УДК 618.14 - 006.36

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА МИОМЫ МАТКИ

MODERN ASPECTS OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF UTERINE FIBROID TUMORS

Каторкина Е.С.
Шатунова Е.П.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Katorkina ES
Shatunova EP

Samara State Medical University

Миома матки — доброкачественный, гормоночувствительный пролиферат. Является одной из наиболее распространенных опухолей половой сферы женщин большинства стран мира, становится главной причиной гистерэктомий, в том числе и в репродуктивном возрасте женщин, определяя социальную значимость данного заболевания. Проблема изучения этиопатогенеза миомы матки и определяющих его факторов продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей.

В обзорной статье отражены современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки. Приведены данные о роли стероидных гормонов и их рецепторов, процессов неоангиогенеза, их стимуляторов и ингибиторов (васкулоэндотелиальный фактор роста, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, матриксные маталлопротеиназы), нарушений процессов пролиферации и апоптоза (протоонкоген Bcl-2, нуклеарный фосфопротеин p53). Изучено влияние генных мутаций, молекулярно-генетических маркеров, а также иммунных механизмов на рост и развитие опухоли.

Ключевые слова: миома матки, половые гормоны, неоангиогенез, факторы роста, пролиферация, апоптоз, генные мутации.

Uterine myoma is a benign, hormone-sensitive proliferating tissue. It is one of the most common tumors of women`s reproductive system in most countries of the world, and it is often the main cause of hysterectomies, especially among fertile females, determining the social significance of this disease. Domestic and foreign researches are continuing to look for the reasons of this worldwide problem.

The article describes the present view on the etiology, pathogenesis and morphogenesis of uterine fibroids. It presents the data on the role of steroid hormones and their receptors, processes of neoangiogenesis, their stimulants and inhibitors (VERGF, EGF, IGF-1, TGF, PDGF, MMPs), proliferation and apoptosis disorders (protooncogene Bcl-2, nuclear phosphoprotein p53). The influence of gene mutations, molecular-genetic markers, as well as immune system mechanisms on tumor growth and development were studied.

Keywords: uterine fibroid tumors, steroid hormones, neoangiogenesis, growth factors, proliferation, apoptosis, gene mutations

ВВЕДЕНИЕ

Проблема изучения этиопатогенеза миомы матки и определяющих его факторов продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние десятилетия в этом направлении, ключевые положения генеза этого заболевания до настоящего времени остаются дискуссионными и недостаточно изученными.

Согласно общепризнанному мнению отечественных и зарубежных ученых, миома матки (ММ) — это доброкачественный, моноклональный, гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия [1, 2, 3]. Не является истинной опухолью, так как может самостоятельно регрессировать в постменопаузе [1]. ММ диагностируют у 25-40% женщин репродуктивного возраста [3, 4], а после 30 лет риски ее возникновения

резко возрастают, достигая в пременопаузальном возрасте до 76-80% [3,4, 5], а у 1/3 пациенток она становится симптомной [4]. Клинические проявления опухоли связаны с маточными кровотечениями, приводят к оперативному лечению более 70% женщин. Болевой синдром отмечает каждая третья женщина с ММ. Рост узлов приводит к сдавливанию смежных органов и как следствие — к нарушению их функции. Активный рост опухоли, особенно в репродуктивном возрасте (у 48-60% больных) [6] приводит к одной из основных причин бесплодия и невынашивания беременности, снижает качество жизни женщин и тем самым определяет социальную значимость данного заболевания.

Несмотря на успехи в консервативном методе лечения, основным методом остается хирургический. Вследствие этого ММ становится главной причиной гистерэктомии во многих странах мира (50-70% случаев) при заболеваниях матки [4], в том числе и в репродуктивном возрасте женщин (24-26,8%), не успевших реализовать свою репродуктивную функцию [3,7].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Первое и наиболее важное открытие, позволившее по-новому взглянуть на природу лейомиомы, стало выявление у ММ свойства моноклональности. Цитогенетические исследования при множественной ММ убедительно демонстрируют наличие разноплановых хромосомных нарушений в различных миоматозных узлах. Это свидетельствует в пользу самостоятельного развития каждого отдельного миоматозного узла. Свойство моноклональности подтверждается результатом ряда экспериментальных исследований. Это доказывается гомозиготностью изоформ глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в клетках миомы у гетерозиготных пациенток, а также исследованиями Х-связанного гена рецептора андрогена и Х-связанного гена фосфоглицерокиназы различных клеток миомы. Таким образом, стало ясно, что миоматозный узел растет из одной клетки предшественника, а при наличии в одной матке нескольких узлов каждый из них растет и развивается независимо друг от друга. Хромосомная гетерогенность опухолей позволяет объяснить наблюдаемые при миоме клинико-патологические различия, включая вариации размеров опухоли, клинические проявления заболевания и различия реакции узлов на гормональную терапию [7].

