

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
“ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМЕНИ В.Н. ГОРОДКОВА”  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

НАГОРНЫЙ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО  
ВОЗРАСТА

14.01.01. – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

МАЛЬШКИНА Анна Ивановна;

доктор биологических наук

**АНЦИФЕРОВА Юлия Станиславовна**

Иваново – 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Современный взгляд на факторы риска и патогенез лейомиомы матки.....	12
1.2. Особенности функционирования иммунокомпетентных клеток у женщин с лейомиомой матки.....	22
1.3. Методы диагностики лейомиомы матки.....	26
1.4. Современные методы профилактики и лечения лейомиомы матки .....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Дизайн исследования .....	43
2.2. Методы исследования.....	45
2.3. Статистическая обработка данных.....	51
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ МРТ-КАРТИНЫ МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН	
3.1. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток с лейомиомой матки.....	53
3.2. Особенности МРТ-картины миоматозных узлов пациенток с лейомиомой матки.....	64
ГЛАВА 4. ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, СВЯЗАННЫХ С ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ И АПОПТОЗОМ, В ЛЕЙОМИОМЕ МАТКИ	
4.1. Характеристика экспрессии факторов с про- и антиапоптотическим действием в ткани лейомиомы матки.....	71
4.2. Особенности экспрессии различных изоформ TGF $\beta$ и его рецепторов в ткани лейомиомы матки .....	74
4.3. Особенности экспрессии рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в эндометрии и в ткани лейомиомы матки.....	77

## ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ С МРТ-КАРТИНОЙ МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ

5.1. Особенности дифференцировки эндометриальных макрофагов в зависимости от МРТ-картины у пациенток с лейомиомой матки.....81

5.2. Особенности содержания M1 и M2 макрофагов в эндометрии пациенток с лейомиомой матки в зависимости от МРТ-картины .....83

## ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

6.1. Влияние терапии улипристала ацетатом на размер миоматозных узлов и клиническое течение заболевания у пациенток с лейомиомой матки.....86

6.2. Влияние терапии улипристала ацетатом на регуляцию пролиферации и апоптоза в миоматозных узлах, экспрессию рецепторов прогестерона и дифференцировку эндометриальных макрофагов у пациенток с лейомиомой матки.....98

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....104

ВЫВОДЫ.....114

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....117

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....118

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Лейомиома матки (ЛММ), одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, диагностируется у 20-40% всех женщин репродуктивного возраста [12, 13, 118]. Основные клинические симптомы, такие как меноррагия, болевой синдром, нарушения репродуктивной функции существенно снижают качество жизни пациенток с ЛММ [12, 21, 151]. До сих пор наиболее распространенным методом лечения пациенток с миоматозными узлами больших размеров является гистерэктомия, которая ассоциирована с риском послеоперационных осложнений и приводит к полной потере возможности деторождения у пациентки. Ограниченное применение медикаментозной терапии обусловлено, прежде всего, отсутствием полного понимания патогенетических механизмов формирования и роста ЛММ.

Считается доказанным, что в развитии и росте миоматозных узлов в мышечной стенке матки непосредственное участие принимают эстрогены и прогестерон [12, 67, 152]. На основании этих данных было предложено использовать при лечении пациенток с ЛММ прогестины и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов, но последующие исследования выявили нежелательные побочные эффекты от применения этих препаратов и недостаточно высокую эффективность их действия [82, 118, 122]. В последние годы интенсивно изучается возможность использования селективных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП) в лечении пациенток с ЛММ. Первые исследования показали, что эти препараты обладают выраженным антипролиферативным, антифибротическим и проапоптотическим действием в отношении клеток лейомиомы, но не миометрия [80]. Кроме того, применение СМРП приводило к значительному снижению симптомов меноррагии [80] и уменьшению размеров миоматозных узлов [49, 103]. В то же время, по данным

литературы показано, что не у всех пациенток после применение курса СМРП наблюдался регресс ЛММ [21, 231]. В ряде случаев были отмечены морфологические изменения эндометрия, свидетельствующие об усилении гиперпластических процессов [128]. Эти результаты диктуют необходимость разработки дополнительных критериев персонифицированного назначения СМРП при лечении пациенток с ЛММ с целью достижения максимального терапевтического эффекта при минимизации нежелательных побочных эффектов.

Для решения этой сложной клинической задачи перспективным представляется комплексное использование данных исследования ткани опухоли методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) и иммунологических критериев, основанных на оценке состояния иммунокомпетентных клеток эндометрия, а именно макрофагов, инвазирующих эндометрий. Известно, что митогенное действие гонадостероидов в ткани миоматозного узла чаще всего связывают с регуляцией действия на опухолевые клетки разнообразных ростовых факторов, цитокинов и хемокинов, которые секретируются активированными макрофагами [99]. При этом возросший уровень секреции цитокинов в лейомиоме матки напрямую коррелирует с интенсивностью инфильтрацией макрофагами как самих тканей узлов [115], так и инфильтрацией ими эндометрия, расположенного в непосредственной близости от узла [163]. Однако до сих пор функциональное состояние макрофагов инвазирующих ткани эндометрия пациенток с ЛММ остается практически не изученным. Исследования популяции макрофагов при фиброзировании различных органов и тканей установили, что на начальных этапах этого процесса повышается активность классически активированных M1 макрофагов, тогда как на поздних стадиях фиброзирования дифференцировка макрофагов смещается в сторону альтернативно активированных M2 макрофагов [99]. Можно предположить, что в эндометрии пациенток с ЛММ будут иметь место сходные процессы, сопровождающиеся изменением поляризации макрофагов. Известно, что M2 макрофаги вырабатывают в больших количествах TGF $\beta$ , тогда как в ткани миомы экспрессируются рецепторы этого фактора роста, определяющего многие процессы, связанные с развитием миомы, в частности,

продукцию компонентов внеклеточного матрикса. Взаимосвязь между уровнем активации эндометриальных макрофагов и интенсивностью экспрессии в ткани миомы рецепторов к TGF $\beta$  пока еще изучена недостаточно.

Таким образом, имеющиеся литературные данные позволяют предположить существование прямых связей между дифференцировкой макрофагов, инвазирующих эндометрий, и активностью деления лейомиоцитов непосредственно в тканях лейомиомы матки, что определяется взаимодействием прогестерона со своими рецепторами. Поэтому выявление взаимосвязи между клинической эффективностью применения СМРП у пациенток с ЛММ и изначальным уровнем активации эндометриальных макрофагов позволит создать новые критерии назначения СМРП для медикаментозного лечения этих пациенток с целью сохранения их репродуктивной функции. Особый интерес представляет изучение возможности параллельного использования иммунологических критериев и данных клинико-инструментального исследования структуры ткани опухоли, в частности, МРТ.

Метод МРТ в диагностике ЛММ практически лишен операторозависимости, имеет высокий уровень воспроизводимости, позволяет достаточно четко определять количество и локализацию миоматозных узлов [111, 117, 133, 242]. Кроме того, ценность метода заключается в возможности неинвазивно оценить наличие и различные варианты дегенеративных изменений в миоматозном узле. Этот метод позволяет продемонстрировать превосходную зональную анатомию, глубину расположения и взаимоотношение узлов с соседними органами, что особенно важно для хирурга при планировании хода операции.

В конечном итоге, сопоставление данных иммунологического и МРТ исследований позволит существенно расширить арсенал неинвазивных методов, характеризующих структуру миоматозных узлов и особенности их роста, и, следовательно, максимально персонифицировать подходы к терапии данного заболевания.

## Степень разработанности темы

К настоящему времени проведены исследования по изучению особенностей иммунокомпетентных клеток, обладающих регуляторным действием в отношении различных типов клеток миоматозных узлов, в том числе, и в отношении фибробластов [163, 197]. Но до сих пор нет единого мнения об их роли в патогенезе данного заболевания. Научных работ, посвященных изучению особенностей дифференцировки и активации эндометриальных макрофагов при ЛММ в зависимости от МРТ-картины заболевания, ранее не проводилось. Также не разработаны четкие критерии назначения СМРП при ЛММ.

**Цель исследования** – определить характер активации эндометриальных макрофагов, интенсивность пролиферативных процессов и апоптоза в тканях миоматозных узлов, уровень экспрессии генов прогестероновых рецепторов с учетом данных МРТ-исследования опухоли и оценить влияние селективных модуляторов рецепторов прогестерона на эти процессы у пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки.

### Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику пациенток с лейомиомой матки, уточнить факторы риска развития данной патологии, а также дать описание МРТ-картины миоматозных узлов у обследованных пациенток.
2. Оценить уровень экспрессии рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в ткани эндометрия и лейомиомы матки, а также интенсивность пролиферативных процессов, апоптоза и характер синтеза изоформ TGF $\beta$  и его рецепторов в миоматозных узлах.
3. Определить особенности экспрессии функциональных молекул CD16, а также оценить содержание M1 (IL-12+) и M2 (TGF $\beta$ 1+) клеток в пуле макрофагов эндометрия у пациенток с лейомиомой матки.

4. Определить взаимосвязь интенсивности экспрессии рецепторов прогестерона PR-A и PR-B, уровня пролиферации и синтеза TGF $\beta$  RI и RII в миоматозных узлах с характером функционирования эндометриальных макрофагов и МРТ-картиной опухоли у пациенток с лейомиомой матки.
5. Установить влияние терапии улипристала ацетатом на динамику состояния опухоли по данным МРТ, функцию эндометриальных макрофагов у пациенток с лейомиомой матки.

### **Научная новизна исследования**

Впервые установлено наличие ассоциации МРТ-картины миоматозных узлов с процессами регуляции пролиферации и апоптоза в ткани лейомиомы матки.

Впервые выявлено, что наличие лейомиомы матки сопровождается увеличением пула «промежуточных» CD14+CD16+ макрофагов, инвазирующих эндометрий в проекции доминантного миоматозного узла.

Впервые установлено, что в миоматозных узлах с признаками преобладания компонентов внеклеточного матрикса над клеточным компонентом опухоли (низкий сигнал на T2ВИ) имеет место повышенный синтез TGF $\beta$ 1 и TGF $\beta$ 3.

Впервые определено, что миоматозные узлы с признаками дегенеративных изменений по данным МРТ обладают низкой рецептивностью к прогестерону.

### **Практическая и теоретическая значимость результатов исследования**

Установлено значение МРТ в дооперационной диагностике типа лейомиомы матки.

Уточнены механизмы патогенеза интрамурально-субсерозной лейомиомы матки с учетом регуляции клеточной пролиферации и апоптотической активности.

Показано, что проведение МРТ у женщин репродуктивного возраста с ЛММ позволяет оценить эффективность применения улипристала ацетата в зависимости от типа миомы («простая», «клеточная», «дегенеративная»).

### **Положения, выносимые на защиту**

В ткани лейомиомы наблюдается одновременное увеличение синтеза как проапоптотических (PTEN, PPAR $\gamma$ ), так и противоапоптотического (XIAP) факторов. Ткань миоматозного узла отличается повышенной пролиферативной активностью, усилением рецептивности к TGF $\beta$  и прогестерону, но за счет супрессорной изоформы рецептора к прогестерону A.

МРТ-картина отражает процессы пролиферации и апоптоза, происходящие в ткани миоматозного узла. Миоматозные узлы с однородной структурой и высоким или изоинтенсивным сигналом на T2ВИ характеризуются высоким уровнем пролиферативной активности, на фоне чего происходит сдвиг баланса регуляции клеточной пролиферации и апоптоза в сторону доминирования синтеза факторов с антиапоптотическим действием.

Увеличение доли «неклассических» макрофагов, инвазирующих эндометрий в проекции миоматозного узла, ассоциировано с «клеточным» типом узла, то есть с однородной структурой и высоким сигналом на T2ВИ по данным МРТ-исследования.

Положительный эффект применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона наблюдается только в случаях с исходной картиной «простой» ЛММ по данным МРТ.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений, использованием современных компьютерных программ прикладного статистического анализа.

Обследованы 64 пациентки с лейомиомой матки, 20 из которых получали улипристала ацетат в комплексе предоперационной терапии, и 24 здоровые фертильные женщины.

### **Личное участие автора**

Автором проводился отбор пациенток в исследуемые группы, согласно критериям включения и исключения, проводилась беседа с женщинами с целью получения информированного согласия на участие в исследовании, выполнялся сбор жалоб и анамнеза, заполнялись карты обследования, проводилось МРТ-исследование органов малого таза и лечение. Полученные данные были статистически обработаны, проанализированы, результаты описаны. Автор сформулировал основные положения, выводы и практические рекомендации.

### **Апробация работы**

Основные результаты исследования по теме диссертации докладывались и обсуждались на XI Международном конгрессе по репродуктивной медицине, (Москва, 2017), Международном Российско-Узбекском симпозиуме (Иваново, 2017), XVI Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017), XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2017), IV Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2018), XXXII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019), XXXII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019), Объединенном иммунологическом форуме (Новосибирск, 2019).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 5 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, главу материалы и методы, 4 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 260 источников, в том числе 78 отечественных и 182 зарубежных. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 15 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современный взгляд на факторы риска и патогенез лейомиомы матки

Проблема лейомиомы матки (ЛММ) до настоящего времени не утрачивает своей актуальности, несмотря на длительную историю научных исследований, посвященных данной нозологической форме. Распространенность диагностированных ЛММ приходится на активный репродуктивный возраст и достигает пика к 50 годам – до 70% и более [130], из них 25% женщин активного репродуктивного возраста требуют серьезного лечения. При данном заболевании страдает качество жизни женщин в результате аномальных маточных кровотечений (АМК) с развитием железодефицитной анемии, дисменореи, хронической тазовой боли и нарушений функции соседних органов. ЛММ часто становится причиной бесплодия и акушерских осложнений, включая самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, послеродовые кровотечения и отслойку плаценты [26, 71].

Диагноз ЛММ по-прежнему сохраняет лидирующую позицию в хирургической гинекологии, несмотря на доброкачественность опухоли. Даже малоинвазивные органосохраняющие методы (миомэктомия, эмболизация маточной артерии и др.) сопряжены с риском послеоперационных осложнений, рецидивирования и репродуктивных неудач [24, 56, 71]. Нет единого мнения в терапевтическом подходе в лечении ЛММ из-за ограниченности арсенала лекарственных средств, рекомендуемых как в отечественных, так и в зарубежных стандартах лечения, их недостаточной эффективности и наличия побочных эффектов.

ЛММ характеризуют как доброкачественную моноклональную, гормонозависимую опухоль [7, 24, 26, 67, 92], однако до настоящего времени нет достаточного полного понимания этиопатологических механизмов развития и роста миоматозных узлов.

Научная литература содержит большой объем информации, посвященной поискам факторов риска ЛММ. На данный момент таких факторов известно более 30, среди которых выделяют: возраст [130, 252], наследственность [138], расовую принадлежность [85, 203, 227], гормональный фон [227], оперативные вмешательства на матке [129], низкий уровень витамина D [245], ожирение [86] и хронические воспалительные заболевания [81, 149, 197, 215, 252]. Их подробное изучение позволит получить более глубокие представления об этиологии ЛММ, что поможет разработать превентивные меры по профилактике роста и развития опухоли.

Так, возраст является одним из значимых факторов риска развития ЛММ, заболевание редко развивается у девочек до наступления полового созревания и у женщин в постменопаузе [252]. С возрастом накапливаются отрицательные эффекты перенесенных заболеваний, суммируются вновь приобретенные болезни и перенесенные множественные оперативные вмешательства на матке [129]. В ряде работ указывается, что риск развития ЛММ повышается с ранним становлением менархе, поздним началом менопаузы и коротким менструальным циклом, в то время как продолжительный менструальный цикл (35-40 дней) и беременность снижают риск развития ЛММ [129, 131]. Накопление количества воздействий эстрогена на миометрий, ассоциированное с менструальными циклами, может являться причиной увеличения случаев мутаций в генах, контролирующих процессы пролиферации клеток миометрия и лейомиоцитов [252].

Опубликованы многочисленные исследования, свидетельствующие о важном вкладе наследственности и расовой принадлежности в развитие ЛММ. Впервые в работах американских генетиков были показаны «семейные случаи» ЛММ, при этом прослеживалась взаимосвязь течения данного заболевания с этнической принадлежностью [130, 138]. Данная опухоль в 2-3 раза чаще встречается у женщин негроидной расы по сравнению с латиноамериканскими, азиатскими и белыми женщинами [131].

За последние годы всё чаще встречается свидетельства о важности значения полиморфизма ряда генов и хромосомных мутаций в формировании предрасположенности к более высокому риску развития ЛММ [29, 93, 228] и могут быть ассоциированы с интенсивностью ее роста [28, 60]. По данным публикаций William H., в развитии опухолей, имеющих доброкачественный характер, могут принимать участие более 100 различных генов, преимущественно участвующих в контроле пролиферативных процессов и клеточной дифференцировки [251]. Среди генов, регулирующих апоптоз и клеточное деление в ЛММ, выходят на первый план гены факторов некроза опухоли и их рецепторов [63], гены HLA-системы [34], факторов роста и ангиогенеза [59], хемокинов [29] и системы гомеостаза [33].

Известно, что опухолевый рост происходит под контролем про- и противоапоптотических факторов [113, 190]. Одним из факторов, защищающих от Fas-индуцированного апоптоза клеток, является X-связанный ингибитор белка апоптоза (XIAP), который ингибирует каспазы -3, -7, -9, предотвращая дальнейший протеолитический каскад [219].

Рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами гамма (PPAR $\gamma$ ) принадлежит к группе ядерных рецепторов, которые функционируют как транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию генов, ответственных за клеточную дифференцировку, метаболизм углеводов, липидов и протеинов, а также за развитие опухолей [113]. Известно, что агонисты PPAR $\gamma$  подавляют пролиферацию в культуре клеток карциномы, останавливая клеточное деление и индуцируя запуск апоптоза [235]. Пути передачи и реализации сигналов от PPAR $\gamma$  в клетках леймиомы матки полностью не изучены. На данный момент известно, что лиганды PPAR $\gamma$  подавляют пролиферацию в культуре клеток леймиомы [177].

Имеющиеся в литературных источниках данные не дают возможности сделать однозначный вывод о характере экспрессии ещё одного фактора, который регулирует апоптоз клеток в ткани миоматозных узлов – PTEN. В литературе сообщалось как о сниженной продукции PTEN в ткани миомы [87], так и о

повышении содержания белка PTEN в опухоли [78]. Были также получены данные, свидетельствующие об отсутствии изменений в экспрессии PTEN в миоматозных узлах по сравнению с миометрием [196]. Известно, что PTEN, ген которого закодирован в 10-й хромосоме, является консервативным ферментом с двойной субстратной специфичностью. Данная фосфотаза, находясь в цитоплазме клетки, обеспечивает отщепление фосфатной группы в белковых и липидных субстратах, что в случае с фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфатом приводит к разрыву цепочки внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. Отсутствие передачи сигналов по этому пути приводит к остановке клеточной пролиферации и не позволяет клетке избежать запуск апоптоза [160]. Ранее было установлено, что мутации в соматических клетках в гене PTEN, которые ассоциированы со сниженной функцией данного фактора, были выявлены в большинстве типов опухолей человека, в частности, церебральных опухолях, опухолях предстательной железы и слизистой оболочки матки [160]. Однако, в литературе мы не встретили данных об экспрессии про- и противоапоптотических факторов в ЛММ различных типов.

