

## Обзоры

УДК 618.14-006

DOI: 10.54503/0514-7484-2026-66.1-3

**Миома матки как проявление системного сосудистого заболевания****С.О. Абрамян<sup>1,2</sup>, Г.К. Гардян<sup>1,2,3</sup>, А.С. Агаджанян<sup>1,2</sup>,  
М.Э. Мкртчян<sup>1,2</sup>, А.Д. Худавердян<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра акушерства и гинекологии №2  
0025, Ереван, ул. Корюна, 2,

<sup>2</sup> Республиканский институт перинатологии, акушерства, гинекологии  
и репродуктивного здоровья женщин  
0078, Ереван, ул. Маркаряна, 6/2,

<sup>3</sup> Национальный центр онкологии им. В. А. Фанарджяна  
0052, Ереван, ул. Фанарджяна, 76

*Ключевые слова:* миома матки, системное сосудистое заболевание, ангиогенез, васкулогенез, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, грелин, гипертензия

Благодаря многочисленным исследованиям, производимым в последние десятилетия по изучению миомы матки (ММ), наше понимание роста и развития миомы расширилось, и становится всё более очевидным, что миома не существует как изолированное образование, отличное от функционирования остального организма человека. Действительно, в клинических исследованиях миома часто обнаруживается в сочетании с системными заболеваниями, особенно с эндотелиальной или сосудистой дисфункцией. Эта недавно выявленная связь поднимает интересные фундаментальные вопросы о возможной причинно-следственной связи и о том, являются ли миомы проявлением системного заболевания со стороны матки [42].

*Миома матки* является наиболее распространенной доброкачественной моноклональной опухолью, происходящей из гладкомышечных клеток тела или шейки матки и состоящей из большого количества внеклеточного матрикса [75].

*Распространенность ММ*, по данным различных авторов, колеблется в широких пределах, варьируя от 20 до 40% [22, 30].

*К факторам риска* развития миомы, помимо этнической принадлежности и наследственности, относятся состояния длительного воздействия высоких доз эстрогенов и/или прогестерона, в частности ранний возраст менархе, отсутствие родов в анамнезе, поздняя беременность, синдром поликистозных

яичников, избыточный вес, ожирение, особенно у женщин в постменопаузе, распространенность которых растет и выше среди городского населения, и у женщин с высоким уровнем образования [60].

Генетические факторы, такие как отягощённый семейный анамнез и гипертония, предвещают повышенный риск развития миомы, что позволяет предположить, что эти факторы могут влиять на сосудистую дисфункцию и играть роль в патогенезе миомы [70, 80].

Кроме того, полиморфизм генов, регулирующих сосудистый тонус и артериальный кровоток, включая ангиотензин превращающий фермент (АПФ) и рецепторы ангиотензина, также связан с миомой, что указывает на возможную патологическую связь [41].

Точная *причина миомы* не установлена, но в возникновении могут играть роль такие факторы, как гормональные, генетические, эпигенетические и факторы внешней среды [50].

Неясен также *патогенез миомы*, однако он может включать в себя многоступенчатый процесс, который управляется несколькими посредниками: преобразование гладкомышечных стволовых клеток в клетки-предшественники миомы под влиянием различных факторов внешней и внутренней среды. Генетические мутации, участвующие в этом процессе, могут включать точечные мутации в MED12, о которых сообщается в 45-90% миом (в зависимости от этнической принадлежности пациента), а также в других генах, кодирующих фумарат-гидратазу (FH), AT-hook 2 (HMGA2) и коллаген типа IV альфа-5 (COL4A5) и альфа-6 (COL4A6). Хромосомные аномалии, включая рецидивирующие делеции и перестановки с участием хромосом 6p21, 7q22, 22q и 1p, также могут играть свою роль. Эпигенетические мутации, участвующие в этом процессе, могут включать метилирование ДНК/РНК, модификации гистонов (могут изменить экспрессию генов подавления опухоли) и микроРНК (может способствовать пролиферации, воспалению, ангиогенезу и синтезу внеклеточного матрикса). Влияние окружающей среды, такое как дефицит витамина D, особенности питания, воздействие токсинов окружающей среды... в дополнение к факторам риска, также может способствовать развитию миомы [71, 83].

### ***Гипертония***

На протяжении долгих лет многие исследователи изучали взаимосвязь между ММ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, но выводы исследований до сих пор не были унифицированы. Исследования сообщают, что женщины с ММ имеют более высокие уровни систолического артериального давления (САД), чем женщины без ММ [15, 32, 48, 77]. Это согласуется с результатами исследования Ху Н. et al., указывая на то, что ММ оказывает определенное влияние на повышение артериального давления (АД) [82]. Другое недавнее исследование показало, что после хирургического удаления ММ у

пациентов снижалось САД, что дополнительно указывает на возможную связь между ММ и САД [43].

Было выявлено повышение риска развития миомы на 10% и 8% на каждые 10 мм рт. ст. повышения диастолического артериального давления (ДАД) среди женщин, принимающих и не принимающих антигипертензивные препараты соответственно [9]. При рассмотрении связи между гипертонией и миомой важно учитывать потенциальные сопутствующие факторы. Фактически, одно исследование показало, что связь между гипертонией и миомой сохранялась после коррекции по таким факторам, как ожирение, африканское происхождение, использование гормональных контрацептивов, наличие родов, постменопаузальный статус, уровень холестерина и глюкозы в плазме крови натощак (за исключением диабета) [32].

С другой стороны, гипертония приводит к повреждению гладкомышечных клеток вследствие механического напряжения, возможно, затрагивающего сосудистую систему матки, что индуцирует миоматозную пролиферацию и развитие миомы [35]. Повышенное АД также индуцирует провоспалительную среду и усиливает синтез внеклеточного матрикса, отчасти за счет действия TGF- $\beta$ , который, как было показано, активирует фибробласты у крыс с индуцированной гипертонией [45]. Другим медиатором, возможно, участвующим в связи между гипертонией и ММ, является фермент креатинкиназа (КК), который, как было показано, индуцирует пролиферацию сосудистых и маточных гладкомышечных клеток путем восполнения запасов АТФ для сократимости сосудов и трофических процессов [39]. Действительно, более высокие уровни КК были обнаружены в миоматозных тканях по сравнению со здоровым миометрием. Убедительные доказательства корреляции между гипертонией и ММ вновь повышают вероятность участия сосудов в патобиологии миомы. Хотя в отношении патофизиологии этой связи до сих пор преобладают предположения, ММ в настоящее время можно рассматривать как маркер гипертонии, и женщины с миомой могут начать проходить скрининг на повышенное АД, и наоборот [4]. Такой подход может не только ускорить выявление такого преимущественно бессимптомного заболевания, как гипертония, но и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочной перспективе [48].

