

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ МИОМЫ МАТКИ

© А.Н. Тайц, Н.Н. Рухляда, В.И. Матухин, А.Д. Сомова, К.А. Дудова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Тайц А.Н., Рухляда Н.Н., Матухин В.И., др. Современные представления о патогенезе миомы матки // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 91–99. <https://doi.org/10.17816/PED10191-99>

Поступила: 07.12.2018

Одобрена: 05.02.2019

Принята к печати: 21.02.2019

Миома матки – самая частая доброкачественная опухоль у женщин, преимущественно репродуктивного возраста. Более того, частота данной патологии в популяции продолжает расти, в то время как возраст пациенток неуклонно снижается. Но несмотря на колоссальную распространенность этого заболевания, патогенез его до сих пор изучен не в полной мере. В обзоре представлен анализ публикаций, посвященных изучению механизмов роста и развития миомы матки, приведены данные о роли различных факторов в ее образовании. Рассмотрены наиболее популярные концепции патогенеза данного заболевания, в соответствии с которыми возможными причинами развития миоматозных узлов являются повышение уровней половых гормонов (эстрогенов и прогестинов), усиленная экспрессия их рецепторов, нарушение апоптоза, воздействие факторов роста (таких как эпидермальный фактор роста, гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста, кислотный и основные факторы роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста-β, активин, миостатин), аномальное отложение внеклеточного матрикса, действие генетических (различные хромосомные aberrации и дефект гена *MED12*) и эпигенетических механизмов (таких как действие микроРНК), нарушение кровоснабжения миометрия и дифференцировки его клеток из добавочных популяций стволовых клеток. Отмечается, что патогенез данной патологии требует дальнейшего детального изучения, поскольку понимание процессов, приводящих к ее развитию, во многом могло бы способствовать усовершенствованию тактики лечения пациенток и, возможно, позволить разработать профилактические мероприятия для предотвращения развития миомы.

Ключевые слова: миома матки; патогенез; апоптоз; факторы роста; стероидные гормоны.

CONTEMPORARY CONCEPTS OF UTERINE FIBROIDS' PATHOGENESIS

© A.N. Taits, N.N. Ruhljada, V.I. Matukhin, A.D. Somova, K.A. Dudova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Taits AN, Ruhljada NN, Matukhin VI, et al. Contemporary concepts of uterine fibroids' pathogenesis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(1):91-99. <https://doi.org/10.17816/PED10191-99>

Received: 07.12.2018

Revised: 05.02.2019

Accepted: 21.02.2019

Uterine myoma is the most common benign tumor among women which affects mainly those of reproductive age. Moreover, the frequency of emergence of this pathology in population is growing while the age of patients is steadily decreasing. Despite the enormous prevalence of this disease, its pathogenesis has not been studied properly. This article is concerned with an analysis of publications devoted to the study of the mechanisms of growth and development of uterine fibroids, it provides some data on the role of various factors in its extension. The article concerns the most popular concepts of the pathogenesis of this disease according to which the illness may be caused by increased levels of sex hormones (estrogens and progestins), enhanced expression of their receptors, impaired apoptosis, the effect of growth factors (e. g. epidermal growth factor, heparin-binding epidermal growth factor, acid and basic fibroblast growth factors, vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor, platelet-derived growth factor, transforming growth factor-β, activin, myostatin), abnormal deposition extracellular matrix, genetic (chromosomal aberration and various *MED12* gene defect) and epigenetic mechanisms (such as action microRNA), circulatory disorders and impairment of cell differentiation from a population of accessory stem cells. However, it is noted that the pathogenesis of this pathology requires further detailed study, as the understanding of the processes leading to its development could greatly contribute to the improvement of the tactics of treatment and possibly allow to elaborate some preventive measures to avert the development of fibroids.

Keywords: uterine myoma; pathogenesis; apoptosis; growth factors; steroid hormones.

Миома матки, также часто называемая лейомиомой, представляет собой доброкачественную моноклональную опухоль, которая развивается из клеток

гладких мышц миометрия. Это наиболее распространенное новообразование у женщин репродуктивного возраста и диагностируется у 30–35 % пациен-

ток [7, 13]. В 30 % случаев миома матки становится симптомной, что проявляется тазовыми болями, бесплодием, неблагоприятным репродуктивным прогнозом и маточными кровотечениями, зачастую приводящими к анемии. Развитие симптомов при данной патологии зависит от локализации и размеров опухоли, но чаще всего яркая клиническая картина наблюдается при атипичных локализациях узлов больших размеров. Самый частый спутник миомы матки — болевой синдром, как правило, он проявляется вторичной дисменореей, схваткообразными болями при субмукозном расположении узла, болями ноющего характера при быстром росте узла, его больших размерах, также при межсвязочном расположении опухоли, сдавлении соседних органов, дегенеративных изменениях в узле и сопутствующих воспалительных заболеваниях гениталий. В результате развития вышеуказанных симптомов миома матки, по данным различных источников, становится причиной номер один для проведения гистерэктомии [3, 22, 30].