В патогенезе ЛММ большое значение отводится соматическим мутациям лейомиоцитов. Были выявлены делеции и транслокации хромосом, имеющие разнонаправленный характер и вызывающие изменение экспрессии ряда генов, которые осуществляют контроль за клеточным ростом. Часто транслокация обнаруживается одновременно в нескольких хромосомах [201], что указывает на независимое и моноклональное происхождение отдельно взятого миоматозного узла. Следует отметить, что в большинстве работ, наряду с моноклональным генезом ЛММ, имеет место наличие би- и олигоклональное происхождение, которое является результатом селекции доминирующего клона из первоначально биклональной популяции клеток [201]. Попытки картирования генов-кандидатов ЛММ позволили выявить аллельные варианты соматических мутаций, ответственных за процессы клеточного деления и апоптоза, межклеточного взаимодействия и рецепции, обмена веществ, превращения нормальных стволовых клеток миометрия (MSC) в клетки, формирующие опухоль. [137].

Первыми установленными генными мутациями, участвующие в патогенезе ЛММ, были мутации в гене субъединицы 12 комплекса медиатор (MED-12), которые встречаются примерно у 70-85% случаев [60, 135, 186] в гене субъединицы 1, 7, 12, 14 (17-20% случаев) [4].

Принято связывать рост ЛММ преимущественно с действием эстрогенов [227]. В фолликулярную фазу эстрогены обуславливают повышение объёма миометрия счет роста и деления клеток. В ряде работ было показано, что для роста ЛММ высокие уровни циркулирующего эстрадиола не являются обязательным требованием [107]. Вместе с тем отмечалось, что в ткани миоматозного узла увеличена рецептивность клеток к эстрогену и факторам роста, в сравнении с неизменённым миометрием [107, 252]. Определяющим является не количество продуцируемых эстрогенов, а дисбаланс между фракциями эстрогенов и изменение в их выработке и последующем метаболическом превращении. У больных с преобладающей фракцией эстрогенов в виде эстриола, который приводит к более выраженным изменениям миометрия, часто ЛММ имеет тенденцию к увеличению объёма узла [252].

В ЛММ зафиксирована более высокая экспрессия ароматазы и 17-гидроксистероиддегидрогеназы (17 $\beta$ -HSD). Наличие ароматазы в лейомиоцитах обеспечивает преобразование андростендиона в эстрон, а 17 $\beta$ -HSD обеспечивает последующую гидрогенизацию, восстанавливая его до эстрадиола [185, 191]. Из чего можно заключить, что в клетках миоматозных узлов развивается гиперэстрогения и миоматозный узел способен автономно синтезировать эстрадиол из андростендиона и эстрона. Доказано, что высокие уровни ароматазы самого эстрадиола повышают риск развития только впервые возникающей ЛММ, а рецидивы заболевания, напротив, связаны с пониженным уровнем этих гормонов [38, 105]. Установлено, что эстрогены могут инициировать развитие ЛММ и стимулировать ее рост опосредованно через влияние на выработку различных цитокинов и нарушение регуляции апоптоза [127, 191].

Известно, что риск развития ЛММ повышается на 40-60% у женщин в случае наличия синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), [252].

Отличительной чертой СПКЯ являются ановуляторные циклы с различной степенью эстрогенной насыщенности и/или двухфазные менструальные циклы с недостаточностью лютеиновой фазы вследствие изменений в различных отделах единой функциональной системы гипоталамус – гипофиз – яичники – матка. Этот дисбаланс может стимулировать развитие и рост опухоли [75].

В литературе нет однозначного мнения о влиянии применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на риск развития ЛММ. Высказываются мнения как о повышении риска развития ЛММ, так и о его снижении на фоне применения КОК [130, 131, 252]. При тщательном изучении связи между использованием КОК и ЛММ четкой закономерности выявлено не было, что объясняется различными видами и дозами эстрогенов, прогестагенов, входящих в их состав. Риск развития ЛММ был ниже у женщин, которые в настоящее время используют КОК, по сравнению с теми, кто никогда их не использовал. Этот защитный эффект объясняется снижением выделения свободных эстрогенов. Из ряда работ стало известно, что раннее начало применения КОК (13-16 лет) повышает риск развития миомы матки. Прием КОК в этом возрасте может говорить не столько об их влиянии на повышенный риск развития опухоли, сколько может служить маркером ранней половой активности и подверженности инфекциям, передающимся половым путем, что поддерживает гипотезу об инфекционной этиологии данного заболевания. Раннее начало приема КОК могло быть связано и с другими заболеваниями органов малого таза, например, эндометриозом или дисменореей, тем самым увеличивая возможность случайного обнаружения ЛММ [252].

В последнее время значимую роль в патогенезе ЛММ отводят действию прогестерона и его рецепторам (PR) [52, 67]. Пик наиболее активного роста миоматозных узлов приходится на секреторную фазу цикла с максимальным подъемом прогестерона, в этот момент в клетках возрастает митотическая активность [197]. Известно, что действие прогестерона реализуется через ядерные рецепторы — PR-A (блокирующие) и PR-B (эффektorные). Рядом авторов было показано, что экспрессия этих рецепторов повышена в ткани миоматозного узла

по сравнению с миометрием [152, 185], особенно в ЛММ малых размеров [43]. Значительное увеличение экспрессии мессенджера рецептора прогестерона в ткани узла в сочетании с высокой экспрессией пролиферативного антигена (Ki-67), по сравнению с неизменным миометрием, позволяет предположить, что усиленная передача сигналов, опосредованная прогестероном, способствует аномальному росту опухоли [223]. Кроме того, при связывании прогестерона с его рецептором повышается уровень антиапоптотического белка В-клеточной лимфомы-2 (BCL2), что, в свою очередь, останавливает апоптоз и приводит к росту ЛММ [223]. Также предполагается, что транскрипция, регулируемая прогестероновыми рецепторами, может контролировать экспрессию секреторных факторов в микроокружении опухоли с помощью фиброзно-ассоциированных гладкомышечных клеток, фибробластов и влиять на пролиферацию клеток через паракринные механизмы [109]. Таким образом, из-за ключевой роли прогестерона в патогенезе роста ЛММ исследователи сосредоточились на поиске соединений, которые могли бы ингибировать его действие [162].

В литературе есть исследования, посвященные пролактину, которые позволяют предположить, что гиперпролактинемия повышает риски развития ЛММ [73]. У пациенток с ЛММ примерно в 39% выявляется повышенный уровень пролактина [27], в 48% случаев наличие у пациенток миоматозных узлов сочетается с дисгормональными заболеваниями молочных желез [11, 65], в 78% – с пролактинпозитивными опухолями [32]. Пролактин снижает выработку инсулиноподобного фактора роста-1 и глобулина в печени и, тем самым, тормозит связывание половых гормонов, что формирует избыток свободных половых стероидов [27], поэтому контроль уровня пролактина можно считать методом профилактики ЛММ. Нормализуя показатели гипофизарного гормона, можно добиться стойкой ремиссии заболевания и профилактики быстрого роста ЛММ.

В ряде работ указывается, что наибольший риск возникновения ЛММ имеют женщины с заболеваниями эндокринных желез, нарушением жирового и углеводного обмена на фоне низкой физической активности, хронических

воспалительных заболеваний, множественных медицинских манипуляций [81, 149, 197, 215, 252].

Ожирение часто связано с вовлечением других патологических факторов: резистентности к инсулину и гиперинсулинемии, повышению артериального давления [197, 215]. Есть гипотезы, что рост лейомиоцитов и формирование ЛММ могут быть индуцированы артериальной гипертензией, также как и при атеросклеротических изменениях в слое гладкомышечных клеток артериальных сосудов. Высокий уровень артериального давления также играет роль в образовании и развитии ЛММ вследствие повреждающего влияния на клетки гладкой мускулатуры и стимуляции секреции цитокинов [125, 149, 237].

Описывается и влияние стрессовых факторов на развитие ЛММ, через продукцию гормонов стресса, которые напрямую или опосредованно стимулируют выброс ростовых факторов, цитокинов, матриксных металлопротеиназ [131, 252], что может являться триггером усиления пролиферации гладких мышц сосудов и сосудов самой матки [149].

Большое значение в развитии ЛММ отводится повреждению мышечной стенки матки при хирургических внутриматочных вмешательствах и инфекционно-воспалительных процессах [67, 131, 153, 252]. В ряде работ акцентируется внимание на значение искусственных абортов в патогенезе ЛММ [153, 225]. Была показана прямопропорциональная зависимость количества абортов, сделанных женщиной, с риском развития у неё ЛММ (с OR=1,42 для двух медицинских абортов до OR=2,71 для трех и более) [153]. Вследствие механического повреждения гладкомышечных клеток нарушается их микроциркуляция и функция рецепторного аппарата, отмечается извращенная реакция на выработку половых гормонов, вазоконстриктивных веществ, факторов роста, что может приводить к локальной гиперплазии клеток миометрия и старту формирования миоматозных узлов, а также изменению характера роста (быстрый, медленный) уже имеющейся опухоли [67, 129].

Научные исследования подтверждают роль инфекционного фактора, как пускового механизма в развитии ЛММ. В более ранних работах по изучению

патогенеза ЛММ было показано, что в миоматозных узлах выше количество микробной флоры и выше инвазия мононуклеарными клетками, чем в окружающем эндометрии [67]. В то же время, в исследованиях Посисеевой Л. В. было продемонстрировано, что в эндометрии женщин с ЛММ стабильно малых размеров присутствует антиген ВЭБ-инфекции, которая может лежать в основе механизма формирования миоматозного узла [20]. Хроническое воспаление, вызванное инфекцией, может быть триггером клеточной пролиферации, повышения синтеза межклеточного вещества, супрессии запуска апоптоза [20], дисбаланса иммунных реакций [20, 252] и усилению роста уже имеющихся узлов [20, 184]. В работе Saadatnia G. и соавт. подчеркивалась роль ЦМВ-инфекции в патогенезе ЛММ [240]. В то время как инфицирование *S. trachomatis* имеет обратно пропорциональную связь с ЛММ, но только в отсутствии ЦМВ [184, 240].

В литературе достаточно широко обсуждается роль диеты, курения, употребления алкоголя и кофеина на сигнальные пути и молекулярные механизмы, участвующие в развитии и росте ЛММ. На основании исследований, посвященных изучению влияния физической активности на риск развития ЛММ, было доказано, что гиподинамия повышает риск возникновения данной гинекологической патологии [131, 183], и напротив, физическая активность помогает профилактировать ее развитие [252].

Неблагоприятное влияние на рост и развитие ЛММ может оказывать многолетнее злоупотребление алкоголем [129], особенно пива [112]. Однако в одном из систематических обзоров было показано, что постоянное умеренное употребление вина или ликера не связано с риском развития ЛММ [88]. Одним из факторов, который может способствовать риску развития опухоли, являются экзогенные гормоны в пище [131]. Некоторые исследования указывают на то, что женщины, которые в свой рацион включают продукты питания с высоким содержанием красного мяса, жиров, углеводов имеют более высокие риски развития ЛММ [112]. Предполагается, что диета на растительной основе с высоким содержанием овощей, наоборот, снижает риск заболевания за счет

снижения биодоступности эндогенных гормонов [244, 251, 252]. Результаты немногочисленных исследований показали, что экстракт зеленого чая, который содержит различные флаванолы и катехины, может оказаться потенциальным фактором профилактики развития и роста ЛММ [132]. Доказано положительное влияние молочных продуктов на снижение риска возникновения данного заболевания, что свидетельствует о положительной роли кальция, магния и фосфора в патогенезе ЛММ [112, 252].

Показано значение химических веществ в качестве индукторов формирования миоматозных узлов через нарушения работы эндокринной системы, которые негативно влияют на онтогенез, репродуктивную функцию и регуляцию иммунной системы. К данной группе веществ относят некоторые лекарственные препараты, пластификаторы, диоксины, полихлорированные бифенилы, хлорорганические соединения, полифторалкилы, фталаты и пестициды [127].

Ряд эпидемиологических работ указывают на снижение риска развития ЛММ у курящих женщин. Существует мнение, что обратная корреляция между курением и развитием ЛММ обусловлена ингибированием ароматазы и подавлением преобразования андрогенов в эстрогены, а также выраженным влиянием на метаболизм эстрадиола через гидроксилирование. Данные изменения влекут за собой уменьшение биодоступности эстрогенов в тканях, в частности, у женщин с высоким индексом массы тела (ИМТ) [104, 222].

Считается, что дефицит витамина D является одним из основных факторов риска развития ЛММ [142, 155, 206]. Согласно недавним литературным сообщениям, средние уровни 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) значительно ниже у женщин с ЛММ, по сравнению с контрольной группой [79]. Антипролиферативный эффект витамина D, связанный со снижением экспрессии половых стероидных рецепторов, отмечен как в клетках миометрия, так и в лейомиоцитах [79, 221]. Данный эффект витамина D при дальнейших его исследованиях может использоваться в лечении и профилактике этой патологии [148, 245, 246, 254]. Убедительных данных по положительному влиянию и

эффективности использования витаминов А, С, Е, фитоэстрогенов и каротиноидов нет [114].

Таким образом, согласно современным представлениям, ЛММ является мультифакторным и полиэтиологическим заболеванием, в патогенезе которого участвуют генетические и эпигенетические механизмы, гормон-зависимое и гормон-независимое деление лейомиоцитов, регулируемое факторами роста, апоптическими процессами, ответными реакциями на повреждение и воспаление. Углубленное исследование всех возможных факторов риска позволит уточнить эпидемиологию и патогенез ЛММ и даст возможность профилактировать, своевременно диагностировать, влиять на рост миоматозных узлов, а также предотвращать их рецидивы после миомэктомии, создавая благоприятные условия для восстановления репродуктивной функции и повышения качества жизни пациенток с данной патологией.

## **1.2. Особенности функционирования иммунокомпетентных клеток у женщин с лейомиомой матки**

Одной из ведущих гипотез формирования ЛММ, помимо того, что это истинно гормонально-зависимое заболевание [45, 74], является мнение о наличии дисфункции иммунной системы на фоне хронического воспаления [102, 249] и/или наличие супрессии иммунных клеток, участвующих в противоопухолевом иммунном надзоре [51, 62, 202].

По данным литературы, ЛММ ассоциировалась со значительным изменением содержания иммунокомпетентных клеток в ткани эндометрия, расположенного непосредственно под миоматозным узлом. Так, плотность макрофагов в ткани эндометрия, находящегося непосредственно под миоматозным узлом, была стабильно выше, чем в удаленных от опухоли участках эндометрия, и сохранялась в течение всего менструального цикла, высокая инвазия Т-лимфоцитами – в секреторную фазу, в то время как уровень естественных киллеров (NK) в эту фазу, наоборот, был снижен [163]. В самой

ткани узла, а также в миометрии, непосредственно прилегающем к опухоли, плотность CD68+ макрофагов была в несколько раз выше, чем в удаленных от миомы участках миометрия [163, 197].

Резидентные макрофаги являются продуцентами значительного количества цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, которые являются потенциальными стимуляторами, как в отношении клеточного деления, так и касательно выработки элементов внеклеточного вещества [141]. В связи с этим можно предположить, что они способны контролировать функционирование клеток, формирующих ткани лейомиомы, в том числе, и функции фибробластов [243]. Поэтому особый интерес для исследований вызывают альтернативно активированные макрофаги, участвующие в патогенезе опухолей различных типов.

Основываясь на полученных ранее данных, можно выдвинуть гипотезу, что контроль накопления компонентов внеклеточного матрикса в миоматозном узле в значительной степени регулируется «альтернативно» активированными макрофагами, так как данная популяция клеток принимает участие в репаративных процессах [243], в образовании рубцовой ткани [256], контролирует фиброзирование тканей в различных органах [243, 255, 256]. Однако имеющиеся в настоящее время данные не дают полного представления о характере функционирования макрофагов, инвазирующих эндометрий, расположенный в проекции миоматозного узла.

Ещё в 1989 году было предложено выделение функционально различающихся субпопуляций моноцитов по экспрессии рецепторов CD14 и CD16 [195], которое впоследствии было расширено до выделения трёх основных субпопуляций макрофагов: классические (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>-</sup>), промежуточные (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>+</sup>) и альтернативные (CD14<sup>+</sup> CD16<sup>++</sup>) [158, 260]. В литературе мы не встретили данных о популяциях эндометриальных макрофагов у женщин с ЛММ.

В литературе представлены данные об ассоциации механизмов врожденного и адаптивного иммунитета с патогенезом ЛММ. Особенности рецепторного аппарата и цитокинового профиля НК имеют большое значение в

реализации адекватных иммунных реакций, направленных против опухолевых клеток. Изменение общего содержания CD56+ лимфоцитов и NK, экспрессирующих активирующие и ингибирующие рецепторы, ассоциируется с различными клиническими вариантами ЛММ [8]. У всех пациенток с ЛММ, независимо от размеров опухоли, в эндометрии было выявлено повышение общего содержания CD56+ NK и количества NK с активирующими (CD158i) и ингибирующими (CD158a) рецепторами [8]. В группе пациенток с ЛММ стабильно малых размеров было повышено количество CD56+IFN $\gamma$ + лимфоцитов, а у женщин с быстрорастущей опухолью отмечалось увеличение пула NK, экспрессирующих TGF $\beta$ 1. Дифференцированный анализ данных у пациенток с ЛММ больших размеров в зависимости от типа роста узла показал, что при увеличении объёма миоматозного узла в результате усиленной пролиферации клеток уровень CD56+ NK и соотношение количества NK, экспрессирующих на своей мембране активирующие и ингибирующие рецепторы, в строме эндометрия было ниже, а доля NK с внутриклеточной продукцией TGF $\beta$ 1, напротив, выше чем у пациенток, увеличение объёма узлов у которых осуществлялось преимущественно за счёт отёка и выработки компонентов ЭЦМ [8]. Также есть данные, что в эндометрии пациенток с миомой матки, независимо от объёма узла, увеличена доля лимфоцитов с маркерами CD25+, CD71+. Для пациенток, имеющих миоматозные узлы малых размеров, было характерным увеличение доли активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) в строме эндометрия, тогда как у женщин с ЛММ более 6 см в поперечнике был характерен повышенный процент CD16+ лимфоцитов, CD3+/CD38+ клеток и снижение доли CD95+ лимфоцитов в эндометрии [47].

По данным литературы, направленность локальных иммунных реакций отличается у пациенток с миоматозными узлами малых и больших. В эндометрии женщин с ЛММ менее 6 см активность макрофагов была снижена, тогда как для лимфоцитов была характерным умеренное повышение уровня активации. В эндометрии у женщин с узлами больших размеров уровень активации

лимфоцитов был выше, на фоне сниженной готовности к апоптозу, а так же была более интенсивная инвазия НК в эндометрий [47].

Хотя в патогенезе ЛММ участвуют многочисленные цитокины, TGF- $\beta$ , по-видимому, является одним из наиболее важных факторов роста. Он контролирует пролиферацию и дифференцировку в большинстве типов клеток человека [217] и хорошо известен при заболеваниях, связанных с аномальным или неконтролируемым фиброзом, таких как миокардит, нефропатия, воспалительные заболевания кишечника [140, 213, 220, 249]. TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, который существует в виде из трех изоформ (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3), имеющих свой собственный путь для трансмембранных рецепторов, TGF- $\beta$ R-I и TGF- $\beta$ R-II [174]. TGF- $\beta$  известен, как мощный хемоаттрактант для макрофагов и фибробластов [99]. Он ингибирует деление некоторых клеток, вызывает апоптоз, а также влияет на развитие компонентов ЭЦМ [140, 147, 175].

Различные исследователи подтвердили значение изоформ TGF- $\beta$  в патофизиологии ЛММ [62, 95, 165]. Этот фактор является ключевым в процессах клеточной миграции в опухоли, стимулирует ее рост и усиливает ее метаболизм. Он регулирует экспрессию и рост клеток миометрия и миоматозного узла. В лабораторных исследованиях было продемонстрировано, что экспрессия TGF- $\beta$  в миометрии, находящемся в прямом контакте с тканью миоматозного узла, значительно повышена [143, 216]. Также было показано, что экспрессия TGF- $\beta$  в ткани ЛММ выше почти в два раза, по сравнению с неизменным миометрием [150]. Интересно, что TGF- $\beta$ 3 встречается в ткани ЛММ в концентрациях почти в пять раз выше, чем в неизменном миометрии [188, 213].

