



Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов системы активации плазминогена в крови при доброкачественных и злокачественных опухолях тела матки

И. В. Каплиева, Г. В. Жукова[✉], В. Р. Захарченко, Е. М. Франциянц, Е. В. Вереникина, Ю. А. Погорелова, П. С. Качесова, Ю. Ю. Козель, Н. А. Максимова, М. Г. Ильченко, Е. И. Агаркова, А. С. Егорова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ galya_57@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Определить особенности содержания и активности некоторых компонентов системы активации плазминогена в крови больных лейомиомами (ЛМ) и раком тела матки (РТМ) разного возраста.

Пациенты и методы. Исследование проводили у больных ЛМ ($n = 35$) и РТМ T1a-2N0M0 ($n = 56$) репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального возраста. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в крови пациенток определяли содержание и активность урокиназы (u-PA), тканевого активатора плазминогена (t-PA), их ингибитора PAI-1, а также содержание растворимой формы рецептора u-PA (su-PAR). При статистической обработке использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты. Вне зависимости от природы опухолевого поражения матки наблюдалось значительное повышение активности и содержания PAI-1 (до 8 раз, $p < 0,01$), особенно выраженное у больных РТМ репродуктивного возраста, сочетающееся с отсутствием изменений или со снижением содержанием su-PAR более чем на 40 % ($p < 0,05$). У больных ЛМ перименопаузального возраста было отмечено увеличение содержания u-PA без изменения активности, а у пациенток с ЛМ и РТМ постменопаузального возраста – повышение содержания и активности u-PA (до 3,9 раз, $p < 0,01–0,05$). У большинства больных наблюдалось увеличение расчетного показателя t-PA (активность единицы массы) в 1,4–2,8 раз ($p < 0,05$). Показатели больных ЛМ постменопаузального возраста характеризовались минимальной величиной отношения «активность t-PA/активность u-PA в крови» среди всех исследованных подгрупп пациенток. Возрастные особенности исследованных параметров при ЛМ отмечались чаще, чем при РТМ. Наиболее выраженные отличия между ЛМ и РТМ наблюдались у пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста, характеризующихся устойчивым гормональным фоном.

Заключение. Показано участие системы активации плазминогена в патогенезе опухолевых поражений тела матки. «Ответ» системы на развитие опухолей в матке имеет как общие признаки, так и особенности, зависящие от природы опухолевого образования и возрастной специфики гормональной регуляции организма, которые наиболее выражены у женщин, находящихся в постменопаузе. Полученные результаты могут быть использованы в исследованиях, направленных на уточнение мишеней таргетной терапии ЛМ и РТМ в соответствии с возрастом пациенток.

Ключевые слова:

система активации плазминогена, урокиназа, рак тела матки, лейомиома, возраст, гормональная регуляция

Для цитирования: Каплиева И. В., Жукова Г. В., Захарченко В. Р., Франциянц Е. М., Вереникина Е. В., Погорелова Ю. А., Качесова П. С., Козель Ю. Ю., Максимова Н. А., Ильченко М. Г., Агаркова Е. И., Егорова А. С. Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов системы активации плазминогена в крови при доброкачественных и злокачественных опухолях тела матки. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 24–37. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-2> EDN: CDMLPE

Для корреспонденции: Жукова Галина Витальевна – д. б. н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: galya_57@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2018

Соблюдение этических стандартов: исследования были проведены с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, предъявляемых Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013), и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Получено разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России на использование крови пациенток для научных целей (протокол № 18 от 03.11.2021 г.), а также информированное согласие пациенток на проведение исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 27.05.2024; одобрена после рецензирования 16.08.2024; принята к публикации 27.08.2024.

© Каплиева И. В., Жукова Г. В., Захарченко В. Р., Франциянц Е. М., Вереникина Е. В., Погорелова Ю. А., Качесова П. С., Козель Ю. Ю., Максимова Н. А., Ильченко М. Г., Агаркова Е. И., Егорова А. С., 2024

Age-related features of some plasminogen activation system components content and activity in the blood of benign and malignant uterine body tumors

I. V. Kaplieva, G. V. Zhukova✉, V. R. Zakharchenko, E. M. Frantsiyants, E. V. Verenikina, Yu. A. Pogorelova, P. S. Kachesova, Yu. Yu. Kozel, N. A. Maximova, M. G. Ilchenko, E. I. Agarkova, A. S. Egorova

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ galya_57@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Is to determine the features in the content and activity of some components of the plasminogen activation system in the blood of patients of different ages with leiomyomas (LM) and uterine corpus endometrial cancer (UCEC).

Patients and methods. The study was carried out in patients with LM ($n = 35$) and UCEC T1a-2N0M0 ($n = 56$) of reproductive, perimenopausal and postmenopausal ages. Using ELISA methods, the content and activity of urokinase (u-PA), tissue plasminogen activator (t-PA), their inhibitor PAI-1, as well as the content of the soluble form of the u-PA receptor (su-PAR) were determined in the blood of patients. The Student's test was used for statistical processing.

Results. Regardless of the nature of the uterus tumor, it has been noted a significant increase in the activity and blood level of PAI-1 (up to 8 times, $p < 0.01$), especially pronounced in patients with UCEC of reproductive age. It was combined with the absence of changes or with a decreasing in blood level of su-PAR by more than 40% ($p < 0.05$). We observed a rise of u-PA blood level without changes in one's activity in patients with LM of perimenopausal age. And in patients with LM and UCEC of postmenopausal age an increase in u-PA blood level as well as elevation of u-PA activity (up to 3.9 times, $p < 0.01$ – 0.05) were noted. There was an increase in the calculated t-PA index (activity per unit mass) by 1.4–2.8 times ($p < 0.05$) in the most patients. The indicators of LM patients were characterized by the minimum value of the ratio "t-PA activity/u-PA activity in the blood" among all studied subgroups of patients. Age-related features of the researched parameters were observed more often in the cases of LM than in the cases of UCEC. The most pronounced differences between LM and UCEC were observed in patients of reproductive and postmenopausal age, characterized by stable hormonal levels.

Conclusion. The participation of the plasminogen activation system in the pathogenesis of tumor lesions of the uterine body has been shown. The system's "response" to the development of tumors in the uterus has both general characteristics and features that depend on the nature of the tumors and on the age-specific hormonal regulation of the body, which are most pronounced in postmenopausal women. The results obtained can be used in research aimed at clarifying the targets of targeted therapy for LM and UCEC in accordance with the age of patients.

