

УДК 618.14-006.36

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD78831>

## Миома матки и фертильность: современный взгляд на проблему (обзор литературы)

В.Ф. Беженарь<sup>1</sup>, В.А. Линде<sup>1</sup>, Б.В. Аракелян<sup>1</sup>, Э.Э. Садыхова<sup>1</sup>, М.В. Резник<sup>2</sup>, В.А. Тарасенкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Городская Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия

Обзор выполнен на основании баз данных <https://cyberleninka.ru/>, PubMed, MedArt и ЦНМБ. Миома матки — одно из самых распространенных заболеваний репродуктивной системы женщин не воспалительного генеза, возникающих в детородном возрасте. Эстрогены и прогестерон находятся в тесной связи с различными факторами роста, такими как трансформирующий фактор роста бета, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов и т. д. Ассоциированные с миомой матки дисфункция половых стероидов, изменение васкуляризации миометрия и провоспалительные изменения в эндометрии могут препятствовать адекватной подготовке эндометрия к имплантации плодного яйца. Ситуация дополнительно осложняется частым сочетанием миомы матки и аденомиоза. При возникновении беременности у пациенток с миомой матки повышается риск невынашивания беременности, преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности. Наиболее неблагоприятной считается перешеечная локализация миоматозных узлов, увеличивающая, кроме всего прочего, риск развития истмико-цервикальной недостаточности. Таким образом, миома матки — серьезная репродуктивная проблема, ассоциированная как со снижением фертильности, так и с осложнениями, возникающими в процессе вынашивания беременности.

**Ключевые слова:** миома матки; фертильность; вынашивание беременности.

### Как цитировать:

Беженарь В.Ф., Линде В.А., Аракелян Б.В., Садыхова Э.Э., Резник М.В., Тарасенкова В.А. Миома матки и фертильность: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71. № 2. С. 79–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD78831>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD78831>

## Uterine fibroids and fertility: a modern view of the problem. A literature review

Vitaly F. Bezhenar<sup>1</sup>, Viktor A. Linde<sup>1</sup>, Byuzand V. Arakelyan<sup>1</sup>, Elmina E. Sadykhova<sup>1</sup>, Maria V. Reznik<sup>2</sup>, Victoria A. Tarasenkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> City Alexandrovskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia

The review was made based on <https://cyberleninka.ru/>, PubMed, MedArt and <https://rucml.ru/>. Uterine fibroid is one of the most common noninflammatory diseases of female reproductive system of reproductive age. Estrogens and progesterone are tightly connected with various growth factors such as transforming growth factor beta, insulinlike growth factor, endothelial growth factor etc. Dysfunction of sex steroids, alteration of myometrium vascularization and proinflammatory changes of endometrium, associated with leiomyoma can prevent from adequate preparation of endometrium to implantation. The situation is often complicated by combination of leiomyoma and adenomyosis. Pregnancy in women with leiomyoma is associated with increased risk of miscarriage, preeclampsia and placental insufficiency. Isthmic localization of uterine fibroid is considered to be the most unfavorable as it increases the risk of cervical insufficiency. Thus, uterine fibroid is a serious reproductive problem associated with fertility reduction and other problems with childbearing.

**Keywords:** uterine fibroids; fertility; gestation.

### To cite this article:

Bezhenar VF, Linde VA, Arakelyan BV, Sadykhova EE, Reznik MV, Tarasenkova VA. Uterine fibroids and fertility: a modern view of the problem. A literature review. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(2):79–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD78831>

Received: 30.09.2021

Accepted: 04.02.2022

Published: 29.04.2022

Миома матки (ММ) — одно из самых распространенных заболеваний не воспалительного генеза репродуктивной системы женщин, возникающих в детородном возрасте [1]. Частота встречаемости ММ в зависимости от различных популяционных характеристик обследованного контингента женщин, таких как расовая принадлежность, возраст менархе, уровень образования, паритет, возраст, индекс массы тела, жизнь в мегаполисе и так далее, может колебаться в широком диапазоне [2–4]. В России ее диагностируют у 30–35 % женщин репродуктивного возраста. В последние десятилетия отмечена тенденция к более раннему дебюту заболевания [5, 6].

ММ носит моноклональный характер, то есть растет из одной мутировавшей клетки или одного клона клеток, и имеет четко выраженную наследственную предрасположенность [7, 8]. При этом миоматозные клетки могут возникать в результате повторяющихся мутаций различных видов, то есть понятие ММ неоднородно. Различные ее варианты могут развиваться разными путями, причем даже в одной матке [9, 10].

