

6. Zsuzsanna Varga, Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Moch, H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* (London, England).2020; 395 (1):1417-1418.(in Eng.) doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5
7. Wang, H., Li, R., Zhou, Z., Jiang, H., Yan, Z., Tao, X., Xu, L. Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*.2021; 23 14(14):1-14.(in Eng.) doi.org/10.1186/s12968-021-00710-x
8. Horton, R. Offline: COVID-19-bewilderment and candour. *Lancet* (London, England).2020;395 (1):1178.(in Eng.) doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30850-3
9. Kogan, E. A., Berezovskiy, Y. S., Blagova, O. V., Kukleva, A. D., Bogacheva, G. A., Kurilina, E. V., Fomin, V. V. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologiya*.2020; 60 (6):4-10 (in Russ.) doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209.
10. Flammer, A. J., Anderson, T., Celermajer, D. S., Creager, M. A., Deanfield, J., Ganz, P., Lerman, A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012; 126. (14):753-767.(in Eng.) doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245
11. Ferrario, C. M., Jessup, J., Chappell, M. C., Averill, D. B., Brosnihan, K. B., Tallant, E. A., Gallagher, P. E. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*.2005; 111 (6):2605-2610.(in Eng.) doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
12. Feldmann, M., Maini, R. N., Woody, J. N., Holgate, S. T., Winter, G., Rowland, M., Hussell, T. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* (London, England).2020; 395.(3):1407-1409.(in Eng.) doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8
13. Zagidullin N.Sh., Gareeva D.F., Ishmetov V.Sh., Pavlov A.V., Plotnikova M.R., Pushkareva A.E., Pavlov V.N. Renin-angiotenzinovaya sistema pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-2019. *Arterial'naya gipertenziya*.2020; 26(8):240-247.(in Russ.) doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247
14. Zheng, Y.-Y., Ma, Y.-T., Zhang, J.-Y., Xie, X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews. Cardiology*.2020; 17 (2):259-260.(in Eng.) doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5
15. Habib, G., Erba, P. A., Jung, B., Donal, E., Cosyns, B., Laroche, C. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *European Heart Journal*.2019;40 (11):3222-3232.(in Eng.) doi.org/10.1093/eurheartj/ehz62
16. Liu Peter P., Blet Alice, Smyth David, & Li Hongliang. The Science Underlying COVID-19. *Circulation*.2020; 142 (1):68-78.(in Eng.) doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
17. Balata, D., Mellergård, J., Ekvist, D., Baranowski, J., Garcia, I. A., Volosyraki, M., Broqvist, M. Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis: A Presentation of COVID-19. *European journal of case reports in internal medicine*.2020; 7 (1):001811-001811.(in Eng.) doi.org/10.12890/2020_001811
18. Spinoni, E. G., Degiovanni, A., Della Corte, F., Patti, G. Infective endocarditis complicating COVID-19 pneumonia: a case report. *European Heart Journal: Case Reports*.2020; 4 (6):1-5.(in Eng.) doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa366
19. Tamburello, A. Bruno, G. Marando, M. COVID-19 and Pulmonary Embolism: Not a Coincidence. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*.2020; 7 (1):001692.(in Eng.) doi.org/10.12890/2020_001692
20. Koci, A. N., Tagliari, A. P., Forleo, G. B., Fassini, G. M., Tondo, C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Journal of cardiovascular electrophysiology*.2020; 31 (6):1003-1008.(in Eng.) doi.org/10.1111/jce.14479
21. Cipriani, A., Zorzi, A., Ceccato, D., Capone, F., Parolin, M., Donato, F., Vettor, R. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *International Journal of Cardiology*.2020; 316 (5):280-284.(in Eng.) doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.036
22. Lassen, M. C. H., Skaarup, K. G., Lind, J. N., Alhakak, A. S., Sengeløv, M., Nielsen, A. B., Biering-Sørensen, T. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study. *ESC heart failure*.2020; 7 (13):4189-4197.(in Eng.) doi.org/10.1002/ehf2.13044
23. Gao, L., Jiang, D., Wen, X., Cheng, X., Sun, M., He, B., Zhang, D. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respiratory Research*.2020; 21 (1):83.(in Eng.) doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w

УДК 618.141

© Коллектив авторов, 2021

Е.А. Слабожанкина¹, Е.Ф. Кира^{1,2}, А.К. Политова^{1,2},
В.М. Китаев², Ю.Л. Амелина², А.А. Политова³
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ
И ПАТОГЕНЕЗЕ МИОМЫ МАТКИ**

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва

²ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Несмотря на научный прогресс, причины возникновения миомы матки в настоящее время все еще представляют предмет дискуссии. Основными причинами возникновения миомы матки по мнению современных ученых являются: возраст, воспалительные заболевания половой сферы, гинекологические заболевания, дисбаланс половых гормонов, эндокринные нарушения, соматические заболевания, стресс. Важна роль наследственности в возникновении миомы матки, выявляемая в группах риска с помощью современных высокотехнологических средств [3,17]. Миома матки развивается в результате соматических мутаций в клетках миометрия. Цитогенетический анализ тканей продемонстрировал в 40-50% случаев наличие хромосомных аномалий [2] и дисрегуляций генов HMGIC и HMGIIY, расположенных в хромосомах 12 и 6 соответственно, где наиболее распространены хромосомные aberrации. Согласно результатам исследований В.Е. Радзинского [24] носительство аллеля PL-AP гена GP IIIa исключает развитие миомы матки. По современным представлениям миома матки представляет собой доброкачественную гиперплазию клеток мышечной и адвентициальной оболочек сосудов и прилегающего эндометрия [25].

Среди теорий патогенеза наиболее распространены: теория Г.А. Савицкого (2003), инфекционная, мезенхимальная, влияния прогестерона, влияния пролактина и гормона роста, влияния факторов роста [21,22,25].

Патогенез миомы матки можно рассматривать с позиции мультифакторной природы, в основе которой лежит суммарный эффект генных и средовых факторов. Следовательно, миома матки представляет собой доброкачественную диффузную или очаговую гиперплазию миометрия и характеризуется многообразием факторов патогенеза и системных нарушений.