Женщины с ММ, выявленной на ранних сроках беременности, имеют высокий риск развития гипертензивных расстройств [16, 31]. Гипертензивные расстройства при беременности (ГРБ) имеют высокую распространенность, поражая 3–5% беременных во всем мире.

До сих пор неясно, как ММ индуцирует развитие ГРБ. Считается, что плохая перфузия плаценты на ранних сроках беременности является важным этапом развития гипертензивных расстройств [64].

Секретируемые ММ тромбоксан А2 и эндотелин-1, вызывая воспаление и реакцию на окислительный стресс, приводят к эндотелиальной дисфункции

и могут быть факторами развития гипертензивных расстройств при беременности [29, 78].

Ранее считавшееся мнение, что ремоделирование матки во время беременности происходит исключительно посредством ангиогенеза, теперь рассматривается так же как васкулогенный компонент [73]. У беременных мышцей было показано, что клетки костномозгового происхождения, а именно эндотелиальные прогениторные клетки, действительно участвуют в росте децидуальной ткани и васкулогенезе матки, помимо наблюдаемого при плацентации. С патологической точки зрения васкулогенез необходим для роста и поддержания опухоли, особенно при блокировке ангиогенеза [10]. Хотя васкулогенез при ММ еще окончательно не идентифицирован, эти опухоли продемонстрировали способность секретировать CXCL12 хемокин (motif chemokine ligand 12), который привлекает клетки костномозгового происхождения, возможно, способствуя росту миомы посредством приживания стволовых клеток в опухоль. Тем не менее, васкулогенез матки остаётся в значительной степени неизученным направлением [53].

Ангиогенез, напротив, давно известен тем, что происходит в матке как в физиологических, так и в патологических условиях [85]. Учитывая динамическую природу эндометрия и растущую потребность в кровоснабжении на протяжении беременности, ангиогенез считается основополагающим для поддержания физиологии матки и обеспечения жизнеспособности плода [21]. Помимо вклада в развитие опухолей в целом, нарушение регуляции ангиогенеза, как сообщается, отмечено при широком спектре патологий матки, включая спектр приращения плаценты, аномальные маточные кровотечения, а также ММ [72, 76]. ММ имеют хорошо васкуляризованную капсулу, но гиповаскулярное ядро – уникальная граница, которая позволила ученым предположить наличие врожденного ангиогенного дефекта [12]. Наши знания о точных причинах этих наблюдений ограничены, и дальнейшее понимание возможных механизмов, лежащих в основе сосудистой патофизиологии ММ, имеет решающее значение.

### ***Атеросклероз***

Накапливающиеся данные подтверждают представление о том, что ММ и атеросклероз имеют патофизиологическое сходство. Эта гипотеза подкрепляется несколькими наблюдениями: 1 – как атеросклероз, так и ММ представляют собой патологическое пролиферативное поражение гладкомышечных клеток; 2 – подобно миомам, атероматозные бляшки могут иметь моноклональное происхождение и 3 – оба поражения со временем могут фиброзироваться и кальцифицироваться [54]. В каждом случае продукция активных форм кислорода (ROS) приводит к стимуляции клеток миомы или гладкомышечных клеток сосудов тромбоцитарным фактором роста (PDGF), что приводит к усилению митогенной сигнализации MAP-киназы (Mitogen-Activated Protein Kinases), стимулирующей пролиферацию гладкомышечных клеток

[51]. С клинической точки зрения, хотя некоторые исследования не смогли обнаружить связь между субклиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ММ, другие продемонстрировали, что показатели атеросклероза чаще встречаются среди женщин с ММ [48]. Например, популяционное продольное исследование обнаружило независимую положительную связь между миомой и уровнями ЛПНП и триглицеридов [77]. Как указано выше, Aksoy et al. пришли к выводу, что толщина интимы-медиа (сИМТ), суррогатный маркер раннего атеросклероза, значительно повышена у женщин с ММ, что может позволить использовать её в качестве скринингового показателя субклинических сердечно-сосудистых заболеваний в этой популяции [3].

Более того, в исследовании случай-контроль с участием китайских женщин изучалась связь атерогенных факторов риска с ММ и был сделан вывод о том, что более высокие показатели лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ещё одного маркера раннего атеросклероза, связаны с повышенным риском развития ММ. Кардиометаболические факторы риска, такие как пожилой возраст и гипертония, значительно коррелируют с атеросклерозом маточных артерий, но может ли последний служить маркером атеросклероза в других сосудистых руслах или быть потенциальным фактором возникновения и роста миомы, ещё предстоит изучить [19].

### ***Презклампсия***

В литературе имеются данные о связи между ММ и презклампсией, хотя их и немного. В исследовании «случай-контроль», проведенном Pan et al., ММ была подтверждена как значимый фактор риска презклампсии [59]. Кроме того, в исследовании Roberts et al. сделан вывод о том, что множественные миомы подразумевают более высокий риск презклампсии по сравнению с одиночной миомой, что авторы связывают с нарушением трофобластической инвазии спиральных артерий, вызванным растущей миомой [65]. Хотя это и правдоподобно, роль миомы в возникновении презклампсии может быть не только механическим воздействием. Такие медиаторы, как эндотелин-1 (ЭТ-1), грелин и sHLA-G (soluble HLA-G), могут быть факторами, влияющими на сосудистую дисфункцию в развитии ММ и презклампсии.

Интересно, что участие естественных киллерных клеток матки (НК-клеток) может быть потенциальным механизмом, связывающим ММ с презклампсией. Например, была выдвинута гипотеза, что изменение количества НК-клеток в эндометрии женщин с ММ снижает фертильность и способствует аномальному развитию сосудов, что может приводить к повышенному риску привычных выкидышей и неудачной имплантации [47, 62]. С другой стороны, исследования, посвященные количественному определению децидуальных НК-клеток у женщин с презклампсией, показали неоднозначные и противоречивые результаты, которые, возможно, лучше компенсировать, проводя анализ во время беременности, чем после родов [6]. Тем не менее, учитывая все более широкое признание роли НК-клеток в ремоделировании

спиральных артерий и инвазии сосудистой стенки вневорсинчатым трофобластом, представление о том, что аномальное количество НК-клеток может способствовать развитию преэклампсии, по-прежнему актуально и требует дальнейшего изучения.