Наши представления о патогенезе ММ, с одной стороны, постоянно расширяются и углубляются, а с другой — носят фрагментарный, подчас противоречивый характер [11, 12]. В рамках рассматриваемой темы имеет смысл делать акцент на тех звеньях патогенеза ММ, которые так или иначе можно считать факторами риска снижения фертильности и/или невынашивания и недонашивания беременности. Проблемы в родах возникают, как правило, в связи с размерами и локализацией миоматозных узлов (МУ) [13].

Первыми в ряду интересующих нас аспектов патогенеза, хотя бы с исторической точки зрения, являются гормональные нарушения. Первоначально предполагали относительную гиперэстрогению, затем стали говорить о гиперпрогестеронемии и о локальной гормонемии в бассейне маточных сосудов [14].

Есть убедительные данные, что эстрадиол на системном и на местном уровнях участвует в росте МУ. Это явление хочется связать с омоложением и увеличением частоты встречаемости ММ у современных женщин, так как изменение репродуктивного поведения с откладыванием первых родов до 32–35 лет ведет к резкому увеличению менструальных циклов в их жизни. По данным В.Е. Радзинского и А.М. Фукс [15], среднее количество менструальных циклов за репродуктивный период жизни женщины увеличилось с 60 в начале XX в. до 400 в начале XXI в. Следствием этого должно быть увеличение с возрастом количества периодов относительной гиперэстрогении. Что касается непосредственно ММ, у большинства пациенток с ней выявляют ановуляторные циклы с различной степенью эстрогенной насыщенности и двухфазные — с недостаточностью лютеиновой фазы [16].

Данные по накоплению в узлах клеточной массы прогестерона более противоречивы. В зависимости от условий эксперимента прогестина могут как стимулировать,

так и ингибировать пролиферацию клеток *in vitro*. По результатам последних исследований именно прогестерон повышает в лютеиновую фазу митотическую активность клеток миомы, а также индуцирует выработку факторов роста [17]. Однако появляется все больше указаний на то, что контроль пролиферации клеток в МУ осуществляют совместно эстрадиол и прогестерон [18].

Сложность взаимоотношений эстрогенов и прогестерона вообще и в патогенезе ММ в частности продемонстрировали в эксперименте S. Chandran и соавт. [14]. При изучении профилей экспрессии генов в миоцитах миометрия человека *in vitro* в среде, содержащей прогестерон и 17 $\beta$ -эстрадиол (32) по отдельности и в комбинации, в присутствии и отсутствии мифепристона было выявлено, что транскрипция некоторых генов происходит только при наличии либо прогестерона, либо 32. Однако практически в 6 раз больше генов транскрибируется в присутствии комбинации 32/прогестерон. Зарегистрирована достоверная экспрессия в общей сложности 796 аннотированных генов при воздействии комбинации 32/прогестерон, но этого не происходило в необработанных миоцитах. Функциональная блокировка прогестерона путем добавления в среду мифепристона прекращала экспрессию почти всех генов миоцитов, обработанных комбинацией 32/прогестерон.

Кроме того, 32 и прогестерон влияют на процессы апоптоза, способствующего поддержанию нормального объема миометрия [19]. Гормональная дисфункция может быть той благоприятной средой, в которой нарушения апоптоза приведут к запуску формирования МУ [20]. Правда дальнейший рост ММ происходит, по всей видимости, без участия или при минимальном участии половых стероидов [21].

По мнению ряда авторов, патологические изменения концентраций эстрадиола и прогестерона в местном кровотоке у пациенток с ММ достоверно связаны с локализацией МУ [22]. В любом случае присущая ММ дисфункция половых стероидов может препятствовать адекватной подготовке эндометрия к имплантации плодного яйца [23].

Известно, что эстрадиол и прогестерон тесно взаимодействуют с различными факторами роста, такими как трансформирующий фактор роста бета, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов и так далее, также играющими существенную роль в патогенезе ММ [24, 25]. Эти же факторы роста могут участвовать в нарушении формирования окна имплантации [26, 27].

Несмотря на то что ММ считается заболеванием невоспалительного генеза, значимость воспалительного процесса в формировании и росте МУ в настоящее время активно исследуется [28, 29]. В миометрии при ММ, как и при аденомиозе, повышена активность провоспалительных медиаторов, которые модулируют клеточную пролиферацию. Это может быть одним из путей реализации пролиферации тканевых элементов и при ММ, и при аденомиозе. Данный процесс сопровождается провоспалительным состоянием

эндометрия и, возможно, извращением его реакции на прогестерон. По данным А.И. Малышкиной и соавт., при ММ увеличивается пул «промежуточных» CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> макрофагов, инвазирующих эндометрий в проекции доминантного МУ [30]. Описанные изменения могут уменьшать качество яйцеклеток, нарушать транспорт сперматозоидов и снижать выживаемость эмбрионов.