Ключевые слова: миома матки, этиология, цитогенетический анализ, патогенез, гинекология.

E.A. Slabozhankina, E.F. Kira, A.K. Politova,
V.M. Kitaev, U.L. Amelina, A.A. Politova
**MODERN CONCEPTS OF ETIOLOGY
AND PATHOGENESIS OF UTERINE FIBROID**

Despite the scientific progress, the causes of uterine fibroids are currently still a matter of debate. According to modern scientists, the main causes of uterine fibroid are age, inflammatory diseases of the genital area, gynecological diseases, imbalance of sex hormones, endocrine disorders, somatic diseases, stress. The role of heredity in the incidence of uterine fibroid is important, which is detected in risk groups using modern high-tech facilities [3,17]. Uterine myoma develops as a result of somatic mutations in the myometrium cells. Cytogenetic analysis of tissues showed in 40-50% of cases the presence of chromosomal abnormalities [2] and dysregulation of the HMGIC and HMGIY genes located in chromosomes 12 and 6, respectively, where chromosomal aberrations are most common. According to the research results of V.E. Radzinsky [24] carriage of the PL-AII allele of the GP IIIa gene excludes the development of uterine fibroid. According to modern concepts, uterine myoma is a benign cell hyperplasia of the muscular and adventitious membranes of the vessels and the adjacent endometrium [25].

The most common theories of pathogenesis are G.A. Savitsky's theory (2003), infectious theory, mesenchymal theory, the theory of progesterone effects, the theory of prolactin and growth hormone effects, the theory of growth factors effect [21,22, 25].

The uterine fibroid pathogenesis may be considered from the standpoint of a multifactorial nature which is based on the total effect of genetic and environmental factors. Thus, uterine fibroid is a benign diffuse or focal hyperplasia of the myometrium and is characterized by a variety of factors of pathogenesis and systemic disorders.

Key words: Uterine fibroid, etiology, cytogenetic analysis, pathogenesis, gynecology.

Миомой матки считают доброкачественную опухоль моноклонального происхождения, развивающуюся из гладкомышечных клеток и содержащую различное количество соединительной ткани. По мнению большинства ученых, лейомиомы возникают в результате соматических мутаций в клетках миометрия, что ведет к постоянному снижению регуляции его роста [14,42].

Генетические причины развития миомы

По данным современных исследований основными причинами развития миоматозных узлов являются генетические причины, которые можно условно разделить на две основных группы – причины, вызывающие пролиферацию мышечной клетки, и факторы, возможно, потенцирующие (влияющие) пролиферацию клетки [23].

К первой группе можно отнести хромосомные aberrации, которые приводят к возникновению миом в 80-85% случаев, среди них:

1. Транслокации $t(12;14)(q14-q15;q23-q24)$ – наиболее часто встречаемая мутация, приводящая в 20-25% случаев к формированию миоматозных узлов. Транслокация $t(12)(q14-q15)$ наблюдается также при опухолях мезенхимального происхождения (ангиомиксомы, гемангиоперицитомы, липомы, хрящеподобные гамартомы легких, фиброаденомы молочных желез, полипы эндометрия, аденомы люнных желез) и приводит к увеличению экспрессии гена HMGA2, кодирующего белки высокой мобильности (HMG), которые контролируют конформационную структуру ДНК, транскрипцию генов и влияют на пролиферацию клеток мезенхимного про-

исхождения, активная экспрессия гена HMGA2 отмечена в клетках миоматозных узлов и отсутствует в клетках неизмененного миометрия.

Транслокация $t(14)(q23-q24)$ приводит к нарушению экспрессии гена RAD51L1, который при взаимодействии с геном HMGA2 изменяет характер роста клеток миомы.

2. Делеция в хромосоме 7, $del(7)(q22-q32)$ приводит к формированию миомы в 17% случаев, а делеция в области $q22-q32$ встречается в 34% миоматозных узлов. Делеция и транслокация в длинном плече хромосомы 7 (7q) наблюдаются при опухолях мезенхимального происхождения (липомы и полипы эндометрия), наиболее часто в клетках миомы. Роль делеции в области $q22-q32$ хромосомы 7 в возникновении миомы не доказана.

3. Трисомия 12 приводит к формированию миом в 12% случаев, наличие трех копий гена HMGIC сопровождается увеличением экспрессии в 1,5 раза.

4. Мутация гена $6p21$ включает делеции, инверсии, транслокации и инсерции дистальной части короткого плеча хромосомы 6 и наблюдается в менее 5% случаев миомы матки. В этом локусе картирован ген HMGIY (HMGA1), относящийся к тому же классу, что и HMGA2, влияющий на пролиферацию клеток мезенхимального происхождения.

Ко второй группе относятся мутации генов ответственных за пролиферацию и дифференцировку гладкомышечных клеток. При исследовании экспрессии генов в клетках нормального миометрия в сравнении с клетками миоматозных узлов выявлены гены,

функция которых стабильно отклонялась от нормы [41], среди них:

- с высоким уровнем экспрессии факторов роста (MEST, NEGF2 и ангиогенеза (TMSNБ, SFRP1), а также гены метаболизма и дифференцировки клеток, в том числе ген мембранных рецепторов CD24), ген экстрацеллюлярного формирования матрикса (ЭЦМ) (MMP11, CSPG2). Экстрацеллюлярное формирование матрикса при миоме матки является аномальным по структуре и физическим свойствам [39] по сравнению с нормальным ЭЦМ миометрия. Экспериментально подтверждено, что у животных избытка ЭЦМ при миоме матки не выявлено [40];

- с низким уровнем экспрессии – гены метаболизма ретиноевой кислоты (ADH1), инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF-2), трансформирующего фактора роста β (TGF- β), гены тучных клеток (TPSB2, CPA3) и цитоскелета.