Действие TGF- $\beta$  и зависящие от него процессы в ЛММ опосредованно регулируются через стероидные гормоны, что отражено в работах, посвященных доступным методам лечения этого заболевания [229]. Так, например, улипристала ацетат (УПА), воздействуя на рецепторы прогестерона, может влиять на снижение продукции TGF- $\beta$ . Кроме того, существуют нестероидные вещества, способные влиять на пути, контролируемые TGF- $\beta$ , которые могут стать полезными инструментами в лечении данной доброкачественной опухоли [205].

Имеющиеся данные свидетельствуют об участии клеточного звена иммунной системы в развитии тяжелых осложнений ЛММ и, следовательно, о необходимости включения иммунокорректирующей терапии в план ведения данной категории больных [48]. Однако вопрос о значении дисбаланса в иммунном ответе в патогенезе формирования миоматозного узла и на фоне терапии в настоящее время до конца не изучен.

### **1.3. Методы диагностики лейомиомы матки**

Тактика ведения пациенток с ЛММ при современной тенденции к «омоложению» данной патологии направлена на раннее выявление опухоли при её бессимптомном развитии. Требуется более детальная оценка с применением расширенных программ обследования для определения адекватной органосохраняющей тактики лечения. Для диагностики лейомиомы матки, а также для уточнения её расположения и других характеристик узла применяется обширный спектр методов визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), в том числе с доплерографией (УЗДГ) и 3D-томографией, магнитно-резонансная томография (МРТ), ангиография. При этом сохраняют свою значимость и гистероскопия с лапароскопией [17, 247].

УЗИ органов малого таза (трансабдоминально и/или трансвагинально) – это метод визуализации первой линии в диагностике ЛММ, поскольку является быстрым и недорогим исследованием, которое обеспечивает хорошую визуализацию анатомических деталей без применения ионизирующего излучения. Дополнительное применение цветового доплеровского картирования (ЦДК) позволяет оценить качественные и количественные параметры кровотока миоматозных узлов, что способствует выбору рационального доступа органосохраняющей операции [71].

Применение МРТ является наиболее точным инструментом для планирования объёма и доступа хирургического лечения [111, 117, 133, 242], так как современные малоинвазивные хирургические методы особенно

требовательны к детальной оценке количества, размеров, расположения и характеристик миоматозных узлов. Компьютерная томография (КТ) не является рекомендованным методом визуализации миоматозных узлов, но на КТ они часто выявляются случайно, обычно проявляясь как выбухающее объемное образование, иногда с дистрофической кальцификацией [97, 111]. Установлено, что использование МРТ в исследовании ЛММ было более чувствительным, чем трансвагинальное УЗИ (80% против 40%), с минимальными расхождениями в измерениях по результатам хирургических исследований [173]. МРТ имеет тенденцию пропускать лишь небольшие миоматозные узлы (менее 0,52 см<sup>3</sup>), при этом УЗИ хуже выявляет интрамуральную локализацию опухоли. Хотя УЗИ является надежным и экономически эффективным методом диагностики ЛММ, его полезность и возможности сильно ограничены в значительно увеличенных матках (при объеме матки >375 мл) или в случае с множественной ЛММ (>4 узлов) [83, 247].

Помимо оценки расположения миоматозного узла, метод УЗИ позволяет выявить некоторые типы опухоли. При УЗИ классический вид простой ЛММ представляет собой гипоэхогенную массу с круглой или овальной границей, часто с акустической тенью из-за обызвествления или четких краев опухоли с нормальным миометрием. Внутренние очаги со слабой эхогенностью указывают на дегенерацию [139], а гиперэхогенный паттерн может указывать на липолейомиому [116]. Обнаруженные с помощью УЗИ участки гипervasкулярности в узловом образовании матки могут настораживать, поскольку указывают на злокачественность процесса [96]. Одно из исследований показало, что при использовании порогового значения 41,0 см заметно увеличилась частота выявления лейомиосарком [241]. Однако, в настоящее время нет достоверных УЗИ-признаков, которые позволяют дифференцировать простые ЛММ от других ее вариантов и лейомиосаркомы.

Визуализация миоматозных узлов на МРТ позволяет классифицировать их по расположению в матке и по их структуре. Традиционно миоматозные узлы классифицируют в зависимости от их расположения в матке [16, 35, 176]:

- Субмукозные – расположены под слизистой оболочкой и непосредственно прилегают к полости матки или выступают в нее, деформируя эндометрий;
- Интрамуральные – узлы полностью находятся внутри стенки матки;
- Субсерозные – расположены под серозой и деформируют внешнюю поверхность матки;
- Лейомиомы на ножке: прикрепленные к матке ножкой, они могут быть субмукозными или субсерозными.

С 2011 года классификация FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) подразделяет ЛММ на 9 типов в зависимости от их расположения в миометрии [106]. Эта классификация имеет клиническое значение, потому что симптомы и лечение варьируют среди этих подтипов ЛММ.



Рисунок 1.1 – Классификация лейомиомы матки по FIGO (2011)

Для правильного выбора тактики ведения пациенток с ЛММ важное значение имеет оценка пролиферативной активности клеток миоматозного узла. Согласно И. С. Сидоровой, миоматозные узлы подразделяют на простые и пролиферирующие. Простая ЛММ увеличивается в размерах за счет снижения апоптоза и нарастания доли соединительнотканых компонентов. В то время как

пролиферирующей ЛММ свойственно увеличение в размерах за счет активного клеточного деления [58].

По сравнению с УЗИ, МРТ имеет больше инструментов диагностики для различения типов миоматозных узлов и их структурных особенностей. Неоднократно предлагались классификации миоматозных узлов, которые основывались на интенсивности сигнала по МРТ-картине. Так Ouchy O. с соавторами предложили выделить пять типов ЛММ: 1-3 типы имели черты типичной лейомиомы, 4 тип включал клеточные и причудливые лейомиомы, 5 тип ЛММ с различными дегенеративными особенностями [199].

Классификация Funaki K. и соавторов, предложенная в 2007 году, подразделяет ЛММ на 3 группы на основе интенсивности сигнала на T2 взвешенных изображениях (T2ВИ) по отношению к скелетным мышцам и абдоминальному жиру: низкоинтенсивные, изоинтенсивные и гиперинтенсивные [136, 178].

Основываясь на опыте своих предшественников, Zhao W. P. с соавторами предложил расширить классификацию МРТ-картин ЛММ в зависимости от ее характеристик [259]:

- гомогенные гиперинтенсивные миомы из сгруппированных гладкомышечных волокон с небольшим количеством коллагена;
  - гетерогенные сверхинтенсивные миомы содержащие коллагеновые волокна, которые располагались нерегулярно и неравномерно с некоторыми вкраплениями гладкомышечных волокон и видимыми промежутками, оставленными дегенеративной тканью;
  - изоинтенсивные миомы из коллагеновых волокон, которые были почти такими же многочисленными, как и гладкомышечные волокна;
  - гипоинтенсивные миомы с большим количеством коллагеновых волокон
- Данное подразделение ЛММ коррелирует с патогистологической структурой миоматозных узлов: лейомиома клеточного типа, простая лейомиома и лейомиомы с дегенеративными изменениями.

Простая миома является наиболее часто встречающимся вариантом (более 60%) и имеет низкий гомогенный гипоинтенсивный сигнал на T2ВИ по отношению к миометрию, это связано с преобладанием компонентов ЭЦМ, в виде очагов или генерализованной гиалинизации, которые содержат мало жидкости [182, 207, 253, 257]. На микроскопическом уровне гиалинизация начинается в стромальном компоненте, который отделяет клетки гладких мышц, а затем происходит их замена [214].

Тем не менее, ЛММ могут демонстрировать различные гистопатологические паттерны дегенерации, некоторые из которых изменяют внешний вид МР изображений на T1ВИ и T2ВИ. Помимо фиброза и гиалинизации распространенными типами дегенерации являются кистозная, миксоидная и красная миома [257].

Кистозная дегенерация миоматозных узлов может рассматриваться как крайнее осложнение отека и наблюдается примерно в 4% случаев [257]. Большие или маленькие участки кистозной дегенерации развиваются в отечном, бесклеточном центре [207, 253, 257]. Кистовидные пространства выглядят как круглые, хорошо разграниченные области с характеристикой интенсивности сигнала жидкости: низкий сигнал на T1ВИ и высокий на T2ВИ.

Наличие T2-гиперинтенсивного ободка указывает на псевдокапсулу отека, чаще вторичного, за счет венозной или лимфатической обструкции [182]. Отек не является феноменом дегенерации, но является распространенным гистопатологическим признаком, присутствующим примерно в 50% миоматозных узлов [257]. Отек может меняться в зависимости от разной степени отложения коллагена и кистозной дегенерации [207].

Таким образом, МРТ исследование миоматозных узлов является более специфичным и точным методом, позволяющим выбрать наиболее подходящий способ органосохраняющего лечения данной гинекологической патологии у пациенток репродуктивного возраста.

#### 1.4. Современные методы профилактики и лечения лейомиомы матки

Несмотря на то, что ЛММ является доброкачественной опухолью, она нередко является причиной многих жалоб пациенток: АМК по типу обильных менструальных кровотечений (ОМК) с развитием постгеморрагической анемии различной степени, дисменореи, хронической тазовой боли, что снижает качество жизни женщины [38, 120, 151, 189, 193]. Большие миоматозные узлы могут приводить к появлению симптомов давления, вызывая дисфункцию кишечника, мочевого пузыря и мочеточника, нарушения кровотока сосудов малого таза (варикозное расширение вен) [118]. В зависимости от расположения и размера узлов, особенно при субмукозных и интрамуральных опухолях, деформирующих полость матки, ЛММ может стать причиной бесплодия и невынашивания беременности [50, 258]. Кроме того, наличие ЛММ ассоциируется с некоторыми неблагоприятными акушерскими и неонатальными исходами [154]. Доброкачественная опухоль является фактором риска в формировании короткой шейки матки при беременности. Так, при проведении сонографии у женщин с миоматозными узлами средних и больших размеров частота встречаемости короткой шейки матки была более чем в 2 раза выше [238] и, как следствие, чаще беременность завершалась преждевременными родами и рождением детей с низкой массой тела, что в последующем требует длительной реабилитации и финансовых затрат [192, 238].

При выборе лечения должны быть приняты во внимание многие параметры, включая возраст женщины, желание сохранить фертильность или избежать «радикальных» операций, а также расположение и размер миоматозных узлов [120]. За последние несколько десятилетий хирургическое лечение было единственным надежным методом лечения ЛММ. За этот период были разработаны различные хирургические подходы, но всегда приоритетным направлением остается сохранение органа. Однако, любое хирургическое вмешательство имеет риски развития интра- и послеоперационных осложнений,

независимо от предпринятых профилактических мероприятий, выбора объема и характера операции [120].

К вариантам радикальных хирургических операций относят гистерэктомию лапароскопическим или лапаротомическим доступом. В случае невыполненной репродуктивной функции методом выбора остается миомэктомия [57, 120]. За последние 30 лет достижений в области оперативной хирургии в качестве стандартной минимально инвазивной хирургической процедуры для подслизистых миом 0 типа, согласно классификации FIGO, используют одномоментную гистероскопическую миомэктомию с помощью резектоскопической петли или послойной резекции (техника нарезки) при размерах узлов свыше 3 см в диаметре 1-2 типа [108, 157, 167, 187, 210].

Во всем мире лапароскопическая и роботизированная техника миомэктомии постепенно вытесняет хирургическое вмешательство с лапаротомным доступом [76]. Одним из критериев выбора лапароскопической техники миомэктомии являются узлы 3-7 типов по классификации FIGO. Стоит отметить, что лапаротомный и лапароскопический доступы не являются конкурирующими, а каждый занимает свою нишу [76]. Однако лапароскопия имеет свои преимущества по сравнению с абдоминальной миомэктомией: малая травматичность, что проявляется в снижении кровопотери, послеоперационного болевого синдрома и сокращении приема обезболивающих препаратов, низкая частота развития спаек, уменьшение вероятности инфицирования и возникновения послеоперационной грыжи, быстрее проходит восстановительный период, а также нельзя не отметить косметический эффект [76, 120].

Согласно многочисленным данным, при сравнении лапароскопической и абдоминальной миомэктомии нет значительных различий в совокупных особенностях наступления и течения беременности, акушерских и перинатальных исходов. Не было выявлено каких-либо различий в риске рецидивирования ЛММ [39, 120, 181, 223].

В последнее время остро встал вопрос о риске распространения лейомиосарком при проведении морцелляции миоматозных узлов и самой матки

при лапароскопии [168]. Однако распространенность саркомы при ЛММ составляет  $<0,3\%$  [168] и увеличивается с возрастом: менее чем с одного случая на 500 женщин в возрасте до 30 лет до одного случая из 98 женщин в возрасте 75–79 лет [89]. Недавно была предложена методика силовой морцелляции в пакете, чтобы минимизировать данные риски, или путем расширения разреза для удаления ткани опухоли [100, 161].

Помимо миомэктомии могут применяться другие малоинвазивные виды лечения. Среди них в первую очередь можно выделить эмболизацию маточных артерий (ЭМА) и фокусированную ультразвуковую абляцию узлов (ФУЗ-абляция) под контролем МРТ. На основании многолетнего опыта, мировое сообщество исследователей пришло к выводу, что данные малоинвазивные методы являются безопасными и эффективными средствами лечения симптоматической ЛММ у женщин, которые хотят сохранить орган [76, 134, 218].

Несмотря на более чем 20-летний опыт использования перечисленных альтернативных методов в лечении ЛММ и их некоторые преимущества (меньшая травматичность, сниженный хирургический и анестезиологический риски, меньшие сроки пребывания в стационаре), на данный момент остаются недостаточно изученными некоторые вопросы. Существует много ограничений для ЭМА и ФУЗ-абляции в зависимости от расположения и объема миоматозных узлов, а также рисков развития осложнений [76]. Нет четких рекомендаций, показаний и противопоказаний к применению данных методов у фертильных женщин вследствие их влияния на репродуктивную систему. С одной стороны, проведение ЭМА и ФУЗ-абляции обеспечивает органосохраняющее лечение, а с другой стороны существуют опасения по поводу отрицательного влияния ЭМА на репродуктивную функцию и протекание беременности после применения ФУЗ-абляции [10]. В метаанализе 17 исследований показано, что ЭМА крупных сосудов, ФУЗ-МРТ-абляция, вызывая ишемию нормального эндометрия и яичников, способствуют негативному влиянию на фертильность женщин. Установлено, что частота наступления беременности ниже, а частота выкидышей после ЭМА и ФУЗ-абляции выше, чем после миомэктомии, что и явилось

основанием для отказа в использовании данных методик у женщин, имеющих репродуктивные планы, согласно рекомендациям FDA [50, 134, 218].

Таким образом, на сегодняшний день остается актуальным вопрос оптимизации лечения лейомиомы матки для женщин, планирующих беременность. С учетом этого, существует необходимость разработки или усовершенствования альтернативных методов лечения лейомиомы матки для снижения частоты применения инвазивной хирургии, что также актуально в отношении экономических затрат [120]. Первоочередными целями остаются формирование персонифицированного подхода к консервативному или комбинированному лечению пациенток с лейомиомой матки, борьба с причинами возможной несостоятельностью рубца на матке с целью профилактики разрывов во время беременности и родов [50].

В литературе существует мнение, что при миоме матки без клинических проявлений нет необходимости в применении медикаментозной терапии, кроме случаев крупных миоматозных узлов (более 6 см) [26]. По мнению других авторов, выжидательная тактика при ЛММ "малых" и "незначимых" размерах и бессимптомном течении заболевания недопустима, т.к. в последующем это может привести к оперативному лечению [68].

На сегодняшний день существуют различные лекарственные препараты, действие которых способствует замедлению роста ЛММ, но ни один из них одновременно не решает поставленные перед врачом задачи: максимальная биодоступность и переносимость, безопасность и эффективность, долгосрочность приема и минимальные экономические затраты.

За годы изучения растительных препаратов в качестве медицинской терапии для лечения ЛММ доказательной базы по их эффективности собрано не было, о чем свидетельствует Кокрановский обзор 2013 года [146]. Однако многочисленные исследования подтверждают существование четкого патофизиологического базиса для применения фитофлаваноидов при ЛММ, что может значительно повысить эффективность лечения и минимизировать число

побочных эффектов. Поэтому дальнейшее исследование фитофлаваноидов является крайне перспективным [6].

Известно, что заболеваемость ЛММ напрямую связана с пролиферацией клеток или накоплением компонентов ЭЦМ. Действие препаратов должно быть направлено на деградацию компонентов ЭЦМ, остановку или ингибирование клеточной пролиферации [82], а также подавление чрезмерной выработки стероидных гормонов (эстрадиола и прогестерона) [1].

Для нормализации АМК, ОМК, дисменореи, часто встречающихся при данном заболевании, широко применяются негормональные средства [38]. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) может уменьшить ОМК и дисменорею из-за их влияния на уровень фермента циклооксигеназы эндометрия, который снижает выработку простагландинов [1, 103, 204]. Авторы систематического Кокрановского обзора 2013 г. показали, что применение НПВС при АМК, ОМК превосходило плацебо, но было менее эффективно, чем транексамовая кислота, даназол или левоноргестрел, содержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) [169], однако препараты данной группы не оказывают какого-либо влияния на объем миоматозных узлов [204].

В одной из работ были опубликованы данные о влиянии аспирина на лейомиоциты. Эти результаты позволяют предположить, что аспирин ингибирует рост лейомиоцитов, путем регуляции сигнальных путей K-Ras K и p110 $\alpha$  [91].

Еще одним негормональным эффективным и безопасным средством, применяющемся в качестве терапии первой линии при АМК, является транексамовая кислота, которая была одобрена FDA в 2009 году [26]. Было отмечено положительное влияние транексамовой кислоты на АМК по типу ОМК по сравнению с плацебо и другими видами медикаментозной терапии, такими как НПВС, оральным прогестагеном, этамзилатом и растительными лекарственными средствами, однако эффект влияния был менее выраженным по сравнению с ЛНГ-ВМС [89]. В то же время, НПВС и транексамовая кислота не являются средством лечения ЛММ. В ряде работ был отмечен повышенный риск некроза и инфаркта миоматозных узлов при приеме транексамовой кислоты, что приводило к

усилению болевых ощущений, создавая благоприятные условия для инфицирования [72, 82].

Учитывая важное значение фиброгенеза в патогенезе ЛММ, в настоящее время проводятся клинические испытания действия пирфенидона, используемого при лечении легочного фиброза [144], на лейомиоциты и клетки неизменного миометрия [205]. Уже было показано, что данное лекарственное средство является эффективным ингибитором пролиферации клеток миоматозного узла и снижает синтез коллагена I и III типов [164]. Тем не менее, его использование не может быть рекомендовано для широкого применения в качестве фармакотерапии ЛММ из-за недостаточного количества исследований.

Встречаются единичные работы по использованию статинов в лечении данной гинекологической патологии. Доказано, что приём статинов ингибирует стероидогенез и, таким образом, снижает уровень эстрадиола и прогестерона в сыворотке и тканях миоматозного узла, что делает их важными лекарственными средствами в качестве нового перспективного медикаментозного варианта лечения ЛММ [159, 224].

Поскольку ЛММ является гормонозависимым типом опухоли, основной фармакологической мишенью в лечении данного заболевания являются стероидные гормоны (эстроген и прогестерон) и их рецепторы.