ММ часто сочетается с аденомиозом [2]. Некоторые авторы даже рассматривают ММ и аденомиоз как коморбидные заболевания [31, 32]. При аденомиозе в качестве одной из причин бесплодия и выкидышей раннего срока называют дерегуляцию перистальтики матки и маточных труб [33]. Подобные нарушения выявлены и при ММ [34, 35].

В силу очевидности изменений кровообращения в бассейне маточных и яичниковых сосудов при ММ достаточно давно эти изменения рассматривали в качестве одного из звеньев патогенеза заболевания [36]. Доказаны увеличение кровотока в маточной артерии при ММ и вызываемый МУ дисбаланс распределения крови в миометрии [37]. По мнению ряда исследователей, изменение васкуляризации миометрия и эндометрия может служить одной из возможных причин бесплодия и нарушения процессов имплантации у больных с ММ [38]. Миомэктомия способствует восстановлению микроциркуляции в бассейне маточных и яичниковых сосудов [39].

Описанные звенья патогенеза ММ, способные так или иначе влиять на фертильность женщин, периодически ставят под сомнение [40]. Причина, вероятно, заключается в том, что сама по себе ММ не является однородным заболеванием, существует как минимум два патогенетических варианта развития (простая и пролиферирующая миома), при которых перечисленные звенья имеют разное удельное значение [41]. По всей видимости, этим же можно объяснить некоторую противоречивость данных о влиянии ММ на течение беременности [42, 43].

В целом же представляется очевидным, что ММ существенно увеличивает риск невынашивания и недонашивания беременности как за счет ухудшения условий для имплантации плодного яйца, так и, например, за счет изменения сократительной активности миометрия [44, 45]. При этом на степень вероятности преждевременного

прерывания беременности достоверно влияют размеры и локализация МУ [46, 47]. Так, по данным С.В. Барина и соавт. [48], при сравнении течения беременности у пациенток с диаметром МУ до 7 см и с диаметром МУ 8 см и более установлено, что в первой группе частота угрозы прерывания беременности в I и во II триместрах составила 53,3 %, тогда как во второй группе — 89,4 %. Кроме того, авторы отметили, что при больших МУ чаще возникают симптомы преходящего нарушения кровоснабжения узла. Все это повышает риск возникновения необходимости проведения миомэктомии во время беременности [49].

Наиболее неблагоприятной авторы считают перешеечную локализацию МУ, увеличивающую, кроме всего прочего, риск развития истмико-цервикальной недостаточности [50, 51]. Высокий риск осложненного течения беременности при субмукозной локализации МУ. При интрамуральной локализации МУ по стенке матки, на которой располагается плацента, увеличивается риск фетоплацентарной недостаточности, маловодия и преэклампсии [52, 53]. К категории низкого риска относят беременных младше 35 лет с субсерозной локализацией МУ и женщин с интрамурально расположенными узлами небольших размеров [54, 55].

Таким образом, ММ представляется серьезной репродуктивной проблемой, ассоциированной как со снижением фертильности, так и с осложненным течением беременности. Возникшую в активном репродуктивном периоде ММ можно и нужно рассматривать как фактор риска снижения фертильности и нарушения имплантации плодного яйца. В сочетании с беременностью ММ существенно повышает риск невынашивания беременности. Кроме того, ее можно считать фактором риска преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование выполнено без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Леваков С.А., Буданов П.В., Зайратьянц О.В. и др. Персонифицированный подход к ведению пациенток с миомой матки // Акушерство и гинекология. 2019. № 12. С. 174–182. DOI: 10.18565/aig.2019.12:174-182
2. Struble J., Reid S., Bedaiwy M.A. Adenomyosis: A clinical review of a challenging gynecologic condition // J. Minim. Invasive Gynecol. 2016. Vol. 23. No. 2. P. 164–185. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.09.018
3. Феофилова М.А., Томарева Е.И., Евдокимова Д.В. Этиология и патогенез миомы матки, ее взаимосвязь с состоянием здоровья и репродуктивной функцией женщин // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24. № 4. С. 249–260. DOI: 10.12737/article\_5a38ffb036e579.1142186
4. Owen C., Armstrong A.Y. Clinical management of leiomyoma // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2015. Vol. 42. No. 1. P. 67–85. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.09.009
5. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Токтар Л.Р. Фармакологический менеджмент лейомиомы матки // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 3 (21). С. 53–62. DOI: 10.24411/2303-9698-2018-13006
6. Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола // Акушерство и гинекология. 2020. № 5. С. 65–69. DOI: 10.18565/aig.2020.5.65-69