Keywords:

plasminogen activation system, urokinase, uterine corpus endometrial cancer, leiomyoma, age, hormonal regulation

For citation: Kaplieva I. V., Zhukova G. V., Zakharchenko V. R., Frantsiyants E. M., Verenikina E. V., Pogorelova Yu. A., Kachesova P. S., Kozel Yu. Yu., Maximova N. A., Ilchenko M. G., Agarkova E. I., Egorova A. S. Age-related features of some plasminogen activation system components content and activity in the blood of benign and malignant uterine body tumors. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 24–37. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-2> EDN: CDMLPE

For correspondence: Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2018

Compliance with ethical standards: the research studies were conducted in compliance with the ethical principles of conducting scientific medical research with human participation, set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013, and in accordance with the «Rules of Clinical Practice in the Russian Federation». Permission was obtained from the local ethics committee of the NMRC for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health, for the use of patients' blood for scientific purposes (Protocol No. 18 dated 11.03.2021), as well as the informed consent of the patients to conduct the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 27.05.2024; approved after reviewing 16.08.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным мировой статистики, заболеваемость раком тела матки (РТМ) и связанный с ним уровень смертности постоянно растут. Так, в 2022 г. увеличение числа впервые установленного диагноза «РТМ» по России составило 9,5 % [1]. При этом в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения страны в том же году РТМ занимал третье место и являлся наиболее распространенной онкогинекологической патологией. Наиболее часто РТМ регистрировался у женщин в возрастной группе 60–69 лет (35,0–39,0 % случаев), а также был весьма распространен в группах женщин 50–59 и 70–79 лет (более 20 % случаев) [1, 2]. Согласно прогнозам зарубежных исследователей, заболеваемость РТМ в США в ближайшие годы превысит уровень колоректального рака и станет третьим из наиболее распространенных ЗНО и четвертым среди причин смертности от рака у женщин [3]. Следует отметить более высокие темпы роста распространенности РТМ по сравнению с показателями для рака шейки матки и яичников [1–3], что отражает отсутствие значительных достижений в лечении данного заболевания и определяет актуальность изучения его патогенеза.

Среди доброкачественных опухолей матки наиболее часто встречается лейомиома (ЛМ). Сведения зарубежных исследований о распространенности ЛМ варьируют в широких пределах – от 4,5 до 70 % – в зависимости от страны, расовой/этнической принадлежности населения, типа исследования и метода диагностики [4, 5]. Актуальность изучения ЛМ обусловлена выраженными симптомами при ее клинической манифестации, приводящими к ухудшению состояния наиболее трудоспособной части женского населения, уменьшению рождаемости, значительными финансовым издержкам в связи с лечением [5], а также риском малигнизации ЛМ, особенно у женщин старше 60 лет [6].

Возникновение ЛМ связывают с нарушением нейрогуморальной регуляции [7], изменениями состояния стволовых клеток, обусловленными половыми и глюкокортикоидными гормонами, факторами роста, передачей сигналов цитокинов, ремоделированием внеклеточного матрикса и эпигенетическими факторами [5]. Биологическая гетерогенность ЛМ определяет необходимость разработки персонализированного и специфичного лечения, а также поиска новых терапевтических мишеней [5, 8]. Таким образом, выяснение патогенеза и разработка эффективных методов лечения ЛМ и профилактики малигнизации таких опухолей также являются актуальными проблемами онкогинекологии.

Помимо общей локализации опухолей, к сходным характеристикам РТМ и ЛМ, очевидно, относится наличие дисбаланса в системе гемостаза и развитие гиперкоагуляции как универсальных нарушений, характерных для любого онкологического заболевания [9, 10]. Несомненное участие в этих процессах системы активации плазминогена, включающей активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типа (u-PA, t-PA), соответствующие рецепторы и ингибиторы (PAI-1 и 2, u-PAR и т.д.) [11], вовлеченность данной системы в механизмы развития и прогрессирования опухолей целого ряда локализаций [12, 13], а также прогностическое значение показателей в отношении некоторых опухолей [14], позволяет говорить о важной роли этой системы в онкогенезе и перспективности в качестве потенциальной терапевтической мишени [15]. При этом об изменениях в системе активации плазминогена у женщин с доброкачественными и злокачественными новообразованиями тела матки в настоящее время известно крайне мало, а вопрос о возрастных особенностях содержания компонентов фибринолитической системы в крови таких пациенток практически не изучен.

Необходимость сравнительного анализа показателей состояния системы активации плазминогена у пациенток с ЛМ и РТМ репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального возраста обусловлена известными сведениями о гормонозависимости онкогинекологических заболеваний [16, 17], возрастной динамике гормонального фона у женщин и влиянии половых гормонов на активность различных компонентов этой системы [18, 19], а также о различиях в активности фибринолитической системы при развитии злокачественных и доброкачественных опухолей [20]. При этом необходимо учитывать указания на связь прогрессирования злокачественного процесса с повышением экспрессии PAI-1, u-PA, u-PAR [11, 21, 22], а также на ключевую роль t-PA в фибринолизе [20, 23], то есть на более выраженную связь t-PA по сравнению с u-PA с активностью противосвертывающей системы.

Цель исследования – определить особенности содержания и активности некоторых компонентов системы активации плазминогена в крови больных ЛМ и РТМ разного возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили у женщин разного возраста ($n = 91$) с опухолевым поражением тела матки доброкачественной или злокачественной природы. В них участвовали больные ЛМ ($n = 35$) и РТМ T1a-2N0M0 ($n = 56$), поступившие на лечение в онкогинекологическое отделение ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России с января по август 2023 г. После морфологической верификации установлено, что РТМ был представлен аденокарциномами разной степени дифференцировки (G1–G3). Распространенность большей части опухолей соответствовала T1aNO MO (65,6 %), реже встречались опухоли с распространенностью процесса T1bNO MO и T2NO MO (15,6 и 12,5 % соответственно). Референтную группу (условно здоровые) составили 30 женщин аналогичного возраста без онкологической патологии и тяжелых патологических процессов иной этиологии. Пациентки каждой из трех групп были разделены на 3 подгруппы в зависимости от возраста: женщины до 45 лет с сохраненной репродуктивной функцией, женщины 46–55 лет включительно, находящиеся в периоде перименопаузы, и пациентки старше 56 лет, находящиеся в постменопаузальном периоде. Принадлежность к каждой из подгрупп была подтверждена соответствующими гормональными изменениями, выявленными в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа.

В плазме крови, собранной из периферической вены, с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 («Tecan Austria GmbH», Австрия) определяли содержание и активность u-PA, t-PA и PAI-1 (Technoclone, Австрия), а также содержание su-PAR, растворимой формы рецептора u-PA («R&D systems», США). Для оценки изменения функциональной эффективности изучаемых факторов были введены расчетные коэффициенты, характеризующие активность 1 нанограмма (нг) того или иного компонента системы активаторов плазминогена (u-PA, t-PA или PAI-1). Они рассчитывались как отношение активности компонента к его содержанию в крови. Ранее была отмечена заметная возрастная динамика компонентов системы активации плазминогена у женщин без онкологических заболеваний и выраженных патологических процессов другой этиологии [24]. В связи с этим при статистическом анализе проводили сравнение значений исследованных показателей с показателями у женщин референтной подгруппы того же возраста. В случае статистически значимых отличий в таблицах отмечали отношение значений показателей у пациенток к показателям соответствующего возрастного референтного интервала, выраженное в процентах.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 12,0 (StatSoftInc., США). Предварительно ряды были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Полученный результат позволил выбрать критерий

Стьюдента для сравнения показателей в выделенных группах и подгруппах исследованных пациентов. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. Также отмечали статистические различия на уровне тенденции при $0,05 \leq p < 0,10$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные результаты исследования представлены в табл. 1. При их анализе сразу же обращает на себя внимание кратное увеличение активности ингибитора урокиназы PAI-1 во всех возрастных подгруппах пациенток с ЛМ и РТМ по сравнению с показателями в группе условно здоровых женщин. При этом подгруппы больных ЛМ и РТМ, объединяющие пациенток репродуктивного возраста, наиболее резко различались по этому показателю. Так, в случае РТМ показатели активности и содержания PAI-1 были максимальными, а в случае ЛМ – минимальными среди всех исследованных пациенток. У пациенток репродуктивного возраста при РТМ активность PAI-1 была почти в 8 раз выше, чем у женщин референтной группы аналогичного возраста ($p < 0,001$), а у больных ЛМ того же возраста показатели активности PAI-1 превышали значения возрастного референтного интервала более чем 1,9 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Таким образом, у женщин репродуктивного возраста при злокачественном процессе в матке активность этого маркера опухолевого роста более чем в 4 раза превосходила данный показатель при доброкачественном процессе ($p < 0,01$). Как известно, выраженное повышение содержания PAI-1 часто сопровождает прогрессирование злокачественного процесса или предшествует ему [12, 14, 23]. Максимальные активность и содержание данного фактора у больных РТМ могли указывать на развитие у этих пациенток неблагоприятного по течению промоторного варианта РТМ, который широко распространен у женщин репродуктивного возраста и формируется на фоне гиперэстрогемии [16, 25].

