

МИОМА МАТКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

© Л.Х. Джемлиханова^{1,2}, Д.А. Ниаури^{1,2}, З.К. Абдулкадырова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

²ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 26.10.2016

Принята к печати: 01.12.2016

■ Обзор литературы посвящен вопросам этиологической роли миомы матки в развитии женского бесплодия; на основании результатов современных исследований проанализированы причины развития бесплодия в зависимости от локализации миоматозных узлов (субмукозной, интрамуральной и субсерозной), а также эффективность хирургических и фармакологических методов терапии при миоме матки в отношении бесплодия. Проанализирована эффективность лечения бесплодия у женщин с миомой матки с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий. Изучение результатов современных исследований позволяет сделать заключение о необходимости подробного исследования у женщин с миомой матки рецептивности эндометрия с применением молекулярно-биологических и генетических методов для последующего формирования персонализированной тактики ведения при бесплодии.

■ **Ключевые слова:** миома матки; фертильность; бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение; эндометрий.

UTERINE FIBROIDS AND EFFICIENCY OF *IN VITRO* FERTILIZATION PROGRAMS

© L.Kh. Dzhemlikhanova^{1,2}, D.A. Niauri^{1,2}, Z.K. Abdulkadyrova^{1,2}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(6):79-87

Received: 26.10.2016

Accepted: 01.12.2016

■ *The aim* of this review is to estimate etiologic role of uterine fibroids in female infertility; it based on the results of current studies of infertility in various cases of fibroids (submucous, intramural and subserous). In article was analyzed the efficiency of the treatment of infertility in women with uterine myoma in IVF programs. **Conclusion:** a detailed study of endometrial receptivity in women with uterine fibroids is necessary to for personalized strategy in patients with uterine fibroids (myoma) and infertility.

■ **Keywords:** uterine fibroids (myoma); fertility; infertility, *in vitro* fertilization; endometrium.

Миома матки является широко распространенным заболеванием женской репродуктивной системы, диагностируется у каждой четвертой женщины в различных регионах мира [1] и выявляется у 80 % женщин по данным патологоанатомических исследований [2]. Миома матки сопутствует бесплодию в 1–2,4 % случаев. Представление об этиологической роли миомы матки в нарушении фертильности вызывает дискуссии, хотя ряд авторов считают, что от 5 до 10 % проблем женского бесплодия можно объяснить непосредственно наличием миомы [3]. Практический опыт показывает, что субмукозная форма миомы матки достоверно снижает вероятность наступления беременности не только в популяции, но и при

использовании ресурсов вспомогательных репродуктивных технологий [4], тогда как относительно негативного влияния интрамуральной миомы матки на реализацию репродуктивной функции единого мнения нет. Число операций по поводу миомы матки составляет более 70 % от общего количества хирургических вмешательств в гинекологии [1]. За последние годы заметно увеличилось количество пациенток центров вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые имеют миому матки и/или перенесли консервативную миомэктомию. В то же время нет единой точки зрения относительно влияния миомы на эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Современные представления о патогенезе миомы матки включают широкий спектр механизмов возникновения и развития доброкачественной пролиферации мышечных волокон. При этом однозначное представление об этиологии миомы матки не сформировалось. В настоящее время выделены определенные триггерные факторы: механическая травматизация матки (вследствие аборт, родов, оперативных вмешательств), инфекционно-воспалительные [5, 6], химические воздействия. К факторам риска развития миомы матки традиционно относят позднее менархе, обильные и болезненные менструации, наличие в анамнезе аборт, оперативных вмешательств, а также экстрагенитальные заболевания, особенно желудочно-кишечные, эндокринные, сердечно-сосудистые расстройства [1, 5, 7]. Гиперпластические процессы органов репродуктивной системы другой локализации (аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия) имеют патогенетические связи с локальным гормональным гомеостазом и могут, очевидно, потенцировать рост миомы матки.

Значительное число авторов указывают на участие генетических и наследственных факторов в этиопатогенезе миомы. Это касается и хромосомных aberrаций, таких как делеция длинного плеча 3-й и 7-й хромосом, различные формы транслокаций, 6p21,13q21-22, 10q22, трисомия по 12-й хромосоме и др. Считается, что локусы 12q и 14q играют важную роль в этиопатогенезе миомы [8].

