

## Роль патологического неоангиогенеза в формировании полипов эндометрия и механизмы возникновения аномальных маточных кровотечений

И.А. Иванов<sup>1</sup>, А.В. Асатулова<sup>1</sup>, Г.Е. Чернуха<sup>1</sup>, М.Р. Думановская<sup>1</sup>, М.В. Мнихович<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

*Актуальность.* Вопросы о роли неоангиогенеза в формировании полипов эндометрия и механизмах возникновения аномальных маточных кровотечений остаются дискуссионными.

*Цель исследования* – изучение факторов ангиогенеза, морфологических особенностей полипов эндометрия и их связь с аномальными маточными кровотечениями.

*Материалы и методы.* Проведен морфометрический анализ 25 полипов, а также ИГХ оценка экспрессии основных маркеров ангиогенеза – CD34, CD105, VEGF-A – в 40 образцах полипов, прилежащем и нормальном эндометрии без признаков патологии, полученных от пациенток с кровотечениями и без них.

*Результаты.* По сравнению с нормальным эндометрием в полипах наблюдается повышение экспрессии CD34, CD105 и VEGF-A. Методом компьютерной морфометрии установлено, что для полипов эндометрия, проявляющихся маточными кровотечениями, характерны истончение стенки и расширение диаметра сосудов. Указанные патологические изменения находились в прямой зависимости от экспрессии VEGF-A. При этом наличие хронического эндометрита в прилежащем эндометрии было связано с более выраженными морфологическими нарушениями сосудов и повышением уровня VEGF-A.

*Выводы.* В полипах эндометрия наблюдается активация неоангиогенеза, что может лежать в основе данного заболевания, а также вызывать увеличение диаметра и истончение стенки сосудов, что характерно для пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

**Ключевые слова:** полипы эндометрия, аномальные маточные кровотечения, ангиогенез, CD34, CD105, VEGF-A

*Для корреспонденции:* Илья Андреевич Иванов. E-mail: doctor.i.ivanov@yandex.ru

*Для цитирования:* И.А. Иванов, А.В. Асатулова, Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская, М.В. Мнихович. Роль патологического неоангиогенеза в формировании полипов эндометрия и механизмы возникновения аномальных маточных кровотечений. Клини. эксп. морфология. 2019; 8(2): 28-34. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-28-34

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 24.04.2019. Статья принята в печать 04.06.2019

## The role of pathological angiogenesis in endometrial polyp pathogenesis and abnormal uterine bleeding

I.A. Ivanov<sup>1</sup>, A.V. Asaturova<sup>1</sup>, G.E. Chernukha<sup>1</sup>, M.R. Dumanovskaya<sup>1</sup>, M.V. Mnikhovich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

*Abstract.* The role of angiogenesis in endometrial polyp formation and appearing of abnormal uterine bleeding is still controversial.

*The aim* of the study was to evaluate the activity of angiogenic factors, morphological characteristics of endometrial polyps and their association with abnormal uterine bleeding.

*Materials and methods.* A total of 25 women with and without abnormal uterine bleeding who had histologic confirmation of benign endometrial polyps were recruited into morphometric analysis. 40 samples of polyps, adjacent and normal endometrium were enrolled into immunohistochemical analysis for assessing the expression of angiogenic factors CD34, CD-105 and VEGF-A.

**Results.** Expression of CD34, CD-105 and VEGF-A was significantly increased in endometrial polyp comparing with normal endometrium. Morphometric analysis revealed abnormally dilated, thin walled capillaries of polyps among women with uterine bleeding. These morphological changes of vessels were in direct proportion to VEGF-A expression. Presence of chronic endometritis was associated with more severe morphologic lesions and higher level of VEGF-A.

**Conclusions.** Higher expression of angiogenic factors could reflect the important role of angiogenesis in endometrial polyp's formation and cause the pathological changes in blood vessel structure associated with abnormal uterine bleeding.