В настоящее время активация урокиназной системы считается одним из ключевых этапов прогрессирования злокачественного процесса [21, 22]. Между тем, при значительном повышении активности и содержания PAI-1 в подгруппах пациенток репродуктивного возраста по сравнению со значениями в референтной подгруппе и доминировании больных РТМ над больными ЛМ по этим показателям уровни содержания и активности u-PA при доброкачественном и злокачественном поражении матки статистически не различались и не превышали показатели референтного диапазона. Такое «несоответствие» могло быть обусловлено различиями в системных и локальных показателях, т.е. не полным отражением

Таблица 1. Содержание и активность компонентов системы активации плазминогена у женщин разного возраста с опухолями тела матки, $M \pm m$
(% от показателя в возрастной референтной подгруппе)
Table 1. Content and activity of components of the plasminogen activation system in women with tumors of the uterine corpus endometrial cancer of different ages, $M \pm m$
(% of the indicator in the age reference subgroup)

	РАI-1, активн., Ед/мл / РАI-1, active, U/ml	РАI-1, антиген., нг/мл / РАI-1, antigen., ng/ml	u-РА, активн., Ед/мл / u-РА, active, U/ml	u-РА, антиген., нг/мл / u-РА, antigen., ng/ml	t-РА, активн., Ед/мл / t-РА, active, U/ml	t-РА, антиген., нг/мл / t-РА, antigen., ng/ml	su-РА, пг/мл / su-РА, pg/ml
	ЛМ / LM						
До 45 лет, / Up to 45 years old, n = 15	13,17 ¹ ± 3,06 (195 %)	62,15 ± 10,26	0,063 ± 0,005	1,58 ± 0,061	0,37 ± 0,02	4,92 ¹ ± 0,58 (52 %)	1336,82 ¹ ± 136,37 (58 %)
46–55 лет / 46–55 years old, n = 10	34,34 ^{1,2} ± 8,13 (409 %)	87,52 ± 11,90	0,077 ± 0,008	1,99 ^{1,2} ± 0,090 (150 %)	0,29 ² ± 0,02	7,35 ² ± 0,82	1205,4 ¹ 269,27 (56 %)
Старше 56 лет / Over 56 years old, n = 10	25,3 ^{1,2} ± 6,44 (527 %)	103,24 ^{1,2} ± 6,54 (461 %)	0,108 ^{1,2} ± 0,016 (386 %)	2,28 ^{1,2} ± 0,24 (156 %)	0,30 ² ± 0,02	7,16 ^{1,2} ± 0,84 (71 %)	1126,59 ¹ ± 175,82 (56 %)
	PTM / UCEC						
До 45 лет / Up to 45 years old, n = 6	55,46 ^{1,4} ± 8,90 (786 %)	119,46 ^{1,4} ± 4,18 (250 %)	0,073 ± 0,013	1,56 ± 0,05	0,35 ± 0,04	13,73 ⁴ ± 1,95	1354,93 ¹ ± 240,14 (59 %)
46–55 лет / 46–55 years old, n = 11	41,42 ¹ ± 5,93 (514 %)	107,22 ¹ ± 8,46 (328 %)	0,066 ± 0,006	1,60 ¹ ± 0,06	0,37 ⁴ ± 0,03	7,22 ^{1,2} ± 0,60 (77 %)	1613,22 ± 217,13
Старше 56 лет / Over 56 years old, n = 39	26,55 ^{1,2,3} ± 2,90 (552 %)	100,70 ^{1,2} ± 4,82 (450 %)	0,074 ^{1,4} ± 0,004 (264 %)	1,60 ^{1,4} ± 0,04 (110 %)	0,36 ^{1,4} ± 0,009	10,07 ^{3,4} ± 0,50	1730,83 ⁴ ± 175,82

Примечание: отличается от показателя в возрастной референтной подгруппе – ¹; от пациентов до 45 лет той же группы – ²; от пациентов 46–55 лет той же группы – ³; от пациенток с ЛМ аналогичного возраста – ⁴, $p < 0,05–0,01$; отличается на уровне тенденции – T, $0,5 \leq p < 0,1$.
Note: differs from the indicator in the age reference subgroup – ¹; from patients under 45 years of age in the same group – ²; from patients 46–55 years of age in the same group – ³; from patients with LM of the appropriate age – ⁴, $p < 0,05–0,01$; differs at the trend level – T, $0,5 \leq p < 0,1$.

на уровне характеристик крови, процессов, происходящих в зоне опухоли. Отсутствие признаков повышения содержания и активности u-PA также могло быть обусловлено действием PAI-1, продуцируемого в большом количестве при ЛМ и РТМ. При этом можно предположить, что PAI-1, непосредственно как ингибитор u-PA, в случае ЛМ был более эффективен, чем при РТМ. Полученные соотношения между подгруппами пациенток с ЛМ и РТМ репродуктивного возраста по содержанию и активности PAI-1, u-PA (табл. 1), а также максимальное среди всех пациенток значение расчетного коэффициента PAI-1 в подгруппе больных РТМ (табл. 2) могли отражать включение этого фактора в механизмы злокачественного роста и выполнение более многочисленных функций по сравнению с имевшем место в случае ЛМ. Так, известно о важной роли PAI-1 в росте и метастазировании злокачественных опухолей, реализующейся через его влияние на адгезию и миграцию клеток, васкуляризацию опухолей и M2-поляризацию макрофагов [14, 26].

При сходном уровне активности t-PA у больных РТМ и ЛМ репродуктивного возраста его содержание в случае доброкачественного процесса в матке было снижено по сравнению с референсными значениями показателя почти в 2 раза, а по сравнению

с уровнем этого активатора у пациенток с РТМ – в 2,8 раз ($p < 0,05$) (табл. 1). У больных РТМ уровень t-PA в плазме крови статистически не отличался от наблюдавшегося в группе женщин без опухолей матки. Снижение содержания t-PA при ЛМ могло быть связано с влиянием прогестерона. Известно, что прогестерон преобладает в гормональном фоне женщин репродуктивного возраста при ЛМ матки [17] и может вызывать снижение уровня t-PA в крови [27], тогда как для гормонального фона промоторного РМТ характерно преобладание эстрогенов [16, 25], не оказывающих ингибирующего влияния на образование t-PA.