Среди теорий патогенеза рассматривается мезенхимальная теория, которая предполагает, что источником миомы являются клетки мюллера протока, недифференцированные в ходе эмбриогенеза [1, 8].

Значительную роль в развитии миомы матки играют активные процессы ангиогенеза в перикапсулярной зоне, при этом в прилежащем миометрии повышается синтез проангиогенных субстанций (фактора пролиферации *ki-67*), ангиогенина, сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) [9]. В перикапсулярной зоне определяется повышенная плотность микрососудов по сравнению с центральными зонами, сопровождающаяся изменениями экспрессии генов, участвующих в синтезе вазоактивных веществ (гены инсулиноподобного фактора роста, фактора, регулирующего синтез ретиноидов, и др.), и генов, участвующих в неангиогенезе (ген цистеинобогатого индуктора ангиогенеза 61 (CYR61), ген соединительно-

тканного фактора роста (CTGF), ген коллагена 4 α 2 (COL4A2)); при этом показано ассоциированное с сосудистым компонентом изменение рецептивности эндометрия [10–13].

Роль гормональных взаимодействий в патогенезе миомы несомненна, рост узлов является гормонозависимым, при этом большее значение имеют не абсолютные показатели содержания эстрадиола и прогестерона в системном кровотоке, а качественные и количественные изменения структурно-функционального состояния рецепторов эстрогенов и прогестерона и особенности метаболизма половых гормонов [9, 14, 15]. Изменение экспрессии генов метаболизма стероидных гормонов (*cyclin D1*, *Cox2*, *PCNA*, *VEGF*, *Bcl2*, *EGF*) приводит к изменению нормального соотношения между стероидными гормонами, повышенное или пониженное количество которых может влиять на рецепторный аппарат тканей узла, вызывая усиление пролиферации ткани опухоли [16–19]. В частности, полиморфизм гена катехол-о-метил трансферазы (COMT — фермент, катализирующий перенос метильной группы с S-аденозилметионина на катехоламины, таким образом участвующий в катаболизме катехолэстрогенов) сопряжен с повышенным риском развития гиперпластических процессов репродуктивной системы (у гомозигот — носителей аллеля с низкой активностью COMT) [20, 21]. В настоящее время убедительно доказано, что не только эстрогены стимулируют процессы пролиферации, повышая экспрессию факторов роста и ангиогенеза. Описано влияние полиморфизма гена рецептора андрогенов на развитие эндометриоза и миомы матки [22]. Показано усиление локальной выработки факторов роста и экспрессии рецепторов к ним под влиянием прогестерона (эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста-альфа и -бета) [1, 15, 23], при этом величина экспрессии фактора роста фибробластов положительно коррелирует со скоростью роста и размером узла [24]. В свою очередь, факторы роста запускают каскад биохимических процессов, потенцирующих рост миомы [25].

Гены, ответственные за клеточное деление, несомненно, также играют важную роль в патогенезе гиперпластических процессов, и в частности миомы матки. Гену медиатора транскрипции РНК-полимеразы *MED12* в настоящее время придается значение одного из главных

факторов в патогенезе миомы матки, мутантный аллель *MED12* встречается только в клетках миомы (в 70 % наблюдений) и не обнаруживается в нормальном миометрии; потенциально может стать мишенью для генной терапии миомы [26–30]. К генам, усиливающим клеточную пролиферацию при миоме матки, относят гены матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1), питуитарного опухоль-трансформирующего гена-1 (PTTG-1), фибромодулина (FMOD), их экспрессия усиливается под воздействием факторов роста — основного фактора роста фибробластов (bFGF), сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) [18, 19].

Развитие узла миомы матки сопровождается значительными изменениями в иммунной системе как на системном, так и на локальном уровне. Показано повышение продукции таких провоспалительных факторов, как IL-1, IL-8, MCP1. Полиморфизм гена IL-1 связывают с увеличенным риском развития миомы [16]. Комбинация некоторых видов цитокинов выступает как промотор при повышенной экспрессии ароматазы в ткани лейомиомы [31].

Таким образом, миома матки развивается, подвергаясь стимуляции со стороны различных биологически активных веществ. Совместное влияние половых гормонов, факторов роста, митогенов, цитокинов вызывает каскад сложных и тесно взаимосвязанных реакций патогенеза, влияя на клетки миомы, окружающего миометрия, эндометрий и весь организм в целом, при этом несомненно, что столь значительные изменения не могут не оказать многофакторного же воздействия на репродуктивную функцию женщины.