7. Bulun S.E., Moravsek M.B., Yin P. et al. Uterine leiomyoma stem cells: Linking progesterone to growth // *Semin. Reprod. Med.* 2015. Vol. 33. No. 5. P. 357–365. DOI: 10.1055/s-0035-1558451
8. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102. No. 3. P. 630–639. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1238
9. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Что такое миома матки? СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016.
10. Mehine M., Kaasinen E., Heinonen H.R. et al. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. Vol. 113. No. 5. P. 1315–1320. DOI: 10.1073/pnas.1518752113
11. Islam M.S., Protic O., Stortoni P. et al. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. No. 1. P. 178–193. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.007
12. Äyräväinen A., Pasanen A., Ahvenainen T. et al. Systematic molecular and clinical analysis of uterine leiomyomas from fertile-aged women undergoing myomectomy // *Hum. Reprod.* 2020. Vol. 35. No. 10. P. 2237–2244. DOI: 10.1093/humrep/deaa187
13. Бадмаева С.Ж., Цхай В.Б., Григорян Э.С., Полстяная Г.Н. Миома матки: современные аспекты этиологии и патогенеза // *Мать и дитя в Кузбассе.* 2019. № 1 (76). С. 4–9.
14. Chandran S., Cairns M.T., O'Brien M. et al. Effects of combined progesterone and 17 $\beta$ -estradiol treatment on the transcriptome of cultured human myometrial smooth muscle cells // *Physiol. Genomics.* 2016. Vol. 48. No. 1. P. 50–61. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00021.2015
15. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
16. Пестрикова Т.Ю., Юрасов Е.А., Юрасов И.В., Чирков А.В. Рациональный выбор тактики ведения пациенток с миомой матки // *Гинекология.* 2017. Т. 19. № 5. С. 15–19. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.15-19
17. Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия // *Проблемы репродукции.* 2008. № 4. С. 62–65.
18. Антропова Е.Ю. Значение определения овариального резерва у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий // *РМЖ. Мать и дитя.* 2019. Т. 2. № 1. С. 51–54. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-51-54
19. Gemzell-Danielsson K., Meurice M.E. Selective progesterone receptor modulators for contraception with added health benefits // *Berga S.L., Genazzani A.R., Naftolin F., Petraglia F., editors. Menstrual cycle related disorders. Vol. 7: Frontiers in Gynecological Endocrinology.* Boston: Springer, 2019. P. 217–223. DOI: 10.1007/978-3-030-14358-9\_16
20. Sant'Anna G.D.S., Brum I.S., Branchini G. et al. Ovarian steroid hormones modulate the expression of progesterone receptors and histone acetylation patterns in uterine leiomyoma cells // *Gynecol. Endocrinol.* 2017. Vol. 33. No. 8. P. 629–633. DOI: 10.1080/09513590.2017.1301924
21. Тайц А.Н., Рухляда Н.Н., Матухин В.И. и др. Современные представления о патогенезе миомы матки // *Педиатр.* 2019. № 1. С. 89–97. DOI: 10.17816/PED10191-99
22. Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Ярмолинская М.И. и др. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 1. С. 80–87. DOI: 10/18565/aig2016.1.80-85
23. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102. No. 3. P. 630–639. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1238
24. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б. и др. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2012. Т. 66. № 4. С. 622–628.
25. Сафарова С.М. Морфологическая характеристика миомы матки среди женщин репродуктивного возраста // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017. Т. 66. № 1. С. 27–31. DOI: 10.17816/JOWD66127-31
26. Doroha O., Iarotskyi M., Iarotska I. et al. Uterine fibroids impact on fertility and pregnancy outcome // *EUREKA: Health Sciences.* 2020. № 2. P. 52–58. DOI: 10.21303/2504-5679.2020.001205
27. Ciavattini A., Di Giuseppe J., Stortoni P. et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction // *Obstet. Gynecol. Int.* 2013. Vol. 2013. P. 173184. DOI: 10.1155/2013/173184
28. Yoshida S., Ohara N., Xu Q. et al. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth // *Semin. Reprod. Med.* 2010. Vol. 28. № 3. P. 260–273. DOI: 10.1055/s-0030-1251483
29. Ciarmela P., Islam M.S., Reis F.M. et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. № 6. P. 772–790. DOI: 10.1093/humupd/dmr031
30. Малышкина А.И., Воронин Д.Н., Анциферова Ю.С. и др. Влияние терапии селективным модулятором прогестероновых рецепторов на синтез факторов, регулирующих апоптоз и протеолиз, в миоматозных узлах пациенток с лейомиомой больших размеров // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 2. С. 64–70. DOI: 10.18565/aig.2017.2.64-70
31. Резник М.В., Тарасенкова В.А., Собакина Д.А., Линде В.А. Аденомиоз и миома матки с точки зрения коморбидности // *Здоровье и образование в XXI веке.* 2019. Т. 21. № 2. С. 43–47. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-2-43-47
32. Vannuccini S., Tosti C., Carmona F. et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms // *Reprod. Biomed. Online.* 2017. Vol. 35. No. 5. P. 592–601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
33. Гусейнова З.С. Нарушения репродуктивной функции при доброкачественных патологиях матки // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2018. Т. 18. № 3. (63). С. 307–313.
34. Devesa-Peiro A., Sebastian-Leon P., Garcia-Garcia F. et al. Uterine disorders affecting female fertility: what are the molecular functions altered in endometrium? // *Fertil. Steril.* 2020. Vol. 113. No. 6. P. 1261–1274. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.025
35. Гладчук И.З., Рожковская Н.Н., Гарбузенко Н.Д., Стамова Н.А. Возрастные особенности маточной перистальтики у бесплодных женщин с аденомиозом, миомой матки и их сочетанием // *Здоровье женщины.* 2016. № 3 (109). С. 149–152.
36. Chen B., Wen Y., Yu X.Y., Polan M.L. Relaxin increases elastase activity and protease inhibitors in smooth muscle cells from the myometrium compared with cells from leiomyomas // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. No. 4 (Suppl). P. 1351–1354. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.043
37. Britten J.L., Malik M., Lewis T.D., Catherino W.H. Ulipristal acetate mediates decreased proteoglycan expression through regulation