### **Потенциальные биомаркеры, участвующие в сосудистой патобиологии ММ**

#### ***Пролактин***

Было показано, что пролактин экспрессируется эндометриальной и миометриальной тканью матки и, в большей степени, ММ [20, 63]. Остается неясным, способствует ли пролактин, секретлируемый миомой, развитию самой опухоли или является лишь маркером ее роста. Однако было показано, что добавление пролактин-нейтрализующих антител к культурам клеток миометрия и миомы останавливает клеточную пролиферацию, это позволяет предположить, что пролактин действительно может действовать как фактор роста аутокринным или паракринным образом [56]. Кроме того, было обнаружено, что пролактин обладает митогенными свойствами в гладкомышечных клетках сосудов посредством механизма, опосредованного протеинкиназой С, предрасполагая к гиперплазии гладкомышечных клеток сосудов, что напоминает явления, наблюдаемые при гипертонии и атеросклерозе [69]. Эти данные подтверждают сосудистую теорию патогенеза миомы и могут связывать её возникновение с системными сосудистыми заболеваниями. Хотя данные свидетельствуют о повышенном уровне сывороточного пролактина у пациенток с ММ, другие распространённые причины гиперпролактинемии, включая наличие бессимптомной пролактиномы, не принимались во внимание [5]. Следовательно, хотя эти результаты могут демонстрировать многообещающие перспективы использования пролактина в качестве маркера миомы, для подтверждения этого наблюдения необходимы дальнейшие экспериментальные исследования.

#### ***Фактор роста эндотелия сосудов***

Обнаружено, что уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), главного регулятора неоваскуляризации, повышен у пациенток с ММ по сравнению с пациентами без миомы, а его уровень снижается после гистерэктомии [14]. Это согласуется с результатами предыдущих исследований, показывающих способность матки вырабатывать VEGF, но также предполагает, что экспрессия VEGF может быть более выражена при патологии матки, включая миому [2]. В то время как некоторые исследования выявили более высокую экспрессию VEGF в миомах по сравнению с нормальным миометрием, другие пришли к выводу об отсутствии дифференциальной экспрессии мРНК VEGF и белка VEGF между гладкомышечными клетками миометрия и миомы, что подчеркивает необходимость более последовательных данных в

этом отношении [28, 33]. Несмотря на отсутствие доказательств его стимулирующего действия на рост гладкомышечных клеток, VEGF может способствовать развитию ММ посредством механизма, который не обязательно является митогенным [26]. VEGF стимулирует ангиогенез и увеличивает проницаемость сосудов, потенциально способствуя росту опухоли, а также индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, косвенно повышая активность других факторов роста. Например, VEGF может высвобождать основной фактор роста фибробластов (bFGF) из фрагментов внеклеточного матрикса, который, в свою очередь, обладает митогенными свойствами в гладкомышечных клетках [27]. Несмотря на интерес к этому фактору роста как к потенциальному виновнику нарушения сосудистой функции при ММ, он может не служить эффективным биомаркером, поскольку не прогнозирует развитие миомы.

#### ***Фактор некроза опухоли $\alpha$***

Все больше данных в настоящее время свидетельствуют о том, что фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) может играть особенно заметную роль в развитии ММ. Исследования *in vitro* продемонстрировали усиление пролиферации клеток миомы человека и экспрессии антиапоптотических маркеров при воздействии ФНО- $\alpha$ . Кроме того, этот пропролиферативный эффект был отменен при добавлении антител к ФНО- $\alpha$  [55]. Кроме того, у женщин с ММ обнаружено примерно двукратное повышение уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке по сравнению с контрольной группой, причём уровень увеличивается с размером миомы [17]. Эти результаты могут указывать на потенциальное использование ФНО- $\alpha$  в качестве маркера ММ, используя точку отсечения, которая также может помочь отличить миому от поражений STUMP (Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential) и лейомиосаркомы [18]. Хотя действие ФНО- $\alpha$  на миому, по-видимому, является онкогенным, в литературе сообщается о роли ФНО- $\alpha$  в сосудистой дисфункции в других областях. Например, было показано, что ФНО- $\alpha$  снижает выработку оксида азота (NO) посредством ингибирования эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), тем самым нарушая расслабление гладких мышц и вызывая эндотелиальную дисфункцию [84].

#### ***Раковый антиген 125***

Раковый антиген 125 (CA125), маркер, наиболее известный своей связью с раком яичников, может быть повышен при различных гинекологических и негинекологических заболеваниях, вызывающих раздражение брюшины, включая, среди прочего, ММ [38, 49]. До сих пор неясно, участвует ли CA125 активно в патогенезе ММ или пассивно секретируется опухолью. Тем не менее, в литературе описана связь между CA125 и сосудистой дисфункцией. Например, у пациенток с эпителиальным раком яичников внутрики-

стозные уровни VEGF положительно коррелировали с сывороточными уровнями СА125. Была выдвинута гипотеза, что это происходит из-за опосредованного VEGF усиления опухолевого ангиогенеза и сосудистой проницаемости, что приводит к увеличению выхода СА125 в кровотоки [11]. Хотя это может не указывать на патогенную роль СА125 при ММ, это может указывать на схожие сосудистые процессы в миоме, которые могут протекать параллельно с повышением сывороточного уровня СА125. Значение СА125 в сосудистой патологии выходит за рамки гинекологических аспектов, поскольку было обнаружено, что его сывороточные уровни коррелируют с толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии (сІМТ) у пациенток с ишемической болезнью сердца [68]. Интересно, что толщина интима-медии (сІМТ) у женщин с ММ оказалась значительно выше, чем у женщин без неё, это позволяет предположить, что этиопатогенетические механизмы миомы действительно могут быть схожи с механизмами атеросклеротического сосудистого заболевания [3, 4]. Хотя воспаление, по всей видимости, по крайней мере отчасти, обуславливает повышение уровня СА125 и сосудистую дисфункцию, для подтверждения характера этой связи необходимы дополнительные данные.

### **Молекулярная биология нарушения сосудистой функции при ММ**

#### ***Эндотелин-1 (ЭТ-1) и растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1)***

Гиповаскулярность ММ создает гипоксическую среду, которая служит положительной обратной связью, стимулирующей пролиферацию и неоваскуляризацию. Например, эндотелин-1 (ЭТ-1) – мощный вазоконстрикторный пептид, секретируемый эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками миомы в ответ на гипоксию. Уровень ЭТ-1 повышен в плазме крови женщин с ММ по сравнению с женщинами без ММ и стимулирует пролиферацию клеток ММ [79]. Помимо стимуляции деления клеток миомы, было показано, что ЭТ-1 оказывает прямое ангиогенное действие на эндотелиальные клетки и косвенное воздействие посредством стимуляции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [44]. Интересно, что нарушение регуляции ЭТ-1 также связано с преэклампсией. Было высказано предположение, что аномальная плацентация в стенке матки пациенток, у которых впоследствии разовьётся преэклампсия, приводит к повышению циркулирующих уровней ангиогенных факторов, таких как растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1), рецептор-ловушка VEGF, которая функционально инактивирует VEGF и вызывает повышение уровня ЭТ-1, вероятно за счёт тканевой гипоксии [67]. Действительно, sFlt-1 связывается с VEGF с 10-кратно большей аффинностью, чем нативные рецепторы, делая sFlt-1 поглотителем VEGF и эффективно усиливая синтез ЭТ-1 в ответ на гипоксию. Циркулирующие уровни sFlt-1 у женщин с ММ повышены почти на 50% по сравнению с

женщинами без неё, что указывает на патофизиологическую значимость этой малой молекулы *in vivo*.