Негативное влияние миомы матки на репродуктивную функцию описывается в первую очередь с точки зрения высокой частоты осложнений беременности — невынашивания беременности, аномалий положения плода, аномалий сократительной деятельности матки в родах, кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах. Частота миомы матки у женщин с бесплодием в возрасте 33–40 лет может достигать 8 %, а среди пациенток центров ВРТ — 26,7 % [32, 33]. Если роль узлов субмукозной локализации в снижении фертильности не вызывает сомнений у исследователей [34–36], то влияние узлов интрамуральной локализации — предмет активных дискуссий (известно, что независимо от метода исследования интрамуральные узлы выявляются

в 58 % случаев миомы матки) [37]. Выстроить единую концепцию патогенеза бесплодия при интрамуральной форме миомы матки сложно также и потому, что различные исследователи оперируют разными категориями размеров узлов — от 4 до 7 см в диаметре, также по-разному учитывается количество и расположение узлов относительно полости матки. При этом считается, что наличие узлов субсерозной локализации, как правило, не ассоциировано со снижением фертильности.

Механизмы снижения фертильности при миоме матки связаны с несколькими факторами: 1) изменения длины и структуры шейки матки, ухудшающие условия транспорта сперматозоидов; 2) изменения в сосудистой системе матки, ассоциированные с миомой и влияющие на ангиогенез в эндометрии и его рецептивность [38]; 3) изменение структуры эндометрия при субмукозной локализации узлов, сопряженное с изменениями спектра биологически активных факторов, участвующих в формировании «окна имплантации» [33, 39]; 4) изменение сократительной активности миометрия, которое может препятствовать продвижению спермы или эмбриона в полости матки или нарушать процессы имплантации бластоцисты; 5) нарушение пассажа через устья маточных труб (или их обструкция) вследствие особенностей расположения узлов миомы матки [33, 38].

Мнения авторов относительно влияния консервативной миомэктомии на восстановление фертильности также различны: L.I. Zepiridis et al. (2016) показали улучшение результатов лечения бесплодия при любых видах консервативной миомэктомии, тогда как T. Samejima et al. (2015) выявили, что проведение консервативной миомэктомии позволяет решить проблему бесплодия только у тех женщин, у кого миома была единственным фактором бесплодия, в частности при субмукозной локализации; в то же время удаление интрамуральных узлов может не оказывать влияния на эффективность лечения бесплодия [34]. При этом многие авторы единодушны в том, что выполнение консервативной миомэктомии способствует улучшению исходов беременности (снижение рисков самопроизвольного выкидыша, частоты преждевременных родов), но при этом растет частота абдоминального родоразрешения [42, 43].

Таким образом, необходимость проведения консервативной миомэктомии при субмукозной форме миомы матки для большинства специалистов очевидна, но формирование показа-

ний к консервативной миомэктомии при узлах интрамуральной локализации — предмет дискуссий. В перечень показаний к миомэктомии включают размеры узлов (от 4 до 5 см), их количество, наличие деформации полости матки, общий объем матки [40, 44–46]. В Российской Федерации показания к консервативной миомэктомии перед планированием методов ВРТ регламентированы в соответствии с п. 19 приказа Министерства здравоохранения РФ № 107н (30 августа 2012 г.): показано удаление миоматозных узлов диаметром более 4 см. Показания к удалению узлов субсерозной локализации, как правило, связаны с их размером или влиянием на органы малого таза.

Выполнение консервативной миомэктомии у женщин с бесплодием требует тщательной предоперационной подготовки и обследования с применением различных методов визуализации (трансвагинальное ультразвуковое исследование, МРТ) для выбора оптимального варианта оперативного вмешательства, но даже при тщательной подготовке существуют риски: при выполнении резекции субмукозного миоматозного узла при гистероскопии — формирование синехий в полости матки и повреждение функционального слоя эндометрия [47], при удалении узлов интрамуральной локализации — риски формирования неполноценного рубца в миометрии (для профилактики важно ограничение применения электрохирургических методик) [48], оперативное вмешательство может быть связано с риском развития спаечной болезни в полости малого таза, рисками, связанными с интраоперационным повреждением (ранением) соседних органов. Роль малоинвазивных вмешательств — эмболизации маточных артерий, дистанционной абляции миоматозных узлов под контролем МРТ с применением ультразвуковой или радиочастотной аппаратуры — в лечении женщин с бесплодием еще недостаточно изучена. Известно, например, что выполнение селективной эмболизации маточной артерии нередко сопровождается снижением овариального резерва в последующем [49, 50]. Современная медикаментозная терапия при миоме матки имеет различные цели (влияние на состояние эндометрия, снижение величины меноррагии, предоперационная подготовка) и, как правило, связана с подавлением овуляции, снижением продукции эстрогенов, нарушением рецепции эстрогенов или прогестерона — все это негативно влияет на состояние эндометрия и имплантацию и нередко