Доказано, что образованию миомы матки способствуют определенные факторы, такие как раннее менархе, отсутствие беременностей и родов в анамнезе, поздний репродуктивный возраст,

нарушения менструального цикла (хроническая ановуляция, дисменорея), употребление кофеина и алкоголя, ожирение и высокое кровяное давление [3, 26].

Повсеместная распространенность миомы матки у женщин неизбежно ставит перед учеными вопрос о патогенезе заболевания, но, несмотря на огромное количество посвященных этой теме работ, остается много неизученных аспектов [22].

На рис. 1 представлена гипотетическая схема патогенеза матки на основе изложенных ниже теорий развития миомы матки [3].

Одна из самых распространенных гипотез патогенеза миомы матки связана с уровнем гормонов яичников и изменением экспрессии гормональных рецепторов [2]. Ранее было принято связывать миому матки преимущественно с действием эстрогенов. В результате множества клинических исследований было выявлено, что ткань миомы содержит большее количество рецепторов для данного гормона нежели здоровая ткань миометрия, а применение антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона достоверно уменьшает объем опухоли. Доказан также тот факт, что у пациенток с диагностированной миомой матки нередко выявляется повышенная

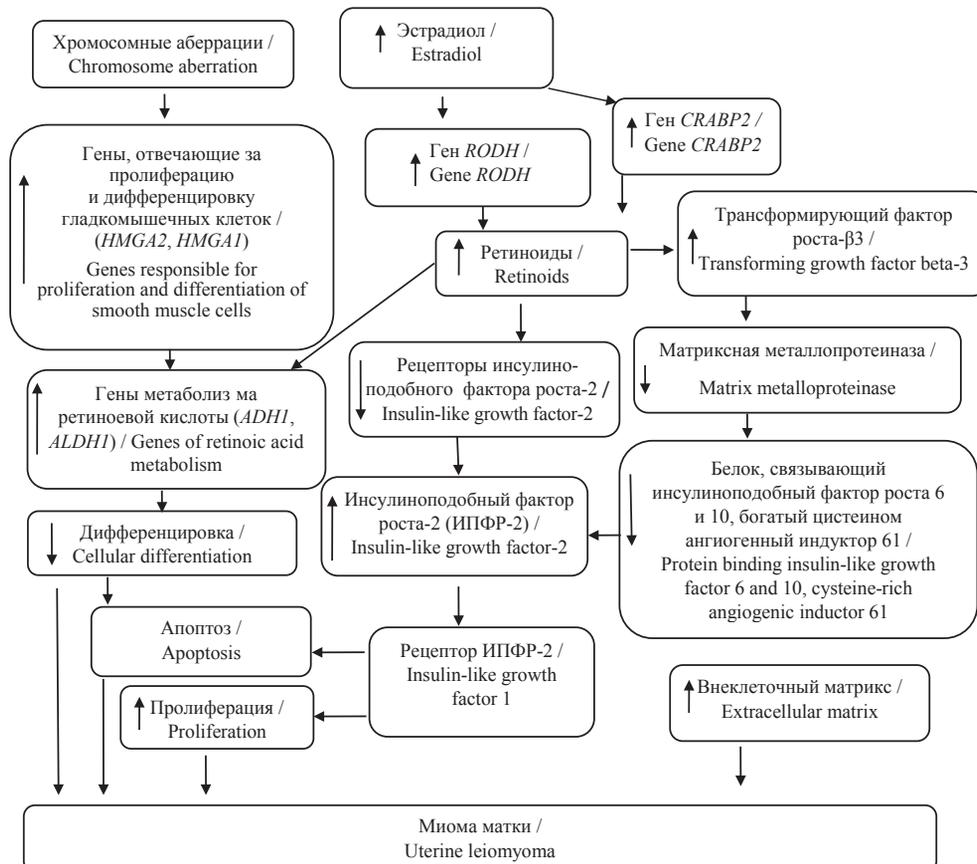


Рис. 1. Гипотетическая схема патогенеза миомы матки

Fig. 1. Hypothetical pathogenesis of uterine fibroids

ароматизация тестостерона в эстрадиол в жировой ткани. Однако J.Y. Wong et al. доказали, что высокие уровни тестостерона, ароматизирующегося в эстрадиол, и самого эстрадиола повышают риск развития только впервые возникающей миомы, а рецидивы миомы, напротив, связаны с пониженным уровнем этих гормонов [3, 30].

