл	PAI-1, антиген нг/мл	u-PA активн. Ед/мл	u-PA антиген нг/мл	t-PA активн. ЕД/мл	t-PA антиген нг/мл	su-PAR пг/мл
ДОНОРЫ							
До 45 лет n = 10	3,95 ± 1,21	41,50 ± 4,25	0,068 ±0,011	1,22 ±0,07	0,40 ±0,07	12,00 ±0,68	2318 ±320,45
46–55 лет n = 10	6,75 ± 1,46	32,65 ±5,69	0,066 ±0,010	1,34 ±0,12	0,30 ±0,05	9,43 ±0,82	2153,53 ±340,29
Старше 56 лет n = 10	4,79 ±1,03	22,36 ±5,64	0,028^{*,**} ±0,004	1,46 ±0,05	0,27 ±0,03	10,06 ±0,51	1977,50 ±275,81
ЛМ							
До 45 лет n = 15	13,17¹ ± 3,06	62,15 ±10,26	0,063 ±0,005	1,58 ±0,061	0,37 ±0,02	4,92¹ ±0,58	1336,82¹ ±136,37
46–55 лет n = 10	34,34^{1,*} ±8,13	87,52^{1†} ±11,90	0,077 ±0,008	1,99^{1,*} ±0,090	0,29[*] ±0,02	7,35[*] ±0,82	1205,4¹ ± 269,27
Старше 56 лет n = 10	25,3^{1,*} ± 6,44	103,24^{1,*} ±6,54	0,095^{1,*} ±0,02	2,28^{1,*} ±0,24	0,30[*] ±0,02	7,16^{1,*} ±0,84	1126,59¹ ±175,82

Примечание: 1 – от доноров, * – от женщин до 45 лет, ** – от женщин 46–55 лет, † – от ЛМ соответствующего возраста, $p < 0,05$.

Таблица 2

Особенности расчетных коэффициентов у женщин
разного возраста с лейомиомами матки, $M \pm m$

	РАI-1 акт/ сод	u-РА акт/ сод	t-РА акт/ сод
ДОНОРЫ			
До 45 лет	0,15 ±0,03	0,035 ±0,003	0,033 ±0,002
46–55 лет	0,22 ±0,05	0,049 ±0,005	0,031 ±0,003
Старше 56 лет	0,27 ±0,09	0,019** ±0,003	0,027 ±0,002
ЛМ			
До 45 лет	0,20 ±0,02	0,040 ±0,003	0,091¹ ±0,013
46–55 лет	0,32* ±0,05	0,039 ±0,004	0,050^{1,*} ±0,005
Старше 56 лет	0,20** ±0,05	0,052^{1,**} ±0,006	0,052^{1,*} ±0,012

Примечание. 1 – от доноров, * – от женщин до 45 лет, ** – от женщин 46–55 лет, + – от ЛМ соответствующего возраста, $p < 0,05$.

У больных, находящихся в перименопаузальном периоде, с ЛМ активность РАI-1 продолжала нарастать: она становилась в 5,1 раза больше, чем у доноров этого же возраста, а также в 2,6 раза больше, чем у молодых больных (табл. 1). У больных с ЛМ в возрастном диапазоне от 46 до 55 лет намечалась тенденция и к увеличению содержания РАI-1 в крови – его уровень был в 2,7 раза ($p = 0,05$) больше, чем у здоровых перименопаузальных женщин (табл. 1). В результате, по сравнению с донорами соответствующего возраста, у больных с ЛМ от 46 до 55 лет в 1,5 раза ($p < 0,05$) увеличивалось и значение коэффициента РАI-1 (табл. 2). Содержание u-РА возрастало и было в 1,5 раза ($p < 0,05$) больше, чем у перименопаузальных доноров, и в 1,3 раза ($p < 0,05$) больше, чем у молодых больных с ЛМ, тогда как активность u-РА и значение коэффициента u-РА не изменялись (табл. 1, 2). Содержание t-РА у больных перименопаузального возраста было в 1,5 раза ($p < 0,05$) больше, чем у молодых больных, и не отличалось от соответствующего показателя у доноров, тогда как активность t-РА, напротив, была в 1,3 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у молодых больных, и также не отличалась от доноров (табл. 1). В результате величина коэффициента t-РА была в 1,6 раза ($p < 0,05$) больше, чем у доноров, но в 1,8 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у больных молодого возраста с ЛМ (табл. 2). Уровень su-PAR в крови уменьшался в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с донорами, находящимися в возрасте от 45 до 56 лет. Разницы по этому показателю с молодыми больными не было (табл. 1). Таким образом, у перименопаузальных больных с ЛМ продолжали нарастать активность и содержание РАI-1; увеличивалось содержание u-РА без изменения его

активности; уровень t-РА не отличался от нормы, а значение коэффициента t-РА было выше, чем у доноров, но меньше, чем у молодых больных; плазменный уровень su-PAR уменьшался.