- ген MED12 – локализован на длинном плече хромосомы X (Xq13), его мутация встречается у 70% пациенток с миомой матки, наиболее часто она располагается в экзоне 2 и представляет из себя делецию одного нуклеотида в 44 кодоне (в 40% случаев). Белок, кодируемый MED12, входит в состав крупного белкового комплекса (250 кДа), выполняющего роль посредника между РНК-полимеразой 2 и фактором транскрипции – специфическими индукторами генной активности, 60% лейомиом человека с реаранжировкой 6p21 несут мутации 2-го экзона MED12. Вариант мутации MED12 сам по себе управляет образованием опухоли посредством механизма усиления функции и именно в гладкомышечных клетках. Отмечено, что появление мутации в гене MED12 являются предшественниками геномных перестроек, вызывающих геномную нестабильность, они предшествуют возникновению хромосомных aberrаций, то есть являются первичным нарушением в патогенезе миомы матки [23,32,35,37]. Таким образом, клетки миометрия, несущие мутацию MED12, проявляют характеристики стволовых клеток миометрия [35,36]. В клетках с мутацией MED12 отмечена высокая способность к экспрессии гена WNT4, который контролирует развитие женского репродуктивного тракта, экспрессируется в мезенхимных клетках Мюллеровых каналов. При наличии в клетках мутации в гене MED12 отсутствует мутация с транслокацией t(12;14)(q14-q15;q23-q24) [23,37].

Установлено, что в миоматозных узлах размерами более 6,5 см частота патологиче-

ского кариотипа выше. В крупных узлах чаще встречаются транслокации t12;14, а в меньших по размеру узлах чаще встречаются делеции в хромосоме 7. Отмечено, что мутации 2 экзона гена MED12 чаще встречаются в узлах небольшого размера (менее 6 мм), а мутации в кодонах 130,131 (экзон3), особенно в сочетании с хромосомными перестройками, характерны для крупных миоматозных узлов. Кроме того, установлено, что мутации во 2-м экзоне гена MED12 встречаются чаще у пациенток с множественной миомой матки.

Кроме вышеперечисленных мутаций существует категория генов, полиморфизм которых также связан с миомой матки, но не является предопределяющим в ее возникновении, к ним относятся:

- ген метаболизма стероидных гормонов (COMT) – установлена высокая частота полиморфизма Val/Val гена COMT у пациенток с миомой матки;

- ген фумаразы (FH) – мутация данного гена приводит к появлению миомы матки в сочетании с почечно-клеточным раком.

Роль иммунной системы в формировании миомы

Формирование миоматозного узла сопровождается значительными изменениями в иммунной системе. Отсутствие адекватного ответа иммунной системы на антигенное воздействие быстрорастущей опухоли на фоне уже имеющейся иммунологической недостаточности способствует поддержанию роста миомы, создает и замыкает порочный круг.

При формировании миоматозного узла иммунный ответ носит системный и локальный характер, при этом локальный рассматривается в пределах матки и в пределах миоматозного узла

На системном уровне для пациенток с миомой матки характерно повышение уровня естественных киллеров (ЕК – CD16+), снижение уровня Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+ в периферической крови. Определяется повышенный уровень периферических Т-хелперов 1 (CD4+IFN γ +) и Т-хелперов 2 (CD4+IL4+). Отмечено изменение популяции регуляторных Т-клеток с высоким содержанием в крови Tr1-клеток с фенотипом CD4+IL10+. В периферической крови увеличивается содержание Т-лимфоцитов с экспрессией маркера ранней активации CD25 и поздней активации HLA-DR. В крови возрастает количество моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих сигнальные рецепторы – TLR-4 (изменения врожденного иммунитета) и снижается уровень моноцитов экспресси-

рующих CD16, CD11-b, HLA-DR-молекулы. При этом отмечены усиление адгезии фагоцитов и повышение показателей стимулированного НСТ-теста. Изменения цитокинового фона при миоме носит следующий характер: в сыворотке снижается концентрация IL2, повышаются уровни TGF- β 2 и внутриклеточной продукции IL10, увеличивается количество моноцитов и нейтрофилов. В первые 5 лет развития миомы отмечено повышение уровня естественных киллеров (ЕК) в периферической крови и уровня лимфоцитов HLA-DR+ в перитонеальной жидкости. При множественной миоме матки отмечено повышение CD4+CD8 – клеток, снижение уровня CD3+CD16+CD56 лимфоцитов и снижением уровня В-лимфоцитов в периферической крови, что проявляется угнетением цитотоксической активности. Субсерозная локализация узлов характеризуется снижением Т-лимфоцитов и Т-хелперов и повышением В-лимфоцитов в периферической крови.

Быстрый темп роста миомы («истинный» рост) проявляется снижением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и увеличением уровня CD56+ ЕК и ЕК с фенотипом CD3+CD56+, активированных (CD38) лимфоцитов, естественных регуляторных Т-клеток с фенотипом CD4+CD25+ и CD4+CD152+ в периферической крови пациенток, увеличением количества Т-хелперов 2-го типа (CD4+IL-4+), а также рост показателей IL-8 и bFGF в сыворотке крови, повышается внутриклеточная продукция цитокиновых интерлейкинов: (IL-1 β , IL-8, IL-12, IFN γ) моноцитами и нейтрофилами крови. Высокое содержание Tr1 лимфоцитов, TGF- β 2 в периферической крови и CD56+ лимфоцитов, продуцирующих внутри клетки TGF- β 1, является маркером «истинного» типа роста миомы.

Умеренный темп роста миомы проявляется высоким уровнем EGF в сыворотке крови, снижением продукции уровня интерлейкина IL-1 β +, IL-8+ моноцитами и нейтрофилами крови, усилением активности цитотоксических клеток и реакции гуморального звена иммунитета, ростом спонтанной НСТ-активности нейтрофилов, снижением готовность лимфоцитов к вступлению в апоптоз, угнетением продукции лимфоцитами фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов -MIF.