Роль эстрогена в патогенезе миомы матки неоспорима, однако в последнее время все большая роль отводится действию прогестерона. Это связано с тем, что, по данным различных исследований, пик наиболее активного роста миоматозных узлов приходится на секреторную фазу цикла, в этот момент в миоме возрастает митотическая активность [22]. Было также обнаружено увеличение рецепторов прогестерона в миоме матки по сравнению с нормальным эндометрием [11]. В.Е. Радзинский отмечает, что прогестерон играет ключевую роль в развитии молекулярно-генетических нарушений [5].

Однако с течением времени стало понятно, что действие эстрогена и прогестерона в развитии миомы матки является взаимодополняющим. В нормальной ткани миометрия во время овуляторного цикла эстрадиол стимулирует выработку рецепторов половых гормонов и факторов роста, а нарастающие концентрации прогестерона приводят к развитию гиперплазии миометрия. Действует прогестерон опосредованно через свои рецепторы — А (блокирующие) и В (эффektorные), они равномерно распределены в ткани миометрия, и в норме, если беременность не наступает, уро-

вень прогестерона начинает снижаться и включаются механизмы апоптоза. Апоптоз способствует поддержанию нормального объема матки, без ее увеличения со временем [8, 9].

И.С. Сидорова и др. отмечают, что половые гормоны помимо указанных выше функций также могут влиять на процессы апоптоза, повышая экспрессию тормозящего апоптоз специального протеина Bcl-2 [11]. Таким образом, за счет нарушения процессов апоптоза в миометрии накапливаются поврежденные клетки, под действием половых гормонов и различных предрасполагающих факторов они способны преобразовываться в миоматозный узел. Однако на дальнейший рост миомы начинают воздействовать несколько иные механизмы, а половые стероиды, вероятно, отходят на второй план [8–10].

Доказано, что миома матки богата коллагеном, фибронектином, протеогликанами и ламининами, способными вызывать активацию сигнальных путей, таких как путь митоген-активируемой протеинкиназы, и приводить к усилению синтеза внеклеточного матрикса, следствием чего становятся клеточные ответы, которые участвуют в патогенезе и передаче сигналов между клетками лейомиомы и внеклеточным матриксом. M.S. Islam et al. также отмечают в своей работе взаимосвязь роста и развития миомы матки с избыточным синтезом внеклеточного матрикса (рис. 2). Под действием факторов роста, таких как активин-А, трансформирующий фактор роста-β1, трансформирующий фактор роста-β3, тромбоцитарный фактор роста, повы-

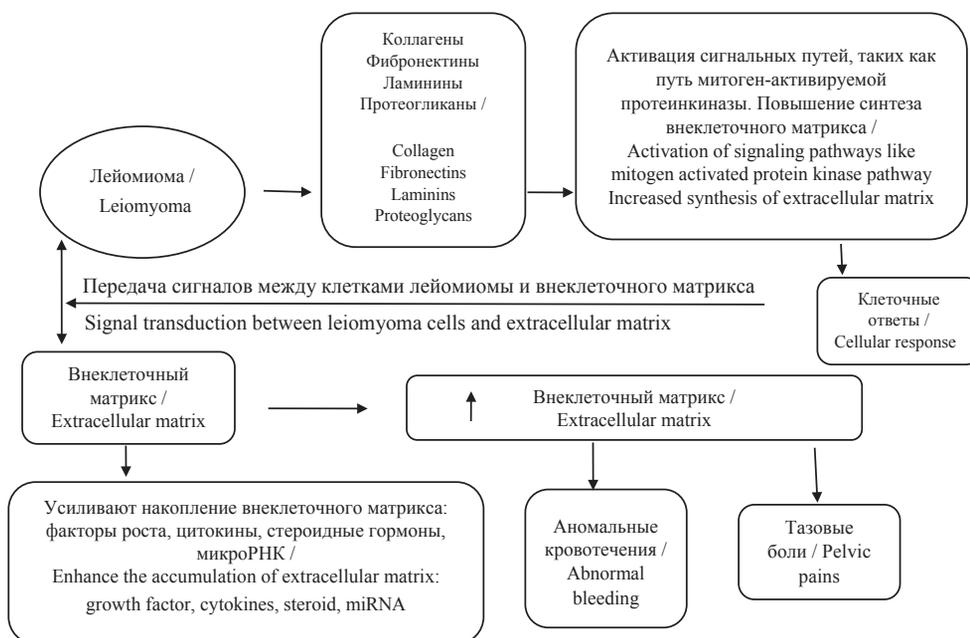


Рис. 2. Роль внеклеточного матрикса в развитии миомы матки
 Fig. 2. The role of extracellular matrix in uterine fibroids development

шенную экспрессию которых отмечают различные авторы, наблюдается повышенное отложение внеклеточного матрикса, а также цитокинов (фактор некроза опухоли- α), стероидных гормонов (эстроген и прогестерон) и микроРНК (miR-29, miR-200c и miR-93 / 106b). Именно высокое содержание внеклеточного матрикса играет ключевую роль в появлении основных симптомов миомы матки: аномальных кровотоков и тазовых болей [16, 19].