неприемлемо для женщин с бесплодием [51]. Появляются новые направления терапии при миоме матки, в том числе и для женщин, планирующих беременность, оценка их эффективности в качестве метода предгравидарной подготовки еще предстоит. В частности, у женщин с бесплодием предлагается оценить эффективность терапии относительно клинических проявлений миомы матки — кровотечений, болей, чувства тяжести внизу живота, используя селективный агонист рецепторов прогестерона как альтернативу хирургическому лечению [44].

Значительные противоречия в публикациях связаны и с оценкой влияния интрамуральной формы миомы матки на эффективность лечения бесплодия методами ЭКО (ЭКО + ИКСИ). А.М. Ramzy et al. в 1998 г. проведено исследование сравнительно небольшой группы женщин с миомой матки, не деформирующей полость матки, в программах ЭКО, в результате которого не было выявлено значительных отличий в эффективности программ ЭКО по сравнению с контрольной группой (без миомы матки). Также в работе E. Somigliana et al. (2011) на основе анализа 239 циклов ЭКО указано на отсутствие отличий в частоте наступления беременности и родов у женщин с узлами интрамуральной локализации, не деформирующими полость матки, диаметром менее 5 см по сравнению с контрольной группой женщин без миомы матки. L. Yan et al. в 2014 г. показано, что негативное влияние интрамуральной миомы матки на исходы программ ЭКО определяется при размерах узлов более 2,85 см (выявлено снижение частоты родов). В работах других исследователей [35, 52, 53] приводятся различные пограничные значения размеров узлов миомы, при которых отмечается снижение результативности программ ЭКО — от 4 до 7 см. В то же время значительное число авторов показывают снижение частоты наступления беременности, частоты имплантации и родов после ЭКО (ЭКО + ИКСИ) при миоме матки интрамуральной локализации, не деформирующей полость матки. Исследованиями T. Eldar-Geva et al. (1998), E.S. Surrey et al. (2001), O. Yoshino et al. (2010) доказано, что у женщин с миомой повышена контрактильность миометрия, которая отрицательно коррелирует с возможностью наступления беременности. E.H.Y. Ng et al. (2004, 2005) предполагали, что снижение частоты наступления беременности у женщин с миомой может быть связано с изменениями кровотока в миометрии и субэндометриальном

слое, но не выявили отличий в индексах сосудистой резистентности при доплерометрии в ранней лютеиновой фазе цикла. В метаанализе S.K. Sunkara (2010), в котором оценивалось течение и исходы более чем 6000 циклов ЭКО, показано снижение частоты наступления клинической беременности и родов у женщин с интрамуральной формой миомы матки. В качестве возможных причин представляется изменение васкуляризации миометрия и эндометрия, изменение функциональной активности эндометрия вследствие изменения экспрессии генов в периимплантационный период. Необходимо отметить неоднородность исследований, включенных в анализ: учет результатов только первой программы ЭКО или кумулятивная частота наступления беременности, включение в анализ циклов с ооцитами доноров, отсутствие возможности стандартизации по размерам, количеству и локализации узлов.

Исследование молекулярно-биологических факторов в эндометрии и в миометрии в периимплантационный период, возможно, позволит понять причины снижения эффективности программ ЭКО у женщин с миомой матки, так как значимых изменений в гистоархитектонике эндометрия в этот период не отмечено [60, 61]. В частности, при оценке экспрессии маркеров имплантации НОХА-10 показано изменение их содержания в эндометрии именно в период формирования «окна имплантации» [62, 63]. D.C. Sinclair et al. (2011) показали, что ТФР- β 3, секретирующийся в узле миомы, через изменение рецепции костного морфогенетического белка-2 (bonemorphogeneticprotein-2) в эндометрии нарушает процесс имплантации (снижая секрецию НОХА-10 и лейкемия-ингибирующего фактора (LIF)). N. Shokrzadeh et al. в 2012 г. выявили отклонения в экспрессии НОХА-10, НОХА-11 в строме эндометрия при субмукозной форме миомы матки при отсутствии таких изменений при интрамуральной локализации узлов. Вероятно, что при субмукозном расположении узлов негативный эффект на частоту имплантации связан с появлением в эндометрии сигнальных молекул, продуцируемых узлом, а при интрамуральной миоме этот эффект более слабый вследствие анатомической удаленности. Сложность суммарной оценки клинических случаев с интрамуральной локализацией миомы матки связана с тем, что это разнородная группа — размеры, количество узлов, их локализация и удаленность капсулы узла от эндометрия. N. Lu