Повышенный уровень ЭТ-1, в свою очередь, приводит к системной вазоконстрикции, сосудистой дисфункции и повышению среднего АД – всем этим признакам преэклампсии [61]. Тот факт, что ММ также связаны с повышенным уровнем ЭТ-1 и системной гипертензией, предполагает возможную единую патогенетическую связь между этими двумя заболеваниями, которая может быть связана с аномальным кровоснабжением матки. Дополнительным доказательством этой общей патофизиологии является интригующая клиническая связь, продемонстрированная в нескольких исследованиях: курение может парадоксальным образом защищать как от миомы, так и от преэклампсии. Вызывает недоумение тот факт, что курение, по-видимому, напрямую связано с атеросклерозом, но обратно пропорционально развитию миомы. Возможно, это частично объясняется влиянием никотина на баланс ангиогенных факторов, хотя этот феномен остаётся спорным и недостаточно изученным [24, 40, 74]. Другой возможный вариант объяснения этого эпидемиологического наблюдения – сдерживающее влияние курения на уровень эстрогена. Установлено, что курение связано с более низким уровнем циркулирующего эстрадиола (по сравнению с некурящими), что, вероятно, способствует повышению риска развития остеопороза и низкоэнергетических переломов у курящих по сравнению с некурящими [81]. Также было обнаружено, что уровень циркулирующего эстрадиола положительно коррелирует с риском развития миомы, хотя эта корреляция модулируется уровнями тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС). Таким образом, вполне логично предположить, что «защитный» эффект курения в отношении развития миомы может быть обусловлен, по крайней мере частично, снижением уровня циркулирующего эстрогена, который обычно стимулирует рост миомы, хотя это ещё предстоит доказать напрямую.

### ***Ренин–ангиотензин–альдостероновая (РАА) система***

Помимо гладкомышечных клеток сосудов, клетки миомы экспрессируют рецепторы ангиотензина (АТР), и стимуляция этих рецепторов лигандом Ang-II индуцирует пролиферацию клеток миомы, эффект которой нейтрализуется блокаторами рецепторов ангиотензина [37]. Однако неизвестно, различаются ли уровни циркулирующего Ang-II у пациенток с миомой и без нее. Экстраполируя данные литературы по гипертензии, можно предположить, что существенных различий в уровнях циркулирующего Ang-II не наблюдается, однако клетки миомы могут быть особенно чувствительны к небольшим колебаниям локальной концентрации Ang-II [34, 57].

Наконец, РАА система содержит уравнивающее звено цепи, которое может действовать по принципу отрицательной обратной связи на рост миомы. Ангиотензин превращающий фермент 2-го типа (АПФ2) генерирует ангиотензин 1–7 (Ang 1–7), который является функциональным антагонистом

Ang-II [13]. Ang 1–7 связывается с рецептором Mas (гистамин-протонные рецепторы), рецептором, сопряженным с G-белком, который присутствует в эндометрии человека и стимуляция которого оказывает антифибротическое и антипролиферативное действие. Учитывая анатомическое распределение, путь рецептора Ang 1–7-Mas может быть особенно важен для роста подслизистых миом или, в более общем смысле, для роста миомы посредством паракринной передачи сигнала в миометриальную ткань.

### *Эстроген, прогестерон и беременность*

С другой стороны, есть основания полагать, что уровень Ang-II может играть роль в росте миомы посредством воздействия эстрогена. Эстроген мощно активирует пролиферацию фибробластов в миомах, а высокие уровни эстрогена связаны с увеличением размера миомы, в то время как препараты, блокирующие выработку/активность эстрогена, могут вызывать уменьшение размеров миомы [8]. Эти эффекты объясняются прямым воздействием эстрогена на эстрогеновые рецепторы клеток миомы. Однако эстроген также регулирует транскрипцию ангиотензиногена в печени и, таким образом, может косвенно индуцировать рост миомы посредством повышения уровня предшественника Ang-II. Более того, состояния с высоким уровнем эстрогена, такие как беременность, вызывают как повышенную продукцию Ang-II, так и повышенную экспрессию AT2R в маточных артериях, что приводит к парадоксальному усилению маточного кровотока (учитывая нормальное сосудосуживающее действие Ang-II). Эти эффекты напрямую опосредованы повышенным уровнем эстрадиола [52].

В дополнение к изменениям эстрогена, которые происходят во время беременности, повышение прогестерона во время беременности также может способствовать регуляции роста миомы. Например, одно исследование женщин с миомой, перенесших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с поддержкой лютеиновой фазы 200 мг интравагинального прогестерона, показало, что миомы претерпевали фазу быстрого роста на ранних сроках беременности, увеличиваясь на целых 35% в диаметре через 4–5 недель после переноса эмбриона, по сравнению с до беременностью [7]. В любом случае, в экспериментальных условиях было показано, что прогестерон важен для фазы поддержания роста миомы. Этот эффект усиливается экспрессией рецепторов прогестерона на клетках миомы, индуцированной эстрадиолом, и нейтрализуется блокатором рецепторов прогестерона мифепристоном [36].

В клинических случаях описана полицитемия у пациенток с большой фибромиомой, так называемая «миоматозная полицитемия», которая часто разрешается после миомэктомии, что позволяет предположить, что фибромиомы также могут усиливать кровоснабжение за счет стимуляции продукции эритроцитов костным мозгом [1]. Возможные механизмы развития включают в себя объемное воздействие на грудную клетку, приводящее к хронической гиповентиляции, или сосудистую дисфункцию, вызванную фибромио-

мой, приводящую к гиперкоагуляции и хронической тромбоэмболии, которая может стимулировать выработку эритропоэтина [46]. Этот феномен до конца не изучен, поэтому необходимы дальнейшие исследования новых механизмов, при которых фибромиомы, вероятно, представляют собой системное сосудистое заболевание.