М. Wolańska et al. указывают на способность факторов роста модулировать действие эстрогенов, которые в свою очередь стимулируют их синтез [29]. Таким образом, в миоме матки предположительно могут иметь место постоянная самостимулирующая пролиферация и гиперплазия, связанная с циркуляцией половых гормонов и синтезом факторов роста.

Р. Ciarmela et al. рассмотрели влияние на миому матки некоторых факторов роста [16], представленных в таблице.

Кровообращение также играет немаловажную роль в развитии миомы. Перфузия в нормальном миометрии во время секреторной фазы ниже, чем в пролиферативной фазе. Во время пролиферативной фазы развиваются небольшие сосуды, в том числе спиральные и прямые артериолы во внутреннем слое миометрия. Кроме того, увеличение уровней эстрадиола в сыворотке и снижение микрососудистой резистентности во время пролиферативной фазы усиливают кровоток. N. Takahashi et al. в своей работе исследовали кровоток в маточной артерии у женщин с миомами и без них, в результате чего было выявлено увеличение кровотока в маточной артерии у женщин с диагностированной миомой матки. Исследования сигнала ASL (arterial spin labeling, мечение артериальных спинов) определило, что миоматозный узел способен вызывать дисбаланс распределения крови в миометрии. Повышенный ангиогенез связан

Таблица / Table

Роль факторов роста в патогенезе миомы матки

The role of growth factors in uterine fibroids pathogenesis

Фактор роста / Growth factor	Влияние на ткань миометрия и развитие миомы / Effect on myometrial tissue and fibroid development
Эпидермальный фактор роста / Epidermal growth factor, EGF	EGF избирательно стимулирует синтез ДНК и полиплоидизацию в гладкомышечных клетках лейомиомы посредством временной активации пути рецептор EGF – митоген-активируемая протеинкиназа, что способствует развитию лейомиомы матки [23] / EGF selectively stimulates DNA synthesis and polyploidization in smooth muscle cells of leiomyoma, by temporarily activating the EGF receptor – mitogen-activated protein kinase receptor, which contributes to the development of uterine leiomyoma [23]
Гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста / Heparin-binding EGF, HB-EGF	HB-EGF связывается с рецептором человеческого эпидермального фактора роста-1 (HER1), увеличивает его экспрессию и стимулирует пролиферацию клеток лейомиомы и клеток нормального миометрия, а также ингибирует их апоптоз [16, 27] / HB-EGF binds to the receptor for human epidermal growth factor-1 (HER1), increases its expression and stimulates the proliferation of leiomyoma cells and normal myometrium cells, as well as inhibits their apoptosis [16, 27]
Кислотный фактор роста фибробластов / Acidic fibroblast growth factor, FGF-1	Как и остальные представители данной группы факторов роста, гепаринсвязывающий белок, стимулирует синтез ДНК и регулирует рост и дифференцировку клеток через свой рецептор (FGF-R), связанный с тирозинкиназой. Во время роста опухоли обнаруживается повышенная экспрессия данного фактора роста [16] / It is heparin-binding protein as well as the rest of the representatives of this group of growth factors. It stimulates DNA synthesis and regulates cell growth and differentiation. It acts through its receptor (FGF-R), associated with tyrosine kinase, on the regulation of cell growth and differentiation. During tumor growth, increased expression of this growth factor is detected [16]
Основной факторы роста фибробластов / Basic fibroblast growth factor, FGF-2	FGF-2 повышает экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста и проявляет синергизм с ним в процессе ангиогенеза. Находится во внеклеточном матриксе и регулирует продукцию коллагеназы, активатора плазминогена, влияет на экспрессию молекул клеточной адгезии. Вероятнее всего, основной механизм действия данного фактора роста в патогенезе миомы связан с участием в перестройке внеклеточного матрикса и стимуляции ангиогенеза [1, 16] / FGF-2 increases expression of vascular endothelial growth factor and manifests synergism with it in the process of angiogenesis. It is located in the extracellular matrix and regulated the production of collagenase, plasminogen activator, affects the expression of cell adhesion molecules. The main mechanism of action of this growth factor in the pathogenesis of fibroids is associated with participation in the restructuring of the extracellular matrix and stimulation of angiogenesis [1, 16]

Продолжение табл. / Table (continued)