Хотя гладкомышечные клетки (ГМК) входят в состав большинства органов и тканей человека, миома в 95% случаев возникает в матке. Почему же именно ГМК миометрия наиболее часто подвержены клональной пролиферации и откуда в миометрии возникает клетка – предшественик ММ?

В настоящий момент выделяют две теории. Первая теория – онтогенетическая, а вторая основывается на том, что вторичная соматическая мутация в нормальной клетке миометрия способствует образованию клетки предшественника. Онтогенетическое развитие ГМК энтодермального происхождения (пищеварительная и выделительная системы) протекает быстрее, чем ГМК мезодермального происхождения (половая система): 12 и 30 недель соответственно [8]. Недифференцированные клетки, которые в дальнейшем дифференцируются в ГМК матки, имеют более длительный нестабильный период, во время которого они подвергаются воздействию различных материнских факторов, таких как половые гормоны и/или факторы роста, вирусов, токсинов и др. Некоторые из этих клеток, вероятно, получают дефект, становясь клетками-предшественниками для ММ. До наступления менархе эти клетки никак себя не проявляют. После менархе эти клетки могут начать рост, но, вероятнее всего, для этого необходим триггерный фактор [1].

Тот факт, что, согласно патологоанатомическим исследованиям, распространенность миомы матки достигает 80%, позволяет считать вторую теорию происхождения клетки-предшественника более очевидной. Но независимо от того, как и когда образовалась клетка-предшественник, мутации в этой клетки приводят к тому, что она имеет повышенную чувствительность к различным факторам, стимулирующим ее пролиферацию, в то время как клетки нормального миометрия не проявляют пролиферативной активности. Важно отметить, что это локальный процесс, большинство его участников синтезируются в самой матке. Системное воздействие, к примеру, гиперэстрогенное состояние, не может вызвать локального процесса в органе-мишени, не затронув весь орган.

Таким образом, показано, что множественные миоматозные узлы в одной матке гомозиготны, уникклеточны и имеют независимое происхождение. Происхождение из одной клетки предполагает существование кариотипических изменений в клетке-предшественнике.

В 1994 году были опубликованы данные о цитогенетическом исследовании миоматозных узлов, и только у 40% из них были обнаружены хромосомные изменения [9]. Возможно, в остальных 60% генетические нарушения тоже должны присутствовать, но характер их пока не уточнен. Различные хромосомные нарушения реализуют разные патологические механизмы, приводя к тому, что рост и развитие миоматозного узла может протекать различными путями. Изучены десятки генотипов, полиморфизм которых сопряжен со степенью риска развития миомы матки.

Наиболее частыми аберрациями были: делеция длинного плеча хромосомы 7 с дефектом между 7q21 и 7q36; транслокация t (12;14) (q15; q23-24); перестановка 6p21; трисомия 12 хромосомы; перестановка 10q22 и 13q21-22; делеция 3q [10].

Помимо этого, среди миом с нарушенным кариотипом встречаются миомы, имеющие мозаичный тип нарушений, и, что интересно, миомы с мозаичным кариотипом тоже являются моноклональными. Подобные находки заставили исследователей заключить, что цитогенетические аберрации могут быть вторичными, а клональный рост миомы может начинаться раньше появления хромосомных аберраций [9].

Среди различных хромосомных аберраций акцентируют внимание на регионе 12q15 хромосомы, который повреждается в миомах в процессе транслокации t (12;14) (q15;q23-24). Был выявлен ген HMGIC, который,

по мнению авторов, может являться наиболее вероятным кандидатом на роль основного гена, ответственного за развитие лейомиомы. Помимо этого, в 6 хромосоме в регионе p21 выявлен похожий по структуре ген HMGIY.

Продуктом экспрессии генов HMGIY и HMGIC являются белки, отнесенные к различным семействам группы высокоподвижных белков (highmobility group proteins), которые являются хроматин-ассоциированными негистонными белками, играющие важную роль в регуляции структуры и функции хроматина. Также они отвечают за правильность трехмерной конфигурации комплекса ДНК с белком, то есть участвуют в таких клеточных процессах, как транскрипция ДНК.