### ***Сигнализация оксида азота (NO) и эндотелиальная дисфункция***

NO – это свободный радикал, образующийся из L-аргинина посредством синтазы оксида азота (NOS), которая участвует во множестве физиологических процессов, включая вазодилатацию и ингибирование агрегации тромбоцитов [58]. Экспрессия eNOS в эндометрии и миометрии у пациенток с ММ значительно повышена по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об усилении экспрессии этого сигнального пути при ММ. Аналогичным образом исходная продукция NO повышена в культуральной среде, полученной от клеток миомы, по сравнению с нормальными клетками миометрия [25]. С функциональной точки зрения это приводит к усилению окислительного стресса, который усугубляется гипоксической микросредой миомы. Повышенная продукция свободных радикалов приводит к усилению нитрации и нитрозилирования белков, что ингибирует проапоптотические пути и предлагается в качестве средства, позволяющего клеткам миомы избежать апоптоза.

Каким образом аномальная сигнализация NO приводит к эндотелиальной дисфункции? В целом, эндотелиальная дисфункция характеризуется провоспалительными, протромботическими свойствами и сниженной склонностью к вазодилатации [23]. Вазоактивные пептиды, такие как Ang-II, ЭТ -1 и модуляторы NO, могут способствовать этой дисфункции, что может привести к атерогенезу, апоптозу эндотелиальных клеток и слищиванию (аноикису). В контексте ММ оксидативный стресс, опосредованный NO, и связанная с ним эндотелиальная дисфункция могут способствовать развитию системной гипертензии и атеросклероза у этих пациенток [77]. В соответствии с этим, антиоксиданты, которые теоретически нейтрализуют эти избыточные свободные радикалы, продемонстрировали некоторую клиническую эффективность в уменьшении объема миомы, хотя это еще предстоит изучить и подтвердить [66].

Обобщая представленные данные, ММ может рассматриваться не только как локальное гормонозависимое образование, но и как потенциальный маркер системной сосудистой дисфункции. Параллели с атеросклерозом, ассоциации с артериальной гипертензией и вовлечение эндотелиального звена подчеркивают необходимость расширенного клинического подхода и оценки сердечно-сосудистого риска у пациенток с миомой, что имеет важное значение для профилактики осложнений и улучшения исходов.

*Поступила 13.01.26*

## Արգանդի միոման՝ որպես համակարգային անոթային հիվանդության դրսևորում

Մ.Ն. Աբրահամյան, Գ.Կ. Ղարոյան, Ա.Ս. Աղաջանյան,  
Մ.Է. Մկրտչյան, Ա.Դ. Խուդավերդյան

Արգանդի միոման ամենատարածված բարորակ ուռուցքներից է, որն առաջանում է արգանդի մարմնի կամ պարանոցի հարթ մկանային բջիջներից:

Տարբեր հեղինակների տվյալներով արգանդի միոմայի տարածվածությունը զգալիորեն տատանվում է, իսկ հանդիպման հաճախականությունն աճում է տարիքի հետ՝ հասնելով 20–40%-ի: Դեպքերի մեծ մասում միոման ընթանում է անախտանիշ, սակայն կախված չափից և տեղակայումից՝ կարող է ուղեկցվել գանգատներով, որոնք էապես ազդում են կնոջ առողջության և կյանքի որակի վրա:

Վերջին տասնամյակների ընթացքում կատարված բազմաթիվ հետազոտությունների շնորհիվ մեր պատկերացումները միոմայի աճի և զարգացման վերաբերյալ ընդլայնվել են, և ակնհայտ է դառնում, որ միոման մեկուսացված գոյացություն չէ՝ անկախ օրգանիզմի մյուս համակարգերի գործունեությունից: Կլինիկական դիտարկումներում միոման հաճախ հայտնաբերվում է համակարգային խանգարումների հետ համակցված, հատկապես էնդոթելիալ կամ անոթային դիսֆունկցիայի նշանների առկայությամբ: Հայտնաբերված այս փոխկապակցվածությունն առաջ է բերում կարևոր հիմնարար հարցեր հնարավոր պատճառափոխության կապի վերաբերյալ և այն մասին, թե արդյոք միոման կարող է դիտարկվել որպես համակարգային անոթային հիվանդության դրսևորում:

Տարիներ շարունակ հետազոտողներն ուսումնասիրել են արգանդի միոմայի և սիրտ-անոթային հիվանդությունների միջև կապը, սակայն ստացված արդյունքները մնում են մինչև վերջ չպարզաբանված: Հաղորդվում է, որ միոմա ունեցող կանայք ունեն սիստոլիկ զարկերակային ճնշման ավելի բարձր ցուցանիշներ, քան միոմա չունեցողները, իսկ հանգույցների վիրահատական հեռացումից հետո զարկերակային ճնշման նվազումը հավելյալ վկայում է միոմայի և հիպերտենզիայի միջև հնարավոր ախտաֆիզիոլոգիական կապի մասին: Կուտակվող տվյալները հաստատում են այն պատկերացումը, որ միոման և աթերոսկլերոզը ևս ունեն պաթոֆիզիոլոգիական նմանություններ: Միոման ակտիվորեն փոխազդում է անոթային ցանցի հետ՝ ապահովելով սեփական աճը և հյուսվածքի պահպանումը: Այդ գործընթացում ներգրավվում են ազդանշանային ուղիներ, որոնք կարգավորում են ոչ միայն տեղային, այլև համակարգային հեմոդինամիկան, ինչը կարող է նպաստել զարկերակային հիպերտենզիայի, անոթային դիսֆունկցիայի և սկլերոտիկ փոփոխությունների զարգացմանը:

Ամփոփելով ներկայացված տվյալները՝ արգանդի միոման կարելի է դիտարկել ոչ միայն որպես տեղային հորմոնակախյալ գոյացություն, այլ նաև որպես համակարգային անոթային դիսֆունկցիայի հնարավոր մարկեր: Աթերոսկլերոզի հետ զուգահեռները, զարկերակային հիպերտենզիայի հետ ասոցիացիաները և էնդոթելիալ օղակի ներգրավվածությունն ընդգծում են ընդլայնված կլինիկական մոտեցման և սիրտ-անոթային ռիսկի գնահատման անհրաժեշտությունը միոմա ունեցող պացիենտների մոտ, ինչը կարևոր նշանակություն ունի բարդությունների կանխարգելման և բուժման ելքերի բարելավման համար:

### **Uterine Fibroids as a Manifestation of Systemic Vascular Disease**

**S.H. Abrahamyan, G.K. Ghardyan, A.S. Aghajanyan,  
M.E. Mkrtchyan, A.D. Khudaverdyan**

Uterine fibroids are among the most common benign tumors, arising from the smooth muscle cells of the uterine body or cervix. According to various authors, the prevalence of uterine fibroids varies considerably, and their incidence increases with age, reaching 20–40%. In most cases, fibroids are asymptomatic; however, depending on their size and location, they may be accompanied by complaints that significantly affect a woman's health and quality of life.