в 2015 г. было проведено исследование, в котором оценивались исходы программ ЭКО в зависимости от расстояния от капсулы интрамурального узла до полости матки: при величине этого расстояния от 1 до 3 мм частота имплантации была снижена, а частота невынашивания беременности увеличена по сравнению с женщинами без миомы матки. Наиболее биологически активная область миомы — псевдокапсула, и, вероятно, именно эта область, ее отношение к эндометрию будет определять влияние на имплантацию. Таким образом, интрамуральные узлы миомы матки могут оказывать паракринное влияние на прилежащий эндометрий, вызывая нарушения имплантации. Возможно, негативный эффект на результаты программ ЭКО (ЭКО + ИКСИ) миомы матки интрамуральной локализации, не деформирующей полость матки, также связан с изменениями сосудистого русла миометрия и эндометрия или с особенностями рецепторов эстрогенов или их метаболизма, экспрессии факторов роста (ТФР- β , СЭФР) [10, 67, 68]. Оценка рецептивности эндометрия с помощью анализа спектра экспрессии генов выявила лишь незначительное изменение спектра (3 из 25 определявшихся генов) в период «окна имплантации» у женщин с интрамуральной миомой [69].

Негативное влияние миомы матки на исходы программ ВРТ в то же время не нивелируется после проведения консервативной миомэктомии, кроме случаев удаления субмукозных узлов [70, 59]. Период ожидания между консервативной миомэктомией и программой ЭКО (ЭКО + ИКСИ) (в течение которого происходит формирование рубца в миометрии) — от 3 до 6 мес. (в зависимости от того, был ли контакт с полостью матки во время операции) [70], что также необходимо учитывать при планировании лечения бесплодия у женщин со сниженным овариальным резервом. Таким образом, для определения показаний к выполнению консервативной миомэктомии перед программами ВРТ важен индивидуальный подход с тщательной оценкой всех факторов риска и предполагаемых положительных результатов.

Сведений об эффективности программ ВРТ после лечения малоинвазивными современными методами — эндоваскулярной эмболизацией маточных артерий (ЭМА), фокусированным ультразвуком с применением магнитно-резонансной томографии (МРТкФУЗ) — пока нет.

Несмотря на значительное число исследований роли миомы матки в нарушении фертиль-

ности и при лечении бесплодия методами ВРТ, сведения противоречивы и очевидна необходимость дальнейшего изучения этого вопроса. Одним из возможных направлений может стать углубленная оценка состояния эндометрия с помощью молекулярно-биологических и генетических методов при различных локализациях узлов миомы матки, что позволит формировать персонализированную тактику ведения для достижения максимальных результатов в лечении бесплодия, рационально применяя хирургические и фармакологические методы.