Локально на уровне эндометрия отмечалось значительное повышение уровня CD56+ЕК, ЕК, вызывающих экспрессию ингибирующих (CD56+ CD158a+) и активирующих (CD56+CD158i+) рецепторов. При снижении количества ЕК-Т-клеток, экспрес-

сирующих ингибирующие рецепторы также отмечено повышение количества В-лимфоцитов (CD20+), активированных лимфоцитов (CD25+), естественных регуляторных Т-клеток и макрофагов, внутриклеточно продуцирующих IL10 и экспрессирующих молекулы TLR4.

Умеренный темп роста характеризовался высоким содержанием в эндометрии CD56+IFN γ + лимфоцитов, низким уровнем экспрессии эндоглина лимфоцитами, нарушением баланса активации макрофагов. Эндоглин -мембранный белок, расположенный на клеточной поверхности, который входит в рецепторный комплекс TGF β и влияет на ангиогенез. На фоне экспрессии CD16 наблюдается снижение экспрессии HLA-DR молекул и уменьшение внутриклеточной продукции противовоспалительных цитокинов макрофагами (IL-1 β , IL-8).

При быстром росте миомы в эндометрии отмечены повышение содержания CD16+ и CD56+TGF- β 1+ ЕК, снижение ЕК Т-клеток, экспрессирующих активизирующие и ингибирующие рецепторы, усиление активации лимфоцитов, повышение содержания Т1-хелперов, Т2-хелперов, Tr1- и CD105+ лимфоцитов. Отмечены высокий тканевый уровень экспрессии mPHK TGF- β 2, высокая продукция IL-2, IL-8 и EGF мононуклеарными клетками, регулируемыми клеточную пролиферацию и ангиогенез. Врожденный иммунитет проявлял себя активацией эндометриальных макрофагов и усилением продукции провоспалительных цитокинов при снижении экспрессии адгезионных молекул (CD11b).

Быстрый рост миомы может быть также обусловлен развитием отека и некроза опухоли («ложный» рост) [23,30]. Он характеризуется высоким содержанием в эндометрии Т1-хелперов и макрофагов, продуцирующих противовоспалительные цитокины IL-12, IFN γ . В ткани эндометрия повышается синтез и продукция цитокинов IL-8, MCP1, при этом отмечено снижение продукции bFGF эндометриальными мононуклеарными клетками [23].

Определение цитокинового профиля непосредственно в миоматозном узле позволяет выявить условия, влияющие на рост миомы матки. Отмечено, что повышение синтеза и продукции факторов IL-1 β , IL-8, TGF- β 2 стимулируют процессы роста и ангиогенеза в узлах больших размеров. Повышение в ткани узла синтеза ростовых факторов TGF- β 1 и TGF- β 2 и продукции противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , MCP1, IL-8) характеризует истинный рост узла, а снижение синтеза и

продукции IL-8 определяет «ложный» рост миомы.

Наследственная предрасположенность прослежена при исследовании близнецовых пар, семейного анамнеза, связи с наследственными синдромами и этнической принадлежностью. У однояйцевых близнецов миома матки при наследовании встречается в два раза чаще, чем у разнояйцевых близнецов, у родственников первой степени родства – в 4,2 раза чаще, чем в среднем в популяции. У afroамериканок заболеваемость миомой матки в 2-3 раза выше, чем у женщин европейского происхождения. Кроме того, у африканских женщин миомы возникают в начале репродуктивной жизни, часто многочисленные, крупнее по размеру, чаще рецидивируют, не регрессируют после менопаузы [36]. При наследственных болезнях, например синдром Риды (наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью), отмечено возникновение почечно-клеточного рака в сочетании с лейомиомой кожи и матки.

Доказательством моноклонального происхождения миоматозных узлов является, например, наличие мутации в гене MED12 во всех клетках в пределах одного узла, при этом у одной женщины могут встречаться миомы с разными вариантами мутаций (однотипными в пределах одного узла). Первично трансформированная клетка передает свои свойства только своим потомкам, поэтому множественные миомы в одной матке клонально не связаны, что объясняет и различный темп роста миоматозных узлов [10].

Роль эстрогенов и прогестеронов.

Роль половых гормонов в патогенезе миомы матки подтверждается следующими фактами: миома матки редко наблюдается в допубертатном возрасте; миома может значительно увеличиваться во время беременности; во время менопаузы миома матки нередко регрессирует в своем развитии; лечение миомы аналогами релизинг-гормонов сопровождается уменьшением размеров опухоли [1,21,22,23,27]. Главным индуктором роста миомы матки традиционно считался эстрадиол. Количество рецепторов эстрадиола в ткани опухоли, обладающей признаками пролиферации, выше, чем в неизмененном миометрии той же матки и в ее узлах без выраженной тенденции к росту [8,30,32,43]. Достоверно повышенное содержание рецепторов эстрогенов в центре больших миоматозных узлов можно рассматривать как один из важных потенциальных факторов роста опухоли [14,30,41].

При использовании прогестеронсодержащих препаратов в клетках миомы отмечается усиление митотической активности [6,12,21,22]. Ряд клинических и биохимических данных подтверждает правильность предположения о способности прогестерона повышать частоту соматических мутаций в клетках миометрия и таким образом способствовать развитию миомы матки. По данным ряда авторов в клетках нормального миометрия экспрессируются в равном количестве типы А и В рецепторов прогестерона, в то время как в 40 % исследований на поверхности миоматозных узлов было обнаружено больше рецепторов типа В, а прогестерон, как известно, связывается преимущественно с рецепторами типа В [3,8,9]. В исследованиях А.Л. Тихомирова с соавт. [29] было выявлено, что более 90% клеток миомы матки содержат рецепторы прогестерона, который способствует периферическому росту миомы, но, вероятно, с помощью эстрогенов, так как они в свою очередь способны повышать экспрессию рецепторов прогестерона как в миометрии, так и в миоме. Еще одним доказательством роли прогестерона в патогенезе миомы матки является уменьшение размера лейомиомы на фоне применения препарата, обладающего антипрогестагеновым эффектом (мифепристон, улипристал) [15,18].