**Key words:** endometrial polyps, abnormal uterine bleeding, angiogenesis, CD34, CD105, VEGF-A

**Corresponding author:** Ilya A. Ivanov. E-mail: doctor.i.ivanov@yandex.ru

**For citation:** I.A. Ivanov, A.V. Asaturova, G.E. Chernukha, M.R. Dumanovskaya, M.V. Mnikhovich. The role of pathological angiogenesis in endometrial polyp pathogenesis and abnormal uterine bleeding. Clin. exp. morphology (In Russ.). 2019; 8(2): 28-34. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-28-34

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 24.04.2019. **Accepted** 04.06.2019

## Введение

Полипы эндометрия (ПЭ) являются одной из наиболее распространенных форм внутриматочной патологии и служат причиной аномальных маточных кровотечений (АМК) как в репродуктивном периоде, так и в менопаузе. Для них также характерна высокая частота рецидивов, приводящих к неоднократным оперативным вмешательствам, снижающим качество жизни женщин, повреждающим эндометрий и повышающим риск возникновения внутриматочных синехий и бесплодия [1–4]. Доля ПЭ, манифестирующихся АМК, в зависимости от методов диагностики и возрастных групп, колеблется от 38% до 81,5% [3, 4]. Механизмы, обуславливающие наличие или отсутствие клинической симптоматики при ПЭ, остаются мало изученными. В литературе имеются противоречивые данные о возможной связи АМК с хроническим воспалением, микроэрозиями, тромбозами, ишемическим некрозом капилляров, а также патологическим неоангиогенезом [3–6].

Ангиогенез – это процесс формирования новых кровеносных сосудов из первичной капиллярной сети. Его важными звеньями являются пролиферация и миграция эндотелиальных клеток – внутреннего слоя кровеносных сосудов. Один из ведущих индукторов этих процессов – сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), вследствие чего его рассматривают в числе ключевых активаторов ангиогенеза [7, 8]. Маркером пролиферирующего эндотелия является CD105 – белок, который высоко экспрессируется во время роста новых сосудов, например при опухолевых процессах, и служит ключевым элементом, определяющим состояние покоя или активации клеток эндотелия [9]. Активность ангиогенеза можно косвенно определить по числу сосудов – так называемой микрососудистой плотности. Ее количественная оценка осуществляется с помощью маркера CD34, который выявляется в эндотелии как новообразованных, так и находящихся в состоянии покоя сосудов [10]. Существует гипотеза, что патологический неоангиогенез может лежать в основе возникновения не только АМК, но и самого ПЭ. В пользу данного

предположения свидетельствует тот факт, что морфологической основой ПЭ является сосудистая ножка, представляющая собой «клубок» крупных кровеносных сосудов [6, 11, 12]. При этом конкретные звенья ангиогенеза, приводящие к формированию ПЭ, остаются во многом неясными [13].

Таким образом, механизмы возникновения ПЭ и АМК до конца не изучены, что вызывает сложности в диагностике и невозможность применения таргетной терапии. В связи с этим целями исследования стали изучение факторов ангиогенеза, морфологических особенностей ПЭ и их ассоциированность с АМК.

## Материалы и методы

В исследование включены 40 пациенток в возрасте 21–45 лет (средний возраст  $35,4 \pm 6,4$  года). В основную группу вошли 25 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом «полипы эндометрия» (средний возраст  $35,7 \pm 5,4$  года). Группу контроля составили 15 женщин (средний возраст  $35,1 \pm 6,8$  года) с гистологическим заключением «эндометрий стадии пролиферации» (СтП) без морфологических признаков патологии эндометрия и клинической симптоматики. Критериями исключения служили патологические состояния, которые могли стать причиной АМК, – миоматозные узлы с субмукозным и центрипетальным ростом, аденомиоз II–III степени, а также коагулопатии. У всех пациенток основной группы были проведены ретроспективный анализ течения заболевания и оценка гистологических характеристик ПЭ. В соответствии с классификацией FIGO (2018) все случаи АМК разделены на межменструальные маточные кровотечения (ММК) и обильные менструальные кровотечения (ОМК).