Практическое совпадение уровней активности t-PA при ЛМ и РТМ при значительном доминировании РТМ над ЛМ по содержанию этого фактора приводило к определенному соотношению расчетных коэффициентов t-PA при доброкачественном и злокачественном процессе как показателей с максимальными (ЛМ) и минимальными (РТМ) значениями среди пациентов всех подгрупп (табл. 2). В итоге, единица массы t-PA при ЛМ демонстрировала активность, превышавшую почти в 3 раза этот показатель у женщин без опухолевого поражения матки и в 3,6 раза более высокую, чем при РТМ ($p < 0,01$) (табл. 2). Соотношение активности t-PA и u-PA при ЛМ в большей степени, чем при

Таблица 2. Расчетные коэффициенты для некоторых факторов системы активации плазминогена (активность единицы массы) и соотношение активности t-PA и u-PA у больных ЛМ и РТМ разного возраста, $M \pm m$; (% от показателя в возрастной референтной подгруппе)

Table 2. Calculated coefficients for some factors of the plasminogen activation system (activity per unit mass) and the ratio of t-PA and u-PA activity in patients with LM and UCEC of different ages, $M \pm m$; (% of the indicator in the age reference subgroup)

	PAI-1 акт/сод / PAI-1 act/SFD	u-PA акт/сод / u-PA act/SFD	t-PA акт/сод / t-PA act/SFD	акт t-PA/акт u-PA / t-PA act/u-PA act
ЛМ / LM				
До 45 лет / Up to 45 years old	0,20 ³ ± 0,023	0,040 ± 0,003	0,091 ¹ ± 0,013 (293 %)	6,6 ¹ ± 0,9 (146 %)
46–55 лет / 46–55 years old	0,32 ² ± 0,051	0,039 ± 0,004	0,045 ^{1,2} ± 0,006 (145 %)	4,4 ± 0,7 ^{1,2}
Старше 56 лет / Over 56 years old	0,203 ^{T3} ± 0,046	0,052 ^{1, T2, T3} ± 0,006 (260 %)	0,052 ^{1,2} ± 0,012 (192 %)	3,1 ± 0,4 ^{1,2} (30 %)
РТМ / UCEC				
До 45 лет / Up to 45 years old	0,46 ^{1,4} ± 0,063 (210 %)	0,047 ± 0,008	0,025 ± 0,007 ⁴	5,9 ± 1,6
46–55 лет / 46–55 years old	0,37 ^{T1} ± 0,052	0,041 ± 0,004	0,057 ^{1,2} ± 0,009 (172 %)	6,2 ± 0,9
Старше 56 лет / Over 56 years old	0,24 ^{2,3} ± 0,024	0,047 ¹ ± 0,002 (235 %)	0,039 ^{1,2, T3} ± 0,003 (144 %)	5,1 ± 0,3 ^{1,4} (49 %)

Примечание: отличается от показателя в возрастной референтной подгруппе – ¹; от пациенток до 45 лет той же группы – ²; от пациенток 46–55 лет той же группы – ³; от пациенток с ЛМ аналогичного возраста – ⁴, $p < 0,05–0,01$; отличается на уровне тенденции – T, $0,5 \leq p < 0,1$.

Note: differs from the indicator in the age reference subgroup – ¹; from patients under 45 years of age in the same group – ²; from patients 46–55 years of age in the same group – ³; from patients with LM of the appropriate age – ⁴, $p < 0,05–0,01$; differs at the trend level – T, $0,5 \leq p < 0,1$.

PTM и в группе условно здоровых женщин, сдвинуто в сторону t-PA (табл. 2). Такие отличия ЛМ от PTM могли указывать на более высокую эффективность t-PA как фактора противосвертывающей системы при ЛМ.

Совокупность отмеченных изменений могла свидетельствовать о более сбалансированном функционировании системы активации плазминогена при доброкачественном процессе в матке пациенток репродуктивного возраста.

У пациенток репродуктивного возраста наблюдалось практически одинаковое снижение содержания su-PAR в плазме крови при PTM и ЛМ (примерно в 1,7 раза) по сравнению с соответствующим возрастным референсным интервалом ($p < 0,05$) (табл. 1). Для объективной оценки динамики этого показателя при опухолевых процессах в матке, очевидно, необходимо учитывать не только изменения содержания su-PAR, но также и сдвиги в количестве и состоянии u-PAR, связанного с мембранами клеток, а также процессы и факторы, способствующие его отщеплению от мембраны и высвобождению в кровоток. Было показано, что участие мембраносвязанного u-PAR в прогрессировании злокачественных опухолей, процессах миграции, пролиферации и выживании опухолевых клеток может реализовываться разными путями, не только через взаимодействие с u-PA, но также и через связывание с другими лигандами – интегринами, витронектином, компонентами калликреин-кининовой системы и проч. [11, 28]. Отщеплению заякоривающего рецептор на мембране гликозилфосфатидилинозитола и переходу u-PAR в su-PAR также могут способствовать разные факторы – связывание рецептора с урокиназой (в ряде случаев), развитие воспаления, активизация иммунных реакций и некоторые другие процессы [11]. Таким образом, как причины, так и следствия невысокого содержания su-PAR в крови больных ЛМ и PTM репродуктивного возраста могут быть весьма различными и не связанными со снижением количества u-PAR в целом. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Аналогично отмеченному в подгруппах пациенток репродуктивного возраста, у больных ЛМ и PTM перименопаузального возраста наблюдалось значительное повышение активности (более 4 раз, $p < 0,01$) и содержания (более 2 раз, $p < 0,05$) PAI-1 по сравнению с возрастными референсными показателями (табл. 1). При этом не отмечалось статистически значимых различий по этим показателям и расчетным коэффициентам PAI-1 между больными ЛМ и PTM (табл. 1 и 2). В случае ЛМ активность ингибитора в 2,6 раза превышала значения, отмеченные у женщин репродуктивного возраста ($p < 0,05$, табл. 1), а в случае PTM этот показатель статистически не отличался от показателя у более молодых пациенток.

Активность u-PA при ЛМ и PTM у пациенток перименопаузального возраста статистически не различалась и не отличалась от аналогичных показателей в подгруппах больных репродуктивного возраста (табл. 1). В то же время, содержание u-PA у больных ЛМ в перименопаузальном возрасте было в 1,5 раза выше, чем у женщин без опухолей, и в 1,2 раза выше этого показателя в крови пациенток с PTM, у которых не было выявлено статистически значимого отличия этого показателя от группы условно здоровых женщин (табл. 1). Полученный результат отличается от ожидаемого, так как активацию урокиназной системы связывают со злокачественным процессом [21, 22]. Такое соотношение уровня u-PA в крови у пациенток рассматриваемых подгрупп, по нашему мнению, могло быть обусловлено различиями в гормональном фоне при ЛМ и PTM в период перименопаузы. Так, было показано, что эстрадиол может вызывать повышение содержания u-PA при опухолях женской репродуктивной системы [18], однако автономный, или генотоксический тип PTM, характерный для перименопаузы, развивается в отсутствие эстрогенной стимуляции [16], а для ЛМ в этот период как раз характерен гиперэстрогенный фон [29].

Расчетные коэффициенты u-PA при ЛМ и PTM в перименопаузальный период статистически не различались между собой и не отличались от показателей у пациенток репродуктивного возраста и женщин без опухолей аналогичного возраста (табл. 2).