Фактор роста / Growth factor	Влияние на ткань миометрия и развитие миомы / Effect on myometrial tissue and fibroid development
Фактор роста эндотелия сосудов / Vascular endothelial growth factor, VEGF	<p>VEGF — гепаринсвязывающий гликопротеин, состоит из шести изоформ (VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 и VEGF206). VEGF продуцируется эпителиальными и интерстициально-стромальными клетками в верхнем слое эндометрия, стимулируя клеточные ответы путем связывания с рецепторами тирозинкиназы, VEGFR-1 и VEGFR-2, их экспрессия происходит в эндотелиальных клетках. В миоме экспрессия VEGF происходит активнее, чем в патологически не измененном миометрии, что стимулирует ангиогенную активность, которая отвечает за активно растущие опухоли и может усилить рост миомы и прогрессирование заболевания [16, 20] /</p> <p><i>VEGF is heparin binding glycoprotein family, consisting of six isoforms (VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 and VEGF206). VEGF is produced by epithelial and interstitial-stromal cells in the upper layer of the endometrium, stimulating cellular responses by binding to receptor tyrosine kinase, VEGFR-1 and VEGFR-2, whose expression occurs in endothelial cells. The expression of VEGF in myoma occurs more actively than in the pathologically unchanged myometrium, which stimulates angiogenic activity, which is responsible for actively growing tumors and can enhance the growth of fibroids and progression of disease [16, 20]</i></p>
Инсулиноподобный фактор роста / Insulin-like growth factor, IGF	<p>IGF — пептиды, состоящие из двух лигандов, IGF-I и IGF-II. Данный фактор роста связывается со специфическими рецепторами инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR и IGF-IIR) и с семейством IGF-связывающих белков (IGFBP 1–6). IGF-I играет решающую роль в клеточной пролиферации в лейомиоме путем активации сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [16] /</p> <p><i>IGF are peptides, consisting of two ligands, IGF-I and IGF-II. This growth factor is associated with specific insulin-like growth factor receptors (IGF-IR and IGF-IIR) and with a family of IGF-binding proteins (IGFBP 1–6). IGF-I plays an important role in cell proliferation in leiomyomas by Activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway [16]</i></p>
Фактор роста тромбоцитов / Platelet-derived growth factor, PDGF	<p>PDGF, изоформы (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC и PDGF-DD), которые активируют клеточные ответы через PDGF-Rα и PDGF-Rβ [11]. Экспрессия PDGF и PDGF-R происходит в нормальных тканях миометрия и в лейомиоме. PDGF-CC более выражен в тканях лейомиомы, что может способствовать клональному размножению трансформированных гладкомышечных клеток в образовании миомы. [24]. Фактор роста тромбоцитов играет центральную роль через механизм, связанный с чрезмерной экспрессией внеклеточного матрикса [28], а также за счет усиления иммунореактивности фактора роста эндотелия сосудов [16] /</p> <p><i>PDGF, isoforms (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC and PDGF-DD), which activate cellular responses through PDGF-Rα and PDGF-Rβ [11]. The expression of PDGF and PDGF-R occurs in normal tissues of the myometrium and in leiomyoma. PDGF-CC is more pronounced in leiomyoma tissues, which may contribute to clonal reproduction of transformed smooth muscle cells in the formation of fibroids [24]. Platelet-derived growth factor plays a central role through the mechanism associated with excessive expression of the extracellular matrix [28] and also by increasing the immunoreactivity of the Vascular endothelial growth factor [16]</i></p>
Трансформирующий фактор роста- β / Transforming growth factor beta, TGF- β	<p>Семейство TGF-β включает группу гомологичных белков (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, TGF-β4). Сразу после синтеза они представляют собой препропептид, от него в дальнейшем отщепляется пептид и продомен с образованием зрелого белка. Пропептид, или латентно ассоциированный пептид (latency associated peptide, LAP), остается некоторое время связанным со зрелой молекулой. В таком виде он содержится во внеклеточном матриксе. Активация происходит, когда LAP отщепляется от молекулы [30]. TGF-β осуществляет функции опосредованно через рецепторы I, II, III типов. Ключевой профибротический цитокин в патофизиологии миомы матки. При низких концентрациях все изоформы TGF-β индуцируют пролиферацию гладкомышечных клеток матки. Миомы вырабатывают TGF-β3 в гораздо большем количестве, чем нормальный миометрий, которой оказывает пагубное влияние на сигнальные пути, необходимые для восприимчивости эндометрия к костному морфогенетическому белку-2 (BMP-2), за счет уменьшения экспрессии рецепторов BMP [11, 17]. Трансформирующий фактор роста-β2 в определенных условиях и дозах способен, напротив, супрессировать опухолевый рост [4] /</p> <p><i>The TGF-β family includes a group of homologous proteins TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, TGF-β4. After synthesis, these proteins are a prepro peptide, from which the peptide and the prodomain are subsequently cleaved to form a mature protein. The propeptide, or LAP (latency associated peptide), remains associated for some time with the mature molecule. As such, it is contained in the extracellular matrix. Activation occurs when LAP is cleaved from the molecule [30]. It performs the functions of TGF-β mediated through receptors of types I, II, III. It is a key profibrotic cytokine in the pathophysiology of uterine fibroids. At low concentrations, all TGF-β isoforms induce proliferation of uterine smooth muscle cells. TGF-β3 is produced by myomas is larger amount than normal myometrium, and also it has a detrimental effect on the signaling pathways necessary for susceptibility of the endometrium to bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) by reducing the expression of BMP receptors [11, 17]. In certain conditions and doses, transforming growth factor-β2 can, on the contrary, suppress tumor growth [4]</i></p>