С целью оценки структурных особенностей сосудов проведена морфометрия 25 образцов ПЭ: 13 – манифестирующихся АМК и 12 – не имеющих клинической симптоматики. Морфометрический анализ проводился на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, при 100-кратном увеличении. В каждом образце ПЭ были выбраны два поля зрения сосудистой ножки для измерения следующих параметров: количество со-

судов, толщина сосудистой стенки, диаметр сосудистого просвета. С помощью компьютерной программы Axio Vision 4.0 (Karl Zeiss, Германия) измеряемые показатели были представлены в микрометрах.

Для иммуногистохимического исследования готовили тканевые матрицы следующим способом: отобранные наиболее репрезентативные образцы опухолевой ткани, которые с помощью панчера (игла-пробойник с внутренним зондом) были извлечены из имеющихся блоков (блоков-доноров) в виде парафиновых столбиков и помещены в готовые парафиновые матрицы (набор Tissue-Tek Quick-Ray, Biovitrum, позволяющий изготавливать парафиновые блоки с большим количеством образцов тканей), затем залиты парафином и направлены на микротомию. Готовые гистологические срезы окрашены гематоксилином и эозином, а также подвергнуты иммуногистохимическому исследованию с использованием биомаркеров VEGF-A (клон ab39250, RTU, Abcam, США), CD105 (клон EP274, разведение 1:100, (Epitomics, США) и CD34 (клон QBend10, RTU, Ventana, Швейцария) по стандартной методике на автоматическом иммуногистостейнере Ventana Benchmark Ultra (Roche, Швейцария) в 25 образцах ПЭ, 25 – прилежащего эндометрия и 15 – неизмененного эндометрия стадии пролиферации.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Для определения статистической значимости различий использовался метод Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей 25 (Q1) и 75 перцентиля (Q3). Для оценки корреляций использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмана (R). При  $R \leq 0,3$  сила связи определялась как слабая, при R от 0,4 до 0,6 – как умеренная, при  $R \geq 0,7$  – как высокая. Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Экспрессия маркеров ангиогенеза в ПЭ, прилежащем и нормальном эндометрии СтП представлена на рисунке 1.

Таким образом, установлено, что в ПЭ уровни экспрессии CD34, CD105 и VEGF-A в 2–4 раза выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Схожая закономерность обнаружена при сравнении указанных маркеров в ПЭ и прилежащем эндометрии ( $p < 0,001$ ). Уровни CD34 и CD105 оказались низкими как в прилежащем, так и в неизмененном эндометрии, однако экспрессия VEGF-A была вдвое выше в образцах прилежащего эндометрия по сравнению с контрольной группой –  $Me=55$  (Q1=50; Q3=60) и  $Me=40$  (Q1=37,5; Q3=40), соответственно ( $p=0,01$ ). Следует отметить, что из 25 ПЭ 12 были выявлены на фоне хронического эндометрита (ПЭ + ХЭ), остальные 13 – на фоне неизмененного эндометрия стадии пролиферации (ПЭ + СтП). При сравнении экспрессии CD34 и CD105 между группами ПЭ + ХЭ и ПЭ + СтП существенные различия не выявлены, однако, как оказалось, в ПЭ на фоне ХЭ экспрессия VEGF-A была значимо выше, чем в ПЭ на фоне СтП ( $p=0,01$ ).

Для оценки различий ангиогенеза при АМК и без АМК проведено сравнение экспрессии маркеров в указанных группах (рис. 2). Установлено, что в образцах бессимптомных ПЭ экспрессия VEGF-A была в 1,5 раза ниже, чем в образцах ПЭ, проявлявшихся АМК, –  $Me=40$  (Q1=40; Q3=50) и  $Me=60$  (Q1=40; Q3=60), соответственно ( $p=0,03$ ). Уровни CD34 и CD105 значимых отличий между группами не имели. Также не была выявлена зависимость между определенным типом АМК (ОМК или ММК) и экспрессией какого-либо из изученных маркеров.