of nuclear factor of activated T-Cells (NFAT5) // *Reprod. Sci.* 2019. Vol. 26. No. 2. P. 184–197. DOI: 10.1177/1933719118816836

38. Шаповалова А.И. Лейомиома матки и репродукция // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019. Т. 68. № 1. С. 93–101. DOI: 10.17816/JOWD68193-101

39. Streuli I., Santulli P., Chouzenoux S. et al. Activation of the MAPK/ERK cell-signaling pathway in uterine smooth muscle cells of women with adenomyosis // *Reprod. Sci.* 2015. Vol. 22. No. 12. P. 1549–1560. DOI: 10.1177/1933719115589410

40. Lisecki M., Paszkowski M., Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature // *Prz. Menopauzalny.* 2017. Vol. 16. No. 4. P. 137–140. DOI: 10.5114/pm.2017.72759

41. Yoshino O., Hayashi T., Osuga Y. et al. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. No. 10. P. 2475–2479. DOI: 10.1093/humrep/deq222

42. Цхай В.Б., Григорян Э.С., Костарева О.В., Бадмаева С.Ж. Миома матки и бесплодие: этиология, патогенез, современные принципы лечения (обзор литературы) // *Сибирское медицинское обозрение.* 2019. Т. 4 (118). С. 25–33. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-25-33

43. Takahashi N., Yoshino O., Hiraike O. et al. The assessment of myometrium perfusion in patients with uterine fibroid by arterial spin labeling MRI // *Springerplus.* 2016. Vol. 5. No. 1. P. 1907. DOI: 10.1186/s40064-016-3596-0

44. Ng E.H., Ho P.C. Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. No. 3. P. 765–770. DOI: 10.1093/humrep/17.3.765

45. Ярмолинская М.И., Беженарь В.Ф., Долинский А.К. и др. Эффективность дифференцированной гормональной терапии после лапароскопической миомэктомии // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 8. С. 108–112.

46. Высоцкий М.М., Куранов И.И., Невзоров О.Б. Показатели репродуктивного здоровья после эндоскопических ви-

дов хирургического лечения миомы матки // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019. Т. 13. № 4. С. 297–304. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.297-304

47. Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Миома матки и фертильность // *Гинекология.* 2016. Т. 18. № 3. С. 23–29.

48. Баринов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И. и др. Опыт ведения беременных с миомой матки больших размеров // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018. № 2. С. 34–41. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-2-34-41

49. Петров Ю.А., Оздоева И.М.–Б., Султыгова Л.А., Прокопцова А.А. Беременность и роды при фибромиоме матки // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2019. № 3. С. 76–80.