Окончание табл. / Table (continued)

Фактор роста / Growth factor	Влияние на ткань миометрия и развитие миомы / Effect on myometrial tissue and fibroid development
Активин / Activin	Активин А индуцирует пролиферацию клеток и накопление белков внеклеточного матрикса в клетках лейомиомы через путь митоген-активируемой протеинкиназы. Активин А также индуцирует миофибробластную трансформацию в клетках миометрия, увеличивает количество фибронектина, коллагена 1А [14] / Activin A induces cell proliferation and the accumulation of extracellular matrix proteins in the leiomyoma cells through the mitogen-activated protein kinase pathway. Activin A also induces myofibroblast transformation in myometrial cells, increases the amount of fibronectin, collagen 1A [14]
Миостатин / Myostatin	Миостатин имеет повышенную экспрессию в миоме матки по сравнению с нормальным миометрием. Целенаправленное нарушение гена миостатина у мышей приводит к гипертрофии мышц и гиперплазии с удвоением мышечной массы. Миостатин индуцирует сигнализацию Smad-белка в клетках миометрия и не экспрессируется в матке в присутствии высоких уровней эстрогена. Повышенная продукция миостатина происходит при наличии низких уровней стероидов, пиковые значения имеет при отсутствии половых гормонов после овариэктомии [16] / Myostatin has increased expression in the uterine myoma compared with normal myometrium. Purposeful disruption of the myostatin gene in mice leads to muscle hypertrophy and hyperplasia with a doubling of muscle mass. Myostatin induces Smad protein signaling in myometrial cells and is not expressed in the uterus in the presence of high levels of estrogen. Increased production of myostatin occurs in the presence of low levels of steroids, and it has a peak in the absence of sex hormones after ovariectomy [16]

с повышенной экспрессией таких факторов роста, как VEGF, bFGF и PDGF [25].

Вопрос о роли генетической предрасположенности к миоме матки до сих пор является открытым. Наличие семейных форм миом, выявленная связь развития патологии с расовой принадлежностью безусловно наталкивают на мысль о наличии определенных генетических дефектов, способствующих развитию заболевания. В.Е. Радзинский и др. указывают на то, что исследуемые хромосомные aberrации (в хромосомах 6, 7, 12, 14, в генах, преимущественно ответственных за процессы деления, апоптоза и дифференцировки клеток) являлись вторичными. Однако в 40 % опухолей обнаруживаются различные хромосомные aberrации, что требует дальнейшего изучения этого вопроса [6]. Существует также версия о том, что в патогенезе миомы матки немаловажную роль играет мутация гена *MED12*, ответственного за активацию гена β -каратина, по некоторым данным, он приводит к развитию миомы матки [3].

В последнее время становится все более популярной теория участия микроРНК в патогенезе миомы матки. Н.С. Сокоян и др. в своей статье изложили результаты исследования по этому вопросу [12]. Предполагается, что микроРНК влияет на регуляцию клеточного цикла, апоптоз, дифференцировку клеток. Выявлено, что микроРНК-21 контролирует экспрессию рецептора трансформирующего фактора роста- β 2-го типа (ключевого профибротического цитокина, который вызывает гипертрофию клеток, нарушает обмен компонентов межклеточного матрикса и влияет на ангиогенез). J.V. Fitzgerald et al. доказали, что увеличение

микроРНК-21 влияет на снижение апоптоза, поскольку в исследовании удалось выявить увеличение расщепления каспазы-3, что является маркером апоптоза, при снижении уровня микроРНК-21 [18].

Первичной клеткой, из которой в дальнейшем развивается миома матки, вероятно, может стать мезенхимальная клетка или гладкомышечная клетка миометрия.