Существует несколько исследований о влиянии ингибиторов ароматазы (ИА) на ЛММ и связанные с ней симптомы. Ароматаза (CYP19) является одним из основных ферментов, ответственных за синтез эстрогена. Примечательно, что ткань миоматозных узлов экспрессирует ароматазу в более высоких количествах, по сравнению с неизменным миометрием. ИА — это класс лекарств, которые демонстрируют антиэстрогенный эффект, что и стимулировало интерес к их изучению в качестве фармакологических препаратов для лечения ЛММ [205]. Тем не менее, их использование в обычной практике ограничено, ввиду тяжелых побочных эффектов. Был опубликован ряд работ, в которых сообщалось, что терапия ИА уменьшала размеры опухоли и связанные с ней клинические симптомы у женщин в пост- и перименопаузе без серьезных побочных реакций,

что позволило избежать операций и связанных с ними рисков [110, 205]. Кроме того, терапия ИА показала себя с положительной стороны при предоперационной подготовке. Уменьшение размеров ЛММ позволило сократить время проведения резекции узлов и миомэктомии при проведении гистероскопии и лапароскопии, а также снизить интраоперационную кровопотерю, по сравнению с контрольной группой плацебо [205, 226]. В то же время, имеются данные об отсутствии эффекта ИА в качестве медикаментозной терапии для лечения ЛММ [90]. Данные исследования следует продолжить, чтобы расширить наши знания и представления о группе этих препаратов, их эффективности и безопасности в лечении и профилактике ЛММ [213].

Согласно литературным данным, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГнРГ) являются единственными медикаментозными препаратами, которые могут как уменьшить клинические проявления, так и временно воздействовать на объем миоматозных узлов [19]. Они оказывают прямое действие на гипофиз, подавляя и десенсибилизируя рецепторы ГнРГ, вызывая, таким образом, гипогонадотропное состояние с последующим снижением эстрадиола и прогестерона [126]. Данные препараты обладают способностью блокировать пролиферацию патогенных клеток, усиливать их апоптоз, что определяет их использование в качестве средств предоперационной подготовки или в послеоперационном периоде для профилактики рецидивов заболевания [31]. Было показано, что аГнРГ уменьшают размеры матки и самой опухоли, устраняют дисменорею и хроническую тазовую боль, управляют маточными кровотечениями с нормализацией гематологических показателей крови [120, 236]. Тем не менее, лечение данными препаратами может вызвать серьезные гипоэстрогенные состояния (потерю костной массы, приливы, нарушение сна, сухость влагалища, миалгию, артралгию, перепады настроения, вплоть до тяжелой депрессии), что и ограничивает продолжительность их приема или заставляет пациентку прекратить терапию из-за значительного снижения качества жизни [41, 122]. Учитывая данный факт, продолжительность лечения аГнРГ ограничена сроком 4-6 месяцев и для устранения гипоэстрогенных состояний и

улучшения их переносимости целесообразно назначение "терапии прикрытия": изофлавонов или менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [18, 26, 77]. Важно отметить, что побочные эффекты аГнРГ носят временный характер и прекращаются при их отмене [82]. Однако объемы миоматозных узлов через 2–3 месяца после их отмены приближаются к исходным параметрам [13, 26].

АГнРГ часто используются в качестве предоперационной подготовки у женщин с ЛММ больших размеров, страдающих ОМК с развитием постгеморрагической анемии или в качестве первой линии терапии при симптомной ЛММ размерами от 2 до 4 см [26].

Наряду с аГнРГ для лечения ЛММ можно использовать антагонисты ГнРГ. Препараты данной группы достигают таких же клинических результатов, что и аГнРГ, уменьшая объем ЛММ, посредством индукции гипоэстрогенного состояния, но с более быстрым началом действия, хорошей биодоступностью и незначительными побочными эффектами. Однако клинические данные относительно использования антагонистов ГнРГ в терапии ЛММ ограничены, мало изучены безопасность и эффективность их применения, что требует дальнейших исследований [82, 223].

Принимая во внимание, что прогестерон играет ключевую роль в патогенезе роста ЛММ, в то время как эстрогены – вспомогательную, исследователи сосредоточились на поиске препаратов, которые могли бы ингибировать действие прогестерона и оказать максимальный лечебный эффект с минимальным спектром побочных действий и положительными отдаленными результатами.

На современном этапе стабилизирующим и долгосрочным эффектом в лечении ЛММ малых размеров (до 3 см) обладает ЛНГ-ВМС. Внутриматочное устройство, непрерывно высвобождает левоноргестрел, действуя на уровне эндометрия, способствуя торможению пролиферативных процессов слизистой матки, вплоть до полной атрофии функционального слоя, подавляет митотическую активность клеток желез, изменяя децидуальную реакцию стромы и капилляров, вызывая микротромбоз. Указанный эффект используется для лечения АМК, ОМК, ассоциированных не только с ЛММ, но и с другими

гинекологическими заболеваниями: аденомиозом, генитальным эндометриозом [5, 166]. По данным отечественной и зарубежной литературы, уменьшение и стабилизация размеров матки при использовании ЛНГ-ВМС связаны как со снижением синтеза эстрогенов в яичниках, так и с ингибирующим влиянием гестагенов на клеточный митоз [30]. ЛНГ-ВМС применяется и в качестве дополнительного этапа лечения после проведенного курса гормональной абляции или консервативной миомэктомии с целью профилактики рецидивов данного заболевания [66, 120]. Однако в клинической практике имеются единичные наблюдения, свидетельствующие о прогрессировании ЛММ на фоне левоноргестрела [30] и формировании многочисленных функциональных кист яичников [171].

Изучение роли сигнальных путей прогестерона в росте ЛММ позволило выявить новый класс лекарственных средств – селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП), которые можно применять для медикаментозной терапии данной гинекологической патологии [15, 40, 121]. Одним из них является мифепристон – антипрогестин с высоким сродством к прогестероновым рецепторам [211]. Было показано, что в течение 3-месячного курса лечения мифепристоном мелкие миоматозные узлы уменьшались в среднем на 50–60% [53] и данный эффект сохраняется дольше по сравнению с аГнРГ [19]. Также использование антипрогестина показало значительное снижение объема кровопотери и выраженное улучшение качества жизни [180]. Согласно многочисленным данным как отечественной, так и зарубежной литературы, лечение пациенток с лейомиомой матки мифепристоном по ряду основных критериев не уступает аналогам аГнРГ с одной стороны, а с другой не имеет негативных влияний на сердечно-сосудистую систему, минеральный обмен, грудные железы, так как уровень эстрадиола в крови сохраняется на уровне, который соответствует ранней фолликулярной фазе менструального цикла [2, 25]. Таким образом, мифепристон можно применять для монотерапии лейомиомы матки в качестве предоперационной подготовки и долгосрочной терапии после реконструктивно-пластических оперативных вмешательств для снижения риска

рецидивов [64]. На данный момент мифепристон является рекомендованным для лечения ЛММ согласно клиническим рекомендациям от 2020 года.

Одним из первых и наиболее изученных препаратов группы СМРП является улипристала ацетат (УПА), который известен под торговым названием – Эсмия©. Его действие сходно с антипрогестиновым эффектом мифепристона. УПА действует как агонист или антагонист прогестерона в зависимости от ткани-мишени и наличия или отсутствия прогестерона, что делает его основным агентом в лечении ЛММ [40, 121]. Клинические испытания показали, что УПА показал себя с положительной стороны в качестве предоперационной подготовки с целью контроля АМК и уменьшения размеров ЛММ, так и самостоятельного лечения у женщин репродуктивного и перименопаузального периодов с длительным клиническим эффектом [145, 200, 234]. Схемы предоперационной подготовки и самостоятельного лечения УПА были ранее широко распространены. В этих схемах УПА использовался в качестве терапии первой линии [121, 172, 212].

Это соединение оказывает антипролиферативное действие на клетки ЛММ. Было продемонстрировано значительное уменьшение объема ЛММ в среднем на 21% (доза 10 мг) и 36% (доза 20 мг) после 3 месяцев лечения [98]. Кроме того, у пациенток повышался уровень гемоглобина с нормализацией общего состояния [124]. В одном из исследований было показано, что лечение УПА в течение 12 недель в дозировке 5 и 10 мг приводило к уменьшению объёма матки на 12% и 21% и контролю кровотечения у 91% и 92% женщин, по сравнению с 19% плацебо и увеличением объёма матки на 2% [232]. Практически такие же результаты были продемонстрированы другими зарубежными и отечественными исследователями [46, 70, 80, 209, 230]. Однако рекомендуемая и утвержденная доза УПА составляет 5 мг.

В последующем появились данные о возможности длительного (от 1 года до 4 лет) приема УПА в дозе 10 мг при прерывистой 3-месячной терапии симптоматической ЛММ [118, 123]. Авторы пришли к выводу, что длительное использование данного препарата безопасно, эффективно контролирует АМК,

способствует уменьшению объема миоматозных узлов с отсутствием выраженных изменений в лабораторных показателях. Единственными частыми побочными реакциями, о которых сообщалось, были головная боль и приливы [208]. Также отмечено, что использование УПА может улучшить хирургический подход после уменьшения объема ЛММ и восстановить предоперационный гемоглобин после АМК [170, 198, 211]. Однако предварительные результаты длительного наблюдения свидетельствуют о 50% рецидивов в течение 5 лет после отмены препарата [119]. Имеются сообщения, что примерно у 60% женщин, использующих первые месяцы прием УПА, в биоптатах эндометрия выявлялись обратимые эпителиальные изменения, не связанные с какой-либо патологией [119, 128]. Подобно антипрогестинам, УПА оказывает прямое фармакодинамическое воздействие на эндометрий, ингибирует активность прогестерона в эндометрии, что и приводит к кратковременной стимуляции эстрогенов на локальном уровне с развитием доброкачественной интраэпителиальной неоплазии эндометрия. Чтобы свести к минимуму возникновение данных изменений со стороны эндометрия, возможно применение смешанного режима препаратов, используя сначала аГнРГ, и после получения надлежащего уменьшения объема миоматозных узлов и неактивного эндометрия, предлагается начать лечение УПА [119].

Описаны другие механизмы действия УПА, положительно влияющие на опухолевую ткань, которые заключаются в воздействии на компоненты ЭЦМ, снижении неоангиогенеза в ткани опухоли и проапоптотическом влиянии на клетки. УПА способен снижать выработку компонентов ЭЦМ за счет активации матриксных металлопротеиназ и их индукторов, подавления синтеза активина А, важного фактора роста, участвующего в фиброзировании тканей [40, 84]. Данный препарат также подавляет экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к резкому снижению неоангиогенеза и васкулогенеза в ткани миоматозного узла. Проапоптотический эффект на лейомиоциты связан с активацией каспазы-3 и TNF-связанного лиганда, участвующего в запрограммированной гибели клеток [40].

Следует особо подчеркнуть, что в 25% случаев использование УПА не приводит к уменьшению размеров миоматозных узлов, что свидетельствует об отсутствии персонализированного подхода к лечению женщин [231].

В настоящее время решением Европейской комиссии (13.11.2020 г.) применение УПА временно приостановлено ввиду наличия побочных эффектов от приема препарата в виде тяжелого поражения печени [55]. Сообщается, что прием препарата разрешен женщинам, находящимся в периоде менопаузы, у которых хирургическое лечение не применимо, в том числе ЭМА. Однако продолжаются дальнейшие клинические испытания других препаратов группы СМРП, например вилапризан (кодовое название на этапе разработки ВАУ-1002670). Вилапризан в настоящее время находится на III стадии клинических испытаний (на территории РФ с 18.09.2017 г. по 30.07.2022 г. по протоколу № 16953 «Открытое, рандомизированное многоцентровое исследование в параллельных группах для оценки безопасности и эффективности Вилапризана у пациенток с миомой матки по сравнению со стандартным лечением»).

Таким образом, ЛММ является многофакторным заболеванием. Несмотря на активное изучение патогенеза данной гинекологической патологии, нет достаточно полного понимания механизмов развития ЛММ. Для практического здравоохранения необходимо разрабатывать современные комплексные методы своевременной диагностики и персонализированного лечения пациенток с данной патологией.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России (директор – доктор медицинских наук, профессор А. И. Малышкина).

Обследование и лечение пациенток проходило в отделении эндоскопической хирургии гинекологической клиники в течение 2015-2017 гг. (зав. отделением – кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ В. Н. Романов). МРТ исследование органов малого таза проводилось в рентгенологическом диагностическом отделении (зав. отделением Н. Г. Сатышева). Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии (зав. лабораторией – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ Н. Ю. Сотникова).

Под наблюдением находились 88 женщин репродуктивного возраста.

Основную группу составили 64 женщины с ЛММ (код по МКБ-10 D25.1), госпитализированные на оперативное лечение.

Женщины с ЛММ в зависимости от предварительной предоперационной подготовки были разделены на две подгруппы методом случайной выборки. 20 пациенткам перед хирургическим вмешательством проводилась предоперационная подготовка улипристала ацетатом (УПА) (Эсмия, «Гедеон Рихтер», Венгрия) в дозе 5 мг ежедневно в течение 3 месяцев, которые и составили I подгруппу. Назначение УПА осуществлялось в строгом соответствии с инструкцией по применению препарата и клиническими рекомендациями «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация» (2015 г.). Во II подгруппу вошли пациентки без приема медикаментозной терапии в предоперационном

периоде – 44 женщины. Всем пациенткам была выполнена миомэктомия с использованием эндовидеохирургии вне зависимости от ведения предоперационного периода.

Критерии включения женщин в исследование:

- репродуктивный возраст 18–45 лет;
- наличие симптомной интерстициально-субсерозной лейомиомы матки;
- наличие информированного добровольного согласия включения в исследование.

Критерии исключения из группы обследуемых:

- возраст женщины менее 18 и более 45 лет;
- наличие генитального эндометриоза;
- наличие изолированных субмукозных и субсерозных миоматозных узлов;
- острые воспалительные заболевания на момент обследования;
- выраженные аллергические реакции;
- общие противопоказания к МРТ;
- декомпенсированная экстрагенитальная патология.

Контрольная группа включала 24 практически здоровые фертильные женщины без пролиферативных гинекологических заболеваний, обратившихся в женскую консультацию клиничко-диагностической поликлиники (зав. женской консультацией – д.м.н. Бойко Е.Л.) для предгравидарной подготовки или подбора метода контрацепции.

На каждую пациентку заполнялась «Клиническая карта пациентки», в которую вносились данные анамнеза, результаты обследования из истории болезни. Каждая женщина давала письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом для исследования служили: биоптаты эндометрия, а также ткань миометрия и миоматозных узлов, полученные во время планового

оперативного вмешательства. Эндометрий, локализованный в проекции миоматозного узла, получали у женщин с ЛММ в ходе отдельного диагностического выскабливания, выполняемого при гистероскопии, у женщин контрольной группы – путем пайпель-биопсии. Исследование эндометрия у всех женщин проводилось на 5-8 день менструального цикла.

Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова Минздрава России (протокол 4 от 19.10.2015 года).

## **2.2. Методы исследования**

Все пациентки обследованы согласно приказу Минздрава России №572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» от 1 ноября 2012 года и согласно «Стандарту оказания медицинской помощи больным с миомой матки» от 2006 г.

### **Клинические методы исследования**

Всем пациенткам выполнялось стандартное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза и жалоб, общий осмотр и гинекологическое исследование для определения общего размера матки и локализации миоматозных узлов. Пациентки были проконсультированы терапевтом для выявления сопутствующих заболеваний на момент обследования.

Всем женщинам было выполнено общеклиническое исследование, включающее в себя лабораторные и инструментальные методы, такие как анализ крови на группу и резус-фактор, общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, реакция Вассермана и иммуноферментный анализ на выявление ВИЧ-инфекции, анализы на гепатит В и С, общий анализ мочи, бактериоскопия содержимого цервикального канала и уретры, ЭКГ, гистологическое исследование биоптатов эндометрия и миоматозного узла, а также УЗИ органов

малого таза, выполненное на аппарате «Voluson E8 Expert» (Австрия) с рабочей частотой 6 МГц (трансабдоминальное сканирование) и 5,0-9,0 МГц (трансвагинальное сканирование).

Пациенткам с ЛММ основной группы плановое оперативное вмешательство в объеме гистероскопии и миомэктомии лапароскопическим доступом выполнялись с помощью оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия).

### ***МРТ диагностика органов малого таза***

Всем пациенткам основной группы до операции проводилось МРТ исследование органов малого таза с оценкой количества миоматозных узлов, их расположения, размеров и структуры. В группе пациенток, которым был проведен курс медикаментозной предоперационной подготовки, оценивались различные характеристики выявленных миоматозных узлов до и после приёма УПА по данным МРТ. Исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе GE Signa HDxt (General Electric, США) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл.

Исследование проводилось пациенткам, которые находились в положении, лёжа на спине, с применением поверхностной мягкой РЧ-катушки для тела. Исследование длилось в пределах 30-45 минут.

Основа протокола сканирования – T2-взвешенные изображения (T2ВИ) в трех плоскостях: сагиттальной, по короткой оси матки и по длинной оси матки, используя импульсную последовательность быстрого спинного эхо с толщиной срезов 4 мм (TR3500-4000 мсек, TE 104-111 мсек, echo train length 16). Также дополнительно выполнялись сканирования T1-взвешенных изображений (T1ВИ) в сагиттальной плоскости и 3D T1ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, что было необходимо для выявления возможной жировой дегенерации и геморрагий в структуре узлов.

Объем миоматозных узлов определяли, исходя из их размеров в трех плоскостях измерений, согласно общепринятым методам [156].

Объем матки определяли полуавтоматическим обведением органа на каждой

томограмме в сагиттальной плоскости сканирования и с учетом толщины среза вычисляли объем на рабочей станции AW VolumeShare 5.

Объем доминантного миоматозного узла определяли по формуле эллипсоида вращения:  $(V_1 * V_2 * V_3) * 0,523$ , где  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$  – длина, ширина и переднезадний размер узла, 0,523 – коэффициент, полученный экспериментальным путем [22].

Ткани с высоким содержанием воды дают белое изображение на T2ВИ, обеспечивая оптимальную визуализацию анатомии таза и кистозных масс. T1ВИ лучше всего отображают жир и кровоизлияния (метгемоглобин), которые выглядят белыми при T1ВИ [248]. Исходя из описанных особенностей сигнальных характеристик различных по структуре узлов, представленных в работах Funaki K. с соавторами (2007) и Zhao W. P. с соавторами (2015), ЛММ были подразделены на три типа в зависимости от однородности и интенсивности сигнала на T2ВИ по отношению к миометрию:

- «Клеточная» ЛММ, имеющая изоинтенсивный или повышенный сигнал на T2ВИ по отношению к миометрию.
- «Простая» ЛММ, имеющая гипоинтенсивный сигнал на T2ВИ по отношению к миометрию, отличающаяся высоким содержанием соединительной ткани, в которой могут появляться очаги гиалинизации или происходит генерализованная гиалинизация (обычная миома, миома с гиалиновой дегенерацией).
- «Дегенеративная» ЛММ, имеющая гиперинтенсивный и неоднородный сигнал на T2ВИ, что характерно для кистозной, геморрагической или миксоидной дегенерации миоматозных узлов.

Мы оценивали уровень сигнальных характеристик ткани миоматозных узлов на T2ВИ. Интенсивность сигнала миомы матки была получена с помощью областей интереса, которые были нарисованы по контуру миомы на всех сагиттальных изображениях. Следовательно, количество и размер областей интереса различались в зависимости от размера и формы миомы. Интенсивность сигнала скелетных мышц была получена из нескольких областей интереса (средний уровень сигнала из области интереса 10 мм круглой формы), которые

были выбраны в области большой поясничной мышцы, мышц брюшной стенки или проксимального отдела бедер с обеих сторон. При рисовании области интереса для скелетных мышц внимание уделялось тому, чтобы избежать влияния сигнала межпучкового жира. Проводился анализ средних, максимальных и минимальных показателей сигнальных характеристик миоматозных узлов на Т2ВИ.