Методом компьютерной морфометрии было проведено сравнение морфологических характеристик сосудистой ножки ПЭ (табл. 1). Согласно полученным данным, количество сосудов в образцах бессимптомных и манифестных ПЭ не имело статистически значимых различий ( $p=0,15$ ). Тем не менее при АМК наблюдались застойные явления в сосудах, что привело к увеличению их диаметра – 71,2 мкм против 60,5 мкм ( $p=0,007$ ). Также обнаружено, что среди ПЭ, проявляющихся АМК, сосудистая стенка была значи-

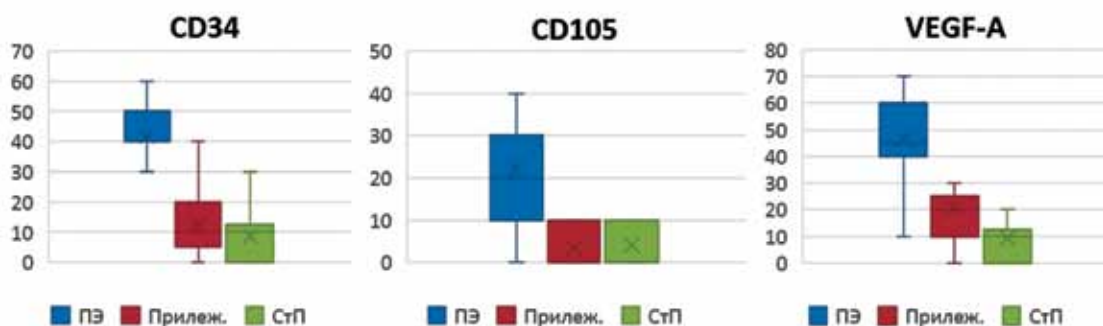


Рис. 1. Экспрессия маркеров ангиогенеза в зависимости от диагноза.

ПЭ – полип эндометрия. Прил. – прилежащий эндометрий. СтП – эндометрий стадии пролиферации без патологических изменений

Fig. 1. The relationship between angiogenesis markers expression and clinical diagnosis. ПЭ – endometrial polyp.

Прил. – adjacent endometrium. СтП – proliferative endometrium

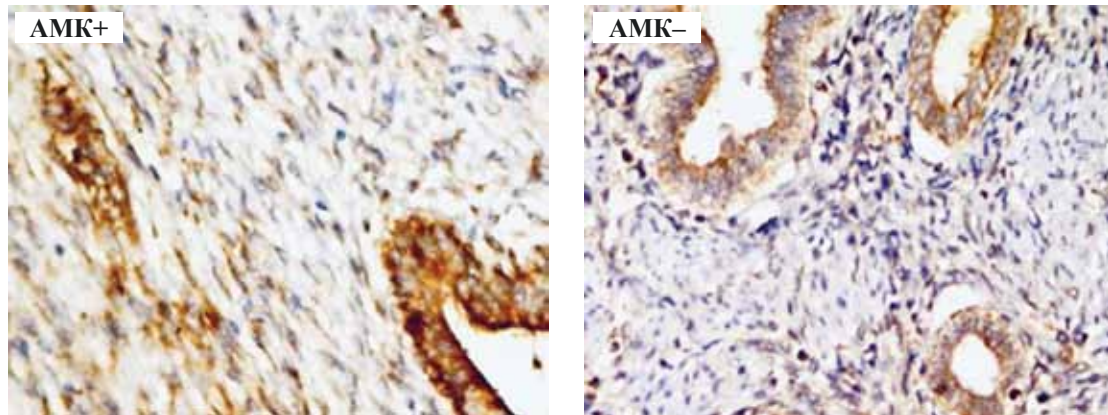


Рис. 2. ИГХ реакция с антителами к VEGF-A в образцах бессимптомных и клинически манифестных полипов эндометрия,  $\times 400$   
 Fig. 2. Immunohistochemical expression of VEGF-A in symptomatic and asymptomatic endometrial polyps,  $\times 400$

Таблица 1 / Table 1

Результаты морфометрического исследования [данные представлены в виде Me (Q1;Q3)]  
 The morphometric analysis results [Data are presented in the form Me (Q1; Q3)]