Mas et al. указывают на наличие в миоме клеток SP (side population, добавочная популяция стволовых клеток, способная дифференцироваться в миобласты) с SC (stem cells, стволовые клетки) — характеристиками опухолеобразующих клеток. Доля SP во всей фракции лейомиомы составляла $0,63 \pm 0,21$ %. Она не зависит от возраста пациентов, состояния фертильности, местоположения миомы и ее размера. Молекулярная характеристика этих клеток показала, что они еще не привязаны к определенной линии, поскольку в них отсутствуют типичные мышечные маркеры (смутелин и кальпонин) и гормональные рецепторы (ESR1, рецептор эстрогена 1 и PR, рецептор прогестерона). Выдвигается предположение о том, что рост опухоли может быть результатом взаимодействия между раковыми стволовыми клетками и клетками — инициаторами опухолей и их микроокружением. Эти клетки организованы подобно нормальным тканям, с небольшой самообновляющейся популяцией стволовых клеток, генерирующей большую популяцию пролиферирующих клеток, которая отличается от остальных. Таким образом, они иницируются с помощью небольшого подмножества опухолевых клеток,

которые в конечном счете ответственны за их формирование и рост [15].

Стволовые клетки, разумеется, встречаются не только в патологически измененной ткани миомы, но и в здоровом миометрии. М. Orciani et al. также объясняет развитие миомы матки дерегуляцией мезенхимальных стволовых клеток. Таким образом, развитие миомы может быть результатом нарушения функции, пролиферации и дифференцировки недифференцированных клеток миометрия, которые находятся под действием гормонов яичников. Авторы также указывают на возможное влияние воспалительного процесса на дисрегуляцию клеток-предшественников [21].

Несмотря на изобилие теорий и гипотез, посвященных патогенезу миомы матки, на сегодняшний день полного понимания причин развития данной патологии нет. Стоит отметить необходимость проведения дальнейших исследований с целью изучения процессов, приводящих к развитию миомы, поскольку их понимание во многом могло бы способствовать усовершенствованию тактики лечения пациенток и, возможно, позволить разработать профилактические мероприятия для предотвращения развития миомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко М.В., Бушуева О.Ю., Кудрявцева О.К., и др. Исследование ассоциации полиморфизма 754C/G гена *FGFII* с развитием миомы матки // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 2. – С. 5–8. [Bilichenko MV, Bushueva OY, Kudryavtseva OK, et al. Association between genetic polymorphism 754C/G in *FGFII* gene and risk of hysteromyoma. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2013;(2):5-8. (In Russ.)]
2. Джемлиханова Л.Х., Смирнова М.Ю., Ниаури Д.А., Кветной И.М. Экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов и факторов роста в миометрии при миоме матки и аденомиозе // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия Медицина. – 2009. – № 4. – С. 222–230. [Dzhemlikhanova LK, Smirnova MY, Niauri DA, Kvetnoy IM. Expression of receptors of sex steroid hormones and growth factors in miometrium in patients with uterine myoma and adenomyosis. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina*. 2009;(4):222-230. (In Russ.)]
3. Министерство здравоохранения РФ. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации. – М., 2015. [Ministerstvo zdravookhraneniya RF. *Mioma matki: diagnostika, lechenie i rehabilitatsiya: Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2015. (In Russ.)]
4. Муратова Н.Д., Абдувалиев А.А. Влияние трансформирующего фактора роста $\beta 2$ на пролиферацию клеток лейомиомы матки // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 968–970. [Muratova ND, Abduvaliev AA. Effect of transforming growth factor- $\beta 2$ on uterine leiomyoma cells proliferation. *Kazan Med Zh*. 2015;(6):968-970. (In Russ.)]
5. Радзинский В.Е., Архирова М.П. Миома матки: проблемы и перспективы начала века // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 30–33. [Radzinskiy VE, Arkhirova MP. Uterine fibroids: problems and prospects at the turn of the century. *Meditsinskiy soviet*. 2014;(9):30-33. (In Russ.)]
6. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение. – М.: StatusPraesens, 2014. [Radzinskiy VE, Totchiev GF. *Mioma matki: kurs na organosokhranenie*. Moscow: StatusPraesens; 2014. (In Russ.)]
7. Тапильская Н.И., Духанин А.С., Глушаков Р.И. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки // Проблемы репродукции. – 2018. – № 4. – С. 81–88. [Tapi'skaya NI, Dukhanin AS, Glushakov RI. Influence of drug treatment of symptomatic uterine leiomyoma on the quality of life of women. *Modern reproductive technologies*. 2018;(4):81-88. (In Russ.)]
8. Тихомиров А.Л. Агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов в лечении миомы матки // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2010. – Т. 18. – № 4. – С. 188–191. [Tikhomirov AL. Agonisty gonadotropnykh rilizing-gormonov v lechenii miomy matki. *Russkiy medicinskiy zhurnal. Mat' i ditya*. 2010;18(4):188-191. (In Russ.)]
9. Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, лечения и профилактики миомы матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. [Tikhomirov AL. *Patogeneticheskoe obosnovanie ranney diagnostiki, lecheniya i profilaktiki miomy matki*. [dissertation] Moscow; 1998. (In Russ.)]
10. Сафарова С.М. Морфологическая характеристика миомы матки среди женщин репродуктивного возраста // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 1. – С. 27–31. [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.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD66127-31>.
11. 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. 6. – № 4. – С. 22–28. [Sidorova IS, Unanyan AL, Ageev MB, et al. Current status of the pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2012;6(4):22-28. (In Russ.)]
12. Согоян Н.С., Адамян Л.В. Генетические механизмы развития миомы матки // Проблемы репродукции. –