50. Karim T., Patil K., Panchal A., Basu Ch. Presentation and management of giant fibroid uterus in an adolescent girl // *Open Access Surg.* 2010. Vol. 3. P. 13–15. DOI: 10.2147/OAS.S9371

51. Габидуллина Р.В., Мингазетдинов М.А., Дружкова Е.Б., Сирматова Л.И. Опыт лечения пиомиомы матки // *Гинекология.* 2020. Т. 22. № 5. С. 81–83. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200399

52. Luyckx M., Squifflet J.L., Jadoul P. et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102. No. 5. P. 1404–1409. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1253

53. Эгамбердиева Л.Д., Тухватшина Н.И., Мухаметзянова Л.М. Особенности течения беременности и родов у пациенток с миомой матки // *Практическая медицина.* 2017. № 8 (109). С. 190–193.

54. Лебедева Я.А., Коваленко И.И., Молчанов О.Л. и др. Роль дефицита витамина D как риска рецидива миомы матки после лапароскопической консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста // *Гинекология.* 2019. Т. 21. № 5. С. 20–24. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190697

55. Фоминова Г.В., Ляличкина Н.А., Косенко Ю.Ю. и др. Течение гестационного процесса и родоразрешение пациенток с миомой матки // *Современные проблемы науки и образования.* 2018. № 4. С. 138.

## REFERENCES

- Levakov CA, Budanov PV, Zairatyants OV, et al. A personalized approach to managing patients with uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;(12):174–182. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.12:174-182
- Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A clinical review of a challenging gynecologic condition. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(2):164–185. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.09.018
- Feofilova MA, Tomareva EI, Evdokimova DV. Etiology and pathogenesis of uterine myoma, its relationship with health and reproductive function of women. *Journal of New Medical Technologies.* 2017;24(4):249–260. (In Russ.). DOI: 10.12737/article\_5a38ffb036e579.1142186
- Owen C, Armstrong AY. Clinical management of leiomyoma. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):67–85. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.09.009
- Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Toktar LR. Pharmacological management of uterine leiomyoma. *Obstetrics and gynecology: News. Opinions. Training.* 2018;(3(21):53–62. (In Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2018-13006
- Khashukoeva AZ, Khlynova SA, Ilyina IYu, Kerchelaeva SA. Estrogen-dependent conditions of the female reproductive system: possibilities of nonhormonal therapy using indole-3-carbinol. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;(5):65–69. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.5.65-69
- Bulun SE, Moravek MB, Yin P, et al. Uterine leiomyoma stem cells: Linking progesterone to growth. *Semin Reprod Med.* 2015;33(5):357–365. DOI: 10.1055/s-0035-1558451
- Chabbert-Buffet N, Esber N, Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril.* 2014;102(3):630–639. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1238
- Savitskiy GA, Savitskiy AG. Chto takoe mioma matki? Saint Petersburg: JeLBI-SPb; 2016. (In Russ.)
- Mehine M, Kaasinen E, Heinonen HR, et al. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(5):1315–1320. DOI: 10.1073/pnas.1518752113
- Islam MS, Protic O, Stortoni P, et al. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertil Steril.* 2013;100(1):178–193. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.007
- Äyräväinen A, Pasanen A, Ahvenainen T, et al. Systematic molecular and clinical analysis of uterine leiomyomas from fertile-aged women undergoing myomectomy. *Hum Reprod.* 2020;35(10):2237–2244. DOI: 10.1093/humrep/deaa187