	N	Количество сосудов		Диаметр сосуда		Толщина стенки	
AMK +	13	11,0 (9,0 ;13,0)	p=0,15	71,2 (69,8; 82,6)	p=0,007	16,7 (13,4; 18,3)	p=0,003
AMK –	12	9,0 (9,75 ;11,25)		60,5 (57,6; 66,13)		25,9 (22,2; 27,75)	
OMK	8	12,5 (9,5 ;13,5)	p=0,12	70,9 (68,4; 87,75)	p=0,34	16,1 (14,2; 19,9)	p=0,42
MMK	5	7,0 (7,0; 8,0)		70,2 (56,2; 82,2)		19,9 (18,7; 23,3)	
ПЭ + СтП	13	9,0 (7,0; 12,0)	p=0,21	57,4 (45,7; 60,3)	p=0,007	25,4 (23,2; 26,8)	p=0,04
ПЭ + ХЭ	12	11,5 (9,75; 13,25)		76,5 (70,3; 18,8)		21,4 (16,75; 24,4)	

мо тоньше, чем в группе без AMK, – 16,7 мкм против 25,9 мкм ( $p=0,003$ ). Одновременно с этим статистически значимые различия каких-либо морфологических параметров сосудистой ножки ПЭ при OMK и MMK не выявлены. Морфометрическое исследование показало, что наличие сопутствующего воспалительного процесса было связано с патологическими изменениями структуры сосудов. На фоне ХЭ их диаметр был значимо больше ( $p=0,007$ ), а толщина стенки – меньше ( $p=0,04$ ).

Для изучения возможных причин указанных изменений в сосудах проведен корреляционный анализ результатов морфометрического и ИГХ исследований.

Как видно из рисунка 3, число сосудов в ПЭ имело прямую корреляцию с экспрессией CD34 ( $R=0,55$ ;  $p=0,005$ ) и CD105 ( $R=0,53$ ;  $p=0,008$ ), но не зависело от экспрессии VEGF-A ( $R=0,39$ ;  $p=0,06$ ). В отличие от количества сосудов их диаметр имел слабую связь с уровнями экспрессии CD34 ( $R=0,25$ ;  $p=0,25$ ) и CD105 ( $R=0,17$ ;  $p=0,47$ ). При этом он находился в прямой зависимости от выраженности экспрессии VEGF-A ( $R=0,49$ ;  $p=0,01$ ). Согласно полученным результатам, чем выше была экспрессия VEGF-A, тем меньше толщина стенки сосуда ( $R=0,63$ ;  $p<0,001$ ). С экспрессией CD34 ( $R=0,29$ ;  $p=0,29$ ) и CD105 ( $R=0,28$ ;  $p=0,18$ ) этот

морфометрический показатель также имел обратную зависимость, однако слабую тесноту связи.

### Обсуждение

ПЭ занимают ведущее место в структуре внутриматочной патологии, но до настоящего момента многие звенья патогенеза данного заболевания остаются неизученными [1–4]. Поскольку CD34 является показателем микрососудистой плотности, его высокая экспрессия в ПЭ говорит о большем числе сосудов по сравнению с прилежащим и неизменным эндометрием. Учитывая повышение уровня CD105, указывающего на активность пролиферации сосудистого эндотелия, а также VEGF-A, одного из важнейших индукторов ангиогенеза, можно сделать вывод о высокой активности неоангиогенеза в ПЭ. Полученные данные согласуются с гипотезой о вовлеченности патологического ангиогенеза в формирование данного заболевания. В ряде научных работ также показано, что экспрессия VEGF-A и CD105 в ПЭ и прилежащем эндометрии выше, чем в эндометрии здоровых женщин, что может вызывать очаги повышенной васкуляризации и лежать в основе избыточной пролиферации эндометрия [6, 13–15]. В проведенном нами исследовании экспрессия CD34 и CD105 в прилежащем эндометрии не отличалась от