У пациенток перименопаузального возраста активность t-PA не отличалась от наблюдавшегося у женщин без опухолей. При этом содержание t-PA было невысоким (но при близких значениях в рассматриваемых подгруппах в силу различий между ними в вариабельности показателя, статистическая значимость отличий от референсных значений наблюдалась только в случае для PTM). Это обусловило более высокие величины расчетного коэффициента у пациенток с ЛМ и PTM, не менее чем на треть превышавшие референсный показатель ($p < 0,05$) (табл. 2). Такое повышение активности единицы массы t-PA могло иметь компенсаторный характер, направленный на снижение повышенного тромбообразования, характерного для опухолевого поражения матки. При сходном содержании t-PA в сравниваемых подгруппах его активность при PTM была несколько выше, чем при ЛМ (на 27 %, $p < 0,05$ (табл. 1). По нашему мнению, это могло отражать более выраженную потребность в стимуляции антисвертывающей системы крови в случае злокачественных опухолей разных локализаций, при которых гемостаз характеризуется, как правило, более значительной гиперкоагуляцией, чем при доброкачественных опухолях [20].

Подобно отмеченному для больных репродуктивного возраста, в перименопаузальный период также обращало на себя внимание относительно невысокое содержание su-PAR (табл. 1). В случае ЛМ наблюдалось снижение уровня su-PAR в крови по сравнению с этим показателем у женщин без опухолей (в 1,8 раз, $p < 0,05$), тогда как в случае РТМ содержание su-PAR оставалось на уровне референсных значений. При этом непосредственное сравнение пациенток с ЛМ и РТМ по уровню su-PAR не выявило статистически значимого различия в силу вариабельности показателя в рассматриваемых подгруппах (коэффициенты вариации составили 67 % и 43 % соответственно при ЛМ и РТМ, $p < 0,05$). Аналогично отмеченному при анализе этого показателя у пациенток репродуктивного возраста, на данном этапе исследований вряд ли возможна всесторонняя объективная оценка невысокого уровня su-PAR у больных ЛМ и РТМ перименопаузального возраста в связи с отсутствием сведений о состоянии пула мембраносвязанной формы этого рецептора.

Аналогично наблюдавшемуся у пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста, в периоде постменопаузы активность и содержание PAI-1 у больных ЛМ и РТМ кратно превышали эти показатели в возрастной референтной подгруппе (в 4,5 раза и более, $p < 0,01$) и были сходными при сравниваемых нозологиях. При этом, в отличие от отмеченного у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, наблюдалось также и значительное повышение активности u-PA (в 3,9 и 2,6 раз при РТМ и ЛМ соответственно, $p < 0,01$), в то время как увеличение содержания урокиназы было заметно менее выраженным (на 10 % и 56 % при РТМ и ЛМ соответственно, $p < 0,05$). На фоне практического совпадения показателей PAI-1 при доброкачественном и злокачественном процессе содержание и активность u-PA в случае ЛМ более чем в 1,4 раза превышали эти показатели при РТМ ($p < 0,05$). Последнее обстоятельство, по нашему мнению, ограничивает универсальность известного положения о связи активации урокиназной системы со злокачественным опухолевым процессом [21, 22]. Более высокие показатели содержания и активности u-PA при ЛМ по сравнению с РТМ затруднительно объяснить особенностями гормонального фона исследованных патологий, поскольку имеются сведения о независимости роста как ЛМ [30], так и РТМ [16] от уровня половых стероидов в постменопаузальный период.

Содержание и активность t-PA в период постменопаузы при РТМ были соответственно в 1,4 и в 1,2 раза выше, чем при ЛМ ($p < 0,05$) (табл. 2). При этом уровень t-PA при ЛМ был снижен относительно референсного показателя на 29 % ($p < 0,05$),

а в случае РТМ – статистически значимо от него не отличался. При ЛМ, несмотря на снижение содержания t-PA, не было отмечено падения его активности, а при РТМ даже наблюдалась тенденция к повышению активности t-PA по сравнению с показателем в контрольной группе ($p < 0,1$) (табл. 2). Расчетные коэффициенты крови для t-PA при ЛМ и РТМ были выше возрастных референсных показателей (в 1,9 и в 1,7 раз соответственно), а между собой статистически не различались (табл. 2). Все это в совокупности могло указывать на компенсацию дефицита продукции t-PA при ЛМ за счет увеличения активности единицы массы этого вещества и повышение эффективности t-PA при доброкачественном и злокачественном поражении матки в постменопаузальный период.

Обращали на себя внимания различия у больных ЛМ и РТМ постменопаузального возраста по отношению активности тканевого и урокиназного активаторов плазминогена «активность t-PA/активность u-PA». В случае ЛМ это отношение было ниже, чем при РТМ, и, более того, имело минимальные значения среди показателей у всех обследованных женщин. Такой результат мог свидетельствовать о более высокой «относительной» фибринолитической активности при РТМ по сравнению с ЛМ. Действительно, известно, что внутриопухолевое кровоизлияние у больных ЛМ в постменопаузе является очень редким осложнением [31], тогда как большинство случаев рака эндометрия диагностируются на ранней стадии из-за наличия аномальных маточных кровотечений [32]. Иными словами, фибринолитические процессы при РТМ более выражены, чем при ЛМ. Причем, это было связано с нарастанием содержания t-PA по сравнению с отмеченным при ЛМ, а не с повышением активности единицы массы этого вещества, поскольку 1 нг t-PA при ЛМ демонстрировал более высокую активность, чем при РТМ.

Содержание su-PAR у пациенток постменопаузального возраста при РТМ не отличалось от отмеченного в группе условно здоровых женщин соответствующего возраста и в 1,5 раза превышало этот показатель при ЛМ, который, в свою очередь, был в 1,8 раза снижен относительно референсных значений ($p < 0,05$). Таким образом, соотношение уровней su-PAR при ЛМ и РТМ в период постменопаузы в большей степени по сравнению с другими возрастными периодами соответствовало сведениям литературы о доминировании злокачественного процесса по содержанию su-PAR [21, 22].

Следует отметить, что в подгруппах больных, находившихся в постменопаузальном периоде, было отмечено наибольшее число статистически значимых межгрупповых и внутригрупповых различий.

Таким образом, у больных постменопаузального возраста признаки активизации урокиназной системы и статистически значимые различия между показателями при ЛМ и РТМ, а также отличия от показателей у женщин других подгрупп были выражены в большей степени, чем у пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении групп больных ЛМ и РТМ можно было отметить ряд различий в изменении исследованных показателей в зависимости от возраста. Так, для пациенток, страдавших ЛМ, была характерна противоположная направленность возрастной динамики активности u-PA и t-PA: если максимальная активность u-PA была зафиксирована у женщин постменопаузального возраста, то максимальная активность t-PA, напротив, была отмечена у самых молодых пациенток – женщин репродуктивного возраста (табл. 1). При этом наблюдалась реципрокность возрастных изменений активности t-PA и PAI-1 – с увеличением активности ингибитора снижалась активность указанной сериновой протеазы. Направленность же возрастных изменений активности u-PA при ЛМ практически совпадала с направленностью сдвигов в активности PAI-1, то есть формально не соответствовала характеру влияния ингибитора на активность фермента. В случае же РТМ не наблюдалось возрастных изменений активности u-PA и t-PA, а, следовательно, и какого-либо соответствия между их активностью и активностью PAI-1 (табл. 1). Выявленные различия между РТМ и ЛМ в возрастной динамике урокиназного и тканевого активаторов плазминогена и их ингибитора, по нашему мнению, могли отражать степень нарушения регуляторных взаимоотношений в фибринолитической системе при доброкачественном и злокачественном опухолевом процессе в матке и указывать на более значительный регуляторный дисбаланс при РТМ.