У больных с ЛМ, находящихся в климактерическом периоде, уровень и активность РАI-1 были статистически значимо больше, чем у доноров старше 56 лет, соответственно в 4,6 раза и в 5,3 раза, и больше, чем у молодых больных с ЛМ, соответственно в 1,7 раза ($p < 0,05$) и в 1,9 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Величина коэффициента РАI-1 уменьшалась в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с перименопаузальными больными и становилась такой же, как и у здоровых женщин (табл. 2). Содержание u-РА в крови у больных с ЛМ, находящихся в климактерическом периоде, было таким же большим, как и у перименопаузальных больных, – в 1,6 раза ($p < 0,05$) больше, чем у доноров старше 56 лет, и в 1,4 раза ($p < 0,05$) больше, чем у молодых больных с ЛМ (табл. 1). Активность u-РА и, следовательно, значение коэффициента u-РА увеличивались впервые. Общая активность u-РА становилась в 3,4 раза больше, чем у доноров климактерического возраста, и в 1,5 раза ($p < 0,05$) больше, чем у молодых больных с ЛМ (табл. 1). Значение коэффициента u-РА увеличивалось в 2,7 раза по сравнению со здоровыми женщинами, находящимися в климаксе, и в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с перименопаузальными больными (табл. 2). Содержание t-РА в крови у больных с ЛМ старше 56 лет уменьшалось в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими донорами, но было в 1,5 раза ($p < 0,05$) выше, чем у больных ЛМ моложе 45 лет (табл. 1). Общая активность t-РА была в 1,2 раза ($p < 0,05$) ниже, чем у молодых больных с ЛМ, и не отличалась от доноров соответствующего возраста (табл. 1), тогда как коэффициент t-РА был в 1,8 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у молодых больных с ЛМ, но в 1,9 раза ($p < 0,05$) больше, чем у здоровых женщин старше 56 лет (табл. 2). Плазменный уровень su-PAR в крови у больных с ЛМ климактерического возраста уменьшался в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с донорами старше 56 лет (табл. 1). Таким образом, у больных с ЛМ, находящихся в климаксе, увеличивалось содержание и активность РАI-1, при этом коэффициент РАI-1 снижался до уровня доноров; содержание u-РА оставалось высоким, как и у перименопаузальных больных, а активность u-РА увеличивалась впервые и по отношению к донорам, и по отношению к молодым больным с ЛМ; содержание и активность t-РА были, как и у женщин перименопаузального возраста (содержание – нормальное, активность – умеренно повышенная); плазменный уровень su-PAR был низким, как и у всех больных с ЛМ.

При анализе полученных данных прежде всего обращает на себя внимание низкий уровень su-PAR в плазме крови у всех больных с ЛМ вне зависимости от их возраста, тогда как известно, что при раке, аутоиммунных состояниях, фиброзе, воспалении, бактеремии и некоторых других патологических процессах уровень su-PAR в крови возрастает [10]. Чем это может быть обусловлено? Возможно, u-PAR связывается со своим лигандом и не попадает в

кровь в виде растворимой формы. Различные клетки экспрессируют u-PAR на своей мембране, включая иммунные клетки (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, активированные Т-клетки), эндотелиальные клетки, опухолевые клетки, в том числе и гладкомышечные клетки сосудов, из которых состоит ЛМ. Поскольку у u-PAR отсутствует внутриклеточный домен, он действует как субстрат, который связывается с другими поверхностными рецепторами (такими как интегрины, витронектин и рецептор формилпептида) для модуляции внутриклеточных сигнальных путей и осуществления u-PA-независимых функций. Одной из наиболее изученных мишеней u-PAR на клеточной поверхности является интегрин $\alpha V\beta 3$ [11]. Его экспрессия характерна для пролиферирующих клеток, в том числе и опухолевых [12]. Взаимодействие между u-PAR и интегрином $\alpha V\beta 3$ изменяет цитоскелет и подвижность клеток. Установлено, что активация интегрин плазматической мембраны $\alpha v\beta 3$ способствовало росту рака легкого в ортотопической мышинной модели через усиление неоангиогенеза в условиях стимуляции тироксином [13, 14]. Система u-PAR стимулирует протеолиз и фибринолиз, активирует классический путь комплемента и регулирует деградацию ECM, тем самым играя важную роль в клеточной адгезии, подвижности и ремоделировании тканей.