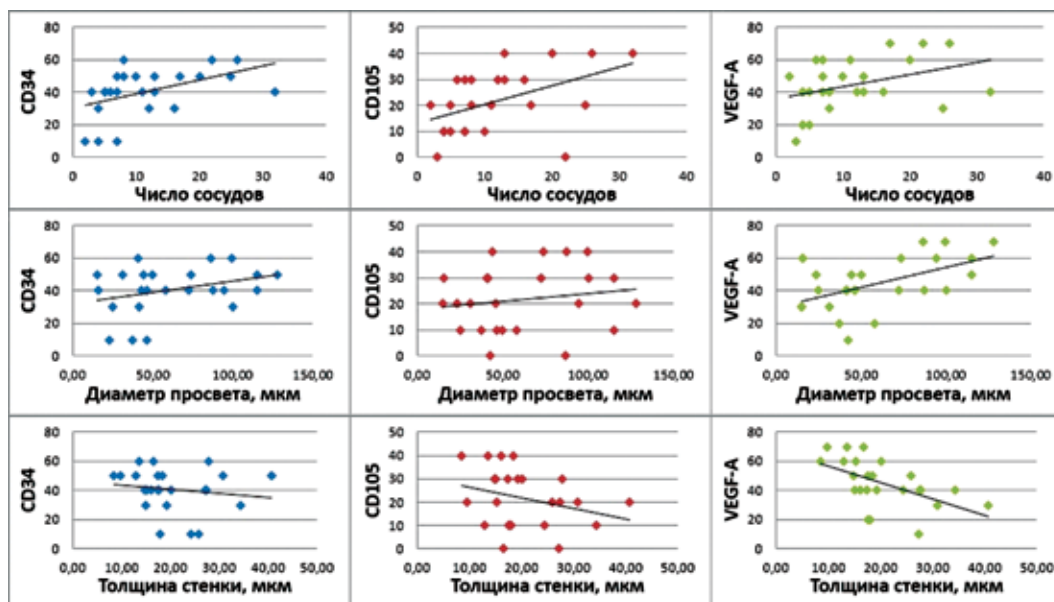


Рис. 3. Зависимость экспрессии маркеров ангиогенеза от морфометрических показателей сосудов полипов эндометрия  
 Fig. 3. The correlation between angiogenesis markers and endometrial polyp vessels' morphometric features

таковой в группе контроля, что может говорить об отсутствии активного роста сосудов, однако повышенный уровень VEGF-A свидетельствует об определенных нарушениях ангиогенеза в эндометрии пациенток с ПЭ.

Полученные результаты позволяют предположить, что одной из причин возникновения АМК при ПЭ является аномальная морфология сосудов – увеличение их диаметра и истончение стенки. Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал, что количество сосудов находилось в прямой зависимости от экспрессии CD34 и CD105, что представляется закономерным, поскольку CD34 является маркером микрососудистой плотности, увеличивающейся вследствие пролиферации эндотелия сосудов. Согласно полученным данным, уровень VEGF-A находился в прямой зависимости от диаметра сосуда и в обратной от толщины его стенки. Аналогичных исследований, касающихся морфометрических особенностей сосудов ПЭ и их связи с VEGF-A, в доступной литературе нами обнаружено не было, однако в ряде работ изучались нарушения структуры сосудов эндометрия при различных видах АМК. Было отмечено, что при АМК толщина сосудистой стенки ниже, а между эндотелиальными клетками наблюдались «промежутки» [16–18]. Кроме того, при проведении ИГХ исследования обнаружено, что количество сосудов с нарушенной структурой стенок имело прямую зависимость от уровня VEGF-A [16, 19].