При ЛМ характер изменения отношения «активность t-PA/активность u-PA» в зависимости от возраста был противоположен отмеченному в референсной группе. У больных постменопаузального возраста наблюдались минимальные значения этого отношения, которые были снижены более чем в 3 раза по сравнению с показателем в референсной группе, а у женщин репродуктивного возраста данное отношение, напротив, имело максимальное значение, почти в полтора раза превышая показатель в референсной группе ($p < 0,05$) (табл. 2). В случае РТМ у женщин постменопаузального возраста также отношение «активность t-PA/активность u-PA» было снижено по сравнению с его значениями в референсной группе (примерно в 2 раза, $p < 0,05$), оставаясь все же более высоким,

чем при ЛМ ($p < 0,05$) (табл. 2). При этом значения данного показателя не различались в зависимости от возраста пациенток с РТМ.

Таким образом, при злокачественном процессе в теле матки отсутствовала возрастная динамика активности u-PA, t-PA и su-PAR, а также отношения «активность t-PA/активность u-PA», в том или ином виде имевшая место при ЛМ и в группе условно здоровых женщин. Возрастная динамика показателей состояния системы активации плазминогена при ЛМ могла быть связана с характерной для данного онкологического заболевания периодизацией влияния половых гормонов – преобладанием эффектов прогестерона в репродуктивном периоде, гиперэстрогенией в перименопаузальном возрасте и независимостью роста ЛМ от действия половых стероидов в постменопаузальном периоде [17, 29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения системы активации плазминогена при опухолях матки у женщин разного возраста обусловлена ее возможным участием в патогенезе маточных неоплазий различной природы и возрастной динамикой эндокринных процессов, оказывающих влияние на компоненты этой системы. Наше исследование показало, что любое опухолевое поражение тела матки сопровождалось значительным повышением активности PAI-1, отсутствием увеличения или даже снижением содержанием su-PAR в крови. При отсутствии изменений активности t-PA в плазме расчетный показатель t-PA (активность единицы массы фермента) был увеличен практически у всех пациенток.

Возрастные особенности исследованных параметров при ЛМ отмечались чаще, чем при РТМ, что могло быть обусловлено преобладающим влиянием эстрогенов или прогестерона у пациенток разного возраста, и отражать более благоприятное состояние системной и локальной гормональной регуляции в случае доброкачественного опухолевого процесса. Что касается особенностей, связанных с природой опухолей, то наиболее выраженные отличия содержания и активности компонентов системы активации плазминогена отмечались у пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста, характеризующихся устойчивым гормональным фоном. В репродуктивном периоде при РТМ активность и содержанием PAI-1, а также уровень t-PA в крови были больше, чем при ЛМ. В постменопаузальном периоде увеличение содержания и активности u-PA при ЛМ оказалось более значительным, чем при РТМ, тогда как активность и содержание t-PA, а также концентрация su-PAR в крови при РТМ были выше, чем при ЛМ.

Таким образом, показана связь изменений в системе активации плазминогена с характером опухолевого процесса в матке и возрастом пациенток, определяющим особенности гормональной регуляции организма, которые наиболее выражены в пе-

риод постменопаузы. Полученные результаты могут быть использованы при разработке эффективных схем противоопухолевого лечения и уточнении мишеней таргетной терапии у больных ЛМ и РТМ разного возраста.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, И. В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023, 275 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el-versiya_compressed.pdf. Дата обращения: 19.08.2024.
2. Чернобровкина А. Е. Заболеваемость злокачественными новообразованиями женской половой сферы населения Санкт-Петербурга. Здоровье населения и среда обитания. 2022;30(1):29–35. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-29-35>
3. Colombo N, Lorusso D, Monk BJ, Slomovitz B, Hasegawa K, Nogueira-Rodrigues A, et al. Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients with Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab. *Oncologist*. 2024 Jan 5;29(1):25–35. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad201>
4. Шаповалова А. И. Лейомиома матки и репродукция. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(1):93–101. <https://doi.org/10.17816/jowd68193-101>
5. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Apr;149(1):3–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
6. Kim K, Kim S, Ahn T, Kim H, Shin SJ, Choi CH, et al. A differential diagnosis between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma using transcriptome analysis. *BMC Cancer*. 2023 Dec 8;23(1):1215. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11394-0>
7. Гончарова М. А., Петров Ю. А. Миома матки: современные направления хирургического лечения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019;11:70–74.
8. 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. <https://doi.org/10.3390/ijms22168483>
9. Сушинская Т. В., Стуклов Н. И., Доброхотова Ю. Э. Диагностическая значимость скрининговых исследований системы гемостаза для стадирования рака шейки матки. Тромбоз, гемостаз и реология. 2018;4(74):99–104. <https://doi.org/10.25555/thr.2018.2.0843>
10. Hammouda A, Souilah S, Ferhat-Hamida MY, Amir ZC, Aouichat-Bouguerra S, Hariti G. Activation de la coagulation chez des patients atteints du cancer du poumon [Activation of coagulation in patients with lung cancer]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019 Jun 1;77(3):272–280. French. <https://doi.org/10.1684/abc.2019.1445>
11. Bharadwaj AG, Holloway RW, Miller VA, Waisman DM. Plasmin and Plasminogen System in the Tumor Microenvironment: Implications for Cancer Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 12;13(8):1838. <https://doi.org/10.3390/cancers13081838>
12. Madunić J. The Urokinase Plasminogen Activator System in Human Cancers: An Overview of Its Prognostic and Predictive Role. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2020–2036. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675399>
13. Fang L, Xu Q, Qian J, Zhou JY. Aberrant Factors of Fibrinolysis and Coagulation in Pancreatic Cancer. *Onco Targets Ther*. 2021 Jan 6;14:53–65. <https://doi.org/10.2147/ott.s281251>
14. Zhu C, Jiang L, Xu J, Ren A, Ju F, Shu Y. The urokinase-type plasminogen activator and inhibitors in resectable lung adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*. 2020 Apr;216(4):152885. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152885>
15. Kanno Y. The uPA/uPAR System Orchestrates the Inflammatory Response, Vascular Homeostasis, and Immune System in Fibrosis Progression. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 16;24(2):1796. <https://doi.org/10.3390/ijms24021796>
16. Берштейн Л. М. Рак эндометрия, эстрогены и метаболический синдром: сценарий усложняется. Вопросы онкологии. 2014;60(3):254–262.
17. Щукина Н. А., Буянова С. Н., Кондриков Н. И., Тихомирова А. С., Баринаева И. В., Шеина Е. Н. Клинико-морфологические аспекты лейомиомы матки у молодых женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(1):21–27. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616121-27>
18. Casslén B, Urano S, Ny T. Progesterone regulation of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) antigen and mRNA levels in human endometrial stromal cells. *Thromb Res*. 1992 Apr 1;66(1):75–87. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(92\)90157-6](https://doi.org/10.1016/0049-3848(92)90157-6)
19. Hwangbo Y, Lee MR, Cheong HT, Yang BK, Park CK. Effects of Progesterone and 17β-Estradiol under Presence or Absence of FBS on Plasminogen Activators Activity in Porcine Uterine Epithelial Cells. *Dev Reprod*. 2018 Dec;22(4):309–318. <https://doi.org/10.12717/dr.2018.22.4.309>