Среди других гормонов, вовлеченных в патогенез миомы матки, можно выделить пролактин, который имеет митотическую активность в отношении клеток лейомиомы и миометрия и синтезируется в миометрии и лейомиоме.

Миома и беременность

Отмечено, что при беременности увеличивается только небольшая часть узлов. Современные исследования доказали [21,22,30], что увеличение размеров миоматозных узлов при беременности не связано с увеличением количества клеток, а проявляется увеличением количества экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и гипертрофией гладкомышечных клеток, а также на последних сроках беременности определяется высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону, т.е. ткани миомы становятся менее чувствительными к воздействию половых стероидных гормонов, чем ткани миомы вне беременности, при этом основная роль в гипертрофии гладкомышечных клеток и увеличении количества ЭЦМ отводится прогестерону. Кроме того, при беременности наиболее частым осложнением является отек или некроз миоматозного узла, где также ведущую роль играет влияние высокого содержания в крови прогестерона.

Предрасполагающими факторами являются: возраст 40-50 лет; оперативные вмешательства (высокая частота медицинских абортов, диагностические выскабливания); воспалительные заболевания половой сферы; гинекологические заболевания, гормональный дисбаланс (эндометриоз, кистозная дегенерация яичников, патология эндометрия, позднее наступление менархе, обильные менструации и др.); эндокринные нарушения (сахарный диабет, патология щитовидной железы, ожирение); соматические заболевания (особенно сердечно-сосудистые); нереализованная репродуктивная функция; стресс (в среднем миома матки возникает через 2 года после перенесенного тяжелого стресса) и др. [3,7,20]. В то же время среди женщин с миомой матки, редко встречаются курящие и злоупотребляющие алкогольными напитками [1]. Факторы внешней среды имеют неспецифический механизм воздействия: вызывают необходимость компенсаторной перестройки структур и функций на уровне гормональной системы [16].

Патогенез и морфогенез миомы матки

По современным представлениям основным в патогенезе миомы матки считаются хромосомные перестройки, ассоциированные с увеличением экспрессии гена HMGA2 [31,33], а также соматические мутации гена в экзоне 2 гена MED12, кодирующего РНК-полимеразу 2 [32,34,36,37]. Также основным механизмом формирования миоматозных узлов считается неопластический процесс [1,27,43]. Одной из теорий появления миоматозных узлов является патофизиологическая реакция, подобная при любом повреждающем действии, вызывающая формирование келоидных рубцов после оперативного вмешательства. Вероятно гладкомышечные клетки миометрия могут реагировать на повреждающий фактор аналогично сосудистым гладко-мышечным клеткам. Они способны к пролиферативно-синтетической реакции, поэтому в миоматозных узлах, наблюдаются увеличение пролиферативной активности и синтез внеклеточного фиброзного матрикса. При повреждении сосудов основной фактор роста (bFGF), встречаясь в большом количестве в миоме матки, стимулирует гладкомышечную пролиферацию.

Доказано, что кариотипические изменения имеют второстепенное значение в развитии миом независимо от того, являются ли они первичными или происходят во время клонального развития миомы матки. Предполагается, что к индукции генетических или эпигенетических повреждений приводят

предшествующие генетические стимулы, условия или повреждения, т.е. приобретенные генетические изменения могут расцениваться как вторичные, что является потенцирующим фактором.

По мнению И.С. Сидоровой (2003) [28] образование зачатка миоматозного узла может происходить из трансформированных гладкомышечных клеток миометрия, а именно, из перичитов – мышечной оболочки тонкостенного сосуда матки. В морфогенезе миомы матки выделяют три последовательные стадии, которые соответствуют особенностям ее структурных компонентов и характеристикам тканевого обмена: образование активной зоны роста (зачатка) в миометрии с активированным метаболизмом клеток; рост опухоли без признаков дифференцировки; рост опухоли с дифференцировкой и созреванием [13]. По мере формирования новообразованных гладкомышечных пучков от места вхождения и выхода из узелка бывшего материнского сосуда начинается разрастание капилляров, причем материнский сосуд, давший начало зачатку миомы, и вновь образованные сосуды между собой активно анастомозируют. Таким образом, образование пучка гладкомышечных волокон сопровождается процессом неоваскуляризации. По данным иммуногистохимических исследований, пролиферативная активность клеток лейомиомы на протяжении всего менструального цикла значительно превышает таковую нормальных миоцитов [2]. Таким образом, среди многочисленных теорий патогенеза наиболее распространены следующие:

1. Согласно теории Г.А. Савицкого (2003) важная роль в патогенезе миомы отводится гиперэстрогении, прогестерондефицитным состояниям и гипергонадотропизму. В результате действия повреждающих экзо- и эндогенных факторов происходит нарушение локального кровообращения, ишемия, приводящее к развитию дистрофических изменений в вегетативной нервной системе и микроциркуляторном русле матки, а также к развитию гиперэстрогенных состояний. В таких условиях формируется зачаток узла, образование которого авторы связывают с активацией камбиальных элементов поврежденной сосудистой стенки, то есть миогенные элементы денервированных участков сосудистой стенки под действием гиперэстрогении начинают пролиферировать, образуя зачаток миоматозного узла [13,23,25].

2. Инфекционная теория основана на морфологическом и гистохимическом исследовании

дованиях «зон роста», которые образуются вокруг «воспалительных инфильтратов и эндометриоидных эксплантов» в миометрии [19]. Формирование зон роста происходит за счет гиперплазии клеток и является итогом локальной ишемии миометрия. В миоматозных узлах повышено количество микробной флоры и обнаруживаются скопления мононуклеаров [5,15].

3. Мезенхимальная теория заключается в том, что в антенатальном периоде мезенхимальные клетки матки пролиферируют и дифференцируются дольше, чем гладкомышечные клетки эндодермального происхождения (по 31 и 12-14 неделю соответственно). Вследствие этого они более подвержены действию неблагоприятных мутагенных факторов. Измененные клетки после пубертатного периода могут инициировать развитие миоматозных узлов [4,11,26].