Аберрантная экспрессия HMGIC и HMGIY белков чаще всего характеризует злокачественный процесс. В то время как дисрегуляция этих белков вследствие хромосомных перестроек наиболее часто выявляется в различных доброкачественных мезенхимальных образованиях, таких как липома, легочная гамартома, полип эндометрия, а также в миоме. Дальнейшее изучение HMGIC и HMGIY белков выявило, что они экспрессируются практически во всех органах и тканях во время онтогенеза, тогда как во взрослом организме экспрессия этих белков выявлена только в легких и почках, что указывает на их участие в быстром росте эмбриональных тканей. Очевидно, что возобновление экспрессии этих белков в лейомиоме есть следствие дисрегуляции соответственных генов [10].

При цитогенетических исследованиях были выявлены различия экспрессии 176 генов при сопоставлении генетической структуры клеток миоматозных узлов и клеток нормального миометрия. Экспрессия 37 из них была повышена и 139 снижена в клетках миомы по сравнению с неизмененным миометрием. Среди генов, экспрессия которых была повышена, выявлены гены, кодирующие синтез факторов роста (IGF2,MEST,NEGF2), факторов, участвующих в синтезе экстрацеллюлярного матрикса (MMP11, CSPG2), факторов, являющихся регуляторами ангиогенеза (TMSNB, SFRP1), а также гены, регулирующие процессы клеточного метаболизма и дифференцировки (CD24, HTR2B, QPRT,GAGEC1,PTK7, PEMT).

Выявлена сниженная экспрессия генов, кодирующих ферменты бета 2 (TPSB2) и карбоксипептитазу A3 (CPA3), генов, регулирующих метаболизм ретиноевой кислоты (ADH1), генов, кодирующих некоторые белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста (IGFBP6,CYR61/IGFBP10, NOV,CRIM1,CTGF), генов, обеспечивающих интеграцию клеточного скелета (FY,EMP1, TM4SF1, GPM6A, ITM2A, CAV2, SPG20, PLEC1, TUBGCP3) и клеточную адгезию (DPT, SELE, EFEMP, S100A4, S100A6, SRPX, DCL1, PECAM1), что подтверждает значительные нарушения дифференцировки гладкомышечных клеток в лейомиоме и в конечном итоге потенцирует рост опухоли [11].

Согласно материалам работы William H. et al., опубликованной в 2007 г. в журнале «FertilityandSterility», в формировании миомы может быть задействовано более чем 100 генов, участвующих в регуляции клеточного роста, дифференциации, пролиферации и клеточной гибели. Важное значение имеют гены факторов некроза опухоли и их рецепторов [11]. Это определяется тем, что факторы некроза опухоли через свои специфические рецепторы могут являться как индукторами апоптоза, так и стимулировать митогенную активность клеток.

Был проведен комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов фактора некроза опухоли α (-308 G/A TNFα), лимфотоксина α (+250 A/G Lt α), рецепторов фактора некроза опухоли 1-го (+36 A/G TNFR1) и 2-го (-322 VNTR TNFR2) типов у больных ММ [12].

Установлены генетические маркеры предрасположенности к формированию миомы матки, сочетающейся с аденомиозом (+36 A/G TNFR1) и гиперпластическими процессами эндометрия (-308 G/A TNFα). Молекулярно-генетические маркеры 1/1 и 2/1 -322 VNTR полиморфизма рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа, +36 AA рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа и его сочетание с полиморфизмом -308 GG фактора некроза опухоли α ассоциированы с большими размерами миоматозных узлов.

Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), играющий значительную роль в патофизиологии ММ, представлен главным образом коллагенами, протеогликанами и матриксным гликопротеидами. ЭЦМ кумулирует факторы роста, цитокины и регулирует их активацию и разрушение. Гиперпродукция белков ЭЦМ оказывает значительное стимулирующее влияние на рост ММ [13]. ЭЦМ регулируется сочетанным взаимодействием матриксных металлопротеиназ (MMP) и их ингибиторов (TIMPs). Ферменты семейства MMP выполняют особую роль в процессах неоангиогенеза. Генные варианты MMP могут различаться по уровням продукции белков-энзимов. Для гена MMP-1 (коллагеназы-1) известен полиморфизм в области промотора, связанный с наличием 1G или 2G в позиции 1607. Наличие 2G-1607 создает дополнительный сайт для транскрипционного фактора Ets и ведет к усилению продукции про-MMP. Другой патогенетически значимый ген кодирует ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) и регулирует уровень экспрессии MMP. Для гена PAI-1 характерен полиморфизм в области промотора 4G/5G-675. Наличие 5G аллеля гена PAI-1 приводит к сниженной продукции мРНК PAI-1, относительной активации системы MMP, усилению деградации межклеточного матрикса в зоне роста опухоли и активному распространению ее клеток в подлежащие ткани, тогда как более активный вариант (4G) связан с более интенсивной продукцией PAI-1 и ингибированием систем фибринолиза и коллагенолиза. Активация MMP связана с привлечением лейкоцитов и активацией системы хемокинов, низкомолекулярных белков. CXC – хемокины, содержащие ELR-последовательность, являются ангиогенными факторами, индуцирующими хемотаксис эндотелиальных клеток в зоны ангиогенеза, и не содержащие ELR-последовательность обладают выраженными ангиостатическими свойствами.

Доказано, что частота гиперактивного аллеля 2G-1607 гена матриксной металлопротеиназы (MMP-1)

и сочетанного генотипа MMP-1 2G-1607 /PAI-1 5G-675 значительно повышена в подгруппах больных с быстрым ростом лейомиомы. Частота аллеля 2G-1607 повышена при многоузловых формах лейомиомы и аденомиозе, что указывает на значимость этого аллеля как фактора риска развития осложненных форм патологии эндометрия и миометрия. Выявлено снижение экспрессии гена TIMP-1 в миоматозной ткани, что согласуется с усилением коллагенолиза в ткани лейомиомы. Экспрессия гена MMP-1 в тканях опухоли коррелирует с экспрессией генов проангиогенных хемокинов CXCL6/GCP-2 и CXCL12/SDF-1 в тканях окружающего миометрия. Экспрессия мРНК CXCL12/SDF-1 достоверно повышена в тканях ММ при многоузловых формах опухоли, что отражает роль этих факторов в ремоделировании ткани матки [14].

Ангиогенез является контрольной точкой отсчета возникновения большинства солидных опухолей. При репродукции себе подобных матричной клетки вокруг мелких сосудов формируется «зона роста», представляющая собой пролиферат незрелых гладких мышечных клеток. В таких тканевых участках в тонкостенном сосуде с сохранением эндотелиальной выстилки нет мышечного, адвентициального и периадвентициального слоев. Нарастание биомассы незрелых ГМК в этом пролиферате обычно продолжается до достижения его объема с диаметром сферы 2-3,5 мм. К этому моменту клетки, оказавшиеся на периферии пролиферата, кажутся уже более зрелыми, начинают продуцировать коллаген и вступают в кооперированную связь между собой. В это же время наблюдается процесс образования первичных пучков ГМК, после завершения которого начинаются их выраженная гипертрофия и образование сосудисто-соединительнотканной капсулы опухоли.

Формирование зачатка роста узла миомы заканчивается процессом капиллярообразования. Растущий узел имеет материнский сосуд и анастомозирующую с ним поверхностную сеть капилляров собственной капсулы зачатка. Материнский сосуд зачатка опухоли превращается в два основных артериальных питающих ствола опухоли (в его основании), которые анастомозируют как с погружающимися в глубь опухоли сосудами собственной капсулы материнского зачатка, так и с новообразующейся сосудистой сетью новых поколений зон роста собственной капсулы.

Установлено, что каждый погружаемый сосуд «дочерней» зоны роста теряет мышечную, адвентициальную оболочки и соединительную ткань периадвентициального пространства и превращается в особый вид сосудов, в человеческом организме нигде больше не встречающийся.

Рост новых сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами и ингибиторами. Под действием ангиогенных факторов происходят активация эндотелиоцитов и миграция их за пределы базальной мембраны с формированием ответвлений основных сосудов [10,11].

Стимуляторы неоангиогенеза: васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), ангиогенин, эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующие факторы роста α (TGF-α) и b (TGF-b), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), NO, интерлейкин-8 и неспецифические факторы, такие как матриксные металлопротеиназы (MMPs).

Ингибиторы неоангиогенеза: эндостатин, растворимые рецепторы VEGF (sVEGFR), тромбоспондин, ангиостатин (фрагмент плазминогена), вазостатин, рестин, ингибиторы MMP (TIMP-1, TIMP-2) [15].