С другой стороны, известно, что su-PAR, растворимая форма u-PAR, возникает в результате ферментативного расщепления якоря GPI, за счет которого u-PAR держится на клеточной мембране, протеазами и фосфолипазами. В зависимости от места расщепления su-PAR может быть представлен в трех изоформах: полноразмерный su-PAR, DI и DII-DIII. Следовательно, если при ЛМ матки в крови уменьшалось содержание полноразмерной формы su-PAR, скорее всего расщепление клеточного u-PAR протеазами могло идти с образованием укороченных и неэффективных DI и DII-DIII форм su-PAR. Установлено, что расщепленный рецептор DII-DIII является хемотаксическим агентом, привлекающим моноциты человека и CD34+ гемопоэтические стволовые клетки. Он обнаруживается в крови при раке предстательной железы, в кистозной жидкости яичников, в злокачественных клетках яичника. Фактическая биологическая функция DII-DIII все еще остается неясной. Появление DII-DIII вместо полноразмерного su-PAR уменьшает u-PAR-зависимую клеточную адгезию, поскольку DII-DIII не связывает витронектин [11].

В целом низкая концентрация su-PAR в крови является положительным прогностическим признаком при любом патологическом состоянии человека. При остром повреждении легких у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции, низкие концентрации su-PAR в крови были прогностическими для выживаемости, тогда как высокие – для смертности. Su-PAR может использоваться для скрининга пациентов с потенциально хорошей выживаемостью. Высокие концентрации в крови su-PAR независимо предсказывали

высокую смертность и у пациентов, и у здоровых людей [11].

Одним из основных лигандов u-PAR является u-PA, который активирует превращение плазминогена в плазмин. Только у больных с ЛМ старше 45 лет отмечалось накопление в крови u-PA и увеличивалась его активность, максимально – в климактерическом периоде. Известно, что высокая экспрессия u-PA наблюдалась в активно инвазирующих и метастазирующих злокачественных опухолях по сравнению с первичными опухолями, а ингибирование u-PA приводило к снижению роста, инвазии и метастазирования опухолей [8]. U-PAR связывает u-PA, чтобы активировать u-PA-зависимый фибринолиз и протеолиз ЕСМ посредством активации матриксных металлопротеиназ (ММР3, ММР9, ММР12 и ММР13), а также классического пути комплемента (С3а, С4а, С5а). Возможно, именно с этой особенностью женщин старше 56 лет связан факт значительного увеличения трансформации доброкачественных ЛМ в злокачественные опухоли. С другой стороны, причиной накопления плазменного u-PA могло быть преобладание в крови неполноценных форм su-PAR. Известно, что только полноразмерный su-PAR может связывать u-PA и действовать как рецептор-поглотитель u-PA, в то время как другие изоформы su-PAR не могут этого сделать [11].

У всех больных с ЛМ в крови возрастало содержание и/или активность PAI-1, с максимальным накоплением PAI-1 в климактерическом возрасте и максимальной активностью 1 нг PAI-1 у женщин перименопаузального возраста. Известно, что основная патофизиологическая роль PAI-1 – ингибирование u-PA и, следовательно, блокирование активации плазминогена и ММП [8]. Скорее всего, именно такой механизм срабатывал и у больных с ЛМ старше 45 лет, у которых параллельно с накоплением u-PA в крови нарастало содержание и активность PAI-1. Однако PAI-1 может также блокировать протеиназы, разрушающие опухоль, и защищать опухоль от протеолиза, поэтому высокий уровень экспрессии PAI-1 может служить показателем опухолевого роста. Также PAI-1 связан с чрезмерным накоплением фибрина и образованием тромбов [15].

Фибринолиз является частью гомеостаза. Этот процесс выполняет важную защитную функцию – предотвращает закупорку кровеносных сосудов фибриновыми сгустками. Решающую роль в расщеплении фибрина в тромбе играет t-PA, так как этот активатор плазминогена имеет высокое сродство к фибрину. При недостаточном количестве плазмينا, которое может возникнуть при высокой экспрессии ингибиторов фибринолиза или при недостаточной экспрессии активаторов плазминогена, разрушение тромба будет затруднено, и он может перекрыть сосуд частично или полностью. Это может привести к инсульту, инфаркту миокарда и другим заболеваниям, связанным с тромбозом [8]. Максимальная активность t-PA при минимальном его содержании была отмечена у молодых больных с ЛМ, тогда как статистически значимое увеличение уровня t-PA и умеренное увеличение его

активности отмечалось у больных климактерического возраста. Следовательно, именно молодые больные с ЛМ из-за недостатка t-PA входят в группу риска развития вторичных тромбоэмболических осложнений.