По данным исследования нами были выделены 3 подгруппы женщин с ЛММ в зависимости от МРТ-картины: 15 пациенток с миоматозными узлами «клеточного» типа, у 39 пациенток выявлена «простая» миома и 10 у пациенток миоматозные узлы с выраженными «дегенеративными» изменениями.

Для оценки особенности структуры миоматозных узлов в динамике после лечения УПА мы определяли типы узлов, не только исходя из интенсивности сигнала по отношению к миометрию, но и соотнося их с сигналом от скелетных мышц, в виде числового коэффициента до и после лечения УПА – нормализованный коэффициент Т2ВИ. С учётом того, что величины на Т2ВИ условные, нормализованный коэффициент Т2ВИ позволяет повысить воспроизводимость методики исследования.

### **Иммунологические методы исследования**

*Процедура выделения эндометриальных мононуклеарных клеток.* Из образцов эндометриальной ткани проводилось выделение обогащенной популяции МНК стандартным механическим безферментативным методом. Фрагменты эндометрия отмывали в Среде 199 от крови, затем механически измельчали и фильтровали через стальное сито. Полученная таким образом суспензия эндометриальных клеток отражает реальное содержание клеток в эндометрии и исключает повреждение поверхностных маркеров клеток. Клетки осаждали центрифугированием в течение 10 мин в Среде 199. Выделение обогащенной популяции МНК эндометрия осуществляли стандартным методом скоростного центрифугирования в двойном градиенте плотности фиколл-урографина ( $d=1,06$  и

$d=1,078$ ) при 1500 об/мин [94]. Обогащенную популяцию мононуклеарных клеток собирали в интерфазе фиколл-урографин ( $d=1,06$ )-фиколл-урографин ( $d=1,078$ ), дважды отмывали в Среде 199 в течение 10 мин. Жизнеспособность эндометриальных мононуклеарных клеток, определяемая по окрашиванию трипановым синим, составляла не менее 95%. Выход клеток в индивидуальных образцах варьировал от 0,5 до  $1,5 \times 10^6$  клеток/г.ткани. Для проведения проточной цитометрии доводили концентрацию клеток до  $1 \times 10^6$  кл/мл.

***Проведение цитофлюорометрического исследования эндометриальных лимфоцитов.*** Процент макрофагов, выделенных из эндометрия, экспрессирующих рецепторы CD14 и CD16, а так же процент макрофагов с внутриклеточной экспрессией цитокинов оценивали с использованием моноклональных антител (мАТ) методом проточной цитофлюорометрии на приборе FACSCanto II (Becton Dickinson, USA). Процедуру окрашивания и фиксации клеток проводили стандартным способом в соответствии с инструкцией фирмы-разработчика. При оценке внутриклеточной экспрессии цитокинов лимфоцитами выделенными из стромы эндометрия проводили процедуру пермеабилзации клеточной мембраны с использованием коммерческого набора FIX & PERM cell permeabilization kit (CALTAG Laboratories, Burlingame, CA, USA). В качестве флюорохромной метки использовали флюоресцеин изотиоционат (FITC), фикоэритрин (PE), аллофикоцианин (APC) и перидинин хлорофилл (PerCP). В исследовании использовали следующие моноклональные антитела: анти- TGF $\beta$  меченные FITC (Becton Dickinson, USA), анти- IL-12 меченные PE (Becton Dickinson, USA), анти- CD14 меченные PerCP (Becton Dickinson, USA) и анти- CD16 меченные APC (Becton Dickinson, USA). Не менее 10000 клеток анализировалось в каждом образце. Анализ результатов проводили в программе BD FACSDiva Software ("Becton Dickinson", USA).

***Оценка уровня экспрессии мРНК методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени.*** Для количественного определения экспрессии мРНК гена домашнего хозяйства  $\beta$ -актина, маркера пролиферации Ki67, трансформирующего фактора

роста  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ), трансформирующего фактора роста  $\beta 2$  (TGF $\beta 2$ ), трансформирующего фактора роста  $\beta 3$  (TGF $\beta 3$ ), рецепторов TGFR1 и TGFR2, XIAP, PPAR $\gamma$ , PTEN, рецепторов к прогестерону PR-A и PR-B в миоматозных узлах и в неизмененном миометрии, которые были получены в ходе проведения оперативного лечения пациенток, использовали количественный метод полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в масштабе реального времени. Процедуру выделения тотальной РНК из образцов ткани, лизированных в растворе, содержащем гуанидин тиоцианат, цитрат натрия, саркозил и 2-меркаптоэтанол, проводили стандартным гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформным методом [101]. Полученную тотальную матричную РНК переводили в комплементарную ДНК (кДНК), используя коммерческий набор реагентов Онкоскрин RT (ООО «Генотехнология», Гематологический научный центр РАМН, лаборатория геной инженерии, Москва, Россия). ПЦР-амплификацию с детекцией в режиме реального времени проводили в соответствии с инструкцией производителя, на амплификаторе с оптической насадкой iCycler iQ (BIO RAD, USA).

Для проведения количественной ОТ-ПЦР в реальном времени использовались праймеры и зонды (ЗАО «Синтол», Москва). Для количественного определения кДНК в исследуемых образцах строили калибровочную кривую для b2-микроглобулина, Ki67, TGF $\beta 1$ , TGF $\beta 3$ , TGFR1, TGFR2, XIAP, PPAR $\gamma$ , PTEN, PR-A и PR-B с использованием серии десятикратных разведений образцов контрольной кДНК. В каждом образце определяли количество копий с использованием стандартной кривой, построенной с использованием программного обеспечения iCycler iQ (BIO RAD, USA). Количество копий исследуемых генов делили на количество копий гена домашнего хозяйства в каждом индивидуальном образце для получения нормализованного значения количества копий исследуемых генов. Результаты оценки экспрессии мРНК в ткани эндометрия и миоматозных узлов представлены как нормализованное количество копий в образце  $\times 10^3$  на мкл.

### 2.3 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения [54]. Математический анализ полученных данных проводился в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2010», «Statistica for Windows 13.0.» с использованием персонального компьютера. Проверка рядов данных на нормальность распределения проводилась с применением критериев Колмогорова и Шапиро-Уилка. Количественное описание величин с нормальным распределением выполнялось с помощью подсчета среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Если распределение отличалось от нормального, значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ( $Me [Q25\%-Q75\%]$ ). Оценку достоверности различий качественных признаков клинико-anamnestической характеристики пациенток проводили по  $\chi^2$  Пирсона с использованием поправок, соответствующих размерам выборок. Если распределение отличалось от нормального, достоверность различий между показателями оценивалась с помощью критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Вальда-Вольфовица. В случае с парными зависимыми выборками использовался  $t$  критерий Вилкоксона. Уровень значимости  $p < 0,05$  расценивался как статистически значимый. Расчет относительного риска различных факторов проводился с помощью системы «Open Epi» с определением 95%-го доверительного интервала (расчет значений относительного риска – ОР, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95%).

Общее количество проведенных исследований составило 1126 и приведено в таблице 2.1.

Таблица 2.1

## Количество проведенных исследований

Методы исследования	Количество проведенных исследований, абс.
Клинические	у 88 пациенток
Эндоскопические	64
УЗИ	107
МРТ	108
Иммунологические:	
метод проточной цитометрии	312
ОТ-ПЦР	423
Всего	1111

## **Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ МРТ-КАРТИНЫ МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН**

### **3.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с лейомиомой матки**

В условиях женской консультации клинико-диагностической поликлиники и на базе эндоскопического отделения гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено обследование 88 женщин.

Сравнительная характеристика клинических параметров проводилась между пациентками с ЛММ (код по МКБ – D25.1- интрамуральная лейомиома матки), обратившихся с целью оперативного лечения, показанием к которому служили аномальные маточные кровотечения (АМК) по типу обильных маточных кровотечений (ОМК), приводящие к постгеморрагической анемии легкой и средней степени тяжести, часто повторяющиеся хронические тазовые боли, нарушения функции соседних органов (учащенное или затрудненное мочеиспускание, нарушение акта дефекации), быстрый рост узла, бесплодие при наличии ЛММ – основная клиническая группа (n=64) и здоровыми женщинами, обратившимися с целью предгравидарной подготовки или подбора метода контрацепции (n=24).

Распределение обследованных женщин в возрастном аспекте представлено в таблице 3.1. Как видно из приведенных в таблице 3.1 данных, средний возраст женщин основной группы составил  $37,3 \pm 5,5$  лет, в контрольной группе –  $30,6 \pm 6,3$  лет ( $p=0,000$ ). В группе контроля подавляющее большинство женщин находились в активном репродуктивном возрасте – до 35 лет (70,8% против 38,1%,  $p=0,01$ ), в основной группе достоверно чаще встречались женщины старшего

репродуктивного возраста – от 36 до 45 лет (62,5% против 29,2%,  $p=0,002$ ). По результатам исследования отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа женщин молодого репродуктивного возраста (до 35 лет), у которых выявляется ЛММ – 37,5% случаев. Большинство женщин с ЛММ (58,73%) имели высшее образование.

Таблица 3.1

## Возрастной состав обследуемых женщин

Анализируемый показатель $\Sigma=88$		Контрольная группа (n=24)	Женщины с ЛММ (n=64)
Средний возраст, годы		30,6±6,3	37,3±5,5 $p=0,000$
Число женщин, абс.(%)	до 35 лет	17 (70,8)	24 (37,5) $p=0,01$
	36–45 лет	7 (29,2)	40 (62,5) $p=0,002$

**Примечание:**  $p$  – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию  $\chi^2$

Для уточнения роли ряда факторов, которые могли стать пусковым механизмом в развитии ЛММ, были проанализированы особенности становления и характера менструальной и репродуктивной функций, методов контрацепции, изучено наличие у пациенток соматических и гинекологических заболеваний, оперативных вмешательств в анамнезе.

Анализ возраста становления менархе показал, что у большинства женщин обеих групп менструации начались в возрасте 13 лет (таблица 3.2). Значимых межгрупповых отличий по данному показателю выявлено не было. Средняя продолжительность менструального цикла всех пациенток исследуемых групп составляла 28-29 дней. В то же время, средняя продолжительность менструации в группе женщин с ЛММ была выше по сравнению с контрольной группой (6,1±1,2 дней против 4,9±1,4 дней,  $p=0,000$ ).

Таблица 3.2

## Становление и характер менструальной функции у обследуемых женщин

Показатель $\Sigma=88$	Контрольная группа (n=24)	Женщины с ЛММ (n=64)
Средний возраст menarche, лет	13,4±1,2	13,1±1,3
Несвоевременное становление менструаций, абс.(%)	1 (4,2)	4 (6,3)
Средняя продолжительность менструального цикла, дни	28,5±2,8	28,5±2,4
Средняя длительность менструации, дни	4,9±1,4	6,1±1,2 p=0,000

**Примечание:** p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию  $\chi^2$

Следует отметить, что женщины с ЛММ чаще предъявляли жалобы на АМК, проявляющиеся ОМК – 70,3% против 20,83% здоровых женщин, p=0,000 (таблица 3.3). Пониженный уровень гемоглобина с развитием постгеморрагической анемии легкой и средней степеней тяжести с ухудшением общего состояния (общая слабость и повышенная утомляемость), дисменорея, дизурические расстройства встречались значительно чаще у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой (p=0,02, p=0,02, p=0,12 соответственно).

## Основные жалобы пациенток

Показатель $\Sigma=88$	Контрольная группа (n=24)	Женщины с ЛММ (n=64)
Аномальные маточные кровотечения, по типу обильных маточных кровотечений (АМК по типу ОМК), абс.(%)	5 (20,83)	45 (70,3) p=0,000
Постгеморрагическая анемия, абс.(%):	0 (0)	15 (23,8) p=0,02
Легкая степень анемии (выше 90 г/л)	0 (0)	7 (46,7)
Средняя степень анемии (90 - 70 г/л)	0 (0)	8 (53,3)
Дисменорея, абс.(%)	9 (37,5)	43 (67,2) p=0,02
Дизурические расстройства, абс.(%)	0 (0)	9 (14,29) p=0,12

**Примечание:** p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию  $\chi^2$

Средний возраст начала половой жизни у пациенток с ЛММ не отличался от такового у женщин контрольной группы и составил  $19,53 \pm 2,44$  года. Репродуктивная функция пациенток основной группы характеризовалась относительно высокой частотой беременностей – 48 (75%), большинство из которых достоверно чаще закончились искусственными абортами – 37 (57,8%) по сравнению с контрольной группой – 6 (25,0%), p=0,003. Хирургические искусственные аборты повышали риск развития ЛММ в основной группе в 1,35 раза (95%; ДИ 1,047–1,75). Пациентки основной группы достоверно чаще по сравнению с контролем отмечали нарушения репродуктивной функции в виде бесплодия (20,63% против 0%, p=0,04). Статистически значимых различий по числу самопроизвольных и/или замерших беременностей в ранние сроки,

эктопических беременностей в исследуемых группах выявлено не было ( $p>0,05$ ) (таблица 3.4).

Таблица 3.4

## Характеристика репродуктивной функции обследованных женщин

Показатель $\Sigma=88$	Контрольная группа (n=24)	Женщины с ЛММ (n=64)
Средний возраст начала половой жизни, лет	18,75±1,42	19,53±2,44
Среднее количество беременностей	1,2±0,3	1,4±0,2
Своевременные роды в анамнезе, абс.(%)	9 (37,5)	36 (57,14)
Артифициальные аборты, абс.(%)	6 (25, 0)	37 (57,8) p=0,003
ОР (95% ДИ)	1,43 (1,098–1,87)	
Самопроизвольные выкидыши и/или замершие беременности, абс.(%)	5 (20,83)	13 (20,63)
Эктопическая беременность, абс.(%)	0 (0)	3 (4,76)
Бесплодие, абс.(%)	0 (0%)	13 (20,63) p=0,04

**Примечание:** p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию  $\chi^2$

Различными методами контрацепции пользовались женщины обеих исследуемых групп, наиболее часто использовали барьерный метод (34,4% женщины с ЛММ и 54,17% здоровые женщины,  $p>0,05$ ) (таблица 3.5).

Таблица 3.5

## Используемые методы контрацепции

Показатель $\Sigma=88$	Контрольная группа (n=24)	Женщины с ЛММ (n=64)
ВМК, абс.(%)	0 (0)	1 (1,59)
КОК, абс.(%)	3 (12,5)	9 (14,29)
Презерватив, абс.(%)	13 (54,17%)	22 (34,4%)
Не использовали контрацепцию, абс.(%)	12 (50,0%)	36 (57,14%)

В ходе анализа сопутствующей экстрагенитальной патологии было выявлено, что у пациенток основной группы среди сердечно-сосудистой патологии превалировала артериальная гипертензия и варикозная болезнь вен нижних конечностей по сравнению с группой контроля, хотя статистической значимости выявлено не было (39,1% против 20,8%,  $p>0,05$ ). Обращает на себя внимание высокая частота респираторно-вирусных заболеваний с частыми обострениями в течение года (4 и более раз в год) у абсолютного большинства женщин с ЛММ – 96,8%, тогда как в группе здоровых женщин значение данного показателя составило 58,3% (ОР – 4,88; 95%; ДИ – 1,047-17,37;  $p=0,000$ ). У женщин с ЛММ значительно чаще, чем у лиц контрольной группы в анамнезе встречались оперативные вмешательства (кесарево сечение, аппендэктомия, миомэктомия), (42,86% против 16,67%, ОР – 1,35; 95%; ДИ – 1,068–1,718;  $p=0,04$ ) (таблица 3.6).

Перенесенные заболевания и оперативные вмешательства в анамнезе  
обследованных женщин

Показатель $\Sigma=88$	Контрольная группа (n=24)	Женщины с ЛММ (n=64)
Частые респираторно-вирусные заболевания (4 и более раз в год), абс.(%)	14 (58,3)	61 (96,8) p=0,000
ОР (95% ДИ)	4,88 (1,047–17,37)	
Заболевания нервной системы, абс.(%)	3 (12,5)	4 (6,4)
Болезни эндокринной системы и обмена веществ (ожирение, заболевания щитовидной железы), абс.(%)	4 (16,7)	10 (15,87)
Болезни органов кровообращения (артериальная гипертензия, варикозная болезнь н/к), абс.(%)	5 (20,8)	25 (39,1)
Болезни органов пищеварения (хронический гастрит), абс.(%)	2 (8,3)	9 (14,3)
Заболевания органов дыхания, абс.(%)	2 (8,33)	3 (4,76)
Болезни мочевыделительной системы, абс.(%)	2 (8,3)	6 (9,5)
Аллергические реакции, абс.(%)	6 (25)	15 (23,81)

**Примечание:** p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию  $\chi^2$

Показатель $\Sigma=88$	Контрольная группа (n=24)	Женщины с ЛММ (n=64)
Оперативные вмешательства, абс.(%)	4 (16,67)	27 (42,86) p=0,042
ОР (95% ДИ)	1,35 (1,068–1,718)	
Аппендэктомия, абс.(%),	2 (8,33)	11 (17,46)
Операция кесарева сечения, абс.(%)	2 (8,33)	10 (15,87)
Миомэктомия, абс.(%)	0 (0)	6 (9,52)

**Примечание:** p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию  $\chi^2$

Частота ранее перенесенных гинекологических заболеваний у женщин с ЛММ не отличалась от таковой у женщин контрольной группы ( $p>0,05$ ) (таблица 3.7). Отмечено, что у пациенток основной группы в 9,52% случаев был выявлен рецидив ЛММ после проведенного оперативного лечения.

Таблица 3.7

Частота гинекологической патологии в анамнезе обследуемых женщин

Показатель $\Sigma=88$	Контрольная группа (n=24)	Женщины с ЛММ (n=64)
ВЗОМТ, абс.(%)	4 (16,67)	6 (9,52)
Неинвазивные заболевания шейки матки, абс.(%)	4 (16,67)	12 (18,8)

Кисты яичников, абс.(%)	1 (4,17)	4 (6,35)
Лейомиома матки, абс.(%)	0 (0)	6 (9,52)

В ходе обследования всем женщинам с ЛММ была произведена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием до назначения предоперационной подготовки УПА, женщинам контрольной группы была проведена пайпель-биопсия в раннюю фолликулярную фазу цикла с последующим гистологическим исследованием эндометрия. В морфологическом исследовании эндометрия нормальная гистологическая картина, которая соответствовала фазам менструального цикла, у пациенток с лейомиомой матки определялось реже, чем в контрольной группе (58,73 против 91,67%,  $p=0,007$ ). Также встречаемость гиперплазии эндометрия без вариантов атипии, хронического воспалительного процесса (эндометрита) у пациенток с лейомиомой матки была достоверно выше в противопоставлении со здоровыми фертильными женщинами (42,2% против 0% и 34,4% против 8,33%,  $p=0,000$  и  $p=0,029$ ) (таблица 3.8).