Литература

1. Буянова С.Н., Юдина Н.В. Современные аспекты роста миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. – № 4. – С. 42–48. [Bujanova SN, Judina NV. Uterine myoma growth: Current aspects. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(4):42-48. (In Russ.)]
2. Кулаков В.И., ред. Гинекология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Kulakov VI, red. *Ginekologija. Nacional'noe rukovodstvo* [Gynecology. National recommendations]. Moscow: GJeOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
3. Klatsky PC, Lane DE, Ryan IP, Fujimoto VY. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Human Reproduction*. 2007;22(2):521-526. doi: 10.1093/humrep/del370.
4. Коган И.Ю., Беженарь В.Ф., Долинский А.К., Чмаро М.Г. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI. – № 4. – С. 113. [Kogan IJu, Bezhenar' VF, Dolinskij AK, Chmaro MG. *Jeffektivnost' vspomogatel'nyh metodov reprodukcii u bol'nyh s miomoj matki*. *Z Akus Zen Bolez*. 2012;61(4):113. (In Russ.)]
5. Бойко О.М. Роль регуляторных Т-клеток и Т-хелперов в механизмах развития и роста лейомиомы матки у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2009. [Bojko O. Ro' reguljatornyh T-kletok i T-helperov v mehanizmah razvitija i rosta lejomiomy matki u zhen-shhin. [dissertation] Ivanovo; 2009. (In Russ.)]
6. Тарабрина Е.П., Потатуркина Н.И. Ассоциация миомы матки с инфицированностью уреоплазмой // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 408–411. [Tarabrina EP, Potaturkina NI. *Associacija miomy matki s inficirovannost'ju ureaplazmoj*. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2009;(3):408-11. (In Russ.)]
7. Савицкий Г.А. Миома матки: Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – СПб.: Элби-СПб, 2003. [Savickij GA. *Mioma matki: Problemy patogeneza i patogeneticheskoj terapii*. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2003. (In Russ.)]
8. Schoenmakers EF, Bunt J, Hermers L. Identification of CUX1 as the recurrent chromosomal band 7q22 target gene in human uterine leiomyoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013;52(1):11-23. doi: 10.1002/gcc.22001.
9. Бурлев В.А., Olovsson M. Клеточная пролиферация, апоптоз и рецепторы к стероидным гормонам у больных с миомой матки // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 23–28. [Burlev VA, Olovsson M. *Kletochnaja proliferacija, apoptoz i receptory k steroidnym gormonom u bol'nyh s miomoj matki*. *Akusherstvo i ginekologija*. 2005;(4):23-8 (In Russ.)]
10. Arslan AA, Gold LI, Mittal K, et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyomata: new evidence and a systematic review. *Hum Reprod*. 2005;20(4):852-63. doi: 10.1093/humrep/deh698.
11. Tamura K, Hara T. Expression and the biological activities of insulin-like growth factor-binding protein related protein 1 in rat uterus during the periimplantation period. *Endocrinology*. 2004;145:5243-51. doi: 10.1210/en.2004-0415.
12. Di Tommaso S, Massari S, Malvasi A. Gene expression analysis reveals an angiogenic profile in uterine leiomyoma pseudocapsule. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(6):380-7. doi: 10.1093/molehr/gat007.
13. Zheng WL, Sierra-Rivera E, Luan J. Retinoic acid synthesis and expression of cellular retinol-binding protein and cellular retinoic acid-binding protein type II are concurrent with decidualization of rat uterine stromal cells. *Endocrinology*. 2000;141(2):802-8. doi: 10.1210/endo.141.2.7323.
14. Олейник Н.С. Современные представления о морфо- и патогенезе миомы матки // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14. – № 3, ч. 2. – С. 251–254. [Olejnik NS. *Sovremennye predstavlenija o morfo i patogeneze miomy matki*. *Tavriceskij mediko-biologiceskij vestnik*. 2011;14(3,2):251-4. (In Russ.)]
15. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocrine Reviews*. 2013;34(1):130-62. doi: 10.1210/er.2012-1043.
16. Морозова Е.Б., Чухловин А.Б., Кулагина Н.В., Тотоян А.А. Ассоциация промоторных генотипов MMP-1 и PAI-1 с патологией клеточной пролиферации у больных с лейомиомой матки // Молекулярная медицина: научно-практический журнал. – 2006. – № 1. – С. 52–58. [Morozova EB, Chuhlovina AB, Kulagina NV, Totoljan AA. *Associacija promotornyh genotipov MMP-1 i PAI-1 s patologiej kletочноj proliferacii u bol'nyh s lejomiomoy matki*. *Molekuljarnaja medicina: nauchno-prakticeskij zhurnal*. 2006;(1):2-58 (In Russ.)]