4. Результаты самых последних исследований отмечают ведущую роль прогестерона, а не эстрадиола как инициатора ряда молекулярно-генетических нарушений, приводящих к развитию миомы матки. Наиболее

активный рост миоматозных узлов происходит в секреторной фазе цикла, при этом возрастает митотическая активность клеток опухоли и увеличивается количество рецепторов прогестерона по сравнению с неизменным миометрием [3,4,6]. В исследованиях S. Pavlovich et al. (2003) максимальная пролиферативная активность наблюдалась на периферии миоматозных узлов в секреторной фазе цикла [8]. Это подтверждает гипотезу регулирования пролиферативной активности в миоматозных узлах в секреторную фазу через модуляцию содержания прогестерона. До сих пор идет дискуссия о том, является ли миома матки гормонально зависимым заболеванием.

Патогенез миомы матки на современном этапе можно рассматривать с позиции мультифакторной природы этого заболевания, в основе которой лежит суммарный эффект генных и средовых факторов [23,26,43]. Таким образом, миома матки представляет собой доброкачественную диффузную или очаговую гиперплазию миометрия и характеризуется многообразием факторов патогенеза и системных нарушений [1,7,16,23].

Сведения об авторах статьи:

Слабожанкина Екатерина Александровна – к.м.н., врач УЗД отделения УЗ и РХМ диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: elfkat@mail.ru.

Кира Евгений Федорович – д.м.н., профессор, завкафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: profkira33@gmail.com.

Политова Алла Константиновна – д.м.н., руководитель Центра женского здоровья ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: al1870@mail.ru.

Китаев Вячеслав Михайлович – д.м.н., профессор, завкафедрой лучевой диагностики с курсом клинической радиологии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: vm_kitaev@list.ru.

Амелина Юлия Леонидовна – аспирант кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: doctoramelina@mail.ru

Политова Александра Александровна – студент 6 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 127994, г. Москва, ул. Рахмановский переулок, 3. E-mail: alexandra.politowa@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В. Состояние репродуктивной системы у больных доброкачественными опухолями внутренних гениталий и принципы восстановительного лечения. – М. – 1985.
2. Адамьян Л.В. Качество жизни женщин после различных типов гистерэктомий, выполненных лапароскопическим, лапаротомическим и влагалищным доступами / Л.В. Адамьян, В.И. Кулаков, С.И. Аскольская // Эндоскопия в гинекологии. – М., 1999. – С. 135-148.
3. Адамьян Л.В., Ткаченко Э.Р., Киселёв С.И., Гайдарова А.Х. Современные методы диагностики и альтернативные методы лечения гиперпластических процессов и опухолей матки/ Л.В. Адамьян, Э.Р. Ткаченко, С.И. Киселёв [и др.] // Практическая гинекология. – М.: МЕДпресс-информ, 2001.- С. 89-115.
4. Ботвин, М.А. Тактика ведения беременности у женщин с центрипетальным ростом крупных миоматозных узлов /М.А. Ботвин, Н.М. Побединский, А.Д. Липман, А.Ш. Мукаева, Н.И. Борисова // Акушерство и гинекология. – 2004. – №1. – С. 24-27.
5. Допплерографические особенности маточной гемодинамики у беременных с миомой матки в первом триместре/ М.А. Ботвин [и др.] // Лучевые и функциональные методы исследования. – 2004. – Москва.– С. 224-230.
6. Бреусенко, В.Г. Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки / В.Г. Бреусенко, И.А. Краснова, С.А. Капранов // Акушерство и гинекология. – 2006. – №3. – С. 23-26.
7. Бурлев В.А., Волков Н.И., Павлович С.В., Стыгар Д.А. Влияние а-ГнРГ на митотическую активность в клетках миометрия и миоматозных узлов: материалы научного форума «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». – М.: 1999. – С. 259-260.
8. Бурлев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И. Проллиферативная активность и рецепторы к стероидным гормонам в миометрии и в миоматозных узлах. Материалы 3-го Российского форума «Мать и дитя». – М.: 2001. – С. 306-307.
9. Варданян В.Г., Адамьян Л.В., Киселев С.И., Хачатрян А.К. Современные аспекты миомэктомии с использованием хирургических энергий// Лапароскопия в гинекологии и акушерстве / под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамьян. – М.: Медицина, 2002. – С. 59-63.