Таблица 3.8

Результаты гистологического исследования биоптатов эндометрия  
обследованных женщин

Показатель $\Sigma=88$	Контрольная группа (n=24)	Женщины с ЛММ (n=64)
Соответствует фазе менструального цикла, абс.(%)	22 (91,67)	37 (58,73) $p=0,006$

**Примечание:**  $p$  – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию  $\chi^2$

Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, абс.(%)	0 (0)	27 (42,2) p=0,000
Хронический эндометрит, абс.(%)	2 (8,33)	22 (34,4) p=0,029

**Примечание:** p – статистически значимая разница значений с контрольной группой по критерию  $\chi^2$

В таблице 3.9 представлена характеристика ЛММ женщин основной группы. У всех женщин с ЛММ имели место узлы интерстициально-субсерозной локализации. В 7,8% случаях миоматозные узлы имели центрипетальный рост. На момент обследования общие размеры матки вместе с миоматозными узлами соответствовали 6-9 неделям условной беременности у 51,56% женщин, 10-12-неделям – у 42,2%, превышали 12 недель беременности – у 6,25% и в своем большинстве были выявлены в течение 1-5 предыдущих лет. У 34 пациенток ЛММ была представлена единичным миоматозным узлом со средним объемом 160,5 [51,3-260,7] см<sup>3</sup>. У 30 пациенток выявлена множественная ЛММ со средним объемом доминирующего миоматозного узла 103,6 [27,1-167,5] см<sup>3</sup> (таблица 3.9).

Таблица 3.9

## Характеристика миоматозных узлов у женщин с ЛММ

Показатель Σ=64	Женщины с ЛММ	
	абс.	%
Давность обнаружения миомы матки		
Менее одного года назад	16	25,4
От одного до пяти лет назад	36	56,25
Более пяти лет назад	12	19,05

Локализация миоматозных узлов		
Интерстициально-субсерозная	59	92,2
С деформацией полости матки	5	7,8
Общие размеры матки к моменту оперативного лечения		
6–9 недель беременности	33	51,56
10–12 недель беременности	27	42,2
Более 12 недель беременности	4	6,25
Количество и размер миоматозных узлов		
Единичный узел	34	53,1
Средний объем узла, см <sup>3</sup>	160,5 [51,3-260,7]	
Множественные узлы	30	46,88
Средний объем доминирующего узла, см <sup>3</sup>	103,6 [27,1-167,5]	

Все пациентки с ЛММ подверглись оперативному лечению лапароскопическим доступом в объеме миомэктомии ввиду молодого возраста, нереализованной репродуктивной функции. В большинстве случаев показанием к оперативному лечению служили синдром хронической тазовой боли и нарушение менструальной функции по типу АМК, приводящие к анемии. В 14,29% случаев имели место симптомы нарушения функции соседних органов (таблица 3.10).

Таблица 3.10

## Показания к оперативному лечению у пациенток с ЛММ

Показатель	Число женщин	
	абс.	%
Быстрый рост опухоли	16	25,4
Хроническая тазовая боль	42	66,67

АМК, приводящие к анемии	41	65,08
Расстройства функции соседних органов (дизурия)	9	14,29
Бесплодие	12	19,04
Сочетание хронической тазовой боли и АМК	27	42,19
Сочетание хронической тазовой боли, АМК и дизурии	1	1,59

По результатам гистологического исследования операционного материала у всех пациенток была установлена ЛММ. В 50,79% случаев ЛММ характеризовалась выраженными дистрофическими изменениями ткани в виде отека, гиалиноза и фиброза узла, из них 29,55% приходилось на гиалиноз.

Таким образом, пациентки с ЛММ отличались от женщин контрольной группы отягощенным общесоматическим, репродуктивным анамнезом (высокая частота перенесенных респираторно-вирусных инфекций, бесплодия, хирургических аборт, оперативных вмешательств на органах малого таза). Менструальная функция женщин с ЛММ характеризовалась высокой частотой АМК по типу ОМК с развитием постгеморрагической анемии легкой и средней степеней тяжести, дисменореей на фоне гиперплазии эндометрия без атипии и хронического эндометрита по данным гистологического исследования.

### **3.2. Особенности МРТ-картины миоматозных узлов пациенток с лейомиомой матки**

В нашей работе на основе классификации, предложенной Funaki К. с соавторами [178, 179], мы выделили 3 подгруппы женщин с ЛММ в зависимости

от МРТ-картины: у 15 (23,4%) пациенток миоматозные узлы «клеточного» типа, у 39 (60,9%) пациенток выявлена «простая» миома и у 10 (15,7%) пациенток миоматозные узлы с выраженными «дегенеративными» изменениями.

МРТ-картина «простой» интрамурально-субсерозной ЛММ на Т2ВИ представлена на рисунке 3.2.1. Стрелками показан интрамурально-субсерозный узел достаточно гомогенной структуры и низкого сигнала на Т2ВИ по отношению к миометрию, в узле не отмечается участков кистозной дегенерации.



Рисунок 3.2.1. Томограммы в разных плоскостях сканирования пациентки с обычной ЛММ. А – изображение узла в корональной плоскости (по короткой оси матки), В – изображение узла в сагиттальной плоскости.

Пример томограммы «клеточной» ЛММ представлен на рисунке 3.2.2. Стрелками показан интрамурально-субсерозный узел неоднородного и умеренно повышенного сигнала на Т2ВИ по отношению к миометрию.

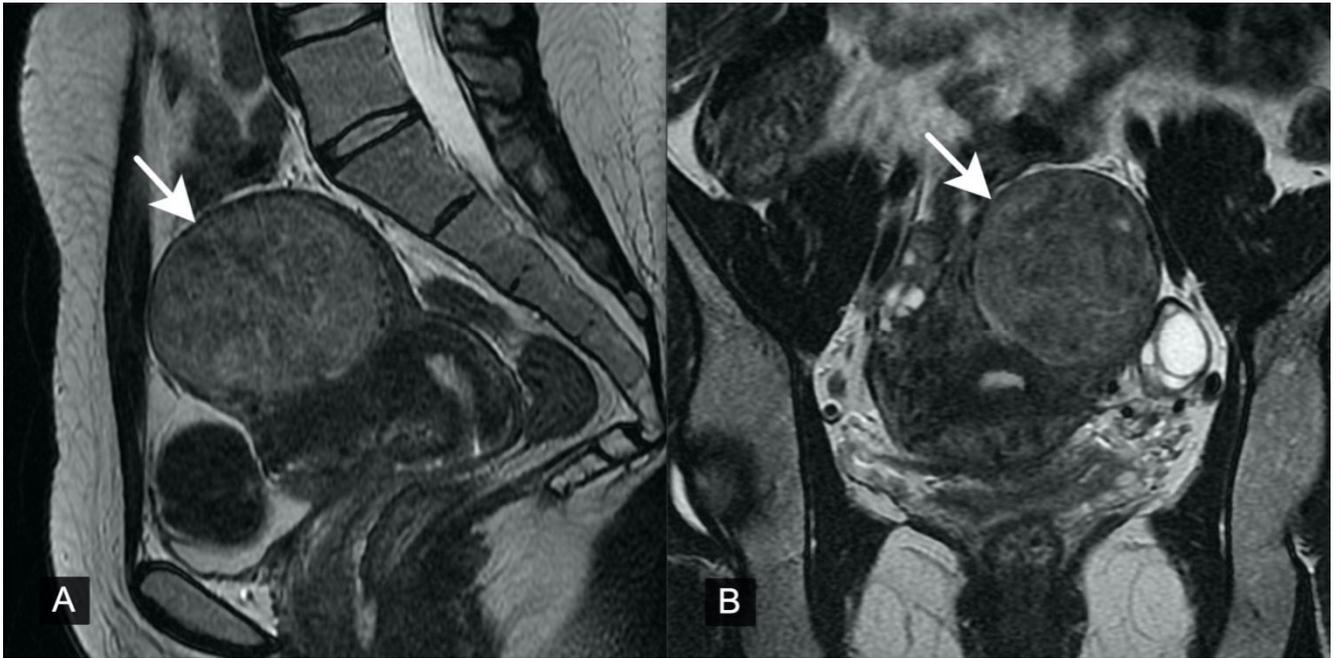


Рисунок 3.2.2. Томограммы в разных плоскостях сканирования пациентки с клеточной ЛММ. А – изображение узла в сагиттальной плоскости, В– изображение узла в корональной плоскости (по короткой оси матки).

На рисунке 3.2.3. представлен пример «дегенеративного» гибридного узла на T2ВИ. Стрелками показан гибридный узел неоднородного и высокого сигнала на T2ВИ по отношению к миометрию, в структуре которого множество кистозных включений сливного характера высокого сигнала на T2ВИ, занимающих большую часть объема узла на фоне элементов внеклеточного матрикса в виде перегородок.

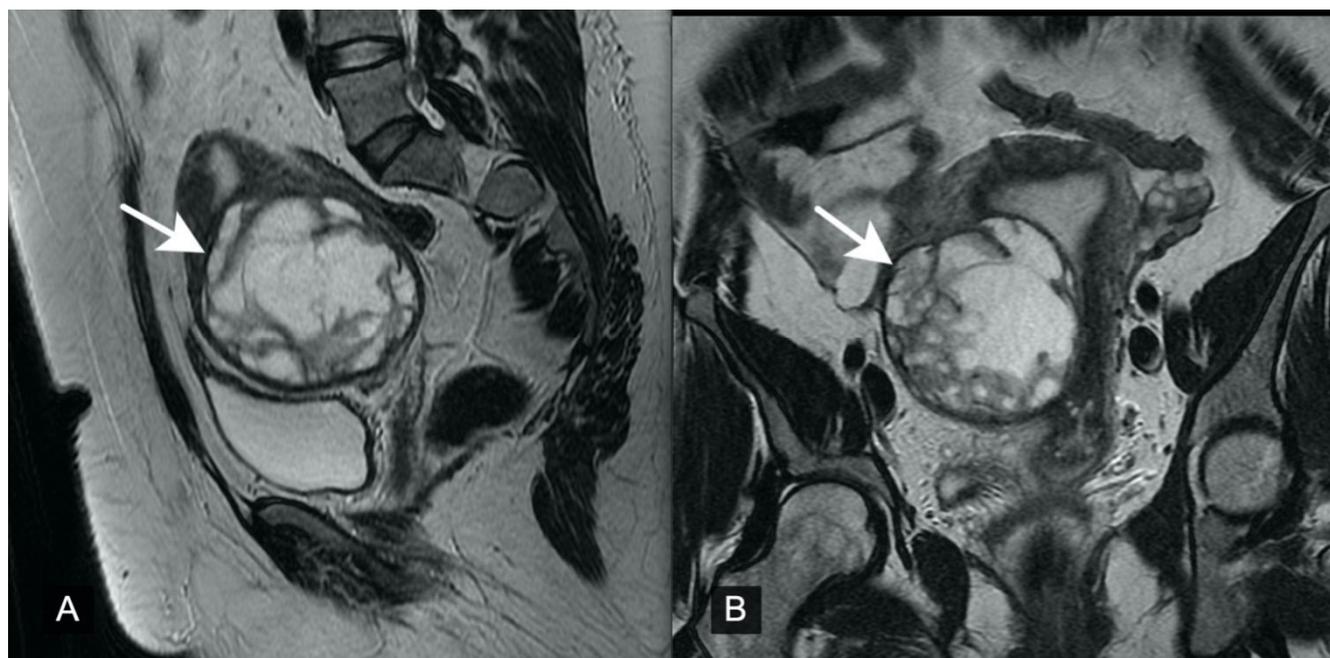


Рисунок 3.2.3. Томограммы в разных плоскостях сканирования пациентки с дегенеративной ЛММ. А – изображение узла в сагиттальной плоскости, В – изображение узла в корональной плоскости (по длинной оси матки).

Нами проводилась оценка интенсивности сигнала на T2ВИ от миоматозных узлов с учётом различных вариантов МРТ-картины ЛММ. Данные представлены в таблице 3.2.1 и на рисунках 3.2.4-3.2.7. По нашим данным характеристики томограммы «клеточных» ЛММ отличались более высокими значениями минимальных сигналов на T2ВИ по сравнению с «простыми» и «дегенеративными» ЛММ, однако данные различия были выявлены на уровне тенденции ( $p=0,06$  и  $p=0,09$  соответственно) (рисунок 3.2.4). Средние и максимальные значения T2ВИ по данным МРТ были низкими у «простой» ЛММ в сравнении с узлами «клеточных» и «дегенеративных» ЛММ ( $p=0,031$  и  $p=0,013$ ,  $p=0,000$  и  $p=0,006$  соответственно) (рисунки 3.2.5 и 3.2.6).

Различия в сигналах на T2ВИ между разными типами ЛММ отражены в отклонении T2ВИ, данные представлены на рисунке 3.2.7. Нами было установлено, что отклонение T2ВИ у «клеточных» и «дегенеративных» ЛММ выше по сравнению с «простыми» узлами ( $p=0,08$  и  $p=0,006$  соответственно).

В свою очередь, более воспроизводимый показатель при оценке МРТ картины – нормализованный коэффициент T2ВИ для различных типов ЛММ

представлен на рисунке 3.2.8. Данный коэффициент был ниже у «простых» ЛММ по сравнению с «клеточными» и «дегенеративными» узлами ( $p=0,001$  и  $p=0,000$  соответственно).

Таблица 3.2.1.

Сигнальные характеристики миоматозных узлов по данным МРТ-исследования

	«Клеточная» ЛММ	«Простая» ЛММ	«Дегенеративная» ЛММ
Минимальное T2ВИ	72 [53-94]	44 [16-57] $p_1=0,06$	42 [31-53] $p_3=0,09$
Среднее T2ВИ	270 [200-395]	113 [71-177] $p_1=0,031$	245 [148-350] $p_2=0,000$
Максимальное T2ВИ	584 [355-722]	237 [177-331] $p_1=0,013$	441 [339-999] $p_2=0,000$
Отклонение T2ВИ	61,0 [39,3-76,0]	26,3 [21,5-43,5] $p_1=0,08$	66,6 [37,1-125,6] $p_2=0,006$
Нормализованный коэффициент T2ВИ	2,67 [2,61-2,97]	1,44 [1,23-1,63] $p_1=0,001$	2,57 [2,16-2,96] $p_2=0,000$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между «клеточной» и «простой» ЛММ по критерию Манна-Уитни,  $p_2$  – статистически значимые различия между «простой» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни,  $p_3$  – статистически значимые различия между «клеточной» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни.

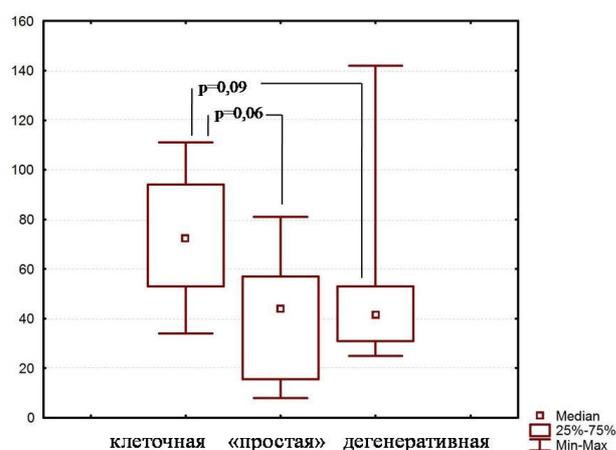


Рисунок 3.2.4. Минимальное значение T2ВИ от миоматозных узлов с учётом различных вариантов МРТ-картины ЛММ.

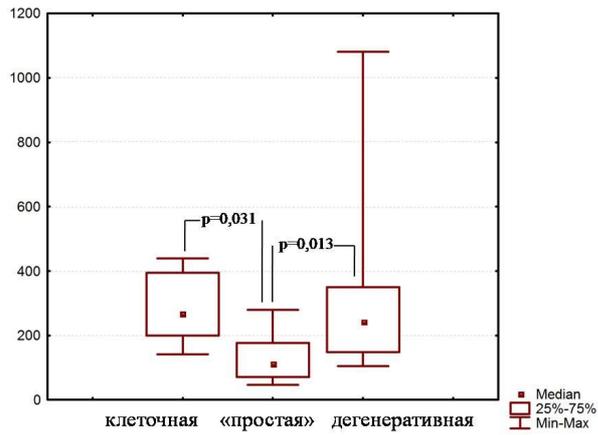


Рисунок 3.2.5. Среднее значение Т2ВИ от миоматозных узлов с учётом различных вариантов МРТ-картины ЛММ.

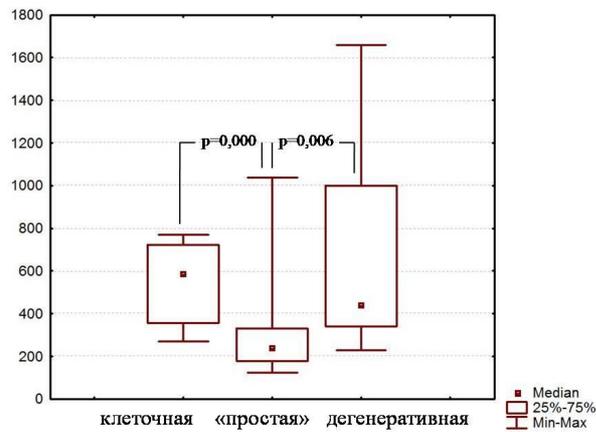


Рисунок 3.2.6. Максимальное значение Т2ВИ от миоматозных узлов с учётом различных вариантов МРТ-картины ЛММ.

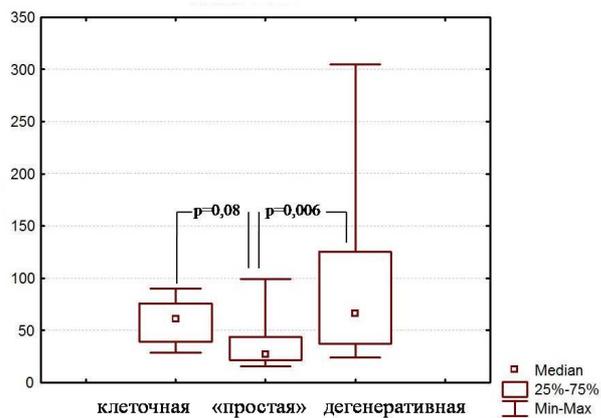


Рисунок 3.2.7. Отклонение значений Т2ВИ миоматозных узлов с учётом различных вариантов МРТ-картины ЛММ.

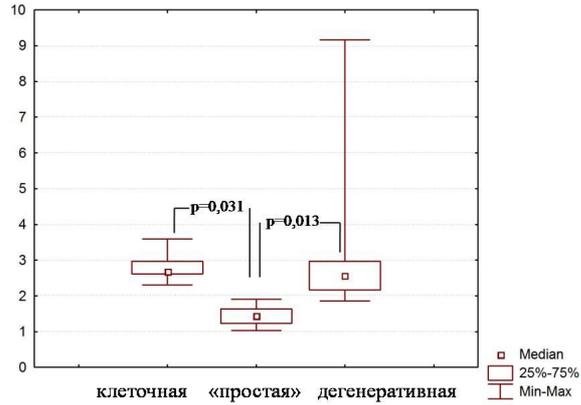


Рисунок 3.2.8. Нормализованный коэффициент T2ВИ от миоматозных узлов с учётом различных вариантов МРТ-картины ЛММ.

Таким образом, по нашим данным наиболее часто встречающимся вариантом ЛММ была «простая» миома, характеризующаяся достаточно гомогенной структурой и пониженным сигналом на T2ВИ по отношению к миометрию. Для неё характерны наименьший разброс в сигналах по T2ВИ и низкие значения нормализованного коэффициента на T2ВИ.

## ГЛАВА 4. ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, СВЯЗАННЫХ С ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ И АПОПТОЗОМ, В ЛЕЙОМИОМЕ МАТКИ

Для выявления механизмов регуляции пролиферации и апоптоза в ткани миоматозных узлов нами проводилась оценка уровня пролиферативной активности клеток миомы по экспрессии мРНК маркера Ki67, антиапоптотических и проапоптотических факторов, а также изоформ прогестероновых рецепторов.