В нашем исследовании выявлено, что при АМК экспрессия VEGF-A значимо повышается по сравнению с бессимптомными ПЭ. Таким образом, можно предположить, что высокий уровень VEGF-A является одним из факторов возникновения АМК при ПЭ, поскольку приводит к нарушениям структуры сосудов и повышению вероятности их разрыва. Механизмы индукции VEGF-A в ПЭ остаются до конца не ясными. Одним из

возможных объяснений может служить хроническое воспаление, развивающееся в большинстве ПЭ и прилежащем эндометрии [6, 12]. Согласно данным литературы, патологическая структура сосудов эндометрия наблюдается в 85,7% случаях ХЭ [5]. Ряд исследователей предполагают, что формирование сосудистой ножки ПЭ может быть результатом патологического ангиогенеза, индуцированного ХЭ [5, 6]. Взаимосвязь между VEGF и ХЭ до конца не изучена, однако известно, что многие медиаторы воспаления оказывают проангиогенное действие, в то время как VEGF индуцирует секрецию воспалительных медиаторов, рекрутинг лейкоцитов, вазодилатацию и увеличение сосудистой проницаемости [8, 20]. Важно отметить, что в нашем исследовании в ПЭ на фоне ХЭ наблюдались повышенная экспрессия VEGF-A, а также более выраженное истончение стенок и увеличение диаметра сосудов по сравнению с ПЭ на фоне СтП. Таким образом, можно предположить, что длительный воспалительный процесс играет значимую роль в повышении синтеза VEGF.

### Заключение

Выявление высокой экспрессии CD34, CD105 и VEGF-A в полипах эндометрия позволяет сделать заключение о повышенной активности неоангиогенеза, что может являться важным механизмом формирования данного заболевания. Одной из причин возникновения аномальных маточных кровотечений при полипах эндометрия является нарушение морфологии сосудов: увеличение их диаметра и истончение сосудистых стенок. Эти изменения могут быть вызваны избыточным воздействием VEGF-A. Возможная причина усиления ангиогенеза – хронический эндометрит, на фоне которого наблюдаются повышенная экспрессия VEGF-A и усугубление структурных изменений сосудов.

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования – И.А.И., А.В.А., Г.Е.Ч.  
Сбор и обработка материала – И.А.И., А.В.А., М.В.М.  
Статистическая обработка данных – И.А.И., Г.Е.Ч., М.В.Д.  
Написание текста – И.А.И., А.В.А., Г.Е.Ч.  
Редактирование – М.В.М., М.В.Д.