Over recent decades, numerous studies have expanded our understanding of the growth and development of fibroids, making it increasingly evident that fibroids do not exist as isolated entities independent of other body systems. Clinical observations often reveal fibroids in association with systemic disorders, particularly in the presence of signs of endothelial or vascular dysfunction. This observed interrelationship raises important fundamental questions regarding possible causal links and whether uterine fibroids may be considered a manifestation of systemic vascular disease.

For many years, researchers have investigated the relationship between uterine fibroids and cardiovascular diseases; however, the results remain incompletely clarified. It has been reported that women with fibroids have higher systolic blood pressure values compared to those without fibroids, and the reduction in blood pressure following surgical removal of fibroid nodules further supports a possible pathophysiological link between fibroids and hypertension. The accumulated data also confirm that fibroids and Atherosclerosis share pathophysiological similarities. Fibroids actively interact with the vascular network, ensuring their own growth and tissue maintenance. These processes involve signaling pathways that regulate not only local but also systemic hemodynamics, which may contribute to the development of arterial hypertension, vascular dysfunction, and sclerotic changes.

Summarizing the available data, uterine fibroids can be considered not only as a local hormone-dependent formation, but also as a potential marker of systemic vascular dysfunction. Parallels with atherosclerosis, associations with arterial hypertension, and

involvement of the endothelial component emphasize the need for an expanded clinical approach and cardiovascular risk assessment in patients with uterine fibroids, which is of great importance for the prevention of complications and improvement of treatment outcomes.

## Литература

1. *Abdul Ghaffar NA., Ismail MP., Nik Mahmood NM., Daud K. & Abu Dzarr GA.* 2008, Huge uterine fibroid in a postmenopausal woman associated with polycythaemia: a case report. *Maturitas*, 60, 177–9.
2. *Agrawal R., Prelevic G., Conway GS., Payne NN., Ginsburg J. & Jacobs HS.* 2000, Serum vascular endothelial growth factor concentrations in postmenopausal women: the effect of hormone replacement therapy. *Fertil Steril*, 73, 56–60.
3. *Aksoy Y., Sivri N., Karaoz B., Sayin C. & Yetkin E.* 2014, Carotid intima-media thickness: a new marker of patients with uterine leiomyoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 175, 54–7.
4. *Alashqar A., Patzkowsky K., Afrin S., Wild R., Taylor HS. & Borahay MA.* 2019, Cardiometabolic Risk Factors and Benign Gynecologic Disorders. *Obstet Gynecol Surv*, 74, 661–673.
5. *Baban RS.* 2009, Serum protein and prolactin as diagnostic markers. *Saudi Med J.*, 30, 1411–5.
6. *Bachmayer N., Rafik Hamad R., Liszka L., Bremme K & Sverremark-Ekstrom E.* 2006., Aberrant uterine natural killer (NK)-cell expression and altered placental and serum levels of the NK-cell promoting cytokine interleukin-12 in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 56, 292–301.
7. *Benaglia L., Cardellicchio L., Filippi F., Paffoni A., Vercellini P., Somigliana E. & Fedele L.* 2014, The rapid growth of fibroids during early pregnancy. *PLoS One*, 9, e85933.
8. *Borahay MA., Asoglu MR., Mas A., Adam S., Kilic GS. & AL-Hendy A.* 2017, Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reprod Sci*, 24, 1235–1244.
9. *Boynton-Jarrett R., Rich-Edwards J., Malspeis S., Missmer SA. & Wright R.* 2005, A prospective study of hypertension and risk of uterine leiomyomata. *Am J Epidemiol*, 161, 628–38.
10. *Brown JM.* 2014, Vasculogenesis: a crucial player in the resistance of solid tumours to radiotherapy. *Br J Radiol*, 87, 20130686.
11. *Candido Dos Reis F., Moreira DE., Andrade J. & Bighetti S.* 2002, CA 125 and vascular endothelial growth factor in the differential diagnosis of epithelial ovarian tumors. *Gynecol Obstet Invest*, 54, 132–6.
12. *Carmeliet P.* 2003, Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*, 9, 653–60.
13. *Casalechi M., Dela Cruz C., Lima LC., Maciel LP., Pereira VM. & Reis FM.* 2018, Angiotensin peptides in the non-gravid uterus: Paracrine actions beyond circulation. *Peptides*, 101, 145–149.

14. *Chen DC, Liu JY, Wu GJ, Ku CH, Su HY & Chen CH* 2005. Serum vascular endothelial growth factor levels and uterine fibroid volume. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 84, 317–21.
15. *Chen Y, Xiong N, Xiao J, Huang X, Chen R, Ye S, et al.* Association of uterine fibroids with increased blood pressure: a cross-sectional study and meta-analysis. *Hypertens Res.* (2022) 45:715–21. doi: 10.1038/s41440-022-00856-w
16. *Chen, Yequna,; Lin, Mengyuea,b,; Guo, Pic,; Xiao, Jiaxina; Huang, Xirua,b; Xu, Land; Xiong, Nianlinga,b; O’Gara, Mary Claree; O’Meara, Michael; Tan, Xueruia.* Uterine fibroids increase the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a prospective cohort study. *Journal of Hypertension* 39(5):p 1002-1008, May 2021. | DOI: 10.1097/HJH.0000000000002729.
17. *Ciebia M, Wlodarczyk M, Wrzosek M, Wojtyla C, Blazej M, Nowicka G, Lukaszuk K & Jakiel G* 2018a. TNF-alpha serum levels are elevated in women with clinically symptomatic uterine fibroids. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 32, 2058738418779461.
18. *Ciebia M, Wlodarczyk M, Zgliczynska M, Lukaszuk K, Meczekalski B, Kobierzycki C, Lozinski T & Jakiel G* 2018b. The Role of Tumor Necrosis Factor alpha in the Biology of Uterine Fibroids and the Related Symptoms. *Int J Mol Sci*, 19.
19. *Crawford BS, Davis J & Harrigill K* 1997. Uterine artery atherosclerotic disease: histologic features and clinical correlation. *Obstet Gynecol*, 90, 210–5.
20. *Daly DC, Walters CA, Prior JC, Kuslis ST, Chapis J, Andreoli J & Riddick DH* 1984. Prolactin production from proliferative phase leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol*, 148, 1059–63.
21. *Demir R, Yaba A & Huppertz B* 2010. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation. *Acta Histochem*, 112, 203–14.
22. *Drayer SM, Catherino WH.* Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet.* (2015) 131:117–22. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.04.051.
23. *Endemann DH & Schiffrin EL* 2004. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 15, 1983–92.
24. *England L & Zhang J* 2007. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Biosci*, 12, 2471–83.
25. *Favini R, Aldieri E, Revelli A, Bosia A, Massobrio M & Ghigo D* 2003. Nitric oxide synthesis in human nonpregnant myometrium and uterine myomas. *Fertil Steril*, 79 Suppl 1, 749–53.
26. *Ferrara N, Houck K, Jakeman L & Leung DW* 1992. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev*, 13, 18–32.
27. *Flake GP, Andersen J & Dixon D* 2003. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect*, 111, 1037–54.
28. *Gentry CC, Okolo SO, Fong LF, Crow JC, Maclean AB & Perrett CW* 2001. Quantification of vascular endothelial growth factor-A in leiomyomas and adjacent myometrium. *Clin Sci (Lond)*, 101, 691–5.
29. *Gilbert J.S., Ryan M.J., La Marca B.B., Sedeek M., Murphy S.R., Granger J.P.* Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking ischemia with endothelial

- dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2008; 294: H541-H550.
30. Go VAA, Thomas MC., Singh B., Prenatt S., Sims H., Blanck JF. et al. A systematic review of the psychosocial impact of fibroids before and after treatment. *Am J Obstet Gynecol.*, 2020, 223:674–708.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.044.
  31. Gong L., Liu M., Shi H., Huang Y. Uterine fibroids are associated with increased risk of pre-eclampsia: A case-control study. *Front Cardiovasc Med.*, 2022 Oct 18; 9:1011311. doi: 10.3389/fcvm.2022.1011311. PMID: 36330006; PMCID: PMC9623039.
  32. Haan YC., Diemer FS., van der Woude L., Van Montfrans GA., Oehlers GP., Brewster LM. The risk of hypertension and cardiovascular disease in women with uterine fibroids. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20:718–26. doi: 10.1111/jch.13253
  33. Hague S., Zhang L., Oehler MK., Manek S., Mackenzie IZ., Bicknell R. & Rees MC. 2000, Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density. *Clin Cancer Res.*, 6, 2808–14.
  34. Henry BM., Benoit S., Lippi G. & Benoit J. 2020, Letter to the Editor - Circulating plasma levels of angiotensin II and aldosterone in patients with coronavirus disease. 2019 (COVID-19): A preliminary report. *Prog Cardiovasc Dis.*, 63, 702–703.
  35. Humphrey JD., 2008, Mechanisms of arterial remodeling in hypertension: coupled roles of wall shear and intramural stress. *Hypertension*, 52, 195–200.
  36. Ishikawa H., Ishi K., Serna VA., Kakazu R., Bulun SE. & Kurita T. 2010, Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology*, 151, 2433–42.
  37. Isobe A., Takeda T., Sakata M., Miyake A., Yamamoto T., Minekawa R., Nishimoto F., Oskamoto Y., Walker CL. & Kimura T. 2008, Dual repressive effect of angiotensin II-type 1 receptor blocker telmisartan on angiotensin II-induced and estradiol-induced uterine leiomyoma cell proliferation. *Hum Reprod*, 23, 440–6.
  38. Juang CM., Yen MS., Horng HC., Twu NF., Yu HC. & Hsu WL. 2006, Potential role of preoperative serum CA125 for the differential diagnosis between uterine leiomyoma and uterine leiomyosarcoma. *Eur J Gynaecol Oncol.*, 27, 370–4.
  39. Karamat FA., Oudman I., Ris-Stalpers C., Afink GB., Keijser R., Clark JF., Van Montfrans GA. & Brewster LM. 2014, Resistance artery creatine kinase mRNA and blood pressure in humans. *Hypertension*, 63, 68–73.
  40. Karumanchi SA. & Levine RJ. 2010, How does smoking reduce the risk of preeclampsia? *Hypertension*, 55, 1100–1.
  41. Keshavarzi F., Teimoori B., Farzaneh F., Mokhtari I. M., Najafi D. & Salimi S. 2019, Association of ACE I/D and AGTR1 A1166C Gene Polymorphisms and Risk of Uterine Leiomyoma: A Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.*, 20, 2595–2599.
  42. Kirschen GW., AlAshqar A., Miyashita-Ishiwata M., Reschke L., El Sabeh M., Borahay MA. Vascular biology of uterine fibroids: connecting fibroids and vascular disorders. *Reproduction*, 2021 Jul 8;162(2):R1-R18. doi: 10.1530/REP-21-0087. PMID: 34034234; PMCID: PMC8320308.
  43. Kirschen GW., Yanek L., Borahay M. Relationship among surgical fibroid removal, blood pressure, and biomarkers of renin-angiotensin-aldosterone system activation. *Reprod Sci.*, 2023, 30:2736–42. doi: 10.1007/s43032-023-01215-x.

44. Knowles J., Loizidou M. & Taylor I. 2005, Endothelin-1 and angiogenesis in cancer. *Curr Vasc Pharmacol.*, 3, 309–14.
45. Kuwahara F., Kai H., Tokuda K., Kai M., Takeshita A., Egashira K. & Imaizumi T. 2002, Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation*, 106, 130–5.
46. Lacharite-Roberge AS., Raza F., Bashir R., Dass CA., Moser GW., Auger WR., Toyoda Y., Forfia PR. & Vaidya A. 2019, Case series of seven women with uterine fibroids associated with venous thromboembolism and chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ*, 9, 2045894018803873.
47. Lash GE & Bulmer JN 2011. Do uterine natural killer (uNK) cells contribute to female reproductive disorders? *J Reprod Immunol*, 88, 156–64.
48. Laughlin-Tommaso SK., Fuchs EL., Wellons MF., Lewis CE., Calderon-Margalit R., Stewart EA. & Schreiner PJ. 2019, Uterine Fibroids and the Risk of Cardiovascular Disease in the Coronary Artery Risk Development in Young Adult Women's Study. *J Womens Health (Larchmt)*, 28, 46–52.
49. Levy G., Hill MJ., Plowden TC., Catherino WH. & Armstrong AY. 2013, Biomarkers in uterine leiomyoma. *Fertil Steril*, 99, 1146–52.
50. Machado-Lopez A., Simón C., Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci.*, 2021 Aug 6;22(16):8483. doi: 10.3390/ijms22168483. PMID: 34445194; PMCID: PMC8395213.
51. Mesquita FS., Dyer SN., Heinrich DA., Bulun SE., Marsh EE. & Nowak RA. 2010, Reactive oxygen species mediate mitogenic growth factor signaling pathways in human leiomyoma smooth muscle cells. *Biol Reprod.*, 82, 341–51.
52. Mishra JS., Gopalakrishnan K. & Kumar S. 2018, Pregnancy upregulates angiotensin type 2 receptor expression and increases blood flow in uterine arteries of rats. *Biol Reprod.*, 99, 1091–1099.
53. Moridi I., Mamillapalli R., Kodaman PH., Habata S., Dang T. & Taylor HS. 2020, CXCL12 Attracts Bone Marrow-Derived Cells to Uterine Leiomyomas. *Reprod Sci.*, 27, 1724–1730.
54. Moss NS. & Benditt EP. 1975, Human atherosclerotic plaque cells and leiomyoma cells. Comparison of in vitro growth characteristics. *Am J Pathol.*, 78, 175–9.
55. Nair S. & AL-Hendy A. 2011, Adipocytes enhance the proliferation of human leiomyoma cells via TNF-alpha proinflammatory cytokine. *Reprod Sci.*, 18, 1186–92.
56. Nowak RA., Mora S., Diehl T., Rhoades AR. & Stewart EA. 1999, Prolactin is an autocrine or paracrine growth factor for human myometrial and leiomyoma cells. *Gynecol Obstet Invest.*, 48, 127–32.
57. Nussberger J., Waeber B. & Brunner HR. 1989, Plasma angiotensin II and the antihypertensive action of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Hypertens.*, 2, 286–93.
58. Oh NJ., Ryu KY., Jung CN., Yi SY & Kim SR. 2013, Expression of endothelial nitric oxide synthase in the uterus of patients with leiomyoma or adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res.*, 39, 536–42.