13. Badmaeva SZ, Tschay VB, Grigoryan ES, Polstynaya GN. Uterine fibroids: modern aspects of etiology and pathogenesis. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2019;1(76):4–9. (In Russ.)
14. Chandran S, Cairns MT, O'Brien M, et al. Effects of combined progesterone and 17 $\beta$ -estradiol treatment on the transcriptome of cultured human myometrial smooth muscle cells. *Physiol Genomics*. 2016;48(1):50–61. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00021.2015
15. Radzinskiy VE, Fuks AM. Гинекология. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.
16. Pestrikova TY, Yurasova EA, Yurasov IV, Chirkov AV. Rational choice of tactics in patients with uterine fibroids. *Gynecology*. 2017;19(5):15–19. (In Russ.)
17. Mishieva NG, Nazarenko TA. Otsenka ovarial'nogo rezerva u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta i ego znachenie v prognozirovani uspekha lecheniya besplodiya. *Problemy reproduksii*. 2008;(4):62–65. (In Russ.)
18. Antropova EYu. Determination value of ovarian reserve in patients with uterine fibroids after uterine artery embolization. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(1):51–54. (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-51-54
19. Gemzell-Danielsson K, Meurice ME. Selective progesterone receptor modulators for contraception with added health benefits. In: Berga SL, Genazzani AR, Naftolin F, Petraglia F, editors. *Menstrual Cycle Related Disorders*. Vol. 7: Frontiers in Gynecological Endocrinology. Boston: Springer; 2019: 217–223. DOI: 10.1007/978-3-030-14358-9\_16
20. Sant'Anna GDS, Brum IS, Branchini G, et al. Ovarian steroid hormones modulate the expression of progesterone receptors and histone acetylation patterns in uterine leiomyoma cells. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(8):629–633. DOI: 10.1080/09513590.2017.1301924
21. Taits AN, Ruhljada NN, Matukhin VI, et al. Contemporary concepts of uterine fibroids' pathogenesis. *Pediatrician*. 2019;10(1):91–99. (In Russ.). DOI: 10.17816/PED10191-9
22. Bezhenar VF, Komlichenko EV, Yarmolinskaya MI, et al. Innovative approaches to reproductive function recovery in patients with uterine myoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(1):80–87. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2016.1.80-87
23. Chabbert-Buffet N, Esber N, Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril*. 2014;102(3):630–639. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1238
24. Sidorova IS, Unanyan AL, Ageev MB, et al. Current status of the pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*. 2012;66(4):622–628. (In Russ.)
25. Safarova SM. Morphological characteristics of uterine fibroids among women of reproductive age. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(1):27–31. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD66127-31
26. Doroha O, Iarotskyi M, Iarotska I, et al. Uterine fibroids impact on fertility and pregnancy outcome. *EUREKA: Health Sciences*. 2020;(2):52–58. (In Russ.). DOI: 10.21303/2504-5679.2020.001205
27. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:173184. DOI: 10.1155/2013/173184
28. Yoshida S, Ohara N, Xu Q, et al. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin Reprod Med*. 2010;28(3):260–273. DOI: 10.1055/s-0030-1251483
29. Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):772–790. DOI: 10.1093/humupd/dmr031
30. Malyshkina AI, Voronin DN, Antsiferova YuS, et al. Impact of therapy with a selective progesterone receptor modulator on the synthesis of factors that regulate apoptosis and proteolysis in the myomatous nodules of patients with large leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;(2):64–70. DOI: 10.18565/aig.2017.2.64-70
31. Reznik MV, Tarasenkova VA, Sobakina DA, Linde VA. Adenomyosis and uterine fibroids in terms of comorbidity. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2019;21( 2):43–47. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-2-43-47
32. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):592–601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
33. Guseynova ZS. Narusheniya reproduktivnoy funktsii pri dobrokachestvennykh patologiyakh matki. *Aktual'ni problemi suchasnoi medicini: Visnik ukrains'koi medichnoi stomatologichnoi akademii*. 2018;18(3):307–313. (In Russ.)
34. Devesa-Peiro A, Sebastian-Leon P, Garcia-Garcia F, et al. Uterine disorders affecting female fertility: what are the molecular functions altered in endometrium? *Fertil Steril*. 2020;113(6):1261–1274. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.025
35. Gladchuk IZ, Rozhkovskaya NN, Garbuzenko ND, Stamova NA. Age features of uterine motility in infertile women with adenomyosis, uterine fibroids and their combination. *Health of woman*. 2016;(3):149–152. (In Russ.)
36. Chen B, Wen Y, Yu XY, Polan ML. Relaxin increases elastase activity and protease inhibitors in smooth muscle cells from the myometrium compared with cells from leiomyomas. *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1351–1354. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.043
37. Britten JL, Malik M, Lewis TD, Catherino WH. Ulipristal acetate mediates decreased proteoglycan expression through regulation of nuclear factor of activated T-Cells (NFAT5). *Reprod Sci*. 2019;26(2):184–197. DOI: 10.1177/1933719118816836
38. Shapovalova AI. Uterine fibroid and reproduction. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019;68(1):93–101. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD68193-101
39. Streuli I, Santulli P, Chouzenoux S, et al. Activation of the MAPK/ERK cell-signaling pathway in uterine smooth muscle cells of women with adenomyosis. *Reprod Sci*. 2015;22(12):1549–1560. DOI: 10.1177/1933719115589410
40. Lisiecki M, Paszkowski M, Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(4):137–140. DOI: 10.5114/pm.2017.72759
41. 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):2475–2479. DOI: 10.1093/humrep/deq222
42. Tskhay VB, Grigoryan ES, Kostareva OV, Badmaeva SZ. Uterine fibroids and infertility: etiology, pathogenesis and modern treatment principles (literature review). *Siberian medical Review*. 2019;(4):25–33. (In Russ.). DOI: 10.20333/2500136-2019-4-25-33
43. Takahashi N, Yoshino O, Hiraike O, et al. The assessment of myometrium perfusion in patients with uterine fibroid by arterial spin labeling MRI. *Springerplus*. 2016;5(1):1907. DOI: 10.1186/s40064-016-3596-0
44. Ng EH, Ho PC. Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2002;17(3):765–770. DOI: 10.1093/humrep/17.3.765