### 4.1. Характеристика экспрессии факторов с про- и антиапоптотическим действием в ткани лейомиомы матки

В таблице 4.1.1. приведены данные сравнительного анализа результатов проведенного исследования экспрессии мРНК факторов с про- и антиапоптотическим действием в ткани ЛММ и в неизмененном миометрии. В ткани миоматозных узлов была выявлена высокая экспрессия мРНК одновременно нескольких факторов – XIAP, который является противоапоптотическим и мешает запуску апоптоза, и PTEN и PPAR $\gamma$ , которые являются проапоптотическими и, наоборот, инициируют апоптоз ( $p=0,041$ ,  $p=0,008$  и  $p=0,021$  соответственно) в сравнении со значениями экспрессии мРНК в нормальном миометрии без изменений.

Таблица 4.1.1.

#### Характеристика экспрессии мРНК XIAP, PTEN и PPAR $\gamma$ в ткани ЛММ

Показатель	Неизменённый миометрий (n=10)	ЛММ (n=37)
мРНК XIAP, норм. кол-во копи пар нукл. *1000/мкл	1,08 [0,71-1,97]	4,26 [1,44-7,40] $p=0,041$

Примечание:  $p$  – статистически значимые различия между показателями в ткани ЛММ и неизменённым миометрием по критерию Манна-Уитни.

мРНК PTEN, норм. кол-во копии пар нукл. *1000/мкл	44,62 [32,76-70,41]	164,22 [39,71-642,32] p=0,008
мРНК PPAR $\gamma$ , норм. кол-во копии пар нукл. *1000/мкл	11,78 [7,98-25,73]	48,89 [8,90-87,21] p=0,021

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями в ткани ЛММ и неизменённым миометрием по критерию Манна-Уитни.

В ткани миоматозных узлов отмечалась повышенная экспрессия мРНК Ki67 по сравнению с аналогичным показателем в ткани неизмененного миометрия (p=0,025) (рисунок 4.1.1).

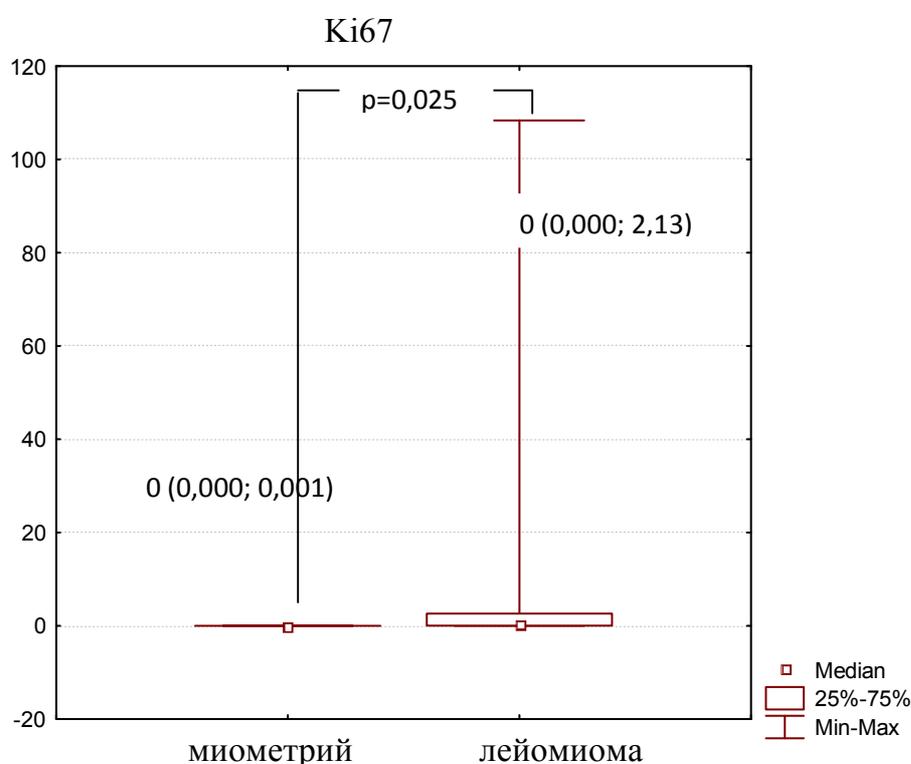


Рисунок 4.1.1. Особенности экспрессии маркера пролиферации Ki67 в миоматозных узлах пациенток с ЛММ

Также мы оценивали интенсивность пролиферативных процессов в ткани миоматозных узлов в зависимости от МРТ-картины ЛММ. Данные представлены в таблице 4.1.2 и рисунке 4.1.2. Не было выявлено статистически значимых различий между уровнем экспрессии маркера пролиферации Ki67 в неизменённом миометрии, и аналогичным показателем в тканях «простой» и «дегенеративной»

ЛММ по данным МРТ-исследования. Уровень экспрессии мРНК Ki67 в ткани «клеточной» ЛММ был выше по сравнению с неизменным миометрием ( $p=0,06$ ). Также отмечено, что в ткани «простой» и «дегенеративной» ЛММ интенсивность пролиферативных процессов была снижена по сравнению с показателем «клеточной» ЛММ ( $p=0,047$  и  $p=0,046$  соответственно).

Таблица 4.1.2.

Особенности экспрессии маркера пролиферации Ki67 в миоматозных узлах пациенток с ЛММ в зависимости от МРТ-картины

Показатель, норм. кол-во копи пар нукл. *1000	Неизменённый миометрий (n=10)	«Клеточная» ЛММ (n=8)	«Простая» ЛММ (n=23)	«Дегенеративная» ЛММ (n=6)
мРНК Ki67	0,00 [0,00-0,001]	1,65 [0,03-8,86] $p_1=0,006$	0,32 [0,12-0,94] $p_2=0,047$	0,15 [0,00-0,46] $p_3=0,046$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между «клеточной» ЛММ и неизменённым миометрием по критерию Манна-Уитни,  $p_2$  – статистически значимые различия между «клеточной» и «простой» ЛММ по критерию Манна-Уитни;  $p_3$  – статистически значимые различия между «клеточной» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни

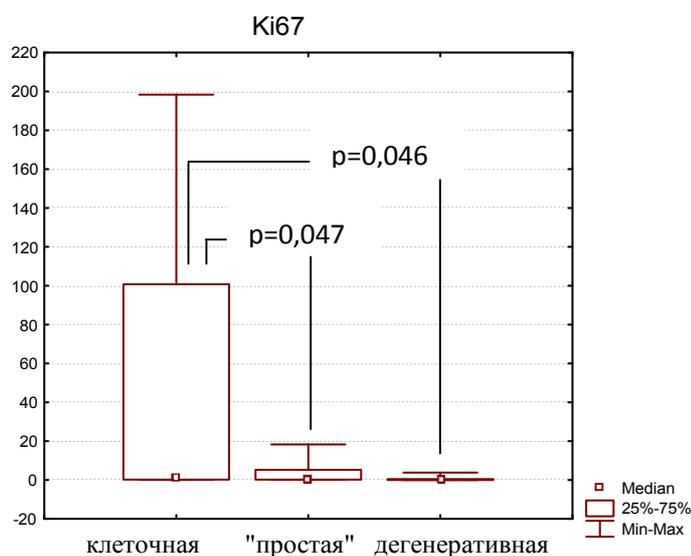


Рисунок 4.1.2. Экспрессия мРНК Ki67 в ткани миоматозных узлах пациенток с ЛММ в зависимости от МРТ-картины

Мы не выявили статистически значимых различий в уровне экспрессии мРНК проапоптотических и противоапоптотического факторов между неизменённым миометрием и тканью миоматозных узлов с различной МРТ-картиной ( $p>0,05$  во всех случаях). В ткани «простых» миоматозных узлов по

данным МРТ отмечалась тенденция к повышению экспрессии мРНК противоапоптотического фактора XIAP по сравнению с «клеточными» ЛММ ( $p=0,063$ ), в то время как уровень экспрессии мРНК проапоптотических факторов PTEN и PPAR $\gamma$  в «простых» ЛММ был выше по сравнению с «дегенеративной» ЛММ ( $p=0,066$  и  $p=0,065$  соответственно). Данные представлены в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3.

Характеристика экспрессии мРНК XIAP, PTEN и PPAR $\gamma$  в ткани ЛММ в зависимости от МРТ-картины

Показатель	Неизменённый миометрий (n=10)	«Клеточная» ЛММ (n=8)	«Простая» ЛММ (n=23)	«Дегенеративная» ЛММ (n=6)
мРНК XIAP, норм. кол-во копий пар нукл. *1000/мкл	1,08 [0,71-1,97]	8,13 [5,44-80,33]	69,41 [18,46-5638,30] $p_1=0,063$	14,92 [5,37-89,04]
мРНК PTEN, норм. кол-во копий пар нукл. *1000/мкл	44,62 [32,76-70,41]	91,76 [53,00-111,59]	344,46 [27,64-3654,93]	27,42 [19,54-102,75] $p_2=0,066$
мРНК PPAR $\gamma$ , норм. кол-во копий пар нукл. *1000/мкл	11,78 [7,98-25,73]	0,97 [0,00-1983,26]	31,28 [0,00-8829,79]	0,37 [0,00-0,68] $p_2=0,065$

Примечание:  $p_1$  – различия между показателями «клеточной» и «простой» ЛММ по критерию Манна-Уитни,  $p_2$  – различия между показателями «простой» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни.

Таким образом, в ткани миоматозных узлов наблюдалось одновременное увеличение синтеза как проапоптотических (PTEN, PPAR $\gamma$ ), так и противоапоптотического (XIAP) факторов, что может являться одной из характеристик доброкачественной опухоли.

## 4.2. Особенности экспрессии различных изоформ TGF $\beta$ и его рецепторов в ткани лейомиомы матки

Для выявления влияния ростовых факторов на формирование тканей миоматозного узла нами оценивалась экспрессия мРНК изоформ TGF $\beta$  и его рецепторов в зависимости от МРТ-картины ЛММ.

Результаты оценки уровня синтеза изоформ TGF $\beta$  в тканях неизмененного миометрия и миоматозных узлов представлены в таблице 4.2.1. Мы не выявили статистически значимой разницы уровня экспрессии мРНК TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2 и TGF $\beta$ 3 в ткани миоматозных узлов и неизмененного миометрия ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таблица 4.2.1.

Особенности экспрессии мРНК изоформ TGF $\beta$  в ткани ЛММ

Показатель, норм. кол-во копи пар нукл. *1000	Миометрий (n=10)	ЛММ (n=37)
мРНК TGF $\beta$ 1	0,084 [0,008-0,280]	0,095 [0,0-0,920]
мРНК TGF $\beta$ 2	0,004 [0,001-0,131]	0,010 [0,00-0,281]
мРНК TGF $\beta$ 3	0,026 [0,005-0,050]	0,099 [0,009-0,317]

Нами оценивался уровень экспрессии изоформ TGF $\beta$  в ткани миоматозных узлов в зависимости от МРТ-картины ЛММ. Результаты представлены в таблице 4.2.2 и на рисунке 4.2.1. В «простых» миоматозных узлах по данным МРТ был выявлен более высокий уровень синтеза изоформ TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2 и TGF $\beta$ 3, по сравнению с «дегенеративными» ЛММ ( $p=0,047$ ,  $p=0,026$  и  $p=0,005$  соответственно). При этом уровень экспрессии мРНК TGF $\beta$ 3 был выше в ткани узлов «простых» ЛММ, по сравнению с аналогичным показателем узлов «клеточного» типа ( $p=0,005$ ).

Нами не было выявлено статистически значимых различий в уровне экспрессии мРНК TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2 и TGF $\beta$ 3 между неизмененным миометрием и тканью миоматозных узлов с различной МРТ-картиной ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таблица 4.2.2.

Особенности экспрессии мРНК изоформ TGF $\beta$  в ткани ЛММ в зависимости от МРТ-картины

Показатель, норм. кол-во копий пар нукл. *1000	Миометрий (n=10)	«Клеточная» ЛММ (n=8)	«Простая» ЛММ (n=23)	«Дегенеративная» ЛММ (n=6)
мРНК TGF $\beta$ 1	0,084 [0,008-0,280]	0,000 [0,000-0,577]	0,550 [0,002-2,771]	0,000 [0,000-0,185] $p_2=0,047$
мРНК TGF $\beta$ 2	0,004 [0,001-0,131]	0,000 [0,000-0,257]	0,234 [0,003-0,742]	0,000 [0,000-0,074] $p_2=0,026$
мРНК TGF $\beta$ 3	0,026 [0,005-0,050]	0,060 [0,000-0,143]	0,433 [0,279-0,846] $p_1=0,005$	0,062 [0,043-0,104] $p_2=0,005$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между «клеточной» и «простой» ЛММ по критерию Манна-Уитни;  $p_2$  – статистически значимые различия между «простой» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни.

Для оценки чувствительности ткани миомы к действию TGF $\beta$  мы определяли уровень экспрессии мРНК рецепторов к TGF I и II типа в тканях миоматозного узла и неизмененного миометрия. Результаты представлены в таблице 4.2.3. По нашим данным в ткани ЛММ была увеличена экспрессия мРНК как TGFRI, так и TGFRII, по сравнению с неизмененным миометрием ( $p=0,001$  и  $p=0,006$  соответственно).

Таблица 4.2.3.

## Особенности экспрессии мРНК рецепторов к TGF I и II типа в ткани ЛММ

Показатель, норм. кол-во копий пар нукл. *1000	Миометрий (n=10)	ЛММ (n=37)
мРНК TGFRI	0,045 [0,012-0,169]	2,522 [0,106-10,957] p=0,001
мРНК TGFRII	0,809 [0,153-1,433]	4,525 [2,108-15,752] p=0,006

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с миометрием по критерию Манна-Уитни.

Нами оценивался уровень экспрессии рецепторов к TGF в зависимости от МРТ-картины миоматозных узлов. Результаты представлены в таблице 4.2.4. Уровень экспрессии мРНК TGFRI был выше в тканях как «клеточной» ЛММ, так и «простой» ЛММ (p=0,012 и p=0,020 соответственно), по сравнению с тканью «дегенеративной» ЛММ. Не было выявлено статистически значимых различий в экспрессии мРНК рецепторов второго типа к TGF между миоматозными узлами с различной МРТ-картиной (p>0,05 в обоих случаях).

Таблица 4.2.4.

## Особенности экспрессии мРНК рецепторов TGF I и II типа в ткани ЛММ в зависимости от МРТ-картины

Показатель, норм. кол-во копи пар нукл. *1000	Миометрий (n=10)	«Клеточная» ЛММ (n=8)	«Простая» ЛММ (n=23)	«Дегенеративная» ЛММ (n=6)
мРНК TGFRI	0,045 [0,012-0,169]	5,916 [2,52-29,87]	7,043 [1,811-17,778]	0,102 [0,00-0,64] p <sub>1</sub> =0,012 p <sub>2</sub> =0,020
мРНК TGFRII	0,809 [0,153-1,433]	14,528 [3,88-22,29]	7,424 [3,25-15,541]	4,672 [1,80-9,49]

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия между «клеточной» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни; p<sub>2</sub> – статистически значимые различия между «простой» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни.

Таким образом, отличительной характеристикой ткани миоматозного узла является усиленная рецептивность к TGF за счёт повышенного синтеза TGFRI и TGFRII. «Простая» ЛММ отличалась высоким уровнем синтеза всех изоформ TGFβ.

#### 4.3. Особенности экспрессии рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в эндометрии и в ткани лейомиомы матки

Для оценки значения влияния прогестерона на процесс формирования ткани ЛММ нами оценивался уровень рецепции прогестерона по экспрессии мРНК PR-A и PR-B. Результаты оценки уровня синтеза изоформ прогестероновых рецепторов в тканях неизмененного миометрия и миоматозных узлов представлены в таблице 4.3.1. По нашим данным, уровень экспрессии мРНК изоформы А прогестеронового рецептора в ткани миоматозных узлов был выше по сравнению с аналогичным показателем неизмененного миометрия ( $p=0,034$ ), тогда как уровень экспрессии мРНК PR-B не отличался от такового в неизмененном миометрии.

Таблица 4.3.1.

Особенности экспрессии мРНК рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в ткани ЛММ

Показатель, норм. кол-во копий пар нукл. *1000	Миометрий (n=12)	ЛММ (n=31)
мРНК PR-A	44,62 [32,76-70,41]	135,26 [42,42-383,23] p=0,034
мРНК PR-B	1,10 [0,68-1,53]	1,46 [0,23-4,39]

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с миометрием по критерию Манна-Уитни.

Дифференцированный анализ данных по экспрессии мРНК рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в ткани миоматозного узла у пациенток с ЛММ в

зависимости от МРТ-картины представлен в таблице 4.3.3. Уровень экспрессии мРНК PR-A был выше в ткани «клеточной» ЛММ, по сравнению с «дегенеративной» ЛММ ( $p=0,025$ ). В ткани «простой» миомы наблюдалась тенденция к повышенному синтезу PR-A, по сравнению с «дегенеративной» миомой ( $p=0,070$ ). Также нами было отмечено различие на уровне тенденции в синтезе PR-B между «клеточными» и «дегенеративными» узлами ( $p=0,064$ ). Мы не выявили статистически значимых различий в экспрессии мРНК изоформ рецепторов к прогестерону между «клеточными» и «простыми» миоматозными узлами ( $p>0,05$  в обоих случаях).

Таблица 4.3.2.

Особенности экспрессии мРНК рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в ткани миоматозного узла у пациенток с ЛММ в зависимости от МРТ-картины

Показатель, норм. кол-во копий пар нукл. *1000	«Клеточная» ЛММ (n=8)	«Простая» ЛММ (n=23)	«Дегенеративная» ЛММ (n=6)
мРНК PR-A	173,30 [155,14-383,23]	67,29 [37,00-476,19]	24,94 [13,04-42,43] $p_1=0,025$ $p_2=0,070$
мРНК PR-B	2,07 [1,46-6,95]	2,31 [0,11-5,48]	0,19 [0,10-0,28] $p_1=0,064$

Примечание:  $p_1$  – различия между «клеточной» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни;  $p_2$  – различия между «простой» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни.

Для уточнения характера влияния миоматозного узла на эндометрий мы оценивали уровень экспрессии изоформ прогестероновых рецепторов в зависимости от локализации эндометрия относительно проекции доминирующего миоматозного узла. Результаты представлены в таблице 4.3.3. Уровень экспрессии мРНК PR-A и PR-B был выше в ткани эндометрия, расположенного в проекции миоматозного узла как по сравнению с тканью эндометрия, расположенного вне проекции узла ( $p=0,002$  и  $p=0,001$  соответственно), так и по сравнению с эндометрием контрольной группы ( $p=0,001$  и  $p=0,012$  соответственно).

Особенности экспрессии мРНК рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в эндометрии различной локализации у пациенток с ЛММ

Показатель, норм. кол-во копий пар нукл. *1000	Контрольная группа (n=5)	Эндометрий, расположенный в проекции узла (n=38)	Эндометрий, расположенный вне проекции узла (n=38)
мРНК PR-A	0,047 [0,154-0,567]	2,592 [0,762-5,762] $p_1=0,012$	0,522 [0,159-1,776] $p_2=0,002$
мРНК PR-B	0,002 [0,001-0,003]	0,018 [0,01-0,116] $p_1=0,001$	0,004 [0,001-0,020] $p_2=0,001$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия по сравнению с контролем по критерию Манна-Уитни,  $p_2$  – статистически значимые различия между показателями в проекции и вне проекции узла по критерию Манна-Уитни.

Таким образом, в ткани ЛММ наблюдалось одновременное увеличение синтеза как проапоптотических (PTEN, PPAR $\gamma$ ), так и противоапоптотического (XIAP) факторов, что может являться одной из характеристик доброкачественной опухоли. Ткань миоматозного узла отличалась от неизмененного миометрия повышенной пролиферативной активностью, усилением рецептивности к TGF и прогестерону, но за счет супрессорной изоформы рецептора к прогестерону A. В эндометрии, расположенном в проекции доминирующего миоматозного узла, усилен синтез прогестероновых рецепторов PR-A и PR-B.