20. Zhou X, Zeng L, Liu Sh, Tang N. Differentiating benign and malignant neoplasms: A new role for coagulation and fibrinolysis indicators. Preprint. 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3434892/v1>
21. Кугаевская Е. В., Гуреева Т. А., Тимошенко О. С., Соловьева Н. И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). Общая реаниматология. 2018;14(6):61–79. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79>
22. Ostheimer C, Evers C, Bache M, Reese T, Vordermark D. Prognostic implications of the co-detection of the urokinase plasminogen activator system and osteopontin in patients with non-small-cell lung cancer undergoing radiotherapy and correlation with gross tumor volume. *Strahlenther Onkol.* 2018 Jun;194(6):539–551. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1255-1>
23. Keragala CB, Woodruff TM, Liu Z, Niego B, Ho H, McQuilten Z, Medcalf RL. Tissue-Type Plasminogen Activator and Tenecteplase-Mediated Increase in Blood Brain Barrier Permeability Involves Cell Intrinsic Complement. *Front Neurol.* 2020 Dec 8;11:577272. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.577272>
24. Каплиева И. В., Захарченко В. Р., Франциянц Е. М., Вереникина Е. В., Гуськова Н. К., Погорелова Ю. А., и др. Возрастные особенности фибринолитической системы крови у женщин с лейомиомами матки. Современные проблемы науки и образования. 2024;3:1. <https://doi.org/10.17513/spno.33364>
25. Шишкина О. Г., Неродо Г. А., Моисеенко Т. И., Адамян М. Л. Особенности баланса половых стероидов у больных раком тела матки активной и поздней фаз репродуктивного периода. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2011;1(161):118–121.
26. Kubala MH, Punj V, Placencio-Hickok VR, Fang H, Fernandez GE, Sposto R, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Promotes the Recruitment and Polarization of Macrophages in Cancer. *Cell Rep.* 2018 Nov 20;25(8):2177–2191.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.082>
27. Бицадзе В. О., Акиншина С. В., Хизроева Д. Х., Макацария Н. А., Стулева Н. С., Машкова Т. М. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014;8(2):79–88.
28. Li Santi A, Napolitano F, Montuori N, Ragno P. The Urokinase Receptor: A Multifunctional Receptor in Cancer Cell Biology. Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 16;22(8):4111. <https://doi.org/10.3390/ijms22084111>
29. Веселова Ю. И., Баринев С. В., Мозговой С. И., Василенко Л. Н. Клинико-морфологическая характеристика лейомиомы матки у женщин перименопаузального возраста. Омский научный вестник. 2010;1(94):176–179.
30. Tanioka S, Asano R, Wakabayashi R, Hayashi H, Shigeta H. Possible significance of degeneration and decreased expression of progesterone receptor in postmenopausal uterine leiomyoma. *BMC Womens Health.* 2022 Aug 16;22(1):346. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01924-6>
31. Abdelazim IA, Abu-Faza M, Zhurabekova G, Svetlana S, Nusair B. Intra-leiomyoma hemorrhage in postmenopausal woman presented with acute abdominal pain. *J Family Med Prim Care.* 2018 Sep-Oct;7(5):1129–1132. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_215_18
32. Boeckstaens S, Dewalheyns S, Heremans R, Vikram R, Timmerman D, Van den Bosch T, Verbakel JY. Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre- and postmenopausal women. *Heliyon.* 2020 Nov 4;6(11):e05372. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05372>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, Lisichnikova IV. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre; 2023, 275 p. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. Accessed: 19.08.2024.
2. Chernobrovkina AE The incidence of malignant tumors of the female reproductive system in St. Petersburg. *Public Health and Life Environment.* 2022;30(1):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-29-35>
3. Colombo N, Lorusso D, Monk BJ, Slomovitz B, Hasegawa K, Nogueira-Rodrigues A, et al. Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients with Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab. *Oncologist.* 2024 Jan 5;29(1):25–35. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad201>
4. Shapovalova AI. Uterine fibroid and reproduction. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(1):93–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/jowd68193-101>
5. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Apr;149(1):3–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
6. Kim K, Kim S, Ahn T, Kim H, Shin SJ, Choi CH, et al. A differential diagnosis between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma using transcriptome analysis. *BMC Cancer.* 2023 Dec 8;23(1):1215. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11394-0>

7. Goncharova MA, Petrov YuA. Uterine myoma: modern directions of surgical treatment. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2019;11:70–74. (In Russ.).
8. 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. <https://doi.org/10.3390/ijms22168483>
9. Sushinskaya TV, Stuklov NI, Dobrokhotova YuE. Diagnostic significance of hemostasis screening tests for staging of cervical cancer. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2018;2(74):99–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.25555/thr.2018.2.0843>
10. Hammouda A, Souilah S, Ferhat-Hamida MY, Amir ZC, Aouichat-Bouguerra S, Hariti G. Activation de la coagulation chez des patients atteints du cancer du poumon [Activation of coagulation in patients with lung cancer]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019 Jun 1;77(3):272–280. French. <https://doi.org/10.1684/abc.2019.1445>
11. Bharadwaj AG, Holloway RW, Miller VA, Waisman DM. Plasmin and Plasminogen System in the Tumor Microenvironment: Implications for Cancer Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 12;13(8):1838. <https://doi.org/10.3390/cancers13081838>
12. Madunić J. The Urokinase Plasminogen Activator System in Human Cancers: An Overview of Its Prognostic and Predictive Role. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2020–2036. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675399>
13. Fang L, Xu Q, Qian J, Zhou JY. Aberrant Factors of Fibrinolysis and Coagulation in Pancreatic Cancer. *Onco Targets Ther*. 2021 Jan 6;14:53–65. <https://doi.org/10.2147/ott.s281251>
14. Zhu C, Jiang L, Xu J, Ren A, Ju F, Shu Y. The urokinase-type plasminogen activator and inhibitors in resectable lung adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*. 2020 Apr;216(4):152885. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152885>
15. Kanno Y. The uPA/uPAR System Orchestrates the Inflammatory Response, Vascular Homeostasis, and Immune System in Fibrosis Progression. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 16;24(2):1796. <https://doi.org/10.3390/ijms24021796>
16. Berstein LM. Endometrial cancer, estrogens and metabolic syndrome: scenario becomes more complicated. *Problems in Oncology*. 2014;60(3):254–262. (In Russ.).
17. Shchukina NA, Buyanova SN, Kondrikov NI, Tikhomirova AS, Barinova IV, Sheina EN. Uterine leiomyoma in young women: clinical and morphological aspects. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(1):21–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush201616121-27>
18. Casslén B, Urano S, Ny T. Progesterone regulation of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) antigen and mRNA levels in human endometrial stromal cells. *Thromb Res*. 1992 Apr 1;66(1):75–87. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(92\)90157-6](https://doi.org/10.1016/0049-3848(92)90157-6)
19. Hwangbo Y, Lee MR, Cheong HT, Yang BK, Park CK. Effects of Progesterone and 17β-Estradiol under Presence or Absence of FBS on Plasminogen Activators Activity in Porcine Uterine Epithelial Cells. *Dev Reprod*. 2018 Dec;22(4):309–318. <https://doi.org/10.12717/dr.2018.22.4.309>
20. Zhou X, Zeng L, Liu Sh, Tang N. Differentiating benign and malignant neoplasms: A new role for coagulation and fibrinolysis indicators. Preprint. 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3434892/v1>
21. Kugaevskaya EV, Gureeva TA, Timoshenko OS, Solovyeva NI. Urokinase-type plasminogen activator system in norm and in life-threatening processes (review). *General Reanimatology* 2018;14(6):61–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79>
22. Ostheimer C, Evers C, Bache M, Reese T, Vordermark D. Prognostic implications of the co-detection of the urokinase plasminogen activator system and osteopontin in patients with non-small-cell lung cancer undergoing radiotherapy and correlation with gross tumor volume. *Strahlenther Onkol*. 2018 Jun;194(6):539–551. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1255-1>
23. Keragala CB, Woodruff TM, Liu Z, Niego B, Ho H, McQuilten Z, Medcalf RL. Tissue-Type Plasminogen Activator and Tenecteplase-Mediated Increase in Blood Brain Barrier Permeability Involves Cell Intrinsic Complement. *Front Neurol*. 2020 Dec 8;11:577272. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.577272>
24. Kaplieva IV, Zakharченко VR, Frantsiyants EM, Verenikina EV, Guskova NK, Pogorelova YA, et al. Age-related characteristics of the blood fibrinolytic system in women with uterine fibroid. *Modern Problems of Science and Education*. 2024;3:1. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.33364>
25. Shishkina OG, Nerodo GA, Moiseenko TI, Adamyan ML. Properties of balance of sexual steroids at sick of uterus cancer in active and late phase of reproductive period. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences*. 2011;1(161):118–121. (In Russ.).
26. Kubala MH, Punj V, Placencio-Hickok VR, Fang H, Fernandez GE, Sposto R, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Promotes the Recruitment and Polarization of Macrophages in Cancer. *Cell Rep*. 2018 Nov 20;25(8):2177–2191.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.082>
27. Bitsadze VO, Akinshina SV, Khizroeva JKh, Makatsariya NA, Stuleva NS, Mashkova TYa. THE Pathogenetic basis for using natural progesterone therapy in obstetric practice. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(2):79–88. (In Russ.).
28. Li Santi A, Napolitano F, Montuori N, Ragno P. The Urokinase Receptor: A Multifunctional Receptor in Cancer Cell Biology. Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4111. <https://doi.org/10.3390/ijms22084111>