2016. – № 1. – С. 28–34. [Sogoyan NS, Adamyan LV. Genetic mechanisms of uterine leiomyoma. *Modern reproductive technologies*. 2016;(1):28-34. (In Russ.)]
13. Bao H, Sin TK, Zhang G. Activin A induces leiomyoma cell proliferation, extracellular matrix (ECM) accumulation and myofibroblastic transformation of myometrial cells via p38 MAPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;504(2):447-53. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.171>.
 14. Bao H, Sin TK, Zhang G. Activin A induces leiomyoma cell proliferation, extracellular matrix (ECM) accumulation and myofibroblastic transformation of myometrial cells via p38 MAPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;504(2):447-453. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.171>.
 15. Mas A, Cervello I, Gil-Sanchis C, et al. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells. *Fertil Steril*. 2012;98(3):741-751.e746. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.044>.
 16. 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. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr031>.
 17. Doherty LF, Taylor HS. Leiomyoma-derived transforming growth factor-beta impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2015;103(3):845-852. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.099>.
 18. Fitzgerald JB, Chennathukuzhi V, Koohestani F, et al. Role of microRNA-21 and programmed cell death 4 in the pathogenesis of human uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2012;98(3):726-734 e722. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.040>.
 19. Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, et al. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):59-85. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx032>.
 20. Meduri G, Bausero P, Perrot-Applanat M. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the human endometrium: modulation during the menstrual cycle. *Biol Reprod*. 2000;62(2):439-447. <https://doi.org/10.1095/biolreprod62.2.439>.
 21. Orciani M, Caffarini M, Biagini A, et al. Chronic inflammation may enhance leiomyoma development by the involvement of progenitor cells. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1716246. <https://doi.org/10.1155/2018/1716246>.
 22. Protic O, Toti P, Islam MS, et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell Tissue Res*. 2016;364(2):415-27. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2324-3>.
 23. Ren Y, Yin H, Tian R, et al. Different effects of epidermal growth factor on smooth muscle cells derived from human myometrium and from leiomyoma. *Fertil Steril*. 2011;96(4):1015-1020. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.004>.
 24. Suo G, Jiang Y, Cowan B, Wang JY. Platelet-derived growth factor C is upregulated in human uterine fibroids and regulates uterine smooth muscle cell growth. *Biol Reprod*. 2009;81(4):749-758. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.076869>.
 25. 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. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3596-0>.
 26. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and adenomyosis: impact on reproductive outcome. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5926470. <https://doi.org/10.1155/2017/5926470>.
 27. Wang J, Ohara N, Takekida S, et al. Comparative effects of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor on the growth of cultured human uterine leiomyoma cells and myometrial cells. *Hum Reprod*. 2005;20(6):1456-1465. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh842>.
 28. Wolanska M, Bankowski E. Transforming growth factor beta and platelet-derived growth factor in human myometrium and in uterine leiomyomas at various stages of tumour growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130(2):238-244. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.01.034>.
 29. Wolanska M, Malkowski A, Romanowicz L, Bankowski E. Does vascular endothelial growth factor participate in uterine myoma growth stimulation? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;164(1):93-97. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.05.021>.
 30. Wong JY, Gold EB, Johnson WO, Lee JS. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):123-130. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2935>.

◆ Информация об авторах

Анна Николаевна Тайц — канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: annataits1@rambler.ru.

◆ Information about the authors

Anna N. Taits — MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: annataits1@rambler.ru.

◆ Информация об авторах

Николай Николаевич Рухляда – д-р мед. наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nickolasr@mail.ru.

Валерий Игоревич Матухин – ординатор 2-го года обучения кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: val-matukhin@mail.ru.

Александра Дмитриевна Сомова – студентка 5-го курса. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alexadra.sayko@mail.ru.

Кристина Андреевна Дудова – студентка 5-го курса. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kristinada16@gmail.com.

◆ Information about the authors

Nikolai N. Ruhljada – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nickolasr@mail.ru.

Valeriy I. Matukhin – Second-year Resident, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: val-matukhin@mail.ru.

Aleksandra D. Somova – Student of the 5th Course. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alexadra.sayko@mail.ru.

Kristina A. Dudova – Student of the 5th Course. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kristinada16@gmail.com.