При гистохимическом исследовании клеток миомы матки выявлено, что содержание мРНкEGF значительно выше, чем в интактном миометрии, особенно в секреторную фазу цикла. Доказано, что прогестерон стимулирует синтез EGF, а эстрогены оказывают противоположное влияние, однако способствуют увеличению содержания рецепторов к EGF в клетках миомы, оказывая стимулирующее действие на пролиферацию миомы матки посредством индукции синтеза эпидермального фактора роста и экспрессии рецепторов к нему [16]. IGF-1 является основным стимулятором синтеза белка, ответственных за процессы клеточного роста и дифференцировки, осуществляя свою функцию посредством рецепторов IGF-1 и IGF-11 [17].В клетках миомы повышен только рецептор IGF-1, ингибирующий процессы апоптоза путем повышения содержания белка Bcl-2 в клетках миомы, увеличивая жизнедеятельность этих клеток. Воздействие прогестерона на миометрий достоверно снижает экспрессию мРНKIGF-1 в клетках лейомиомы, в то время как эстрогены никакого влияния не оказывают. В интактном же миометрии не оказывают влияния ни прогестерон, ни эстрогены [11].

TGF-b – относится к семейству цитокинов, которые играют ключевую роль в морфогенезе и росте тканей, помимо этого стимулирует экспрессию некоторых белков ЭЦМ, таких как фибронектин и коллаген. TGFb1 и TGFb3 подавляют синтез ДНК в клетках миометрия, тогда как в клетках лейомиомы TGFb1 не оказывает данного эффекта, а TGFb3 усиливает синтез ДНК [18].

PDGF является достаточно мощным митогенным фактором для ГМК и фибробластов. Он и его рецепторы были обнаружены в лейомиоме, но его концентрация в ней ниже, чем в интактном миометрии, хотя митогенная активность более выражена, стимулируя синтез ДНК и клеточную пролиферацию [19]. Эстрогены стимулируют синтез PDGF в клетках миомы, а антиэстрогенные вещества подавляют процесс [20], давая этим возможность предполагать прямое участие фактора в росте миомы матки. Подобен механизм действия и агонистов ГнРГ, которые подавляют синтез PDGF в клетках миомы, способствуют прекращению ее роста и уменьшению размеров [1, 11].

Особая роль в механизмах опухолевого роста отводится процессам апоптоза. Рост опухоли складывается из динамического баланса между пролиферацией и гибелью клеток. Сравнительно недавно были получены данные о том, что клетка способна получать сигналы как к делению, так и к смерти, запуская каскад сложных процессов, приводящих к конденсации хроматина, изменению проницаемости мембраны, сморщиванию и

в итоге к фрагментации клетки с образованием окруженных мембраной, так называемых апоптозных телец. Этот процесс называется апоптозом, т.е. запрограммированной гибелью клеток. В настоящее время выявлен целый ряд генов, вовлеченных в процессы апоптоза на различных стадиях.

Протоонкоген Bcl-2 , способный блокировать процессы апоптоза у большинства клеток, при иммуногистохимическом анализе был достоверно выше в клетках миомы, чем в интактном миометрии. Он более интенсивен в клетках миомы матки в секреторную фазу, а в интактном миометрии не подвержен влиянию фаз менструального цикла. Из этого следует, что синтез Bcl-2 в клетках миоматозных узлов регулируется половыми гормонами. Причем прогестерон стимулирует синтез Bcl-2 в лейомиоме, а эстрогены оказывают прямо противоположное действие [11].

Одновременно в лейомиоме наблюдается также повышенная экспрессия антигена Ki-67, отвечающего за клеточную пролиферацию, по сравнению с нормальным миометрием во всех фазах менструального цикла. При этом индекс пролиферации и в лейомиоме, и в неизмененном миометрии выше в секреторную фазу менструального цикла.

Отмечена также важная роль в этих процессах нуклеарного фосфопротеина p53 — мощного супрессора опухолевого роста, который защищает организм от мутантных клеток, способных к злокачественной трансформации. Мутация гена p-53 позволяет клеткам с поврежденной ДНК сохранять митотическую активность, что приводит к развитию опухоли [21]. Было установлено, что синтез p53 в миоматозных узлах является гормонально-зависимым процессом. Отмечалось повышение концентрации p53 в тканях миомы матки после 12-16 недельного курса лечения агонистами ГнРГ, тогда как лечение препаратами эстрогенов достоверно снижало содержание p53 в клетках миомы матки, а препараты прогестерона не влияли на его содержание [1,11, 22].