59. Pan L., Fu Z., Yin P. & Chen D. 2019, Pre-existing medical disorders as risk factors for preeclampsia: an exploratory case-control study. *Hypertens Pregnancy*, 38, 245–251.
60. Pavone D., Clemenza S., Sorbi F., Fambrini M., Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2018; 46:3–11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.
61. Possomato-Vieira JS. & Khalil RA. 2016, Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol.*, 77, 361–431.
62. Quenby S., Nik H., Innes B., Lash G., Turner M., Drury J. & Bulmer J. 2009, Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure. *Hum Reprod.*, 24, 45–54.
63. Rein MS., Friedman AJ. & Heffner LJ. 1990, Decreased prolactin secretion by explant cultures of fibroids from women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab.*, 70, 1554–8.
64. Robert J.M, Hubel C.A. The two-stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*, 2009;30:(Suppl A): S32-S37.
65. Roberts WE., Fulp KS., Morrison JC. & Martin JN JR. 1999, The impact of leiomyomas on pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*, 39, 43–7.
66. Roshdy E., Rajaratnam V., Maitra S., Sabry M., Allah AS. & AL-Hendy A. 2013, Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: a pilot randomized controlled clinical study. *Int J Womens Health*, 5, 477–86.
67. Saleh L., Verdonk K., Visser W., Van Den Meiracker AH. & Danser AH. 2016, The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis.*, 10, 282–93.
68. Sang GY., Chen ZY., Meng CR., Tian T. & Zhang ZX. 2018, Serum Tumor Marker Carbohydrate Antigen 125 Levels and Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *Open Med. (Wars)*, 13, 534–538.
69. Sauro MD. & Zorn NE. 1991, Prolactin induces proliferation of vascular smooth muscle cells through a protein kinase C-dependent mechanism. *J Cell Physiol.*, 148, 133–8.
70. Stewart EA., Cookson CL., Gandolfo RA. & Schulze-Rath R. 2017, Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*, 124, 1501–1512.
71. Stewart EA., Nowak RA. Uterine Fibroids: Hiding in Plain Sight. *Physiology (Bethesda)*. 2022 Jan 1;37(1):16-27. doi: 10.1152/physiol.00013.2021. PMID: 34964688; PMCID: PMC8742728.
72. Tal R. & Segars JH. 2014, The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update*, 20, 194–216.
73. Tal R., Dong D., Shaikh S., Mamillapalli R. & Taylor HS. 2019, Bone-marrow-derived endothelial progenitor cells contribute to vasculogenesis of pregnant mouse uterus. *Biol Reprod*, 100, 1228–1237.
74. Templeman C., Maeshall SF., Clarke CA., Delellis Henderson K., Largent J., Neuhausen S., Reynolds P., Ursin G. & Bernstein L. 2009, Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertil Steril*, 92, 1436–1446.

75. Tinelli A., Vinciguerra M., Malvasi A., Andjić M., Babović I., Sparić R. Uterine Fibroids and Diet. *Int J Environ Res Public Health*, 2021 Jan 25;18(3):1066. doi: 10.3390/ijerph18031066. PMID: 33504114; PMCID: PMC7908561.
76. Tseng JJ. & Chou MM. 2006, Differential expression of growth-, angiogenesis- and invasion-related factors in the development of placenta accreta. *Taiwan J Obstet Gynecol.*, 45, 100–6.
77. Uimari O., Auvinen J., Jokelainen J., Puukka K., Ruokonen A., Jarvelin MR., Piltonen T., Keinanen-Kiukaanniemi S., Zondervan K., Jarvela I. et al. 2016, Uterine fibroids and cardiovascular risk. *Hum Reprod.*, 31, 2689–2703.
78. Vainio M., Riutta A., Koivisto A.M., Maenpaa J. Prostacyclin, thromboxane A and the effect of low dose ASA in pregnancies at height risk for hypertensive disorders. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica*, 2004; 83: 1119-1123.
79. Wallace K., Chatman K., Johnson V., Brookins A., Rushing J. & Lamarka B. 2018, Novel treatment avenues for uterine leiomyoma: a new implication for endothelin? *Clin Sci (Lond)*, 132, 2261–2267.
80. Wise LA. & Laughlin-Tommaso SK. 2016, Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol.*, 59, 2–24.
81. Wong JY., Gold EB., Johnson WO. & Lee JS. 2016, Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab.*, 101, 123–30. [DOI] [PMC free article].
82. Xu H., Ma Y., Long Y., Liu R., Cheng Z., Xie X., Han X., Wang X. Uterine leiomyoma causes an increase in systolic blood pressure: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024 May 10;15:1373724. doi: 10.3389/fendo.2024.1373724. PMID: 38800482; PMCID: PMC11116641.
83. Yang Q., Ciebiera M., Bariani MV., Ali M., Elkafas H., Boyer TG., Al-Hendy A. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.*, 2022 Jul 13;43(4):678-719. doi: 10.1210/endrev/bnab039. Erratum in: *Endocr Rev.* 2022 Jul 13;43(4):761. doi: 10.1210/endrev/bnac007. Erratum in: *Endocr Rev.*, 2022 Jul 13;43(4):762. doi: 10.1210/endrev/bnac006. PMID: 34741454; PMCID: PMC9277653.
84. Zhang H., Park Y., Wu J., Chen X., Lee S., Yang J., Dellsperger KC. & Zhang C. 2009, Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*, 116, 219–30.
85. Zygmunt M., Herr F., Munstedt K., Lang U. & Liang OD. 2003, Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 110 Suppl 1, S10–8.