17. Швед Н.Ю. Роль генов «внешней среды» в патогенезе и лечении эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2006. [Shved NJu. Rol' genov "vneshej sredy" v patogeneze i lechenija jendometrijoza. [dissertation] Saint Petersburg; 2006. (In Russ.)]
18. Levens E, Luo X, Ding L, et al. Fibromodulin is expressed in leiomyoma and myometrium and regulated by gonadotropin-releasing hormone analogue therapy and TGF- β through Smad and MAPK-mediated signaling. *Molecular Human Reproduction*. 2005;11(7):489-94. doi: 10.1093/molehr/gah187.
19. Tsai SJ, Lin SJ, Cheng YM, et al. Expression and functional analysis of pituitary tumor transforming gene-1 [corrected] in uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3715-23. doi: 10.1210/jc.2004-2303.
20. Dzhemlikhanova LK, Efimova OA, Osinovskaya NS, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with increased risk of multiple uterine leiomyomas either positive or negative for MED12 exon 2 mutations. *J Clin Pathol*. 2016 Aug 4. pii: jclinpath-2016-203976. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203976.
21. Lora V, Grings AO, Capp E. Gene and protein expression of progesterone receptor isoforms A and B, p53 and p21 in myometrium and uterine leiomyoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(1):119-24. doi: 10.1007/s00404-012-2245-2.
22. Teng XY, Liu GQ, Diao XL, et al. CAG repeats in the androgen receptor gene are shorter in patients with pulmonary, esophageal or bladder carcinoma and longer in women with uterine leiomyoma. *Oncology Reports*. 2010;23(3):811-8.
23. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;358(2):223-31. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.044.
24. Helmke BM, Markowski DN, Müller MH, et al. HMGA proteins regulate the expression of FGF2 in uterine fibroids. *Mol Hum Reprod*. 2011;17(2):135-42. doi: 10.1093/molehr/gaq083.
25. Salama SA, Diaz-Arrastia CR, Kilic GS. 2-Methoxyestradiol causes functional repression of transforming growth factor β 3 signaling by ameliorating Smad and non-Smad signaling pathways in immortalized uterine fibroid cells. *Fertil Steril*. 2012;98(1):178-84. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.002.
26. Je EM, Kim MR, Min KO. Mutational analysis of MED12 exon 2 in uterine leiomyoma and other common tumors. *Int J Cancer*. 2012;131(6):E1044-7. doi: 10.1002/ijc.27610.
27. Markowski DN, Bartnitzke S, Löning T, et al. MED12 mutations in uterine fibroids — their relationship to cytogenetic subgroups. *Int J Cancer*. 2012;131(7):1528-36. doi: 10.1002/ijc.27424.
28. McGuire MM, Yatsenko A, Hoffner L, et al. Whole Exome Sequencing in a Random Sample of North American Women with Leiomyomas Identifies MED12 Mutations in Majority of Uterine Leiomyomas. *PLoS One*. 2012;7(3): e33251. doi: 10.1371/journal.pone.0033251.
29. Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science*. 2011;334(6053):252-5. doi: 10.1126/science.1208930.
30. Mäkinen N, Heinonen HR, Moore S, et al. MED12 exon 2 mutations are common in uterine leiomyomas from South African patients. *Oncotarget*. 2011;2(12):966-9. doi: 10.18632/oncotarget.370.
31. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, et al. Overexpression of aromatase P450 in leiomyoma tissue is driven primarily through promoter 1.4 of the aromatase P450 gene (CYP19). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2540-8. doi: 10.1210/jcem.87.6.8533.
32. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25–40 year. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(3):202-7.
33. Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, et al. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):13-38. doi: 10.1093/humupd/dmu047.
34. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1215-23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051.
35. Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Hum Reprod*. 2011;26(4):834-9. doi: 10.1093/humrep/der015.
36. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on *in vitro* fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril*. 2001;75(2):405-10.
37. Levine DJ, Berman JM, Harris M, et al. Sensitivity of myoma imaging using laparoscopic ultrasound compared with magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(6):770-4. doi: 10.1016/j.jmig.2013.04.015.
38. Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, et al. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1998;13(1):198-202.
39. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod*. 2002;17(6):1424-30. doi: 10.1093/humrep/17.6.1424.
40. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC.. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:66-73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001.