Увеличение распространенности лейомиомы после менархе, во время беременности, а также ее регрессия после менопаузы свидетельствуют о зависимости роста лейомиомы от половых гормонов [10].

Накопленные десятилетиями знания говорят в пользу значительного влияния эстрогенов на возникновение и рост лейомиомы. В миометрии и эндометрии, окружающих лейомиоматозный узел, существует локальная продукция эстрогенов за счет превращения эстрон-сульфата в эстрон с помощью сульфатазы, а также за счет конверсии андростендиона в эстрадиолароматазой, последний должен быть переведен в менее активную форму — эстрон и далее в еще менее активную форму — эстрон-сульфат.

Однако из-за дефекта фермента 17 (3-гидроксис тероиддегидрогеназа, тип II) этого не происходит, т.е. в клетке накапливается активный эстроген — эстрадиол. Эстрадиол, являясь мощным индуктором циклооксигеназы-2, стимулирует накопление простагландина E2, который в свою очередь стимулирует активность ароматазы. Таким образом, можно предполагать, что локальный синтез эстрогенов в миоматозном узле может поддерживать его рост независимо от яичниковых гормонов, т.е. обеспечивать своего рода автономность роста миоматозного узла, синтезируясь аутокринно/паракринным/интракринным путем, а не эндокринным [3,11].

Эстрогены оказывают свое физиологическое воздействие на клетки посредством связывания со специфическими рецепторами, в клетках лейомиомы их содержание достоверно повышено по сравнением с нормальным миометрием.

Было предположено, что узлы миомы могут служить стимуляторами относительной локальной гиперэстрогенемии, что способствует формированию порочного круга по типу «стимуляции потреблением» [22]. Также выявлено, что основным фактором, стимулирующим клетки эстроген-зависимых органов и тканей к патологическому росту, является нарушение баланса метаболитов эстрогенов: 2-гидроксиэстрона (2-OH E1) и 16 a-гидроксиэстрона (16-OH E1), имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации. Доказано, что для поддержания нормального гормонального баланса необходимо следующее условие: концентрация 2-OH E1 превышает уровень 16-OH E1 как минимум в 2 раза [11]. Результаты биохимических, гистологических и клинических исследований свидетельствуют о том, что не только эстрогены, но и прогестерон, как и рецепторы стероидных гормонов, играют определенную роль в регуляции роста миомы матки [10, 21].

Прогестерон оказывает двойное действие на рост миомы: блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов и действует непосредственно через прогестероновые рецепторы.

Содержание эстрогеновых рецепторов в миоме и нормальном миометрии не имеет существенных различий, но содержание прогестероновых рецепторов в миоме выше, чем в обычном миометрии. В миометрии в равных количествах экспрессируются рецепторы прогестерона A- и B-типов. Прогестерон связывается преимущественно с рецептором B-типа. A-тип в свою очередь ингибирует экспрессию B-типа. Раздельный анализ уровня A- и B-рецепторов к прогестерону показал, что уровень рецепторов обоих типов значительно выше в миоматозных узлах, чем в миометрии [1, 10, 22].

Еще одним доказательством роли прогестерона в патогенезе миомы матки является уменьшение размера лейомиомы на фоне применения препарата, оказывающего антипрогестагеновый эффект.

На основании комплексных исследований авторы сформулировали общую теорию роста узлов миомы: уровень локальной эстрадиолемии матки является фактором, воздействующим на гиперплазию стволовых клеток дочерних зон роста миоматозного узла; течение этого процесса и развитие узла связаны с определенным содержанием прогестерона в локальном кровотоке. Темп увеличения функциональной массы узла миомы, как и сама величина абсолютного прироста этой массы, лишь в 0,1% случаев могут быть патогенетически связаны с изменением гистобластических

потенций ростковых зон опухоли. В остальных 99,9% случаев быстрое возрастание массы узла миомы обусловлено процессами гипертрофии миоцитов, переобводнением тканей узлов в результате нарушения их кровообращения и только затем усилением процессов пролиферации миогенных элементов в ростковых зонах узла. Высокое содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме выражается в локальном повышении концентрации эстрадиола, прогестерона и стимулирует рост миомы. При этом прогестерон и эстрогены оказывают синергическое действие [10, 22, 23]. Актуальным и перспективным представляется изучение роли иммунных механизмов в патогенезе быстрого темпа роста опухоли. Иммунная система контролирует процессы регенерации, дифференцирования и роста тканей (в частности миометрия). В организме имеется строгий иммунологический контроль над двумя основными процессами жизнедеятельности клеток — пролиферацией и апоптозом.