45. Yarmolinskaya MI, Bezhenar VF, Dolinsky AK, et al. Efficiency of differentiation hormone therapy after laparoscopic myomectomy. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;(8):108–112. (In Russ.)
46. Vysotskiy MM, Kuranov II, Nevzorov OB. Indicators of the reproductive function after endoscopic surgical treatment of uterine myomas. *Akuserstvo, Ginekologiya i Reprodukcya*. 2019;13(4):297–304. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.297-304
47. Kuznetsova IV, Evsyukova LV. Uterine fibroids and fertility. *Gynecology*. 2016;18(3):23–29. (In Russ.)
48. Barinov SV, Shamina IV, Tirskeya Yu I, et al. Management of pregnant women with large uterine fibroids. *Fundamental and clinical medicine*. 2018;(2):34–41. (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-2-34-41
49. Petrov YuA, Ozdoeva IM-B, Sulytsova LA., Prokoptsova AA. Pregnancy and childbirth with uterine fibroids. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2019;(3):76–80. (In Russ.)
50. Karim T, Patil K, Panchal A, Basu Ch. Presentation and management of giant fibroid uterus in an adolescent girl. *Open Access Surg*. 2010;(3):13–15. DOI: 10.2147/OAS.S9371
51. Gabidullina RI, Mingazetdinov MA, Druzhkova EB, Sirmatova LI. Experience of pyomyoma treatment. *Gynecology*. 2020;22(5):81–83. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200399
52. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1404–1409. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1253
53. Egamberdieva LD, Tukhvatshina NI, Mukhametzhanova LM. Features of the course of pregnancy and childbirth in patients with uterine myoma. *Practical medicine*. 2017;(8):190–193. (In Russ.)
54. Lebedeva YA, Kovalenko II, Molchanov OL, et al. The role of vitamin D deficiency in the risk for uterine fibroids relapse after laparoscopic conservative myomectomy in women of reproductive age. *Gynecology*. 2019;21(5):20–24. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190697
55. Fominova GV, Lyalichkina NA, Kosenko YY, et al. During the gestational process and delivery in patients with uterine myoma. *Modern problems of science and education*. 2018;(4):138. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\* Виталий Федорович Беженарь**, д-р мед. наук, профессор; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>; ResearcherID: R-7055-2017; Scopus Author ID: 57191963583; eLibrary SPIN: 8626-7555; e-mail: bez-vitaliy@yandex.ru

**Виктор Анатольевич Линде**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6032-1936>; Scopus Author ID: 56825712100; e-mail: vik-linde@yandex.ru

**Бюзанд Вазгенович Аракелян**, д-р мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2868-7997>; e-mail: byuzand@mail.ru

**Эльмина Эльхан кызы Садыхова**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1157-7801>; e-mail: dr.elminasadykhova@yandex.ru

**Мария Викторовна Резник**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1917-5439>; e-mail: maria.r07@mail.ru

**Виктория Александровна Тарасенкова**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2405-2780>; e-mail: victorious.vik@yandex.ru

## AUTHORS INFO

**\* Vitaly F. Bezhenar**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 6-8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>; ResearcherID: R-7055-2017; Scopus Author ID: 57191963583; eLibrary SPIN: 8626-7555; e-mail: bez-vitaliy@yandex.ru

**Viktor A. Linde**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6032-1936>; Scopus Author ID: 56825712100; e-mail: vik-linde@yandex.ru

**Byuzand V. Arakelyan**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2868-7997>; e-mail: byuzand@mail.ru

**Elmina E. Sadykhova**, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1157-7801>; e-mail: dr.elminasadykhova@yandex.ru

**Maria V. Reznik**, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1917-5439>; e-mail: maria.r07@mail.ru

**Victoria A. Tarasenkova**, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2405-2780>; e-mail: victorious.vik@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author