41. Samejima T, Koga K, Nakae H, et al. Identifying patients who can improve fertility with myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;185:28-32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.033.
42. Bernardi TS, Radosa MP, Weisheit A, et al. Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(1):87-91. doi: 10.1007/s00404-014-3155-2.
43. Falcone T, Parker WH. Surgical management of leiomyomas or fertility or uterine preservation. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):856-68. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182888478.
44. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):665-86. doi: 10.1093/humupd/dmw023.
45. Thompson MJ, Carr BR. Intramural myomas: to treat or not to treat. *International Journal of Women's Health.* 2016;8:145-9. doi: 10.2147/IJWH.S105955.
46. Yan L, Ding L, Li C, et al. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of *in vitro* fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil Steril.* 2014;101(3):716-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.023.
47. Bhandari S, Ganguly I, Agarwal P. Effect of myomectomy on endometrial cavity: A prospective study of 51 cases. *J Hum Reprod Sci.* 2016;9(2):107-11. doi: 10.4103/0974-1208.183509.
48. Tian YC, Long TF, Dai YM. Pregnancy outcomes following different surgical approaches of myomectomy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(3):350-7. doi: 10.1111/jog.12532.
49. Arthur R, Kachura J, Liu G, et al. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(3):240-7.
50. Torre A, Paillusson B, Fain V, et al. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms. *Hum Reprod.* 2014;29(3):490-501. doi: 10.1093/humrep/det459.
51. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, et al. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(3):277-88. doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30318-2
52. Bulletti C, Ziegler D, Levi Setti P, et al. Myomas, pregnancy outcome, and *in vitro* fertilization. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1034:84-92. doi: 10.1196/annals.1335.010.
53. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of *in vitro* fertilization intracytoplasmic injection. *Fertil Steril.* 2004;81(3):582-587. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.034.
54. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, et al. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril.* 1998;70(4):687-691. doi: 10.1016/S0015-0282(98)00265-9.
55. Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1473-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.045.
56. Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, et al. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. *Hum Reprod.* 2010;25(10):2475-9. doi: 10.1093/humrep/deq222.
57. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, et al. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment. *Hum Reprod.* 2005;20(2):501-6. doi: 10.1093/humrep/deh594.
58. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, et al. Endometrial and subendometrial blood flow measured during early luteal phase by three-dimensional power Doppler ultrasound in excessive ovarian responders. *Hum Reprod.* 2004;19(4):924-31. doi.org/10.1093/humrep/deh205.
59. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010;25(2):418-29. doi: 10.1093/humrep/dep396.
60. Makker A, Singh MM. Endometrial receptivity Clinical assessment in relation to fertility, infertility and infertility. *Med Res Rev.* 2006;26(6):699-746. doi: 10.1002/med.20061.
61. Makker A, Goel MM. Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity. *Reprod Sci.* 2013;20(6):631-8. doi: 10.1177/1933719112459221.
62. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, et al. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3180-3187. doi: 10.1093/humrep/dep306.
63. Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2010;93(6):2027-2034. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.029.
64. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF- β 3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):412-421. doi: 10.1210/jc.2010-1450.
65. Shokrzadeh N, Alizadeh Z. Semi-quantitative analysis of endometrial receptivity marker mRNA expression in the midsecretory endometrium of patients with

- uterine fibromas. *African J Biotech.* 2012;11:6220-5. doi: 10.5897/AJB11.4072.
66. Lu N, Wang Y, Su YC, et al. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(1):62-68. doi: 10.1159/000363236.
67. Hague S, Zhang L, Oehler MK, et al. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density. *Clin Cancer Res.* 2000;6(7):2808-2814.
68. Xu J, Luo X, Chegini N. Differential expression, regulation, and induction of Smads, transforming growth factor-beta signal transduction pathway in leiomyoma, and myometrial smooth muscle cells and alteration by gonadotropin-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1350-61. doi: 10.1210/jc.2002-021325.
69. Horcajadas JA, Goyri E, Higo'n MA, et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3490-34. doi: 10.1210/jc.2008-0565.
70. Munro MG. Uterine leiomyomas, current concepts: pathogenesis, impact on reproductive health, and medical, procedural, and surgical management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(4):703-31. doi: 10.1016/j.ogc.2011.09.006.

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Ляйля Харрясовна Джемликханова — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. Санкт-Петербургский государственный университет; ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** dzhemlikhanova_l@mail.ru.

Дарико Александровна Ниаури — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии. Санкт-Петербургский государственный университет; ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Зарина Кудратовна Абдулкадырова — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. Санкт-Петербургский государственный университет; ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** spb.zarika.los@mail.ru.

Lyailya Kh. Dzhemlikhanova — M.D., Ph.D., docent of Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction. Saint Petersburg State University; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** dzhemlikhanova_l@mail.ru.

Dariko A. Niauri — M.D., Ph.D., professor, Head of Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction. Saint Petersburg State University; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Zarina K. Abdulkadyrova — M.D., Ph.D., assistant of Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction. Saint Petersburg State University; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** spb.zarika.los@mail.ru.