Основными регулирующими системами пролиферации и апоптоза являются эндокринная и иммунная, связь между которыми доказана. Эстрогены подавляют реакцию Т-лимфоцитов на действие фитогемагглютинина, снижают активность естественных киллеров. Доказано угнетающее действие эстрадиола на синтез Т-хелперов и продукцию иммуноглобулинов класса М. Уменьшая активность естественных киллеров, содержание Т-хелперов, эстрогены способствуют снижению эффективности противоопухолевой защиты организма, обусловливая тем самым прогрессивный рост опухоли. Доказано нарушение иммунного баланса у больных ММ в сторону повышения количества Т-супрессоров, что свидетельствует об угнетении клеточного иммунитета и ослаблении контроля над процессом пролиферации клеток [21, 23, 24].

ВЫВОДЫ

Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки основаны на научных фактах их области цитогенетики, молекулярной генетики, эндокринологии, иммунологии, сферы межклеточного взаимодействия.

Таким образом, в возникновении и развитии миомы матки не существует единой причины. В этом процессе участвует множество разнообразных факторов, что и объясняет столь частое ее распространение и разнородность самой опухоли как по морфогистохимическим особенностям, расположению, количеству узлов и характеру их роста, так и по клиническим проявлениям.

Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость, проблема миомы матки требует дальнейшего детального изучения этиологии, патогенеза и методов ее своевременной диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тихомиров А.Л. Новые возможности патогенетической терапии миомы матки. *Гинекология*. М. 2013 (3): 67-70.

Tihomirov AL. New possibilities of pathogenetic therapy of uterine myoma. *Ginekologiya*. M. 2013 (3): 67-70 (In Russ.).

2. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство. М.2009: 439-444.

Kulakov VI, Savel'eva GM, Manuhin IB. Ginekologiya. Nacional'noe rukovodstvo.M.2009; 439-444 (In Russ.).

3. Plewka D, Marczynski J, Morek M et. al. Receptors of hypothalamic- pituitary-ovarian-axis hormone in uterine myomas. *BioMed Research International*, 2014:13; doi/org/10/1155/2014/521313

4. Адамян Л.В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация (клинические рекомендации), 2015.

Adamyan LV. Mioma matki: diagnostika, lechenie i reabilitaciya (klinicheskie rekomendacii). 2015 (In Russ.).

5. Mavrelos D, Ben-Nagi J, Holland T et. al. The natural history of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010(35):238-242. doi:10/1002/uog.7482

6. Тухватуллина Л.М., Антропова Е.Ю. Адъювантные и альтернативные методы лечения больных миомой матки. *Казанский медицинский журнал*. 2007. Т.88(2):138-141

Tuhvatullina LM, Antropova EYu. Adjuvant and alternative methods of treatment of patients with uterine myoma. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2007.T.88(2): 138-141 (In Russ.).

7. Сидорова И.С., Агеев М.Б. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013(6): 34-38.

Sidorova IS, Ageev MB. Clinical and morphological features of simple and proliferating uterine myoma. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* 2013(6): 34-38. (In Russ.).

8. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. и др. Доброкачественные заболевания матки. М.: Гэотар-Медиа, 2014.

Strizhakov AN. Davydov AI et al. Dobrokachestvennye zabolevaniya matki. M.: Geotar-Media, 2014. (In Russ.).

9. Jennelle C. Hodge and Cynthia C. Morton. Genetic heterogeneity among uterine leiomyoma: insights into malignant progression. *Human Molecular Genetics*. 2007.Vol.16. Review Issue 1.

10. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А. Современные аспекты роста миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012, 12(4): 42-48.

Buyanova SN, Yudina NV, Gukasyan SA. Modern aspects of the growth of uterine fibroids. *Rossijskij vestnikakushera-ginekologa*. 2012,12(4): 42-48. (In Russ.).

11. Спиридонова Н.В., Шатунова Е.П., Басина Е.И. Миома матки: этиология, патогенез. Тактика акушера-гинеколога. М., «Офорт», 2013.

Spiridonova NV, Shatunova EP, Basina EI. Mioma matki: etiologiya, patogenez. Taktika akushera-ginekologa. M., "Ofort", 2013. (In Russ.).