29. Veselova Yul, Barinov SV, Mozgovoy SI, Vasilenko LN. The clinical and morphological characteristics of uterine leiomyoma in women in pause changing age. Omsk Scientific Bulletin 2010;1(94):176–179. (In Russ.).
30. Tanioka S, Asano R, Wakabayashi R, Hayashi H, Shigeta H. Possible significance of degeneration and decreased expression of progesterone receptor in postmenopausal uterine leiomyoma. BMC Womens Health. 2022 Aug 16;22(1):346.
<https://doi.org/10.1186/s12905-022-01924-6>
31. Abdelazim IA, Abu-Faza M, Zhurabekova G, Svetlana S, Nusair B. Intra-leiomyoma hemorrhage in postmenopausal woman presented with acute abdominal pain. J Family Med Prim Care. 2018 Sep-Oct;7(5):1129–1132.
https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_215_18
32. Boeckstaens S, Dewalheyns S, Heremans R, Vikram R, Timmerman D, Van den Bosch T, Verbakel JY. Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre- and postmenopausal women. Heliyon. 2020 Nov 4;6(11):e05372.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05372>

Информация об авторах:

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Web of Science ResearcherID: AAE-3540-2019

Жукова Галина Витальевна [✉] – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2018

Захарченко Виктория Рубеновна – биолог клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0245-6258>, SPIN: 7349-2226, AuthorID: 1213013

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Вереникина Екатерина Владимировна – д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Web of Science ResearcherID: AAE-4168-2022

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500, Web of Science ResearcherID: AAF-3998-2019

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882, Scopus Author ID: 57226397998

Максимова Наталья Александровна – д.м.н., профессор, заведующая радиоизотопной лабораторией с группой УЗИ-диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0400-0302>, SPIN: 1785-9046, AuthorID: 375005, Scopus Author ID: 57211495326, Web of Science ResearcherID: AAT-9775-2020

Ильченко Мария Геннадиевна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9126-0646>, SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046

Агаркова Елена Игоревна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9243-1665>, SPIN: 3467-4388, AuthorID: 734058

Егорова Анна Сергеевна – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7139-1956>, SPIN: 6204-5624, AuthorID: 799247

Information about authors:

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Web of Science ResearcherID: AAE-3540-2019

Galina V. Zhukova ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2018

Victoria R. Zakharchenko – biologist at Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0245-6258>, SPIN: 7349-2226, AuthorID: 1213013

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Ekaterina V. Verenikina – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncogynecology National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Web of Science ResearcherID: AAE-4168-2022

Polina S. Kachesova – Research Associate of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500, Web of Science ResearcherID: AAF-3998-2019

Yulia Yu. Kozel – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric Oncology №1, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882, Scopus Author ID: 57226397998

Nataly A. Maximova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Radioisotope Laboratory with Ultrasonic Diagnostics Group, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0400-0302>, SPIN: 1785-9046, AuthorID: 375005, Scopus Author ID: 57211495326, Web of Science ResearcherID: AAT-9775-2020

Maria G. Ilchenko – Cand. Sci. (Medicine), radiologist at Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9126-0646>, SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046

Elena I. Agarkova – Cand. Sci. (Medicine), radiologist at Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9243-1665>, SPIN: 3467-4388, AuthorID: 734058

Anna S. Egorova – radiologist at Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7139-1956>, SPIN: 6204-5624, AuthorID: 799247

Участие авторов:

Каплиева И. В. – научное руководство исследованием, анализ результатов и сведений литературы, написание текста, научное редактирование;
Жукова Г. В. – анализ результатов, поиск и анализ литературы по теме исследования, написание текста;
Захарченко В. Р. – клинико-лабораторные исследования у онкогинекологических больных, обработка полученных данных, оформление работы;
Франциянц Е. М. – концепция исследования в соответствии с темами госзадания, общее руководство, научное редактирование;
Вереникина Е. В. – руководство клинической частью исследования, научное редактирование;
Погорелова Ю. А. – проведение ИФА, статистическая обработка результатов;
Качесова П. С. – статистическая обработка результатов, поиск литературы по теме исследования;
Козель Ю. Ю. – анализ зарубежной литературы по теме исследования, научное редактирование;
Максимова Н. А. – руководство клинико-диагностическими исследованиями у онкогинекологических больных;
Ильченко М. Г. – участие в формировании возрастных подгрупп исследованных больных, клинико-диагностические исследования больных репродуктивного возраста;
Агаркова Е. И. – клинико-диагностические исследования больных перименопаузального возраста;
Егорова А. С. – клинико-диагностические исследования больных постменопаузального возраста.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kaplieva I. V. – scientific management of the research, analysis of the results and literature data, writing the text, scientific editing;
Zhukova G. V. – analysis of results, search and analysis of literature on the research topic, writing a text;
Zakharchenko V. R. – clinical and laboratory studies in oncogynecological patients, processing of the obtained data, registration of the work;
Frantsiyants E. M. – the concept of research in accordance with the topics of the state assignment, general guidance, scientific editing;
Verenikina E. V. – management of the clinical part of the study, scientific editing;
Pogorelova Yu. A. – conducting ELISA, statistical processing of results;
Kachesova P. S. – statistical processing of results, search for literature on the research topic;
Kozel Yu. Yu. – analysis of foreign literature on the research topic, scientific editing;
Maximova N. A. – management of clinical and diagnostic studies in oncogynecological patients;
Ilchenko M. G. – participation in the formation of age subgroups of the studied patients, clinical and diagnostic studies of patients of reproductive age;
Agarkova E. I. – clinical and diagnostic studies of patients of perimenopausal age;
Egorova A. S. – clinical and diagnostic studies of postmenopausal patients.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.