**Литература/References**

1. Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. Акушерство и гинекология. 2018;(8):129–134 [Chernukha G.E., Asaturova A.V., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. Endometrial lesion's pattern in different age groups. Akusherstvo i ginecologia. 2018;(8):129–134 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2018.8.129-134.
2. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2016, May 4;45(5):445–50. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.007.
3. Iark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P) – What is the relationship; how are they diagnosed and how are they treated? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017, Apr 1;40:89–104. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005.
4. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z et al. The management of polyps in female reproductive organs. International Journal of Surgery. 2017;43:7–16. doi: 10.1016/j.ijso.2017.05.012.
5. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;170(1). doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.012.
6. Xuebing P, TinChiu L, Enlan X, Jing L, Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011, Nov 2;159(1):198–203. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.06.036.
7. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин. Проблемы репродукции. 1999;(5):6–13 [Burlev V.A., Pavlovich S.V. Angiogenesis and Angiogenic factors in regulation of female's reproductive system. Problemy reprodukcii. 1999;(5):6–13 (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro20162268-17.
8. Lai T, Vlahos N, Shih I, Zhao Y. Expression Patterns of VEGF and Flk-1 in Human Endometrium during the Menstrual Cycle. J Reprod Infertil. 2015;16(1):3–9.
9. Смирнов И.В., Грызеева И.В., Самойлович М.П., Климович В.Б. Эндоглин (CD105) – мишень визуализации и антиангиогенной терапии злокачественных опухолей. Вопросы онкологии. 2015;61(6):898–907 [Smirnov I.V., Gryzeva I.V., Samoilovich M.P., Klimovich V.B. Endoglin (CD105) – A target for visualization and anti-angiogenic therapy for malignant tumors. Voprosy onkologii. 2015;61(6):898–907 (In Russ.)].
10. Kukreja I, Kapoor P, Deshmukh R, Kulkarni V. VEGF and CD 34: A correlation between tumor angiogenesis and microvessel density-an immunohistochemical study. J Oral Maxillofac Pathol. 2013, Sep;17(3):367–73. doi: 10.4103/0973-029X.125200.
11. Кондриков Н.И., Баранова И.В. Патология матки: Руководство для врачей. М.: Практическая медицина. 2019. С. 229–233 [Kondrikov N.I., Baranova I.V. Endometrial pathology: Manual for doctors. Moscow: Practicheskaya Medicina. 2019. P. 229–233 (In Russ.)].
12. Donoghue JF, McGavigan CJ, Lederman FL, Cann LM, Fu L, Dimitriadis E et al. Dilated thin-walled blood and lymphatic vessels in human endometrium: a potential role for VEGF-D in progestin-induced break-through bleeding. PLoS ONE. 2012;7(2), e30916. doi: 10.1371/journal.pone.0030916.
13. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. European journal of gynecological oncology. 2013, Apr; 34(1):5–22.
14. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Демуря Т.А., Коган Е.А. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия – пиноподий, LIF, VEGF-A, клаудина-5. Акушерство и гинекология. 2013;(8):40–45 [Martynova A.E., Smolnikova V.Yu., Demura T.A., Kogan E.A. Efficiency of an IVF program in women with uterine myoma in relation to the endometrial receptivity markers pinopodia, leukemia inhibitory factor, vascular endothelial growth factor-A, claudin-5. Akusherstvo i ginecologia. 2013;(8):40–45 (In Russ.)].
15. Peres GF, Spadoto-Dias D, Bueloni-Dias FN, Leite NJ, Elias LV, Domingues MAC et al. Immunohistochemical expression of hormone receptors, Ki-67, endoglin (CD105), claudins 3 and 4, MMP-2 and –9 in endometrial polyps and endometrial cancer type I. Onco Targets Ther. 2018, Jul 9;11:3949–58. doi: 10.2147/OTT.S160014.
16. Andersson E, Zetterberg E, Vedin I, Hultenby K, Palmblad J, Mints M. Low pericyte coverage of endometrial microvessels in heavy menstrual bleeding correlates with the microvessel expression of VEGF-A. Int J Mol Med. 2015, Feb;35(2):433–8. doi: 10.3892/ijmm.2014.2035.
17. Dulmovits BM, Herman IM. Microvascular remodeling and wound healing: a role for pericytes. Int J Biochem Cell Biol. 2012, Nov 28;44(11):1800–12. Available from: https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.06.031.
18. Mints M, Hultenby K, Zetterberg E, Blomgren B, Falconer C, Rogers R et al. Wall discontinuities and increased expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in endometrial blood vessels of women with menorrhagia. Fertil Steril. 2007;(88):691–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.190.
19. Elkilani OA, Soliman MA. Angiogenesis mediators in women with idiopathic heavy menstrual bleeding. Int J Gynaecol Obstet. 2017, Mar;136(3):280–4. doi: 10.1002/ijgo.12068.
20. Shaik-Dasthagirisahab YB, Varvara G, Murmura G, Saggini A, Potalivo G, Caraffa A et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Mast Cells and Inflammation. Int J Immunopathol Pharmacol. 2013, Apr-Jun;26(2):327–35. doi: 10.1177/039463201302600206.

**Информация об авторах/Author information**

Илья Андреевич Иванов – аспирант отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова.

Ilya A. Ivanov – Postgraduate Student, Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

<https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>

Александра Вячеславовна Асатурова – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова.

Alexandra V. Asaturova – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Pathology Department, V.I. Kulakov NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

<https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>

Галина Евгеньевна Чернуха – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова.

Galina E. Chernukha – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

<https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>

Мадина Равиловна Думановская – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова.

Madina R. Dumanovskaya – Candidate of Medical Sciences, Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

<https://orcid.org/0000-0001-7286-6047>

Мнихович Максим Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, ведущий научный сотрудник Центральной патологоанатомической лаборатории НИИ морфологии человека.

Maxim V. Mnikhovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher, Pathology Department, V.I. Kulakov NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Leading Researcher, Central Pathology Laboratory, Research Institute of Human Morphology.

<https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>