10. Васильченко, Н.П. Лечение больных миомой матки и его эффективность / Н.П. Васильченко, В.И. Фириченко // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 2. – С. 7-10.
11. Венедиктова, М.Г. Современные аспекты патогенетически обоснованной фармакологической коррекции гиперпластических процессов в эндометрии / М.Г. Венедиктова, Ю.Э. Доброхотова, Ю.Э. Задонская // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2008. – Т. 1, №8. – С. 18-23.
12. Вихляева Е.М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки // Российский вестник акушер-гинеколога. – 1997. – №3. – С.21-23.
13. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – 399 с.
14. Вихляева Е.М., Паллади Г.А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки. – Кишинев: Штиница, 1982. – 300 с.
15. Вишинский А.А., Курашвили Ю.Б., Мышенкова С.А. [и др.]. Цветное доплеровское картирование в оценке эффективности лечения миомы матки методом ФУЗ-абляции: материалы IX всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – 696 с.
16. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с.
17. Гриценко Я.В. Миома матки в современном мире: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения./ Я.В. Гриценко, О.Д. Константинова, С.В. Черкасов //Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.- 2012. – №3. – С.1-5.
18. Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А., Буданов П.В., Коваленко М.В. Результаты органосохраняющего хирургического лечения больных миомой матки: материалы IX всероссийского форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 379-380.
19. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии.- М.: Медицина, 1990. – 224 с.
20. Иванова, О.Г. Кесарево сечение в анамнезе. Выбор метода родоразрешения / О.Г. Иванова, Р.И. Шалина, М.А. Курцер // Акушерство и гинекология. – 2003. – №2. – С.29-32.
21. Лебедева, Я.А. Оценка качества жизни женщин репродуктивного возраста после лечения миомы матки с применением антигестагенов / Я.А. Лебедева, О.Л. Молчанов, Д.В. Байбуз, Л.А. Галиуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, №4 (82). – С.16-21.
22. Лебедева, Я.А. Влияние антигестагенной терапии миомы матки на состояние овариального резерва / Я.А. Лебедева, О.Л. Молчанов, Д.В. Байбуз, Л.А. Галиуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, №4 (82). – С.21-26.
23. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных /под ред. Л.В. Адамян. – М., 2014. – 95 с.
24. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень/ В.Е. Радзинский, Г.Ф. Тотчиев - М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 24с.
25. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблема патогенеза и патогенетической терапии). Изд. 3-е. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 236 с.
26. Серов, В.Н. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации/ под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих - 4-изд, перер. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024с.
27. Сидорова, И.С. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова [и др.] //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С.22-28.
28. Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л. Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / под ред. И.С. Сидоровой. – М.: МИА, 2002. – С.113-127.
29. Тихомиров, А.Л. Современные принципы терапевтического лечения миомы матки// Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 5. – С. 25-33.
30. Тюрина, А.А. Пролиферативная активность и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов в ткани миомы матки вне и во время беременности / А.А. Тюрина, А.Г. Яшук, Р.А. Нафтулович, Ш.М. Хуснутдинов // Акушерство. Гинекология. Практическая медицина. -2016.-Т.1 (93). – С.101-105.
31. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard Ph. Fibroid growth and medical options for treatment/ Fertil Steril 2014 Sep;102(3):630-639.
32. Markowski D.N. [et al.] HMGA2 and p14Arf: major roles in cellular senescence of fibroids and therapeutic implications //Anticancer research. – 2011. – Т. 31. – №3. – С. 753-761.
33. Mittal P. [et al.] Med12 gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability //The Journal of clinical investigation. – 2015. – Т. 125. – №8. – С. 3280-3284.
34. Ono M., Maruyama T., Masuda H., Kajitani T., Nagashima T., Arase T. [et al.] Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104: 18700-18705.
35. Ono M., Qiang W., Serna V.A., Yin P., Coon J.S., Navarro A. [et al.] Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. PLoS One. 2012; 7: e36935.
36. Osinovskaya N. S. [et al.] Frequency and spectrum of MED12 exon 2 mutations in multiple versus solitary uterine leiomyomas from Russian patients //International journal of gynecological pathology. – 2016. – Т. 35. – №6. – С. 509-515.
37. Peddada S.D., Laughlin S.K., Miner K., Guyon J.P., Haneke K., Vahdat H.L. [et al.] Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105: 19887-19892.
38. Rogers R., Norian J., Malik M., Christman G., Abu-Asab M., Chen F. [et al.] Mechanical homeostasis is altered in uterine leiomyoma. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198: 474.e1- 474.e11
39. Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S. [et al.] Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. Hum Reprod Update. 2014; 20: 309-333.
40. Shen Q. [et al.] Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis //Fertility and sterility. – 2013. – Т. 100. – №6. – С. 1722-1726.
41. Susani M., Madersbacher S., Kratzik C., Vingers L., Marberger M. Morphology of tissue destruction induced by focused ultrasound. Eur Urol 1993;23(Suppl 1):34-8.
42. Tal R., Segars J. H. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy //Human reproduction update. – 2013. – Т. 20. – № 2. – С. 194-216.

REFERENCES

1. Adamyan L.V. The condition of the reproductive system in patients with benign tumors of the internal genitalia and the principles of restorative treatment // М. - 1985.(In Russ.).
2. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Askolskaya S.I. Quality of women's lives after various types of hysterectomies performed by laparoscopic, laparotomy and vaginal surgery // Endoscopy in gynecology. - М., 1999.- p. 135-148. (In Russ.).
3. Adamyan L.V., Tkachenko E.R., Kiselev S.I., Gaidarova A.Kh. Modern diagnostic methods and alternative methods of treatment of hyperplastic processes and uterine tumors // Practical gynecology. М.: MEDpress-inform, 2001.P. 89-115. (In Russ.).
4. Botvin M.A., Pobedinsky N.M., Lipman A.D., Mukaeva A.Sh., Borisova N.I. Management strategies for pregnancy in women with centripetal growth of large myomatous nodes. // Obstetrics and gynecology. 2004;(1): 24-27. (In Russ.).
5. Botvin M.A., Fedorova E.V., Lipman A.D., Devitsky A.A., Mukaeva A.Sh., Borisova N.I. Doppler features of uterine hemodynamics of pregnant women with uterine fibroids in the first trimester // Radiation and functional research methods. - 2004. - P. 224-230. (In Russ.).