Заключение

Таким образом, развитие ЛМ сопровождается дисбалансом компонентов фибринолитической системы, имеющие как общие черты – дефицит полноценной формы su-PA₂ в сочетании с активацией PAI-1, так и особенности, обусловленные возрастом больных и их репродуктивным статусом: у молодых репродуктивных больных отмечается дефицит t-PA, что относит их к группе высокого риска по развитию тромбоэмболических осложнений, у больных климактерического возраста отмечаются максимальные изменения фибринолитической системы в виде накопления активных PAI-1, u-PA и t-PA в крови, которые могут создавать благоприятные условия для трансформации доброкачественных ЛМ в злокачественные опухоли.

Список литературы

1. Гончарова М.А., Петров Ю.А. Миома матки: современные направления хирургического лечения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 11. С. 70–74.
2. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020. Vol. 149, Is. 1. P. 3–9. DOI: 10.1002/ijgo.13102.
3. Carbajo-García M.C., Juárez-Barber E., Segura-Benítez M., Faus A., Trelis A., Monleón J., Carmona-Antoñanzas G., Pellicer A., Flanagan J.M., Ferrero H. H3K4me3 mediates uterine leiomyoma pathogenesis via neuronal processes, synapsis components, proliferation, and Wnt/ β -catenin and TGF- β pathways // Reprod. Biol. Endocrinol. 2023. Vol. 21, Is. 1. P. 9. DOI: 10.1186/s12958-023-01060-2.
4. Sparić R., Andjić M., Babović I., Nejković L., Mitrović M., Štulić J., Pupovac M., Tinelli A. Molecular Insights in Uterine Leiomyosarcoma: A Systematic Review // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, Is. 17. P. 9728. DOI: 10.3390/ijms23179728.
5. Mahmood N., Mihalcioiu C., Rabbani S.A. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications // Front. Oncol. 2018. Is. 8. P. 24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024.
6. Франциянц Е.М., Кит О.И., Котиева И.М., Каплиева И.В., Козлова Л.С., Бандовкина В.А., Трепитаки Л.К., Погорелова Ю.А., Розенко Л.Я. Тканевая система регуляции плазминогена в динамике меланомы кожи у мышей-самцов, воспроизведенной на фоне

хронической боли // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2019. Т. 201. № 1. С. 112–121.

7. Madunić J. The Urokinase Plasminogen Activator System in Human Cancers: An Overview of Its Prognostic and Predictive Role // *Thromb Haemost.* 2018. Vol. 118, Is. 12. P. 2020–2036. DOI: 10.1055/s-0038-1675399.

8. Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор) // *General Reanimatology.* 2018. Т. 14. № 6. С. 61–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79.

9. Климович П.С., Рубина К.А., Миронов Н.А., Какоткин В.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г., Кубышкин В.А., Галлямов Э.А., Агапов М.А., Семина Е.В. Предварительная оценка возможности использования урокиназы uPA и рецептора урокиназы uPAR как универсальных диагностических критериев у пациентов с аденокарциномой желудка и толстой кишки // *Современная онкология.* 2021. Т. 23. № 4. С. 674–679. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201246.

10. Li X., Zhou Y., Zou R., Chen H., Liu X., Qiu X., Xiao Y., Cai H., Dai J. Associations of Serological Biomarkers of sICAM-1, IL-1 β , MIF, and su-PAR with 3-Month Mortality in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *Mediators Inflamm.* 2020. Is. 2020. P. 4534272. DOI: 10.1155/2020/4534272.

11. Ismail A., Hayek S.S. Role of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in Cardiovascular Disease // *Curr. Cardiol. Rep.* 2023. Vol. 25, Is. 12. P. 1797-1810. DOI: 10.1007/s11886-023-01991-7.

12. Davis P.J., Mousa S.A., Cody V. Small molecule hormone or hormone-like ligands of integrin α V β 3: implications for cancer cell behavior // *Horm Cancer.* 2013. Vol. 4, Is. 6. P. 335–342.

13. Latteyer S., Christoph S., Theurer S., Hönes G.S., Schmid K.W., Führer D., Moeller L.C. Thyroxine promotes lung cancer growth in an orthotopic mouse model // *Endocr. Relat. Cancer.* 2019. Vol. 26, Is. 6. P. 565–574. DOI: 10.1530/ERC-18-0353

14. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Немашкалова Л.А., Аракелова А.Ю. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарнотиреоидной оси у крыс обоего пола с карциномой Герена на фоне гипотиреоза // *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022. Т. 3. № 4. С. 26–39. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-3.

15. Corban M.T., Prasad A., Nesbitt L., Loeffler D., Herrmann J., Lerman L.O., Lerman A. Local Production of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in the Coronary Circulation Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Humans // *J. Am Heart Assoc.* 2018. Vol. 7, Is. 15. P. e009881. DOI:10.1161/JAHA.118.009881.