12. Алтухова О.Б. Изучение молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с миомой матки. Дис. канд.мед. наук, М., 2010. Доступно по: http://earthpapers.net/izuchenie-molekulyarno-geneticheskih-markerov-assotsiirovannyh-s-miomoy-matki

Altuhova OB. Izuchenie molekulyarno-geneticheskih markerov, associirovannyh s miomoj matki. Dis. kand.med.nauk, M., 2010. Available at: http://earthpapers.net/izuchenie-molekulyarno-geneticheskih-markerov-assotsiirovannyh-s-miomoy-matki

13. Sozen I., Arici A. Interactions of cytokines, Growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2002(78):1-12.

14. Морозова Е.Б. Роль генетических и иммунологических факторов в патогенезе лейомиомы матки: Дис. канд. мед.

наук, СПб., 2009. Доступно по: http://medical-diss.com/medicina/rol-geneticheskih-i-immunologicheskih-faktorov-v-patogeneze-leyomiomy-matki

Morozova EB. Rol' geneticheskih i immunologicheskih faktorov v patogeneze lejomiomy matki. Dis. kand. med. nauk, SPb, 2009. (In Russ.). Available at: http://medical-diss.com/medicina/rol-geneticheskih-i-immunologicheskih-faktorov-v-patogeneze-leyomiomy-matki

15. Факторы роста. Раздел 39: 392-399. Доступно по: www.biochemmack.ru

Faktory rosta. Razdel 39. 392-399. Available at: www.biochemmack.ru

16. Maruo IT, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update*. 2004 (10): 207-220.

17. Duan C. Specifying the cellular responses to IGF signals: roles of IGF-binding proteins. *J Endocrinol*. 2002 (175):41-54.

18. Lee BS, Nowack RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming groth factor-b3 and altered responses to the antiproliferative effects of TGFb. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001(86):913-920.

19. Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and biomodalmitogenic effect of transforming growth factor-b1 in human myometrium and leiomyoma. Sm J Obstet Gynecol. 2003 (188):76-83.

20. Barbarisi A, Petillo O, Di Lieto A, et al. 17-b estradiol elicits an autocrine leiomyoma cellproliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway. *J Cell Physiol*. 2001 (186): 414-424.

21. Ищенко А.И., Ботвин М.А., Лачинский В.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: «Видар», 2010: 6-9, 19-27.

Ishchenko AI, Botvin MA, Lachinskij VI. Mioma matki: etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie. M.: «Vidar», 2010: 6-9, 19-27. (In Russ.).

22. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. *Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии*. СПб, «ЭЛБИ», 2000.

Savickij GA, Savickij AG. *Mioma matki. Problemy patogeneza i patogeneticheskoj terapii*. SPb, ELBI, 2000. (In Russ.).

23. Бурлев ВА. *Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки. Проблемы репродукции*. 2007(1): 26-33.

Burlev VA. *Local and systemic angiogenesis in patients with uterine myoma. Reproduction problems*. 2007 (1): 26-33. (In Russ.).

24. Вихляева Е.М. *Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки*. М.: МЕДпресс-информ, 2004.

Vihlyaeva EM. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu lejomiomy matki*. M:MEDpress-inform, 2004. (In Russ.).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, написание статьи: Каторкина Е.С., Шатунова Е.П.
Редактирование статьи: Каторкина Е.С.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каторкина Е.С. — врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Клиник СамГМУ.
E-mail: katorkina2005@mail.ru

Шатунова Е.П. — д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог высшей категории, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО, зав. гинекологическим отделением Клиник СамГМУ.
E-mail: e.shatunova@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Katorkina ES — gynecologist of the Gynecological Department of Samara State Medical University Clinics.
E-mail: katorkina2005@mail.ru

Shatunova EP — PhD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of postgraduate education, head of the Gynecology Department of Samara State Medical University.
E-mail: e.shatunova@mail.ru

Контактная информация

Каторкина Елена Сергеевна
Адрес: ул. Революционная, 56 кв. 66, г. Самара, Россия, 443086.
E-mail: katorkina2005@mail.ru
Тел.: + 7 (927) 702 44 36

Contact information

Katorkina Elena Sergeevna
Address: apt. 66, 56 Revolutzionnaya st., Samara, Russia, 443079.
E-mail: katorkina2005@mail.ru
Phone: + 7 (927) 702 44 36