6. Breusenko V.G., Krasnova I.A., Kapranov S.A. et al. Some controversial issues of uterine artery embolization during the treatment of uterine fibroids // *Obstetrics and gynecology*. 2006;(3): 23-26. (In Russ.).
7. Burlev V.A., Volkov N.I., Pavlovich S.V., Stygar D.A. a-GnRH Influence on mitotic activity in the cells of the myometrium and myomatous nodes. - Materials of the scientific forum "New technologies in obstetrics and gynecology". M 1999; 259-260p. (In Russ.).
8. Burlev V.A., Pavlovich S.V., Volkov N.I. Proliferative activity and receptors for steroid hormones in the myometrium and myomatous nodes. Materials of the 3rd Russian Forum "Mother and Child". M 2001; P. 306-307. (In Russ.).
9. Vardanyan V.G., Adamyan L.V., Kiselev S.I., Khachatryan A.K. Modern aspects of myomectomy using surgical energies // *Laparoscopy in gynecology and obstetrics* / under the editorship of Kulakova, L.V. Adamyan. - Medicine, 2002, 59-63. (In Russ.).
10. Vasilchenko N.P., Firichenko V.I. Treatment of patients with uterine myoma and its effectiveness // *Obstetrics and gynecology*. 1990;(2): 7-10. (In Russ.).
11. Venediktova M.G., Dobrokhotova Yu.E., Zadonskaya Yu.E. Modern aspects of pathogenetically substantiated pharmacological correction of hyperplastic processes in the endometrium // *Russian Bulletin of Obstetrician - Gynecologist*. 2008; 1(8): 18-23. (In Russ.).
12. Vikhlyayeva E.M. On the strategy and tactics of managing patients with uterine myoma // *Bulletin of the Russian associate obstetricians-gynecologists* 1997;(3):21-23. (In Russ.).
13. Vikhlyayeva E.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of uterine leiomyoma. - M.: MEDpress-inform, 2004.-- 399 p. (In Russ.).
14. Vikhlyayeva E.M., Pallady G.A. Pathogenesis, clinical picture and treatment of uterine fibroids. - Chisinau: Shtinita, 1982.- 300 p. (In Russ.).
15. Vishninsky A.A., Kurashvili Yu.B., Myshechkova S.A. et al. Color Doppler mapping in assessing the effectiveness of treatment of uterine fibroids by FUS-ablation. Materials of the IX All-Russian Scientific Forum "Mother and Child". M. 2007; 696p. (In Russ.).
16. Gynecology: national guidelines / under the editorship of Kulakova, I.B. Manukhina, G.M. Savelyeva. - M.: GEOTAR-Media - 2007.-- 1072 p. (In Russ.).
17. Gritsenko Ya.V., Konstantinova O.D., Cherkasov S.V. Uterine fibroids in the modern world: topical issues of pathogenesis, diagnosis and treatment. 2012;(3):1-5. (In Russ.).
18. Davydov A.I., Pashkov V.M., Lebedev V.A., Budanov P.V., Kovalenko M.V. Results of organ-preserving surgical treatment of patients with uterine myoma. // Materials of the IX All-Russian Forum "Mother and Child". M. - 2007: 379-380. (In Russ.).
19. Demidov V.N., Zykin B.I. Ultrasound diagnostics in gynecology. - M.: Medicine, 1990. - 224p.
20. Ivanova O.G., Shalina R.I., Kurtser M.A. et al. Cesarean section in history. The choice of child delivery method // *Obstetrics and gynecology*. 2003;(2):29-32. (In Russ.).
21. Lebedeva, O.L. Molchanov, D.V. Baibuz, L.A. Galiullina. Assessing the quality of life of women of reproductive age after treatment of uterine fibroids with antigestagens. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. Tom 14, № 4 (82), 2019:16-21. (In Russ.).
22. Ya.A. Lebedeva, O.L. Molchanov, D.V. Baibuz, L.A. Galiullina Effect of antigestagenic therapy of uterine fibroids on the state of ovarian reserve. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. Tom 14, № 4 (82), 2019: 21-26. (In Russ.).
23. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for the management of patients, under the editorship of L.V. Adamyan - Moscow, 2014: 95. (In Russ.).
24. Radzinsky V.E., Totchiev G.F. Uterine fibroids: a course for organ preservation. Information bulletin / - M.: StatusPraesens magazine editorial office, 2014. (In Russ.).
25. Savitsky G.A., Savitsky A.G. Uterine fibroids (the problem of pathogenesis and pathogenetic therapy) 3rd edition - Spb. ELBI-Spb, 2003. - p. 236. (In Russ.).
26. Serov V.N., Sukhikh G. T. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology // M: GEOTAR-Media.-4th ed.-2014. Moscow: Problems of Reproduction. - 1024p. (In Russ.).
27. Sidorova IS et al. Current state of the issue of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of uterine fibroids in women of reproductive age // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. - 2012;6(4):22-28.(In Russ.).
28. Sidorova I.S., Kogan E.A., Unanyan A.L. / Chapter 4. / Uterine fibroids (modern problems of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment), under the editorship of Sidorova I.S. - M: MIA.-2002:113-127. (In Russ.).
29. Tikhomirov A.L. Modern principles of therapeutic treatment of uterine fibroids // *Effective pharmacotherapy*. 2015; (5):25-33. (In Russ.).
30. Tyurina A.A., Yashchuk A.G., Naftulovich R.A., Khusnutdinov Sh.M. Proliferative activity and expression of sex steroid hormone receptors in uterine fibroid tissue during/not during pregnancy. *Obstetrics. Gynecology. Practical medicine*.2016;1 (93):101-105. (In Russ.).
31. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard Ph. Fibroid growth and medical options for treatment/ *Fertil Steril* 2014 Sep;102(3):630-639.
32. Markowski D. N. et al. HMGA2 and p14Arf: major roles in cellular senescence of fibroids and therapeutic implications // *Anticancer research*. 2011; 31(3): 753-761.
33. Mittal P. et al. Med12 gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability // *The Journal of clinical investigation*. 2015; 125(8): 3280-3284.
34. Ono M., Maruyama T., Masuda H., Kajitani T., Nagashima T., Arase T. et al. Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104: 18700-18705.
35. Ono M., Qiang W., Serna V.A., Yin P., Coon J.S., Navarro A. et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One*. 2012; 7: e36935.
36. Osinovskaya N. S. et al. Frequency and spectrum of MED12 exon 2 mutations in multiple versus solitary uterine leiomyomas from Russian patients // *International journal of gynecological pathology*. 2016; 35(6): 509-515.
37. Peddada S.D., Laughlin S.K., Miner K., Guyon J.P., Haneke K., Vahdat H.L. et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 19887-19892.
38. Rogers R., Norian J., Malik M., Christman G., Abu-Asab M., Chen F. et al. Mechanical homeostasis is altered in uterine leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198: 474.e1- 474.
39. Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S. et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Hum Reprod Update*. 2014; 20: 309-333.
40. Shen Q. et al. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis // *Fertility and sterility*. 2013;100(6):1722-1726.
41. Susani M., Madersbacher S., Kratzik C., Vingers L., Marberger M. Morphology of tissue destruction induced by focused ultrasound. *Eur Urol* 1993;23(Suppl 1):34-8.
42. Tal R., Segars J. H. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy // *Human reproduction update*. 2013; 20(2): 194-216.