## **ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ С МРТ-КАРТИНОЙ МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ**

Ранее представленные данные свидетельствуют об усилении инвазии макрофагами эндометрия, локализованного в проекции миоматозного узла [163, 197]. Для уточнения функционирования макрофагов эндометрия и направленности их дифференцировки у женщин с ЛММ мы оценивали экспрессию низкоаффинного Fc-гамма рецептора III типа (CD16) и внутриклеточную продукцию цитокинов M1 (IL-12) и M2 (TGFβ) типов в зависимости от локализации эндометрия и МРТ-картины ЛММ.

### **5.1. Особенности дифференцировки эндометриальных макрофагов в зависимости от МРТ-картины у пациенток с лейомиомой матки**

Для уточнения влияния миоматозного узла на дифференцировку эндометриальных макрофагов мы проводили анализ направленности активации клеток в соответствии с широко используемой классификацией мононуклеарных фагоцитов Ziegler-Heitbrock K. с соавторами (2010), согласно которой выделяют популяции «классических» CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>, «промежуточных» CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> и «неклассических» CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов и макрофагов. Данные представлены в таблице 5.1.1.

Во всех исследуемых образцах эндометрия распределение популяций макрофагов в зависимости от направленности их активации были сопоставимы. Основная доля приходилась на «классические» макрофаги (более 70%) с фенотипом CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>. Проведённые нами исследования показали, что у женщин с ЛММ происходило увеличение доли промежуточно активированных макрофагов, инвазирующих эндометрий, локализованный в проекции доминирующего миоматозного узла по сравнению с аналогичным показателем

женщин контрольной группы ( $p=0,026$ ). Мы не выявили статистически значимых различий в уровне «классически» активированных и «альтернативно» активированных макрофагов в зависимости от их локализации по отношению к миоматозному узлу и в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы ( $p>0,05$  во всех случаях).

Таблица 5.1.1.

Характер экспрессии CD16 макрофагами в зависимости локализации эндометрия по отношению к доминирующему узлу у женщин с ЛММ

Показатель, %	Контрольная группа (n=8)	Эндометрий, локализованный в проекции узла (n=10)	Эндометрий, локализованный вне проекции узла (n=18)
«классические» CD14++CD16- Мф	79,50 [76,04-84,37]	77,00 [69,14-82,83]	79,30 [74,10-86,39]
«промежуточные» CD14++CD16+ Мф	10,86 [10,63-13,20]	16,50 [12,00-19,62] $p=0,026$	13,10 [9,20-19,00]
«неклассические» CD14+CD16++ Мф	3,34 [2,40-7,00]	5,11 [2,80-9,30]	4,70 [2,60-7,50]

Примечание:  $p$  – статистически значимые различия по сравнению с эндометрием женщин контрольной группы по критерию Манна-Уитни.

Также мы проводили оценку направленности активации эндометриальных макрофагов, локализованных в проекции доминирующего узла по уровню экспрессии рецепторов CD14 и CD16 в зависимости от МРТ-картины опухоли. Данные представлены в таблице 5.1.2. Было установлено, что в целом группа женщин с ЛММ характеризовалась преобладанием доли «классических» макрофагов (около 70%) с фенотипом CD14++CD16-, инвазирующих эндометрий, расположенный в проекции миоматозного узла. Мы не выявили статистически значимых различий по уровню «классических» и «промежуточных» эндометриальных макрофагов, расположенных в проекции доминирующего узла, у пациенток с различной МРТ-картиной ЛММ ( $p>0,05$  во всех случаях). Отличительной особенностью «клеточных» миоматозных узлов был

статистически значимый высокий процент «неклассических» макрофагов, инвазирующих эндометрий в проекции доминирующего узла, по сравнению с ЛММ с выраженными «дегенеративными» изменениями по данным МРТ исследования ( $p=0,045$ ).

Таблица 5.1.2.

Особенности экспрессии CD14 и CD16 макрофагами эндометрия, расположенного в проекции доминирующего миоматозного узла, в зависимости от МРТ-картины ЛММ

Показатель, %	«Клеточная» ЛММ (n=6)	«Простая» ЛММ (n=20)	«Дегенеративная» ЛММ (n=6)
«классические» CD14++CD16- Мф	68,28 [64,80-82,83]	77,62 [70,70-83,24]	78,35 [76,60-82,04]
«промежуточные» CD14++CD16+ Мф	17,45 [12,24-23,00]	16,00 [11,85-19,71]	17,25 [12,75-18,80]
«неклассические» CD14+CD16++ Мф	8,94 [4,92-13,12]	4,74 [2,50-9,29]	3,95 [2,35-5,30] $p=0,045$

Примечание:  $p$  – статистически значимые различия между «клеточной» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни.

Таким образом, было выявлено смещение дифференцировки клеток в пуле эндометриальных макрофагов у пациенток с ЛММ в сторону «промежуточных» макрофагов. В свою очередь, для эндометриальных макрофагов, расположенных в проекции «клеточного» миоматозного узла, было характерно увеличение доли «неклассических» макрофагов в сравнении с аналогичным показателем у женщин с «дегенеративной» ЛММ.

## 5.2. Особенности содержания M1 и M2 макрофагов в эндометрии пациенток с лейомиомой матки в зависимости от МРТ-картины.

Для выявления особенности репрограммирования эндометриальных макрофагов у женщин с ЛММ методом многоцветной проточной цитофлюорометрии оценивалась внутриклеточная экспрессия цитокинов M1 (IL-

12+) и M2 (TGFβ+) типа эндометриальными макрофагами в зависимости от локализации, относительно доминирующего миоматозного узла. В таблице 5.2.1. представлены результаты оценки доли макрофагов с внутриклеточной продукцией IL-12+ и TGFβ+ в зависимости от локализации эндометрия, относительно проекции миоматозного узла.

Было установлено, что внутриклеточная продукция IL-12+ и TGFβ+ эндометриальными макрофагами не имела статистически значимых различий в зависимости от локализации, относительно проекции миоматозного узла, и в сравнении с аналогичным показателем группы контроля ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таблица 5.2.1.

Характеристика содержания IL-12+ и TGFβ + макрофагов в эндометрии различной локализации у пациенток с ЛММ

Показатель, %	Контрольная группа (n=8)	Эндометрий, локализованный в проекции узла (n=10)	Эндометрий, локализованный вне проекции узла (n=18)
IL-12+ Мф	24,50 [22,25-26,20]	21,35 [16,70-30,60]	25,95 [20,50-30,20]
TGFβ+ Мф	25,03 [21,20-27,64]	21,60 [19,70-25,30]	22,05 [17,50-28,90]

Нами также проводилась оценка внутриклеточной продукции IL-12+ и TGFβ+ эндометриальными макрофагами, расположенными в проекции узла, в зависимости от МРТ-картины ЛММ (таблица 5.2.2.). Мы не выявили статистически значимых различий уровня внутриклеточной экспрессии IL-12+ и TGFβ+ эндометриальными макрофагами, расположенными в проекции миоматозного узла, у пациенток с картиной «клеточной» и «простой» ЛММ по данным МРТ ( $p > 0,05$  в обоих случаях). Отличительной особенностью пациенток с ЛММ с выраженными «дегенеративными» изменениями по сравнению с пациентками с картиной «простой» ЛММ был более низкий процент эндометриальных M1 макрофагов с внутриклеточной продукцией IL-12+ ( $p = 0,044$ ).

Таблица 5.2.2.

Особенности внутриклеточной продукции IL-12+ и TGFβ+ макрофагами эндометрия, расположенного в проекции узла, у пациенток с разными типами ЛММ по МРТ-картине.

Показатель, %	«Клеточная» ЛММ (n=7)	«Простая» ЛММ (n=14)	«Дегенеративная» ЛММ (n=6)
IL-12+ Мф	19,30 [13,10-30,60]	21,35 [16,70-29,00]	20,60 [12,40-26,80] p=0,044
TGFβ+ Мф	29,90 [26,20-35,65]	28,15 [19,70-31,80]	22,70 [20,60-32,40]

Примечание: p – статистически значимые различия между «простой» и «дегенеративной» ЛММ по критерию Манна-Уитни.

Таким образом, было установлено, что внутриклеточная продукция цитокинов IL-12+ и TGFβ+ макрофагами не зависела от расположения эндометрия, относительно проекции миоматозных узлов. Для пациенток с «дегенеративной» ЛММ было характерно более низкое содержание M1 эндометриальных макрофагов, расположенных в проекции миоматозного узла, по сравнению с показателем женщин с картиной «простой» ЛММ по данным МРТ-исследования.

## **ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ**

### **6.1. Влияние терапии улипристала ацетатом на размер миоматозных узлов и клиническое течение заболевания у пациенток с лейомиомой матки**

На сегодняшний день современный подход к лечению больных репродуктивного возраста с ЛММ состоит в комбинации реконструктивно-пластической хирургии и гормонмодулирующей терапии. Прибегать к радикальной операции допустимо только в тех случаях, когда все другие возможности как хирургического, так и медикаментозного лечения исчерпаны. Миомэктомия у женщин с ЛММ нередко сопряжена с техническими сложностями, связанными с размерами матки и миоматозных узлов, их локализацией, повышенной кровоточивостью тканей, а также со степенью развившейся постгеморрагической анемии. В связи с этим, для оптимизации исхода оперативного вмешательства у пациенток с данной патологией необходима предварительная медикаментозная терапия, направленная на остановку кровотечений, уменьшение размеров опухоли, коррекцию анемии. Инновационным методом лекарственного лечения ЛММ является терапия СМРП. Данная группа препаратов рекомендована в качестве использования при предоперационной подготовке у женщин с ЛММ с целью минимизации осложнений во время оперативного вмешательства, согласно клиническим рекомендациям от 2015 года.

В нашем исследовании женщины с ЛММ в зависимости от предварительной предоперационной подготовки были разделены на две подгруппы методом случайной выборки. 20 пациенткам перед хирургическим вмешательством

проводилась предоперационная подготовка УПА в дозе 5 мг в течение 3 месяцев, которые и составили I подгруппу. Во II подгруппу вошли пациентки, не получавшие медикаментозную терапию УПА в предоперационном периоде – 44 женщины. Всем пациенткам была выполнена операция с использованием эндовидеохирургии вне зависимости от ведения предоперационного периода в объеме миомэктомии под контролем гистероскопии с выскабливанием полости матки. Каждой пациенткой было подписано информированное согласие.

Нами была проведена сравнительная клиническая характеристика женщин с ЛММ в зависимости от ведения предоперационного периода. Результаты представлены в таблицах 6.1.1 и 6.1.2.

Пациентки с ЛММ вне зависимости от ведения предоперационного периода были сопоставимы по возрасту, соматическому, акушерско-гинекологическому анамнезу, а также клинической картине течения заболевания.

Таблица 6.1.1

Сравнительная характеристика возрастного состава, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин в зависимости от ведения предоперационного периода

Показатель $\Sigma=64$		Женщины с ЛММ	
		с традиционным ведением дооперационного периода (n=44)	с использованием УПА (n=20)
Возрастной состав обследуемых женщин			
Средний возраст, годы		38,09±5,7	35,45±5,3
Число женщин, абс.(%)	до 35 лет	15 (34,09)	9 (45)
	36–45 лет	29 (65,91)	11 (55)

Показатель $\Sigma=64$	Женщины с ЛММ	
	с традиционным ведением дооперационного периода (n=44)	с использованием УПА (n=20)
Становление и характер менструальной функции		
Средний возраст menarche, лет	13,2±1,2	13,1±1,27
Несвоевременное становление менструаций, абс.(%)	3 (6,82)	1 (5)
Средняя продолжительность менструального цикла, дни	28,4±2,7	28,6±1,9
Средняя длительность менструации, дни	6,14±1,35	6,1±0,78
Аномальные маточные кровотечения, абс.(%)	29 (65,91)	16 (80)
Постгеморрагическая анемия, абс.(%)	12 (27,27)	3 (15)
Дисменорея, абс.(%)	26 (59,09)	17 (85)
Дизурические расстройства, абс.(%)	7 (15,91)	2 (10)
Характеристика репродуктивной функции		
Средний возраст начала половой жизни, лет	19,59±1,38	19,3±2,46
Своевременные роды, абс.(%)	24 (54,55)	12 (60)
Артифициальные аборты, абс.(%)	24 (54,55)	13 (65)
Самопроизвольные выкидыши и/или замершие беременности, абс.(%)	8 (18,18)	5 (25)

Показатель $\Sigma=64$	Женщины с ЛММ	
	с традиционным ведением дооперационного периода (n=44)	с использованием УПА (n=20)
Эктопическая беременность, абс.(%)	2 (4,55)	1 (5)
Бесплодие, абс.(%)	12 (27,27)	1 (5)
Используемые методы контрацепции		
ВМК, абс.(%)	1 (2,27)	0 (0)
КОК, абс.(%)	7 (15,91)	2 (10)
Презерватив, абс.(%)	16 (36,36)	6 (30)
Не использовали контрацепцию, абс.(%)	24 (54,55)	12 (60)
Перенесенные заболевания и оперативные вмешательства в анамнезе		
Частые респираторно-вирусные заболевания (4 и более в год), абс.(%)	42 (95,45)	19 (95)
Заболевания нервной системы, абс.(%)	4 (9,09)	0 (0)
Болезни эндокринной системы и обмена веществ (ожирение, заболевания щитовидной железы), абс.(%)	8 (18,18)	2 (10)
Болезни органов кровообращения (артериальная гипертензия, варикозная болезнь н/к), абс.(%)	18 (40,91)	7 (35)

Показатель $\Sigma=64$	Женщины с ЛММ	
	с традиционным ведением дооперационного периода (n=44)	с использованием УПА (n=20)
Болезни органов пищеварения (хронический гастрит), абс.(%)	6 (13,64)	3 (15)
Заболевания органов дыхания, абс.(%)	3 (6,82)	0 (0)
Перенесенные заболевания и оперативные вмешательства в анамнезе		
Болезни мочевыделительной системы, абс.(%)	5 (11,36)	1 (5)
Аллергические реакции, абс.(%)	12 (27,27)	3 (15)
Оперативные вмешательства, абс.(%)	21 (47,73)	6 (30)
Аппендэктомия, абс.(%)	8 (18,18)	3 (15)
Операция кесарева сечения, абс.(%)	7 (15,91)	3 (15)
Миомэктомия, абс.(%)	6 (13,64)	0 (0)
Структура гинекологической патологии в анамнезе		
ВЗОМТ, абс.(%)	4 (9,09)	2 (10)
Неинвазивные заболевания шейки матки, абс.(%)	10 (22,73)	2 (10)
Кисты яичников, абс.(%)	4 (9,09)	0 (0)
Результаты гистологического исследования биоптатов эндометрия		
Соответствует фазе менструального цикла, абс.(%)	22 (50,0)	15 (75)
Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, абс.(%)	22 (50,0)	5 (25)
Хронический эндометрит, абс.(%)	17 (38,64)	5 (25)

Однако нами было отмечено, что в подгруппе пациенток, принимавших УПА, в случае наличия у женщины ЛММ, представленной как одним, так и множеством узлов, средний объем миоматозного узла был значимо выше по сравнению с подгруппой женщин с традиционным ведением предоперационного периода ( $p=0,038$  и  $p=0,04$  соответственно) (табл. 6.1.2).

Таблица 6.1.2

## Характеристика миоматозных узлов у женщин с ЛММ

Показатель $\Sigma=64$	Женщины с ЛММ, абс.(%)	
	с традиционным ведением дооперационного периода (n=44)	с использованием УПА (n=20)
Давность обнаружения миомы матки		
Менее одного года назад	13 (29,55)	3 (15)
От одного до пяти лет назад	26 (59,09)	10 (50)
Более пяти лет назад	5 (11,36)	7 (35)
Локализация миоматозных узлов		
Интерстициально-субсерозная	40 (90,91)	19 (95)
С деформацией полости матки	4 (9,09)	1 (5)
Общие размеры матки к моменту оперативного лечения		
6–9 недель беременности	27 (61,36)	6 (30)
10–12 недель беременности	16 (36,36)	11 (55)
Более 12 недель беременности	1 (2,27)	3 (15)
Количество и размер миоматозных узлов		
Единичный узел	22 (50,0)	12 (60)
Средний объем узла, см <sup>3</sup>	138,8 [30,1-164,1]	222,97 [176,4-370,2] $p=0,038$

Множественные узлы	22 (50,0)	8 (40)
Средний объем доминирующего узла, см <sup>3</sup>	52,95 [25,5-138,2]	155,8 [94,8-227,1] p=0,04

По результатам МРТ-исследования среди 20 пациенток, прошедших курс предоперационной подготовки УПА, нами были выделены следующие подгруппы: 12 пациенток имели картину «простой» миомы, у 4 пациенток была установлена картина «клеточной» миомы и у 4 женщин была выявлена миома с «дегенеративными» изменениями.

Эффективность использования УПА оценивали по изменению клинической картины течения заболевания и результатов МРТ-исследования, на котором оценивались размеры и объем миоматозных узлов.

Основными жалобами пациенток до назначения УПА являлись АМК по типу ОМК (75%), синдром хронических тазовых болей (80%), а в 60% случаев имело место сочетание данных жалоб. В 15% АМК приводили к развитию анемии средней степени тяжести. После приема курса УПА значительно снизилось количество пациенток с АМК (0%, p=0,000) и болевым синдромом (40%, p=0,002), а также их сочетанием (0%, p=0,000) (таблица 6.1.3).

Таблица 6.1.3

## Сравнительная характеристика жалоб пациенток на фоне лечения

Жалобы	Число случаев, абс.(%)	
	до лечения (n=20)	после лечения (n=20)
АМК по типу ОМК	15 (75)	0 (0,0) p=0,000

Примечание: p – статистически значимые различия показателей до и после лечения УПА по критерию  $\chi^2$

Жалобы	Число случаев, абс.(%)	
	до лечения (n=20)	после лечения (n=20)
Хроническая тазовая боль	17 (85)	8 (40) p=0,002
Дизурические расстройства	2 (10)	0 (0)
Сочетание хронической тазовой боли и АМК	12 (60)	0 (0) p=0,000

Примечание: p – статистически значимые различия показателей до и после лечения УПА по критерию  $\chi^2$

На фоне лечения УПА уменьшение объема миоматозных узлов по результатам МРТ-исследования отмечено у 12 женщин (60%). У 4 пациенток (20%) средний объем миоматозного узла несколько увеличился и у 4 женщин (20%) размеры миоматозного узла не изменились (таблица 6.1.4.).

Таблица 6.1.4

Изменение объема миоматозных узлов у пациенток, получавших лечение УПА, в зависимости от эффективности

Динамика изменения размеров узлов	До приёма УПА	После приёма УПА
Положительный эффект на фоне УПА, см <sup>3</sup> (n=12)	239,3 [94,8-392,9]	210,0 [78,4- 277,4]
Отрицательный эффект на фоне УПА, см <sup>3</sup> (n=8)	177,3 [155,0-210,8]	238,7 [225,9-247,5]

На основании собранных нами данных было выделено две подгруппы женщин в зависимости от эффективности терапии УПА: пациентки с позитивной динамикой (n=12), у которых произошло уменьшение размеров узла, и пациентки

без позитивной динамики (n=8), у которых выявлено увеличение размеров узла или же не произошло изменений его размеров.

Все ЛММ с позитивной динамикой на фоне терапии УПА в соответствии с МРТ-картиной были отнесены к «простым» ЛММ. На рисунке 6.1.1. представлены томограммы пациентки с миоматозным узлом, уменьшившимся в объёме на 35,1% после проведения терапии УПА. Данный интрамуральный узел являлся гомогенным с пониженным сигналом на Т2ВИ, что позволило отнести его к «простой» ЛММ по МРТ-картине.

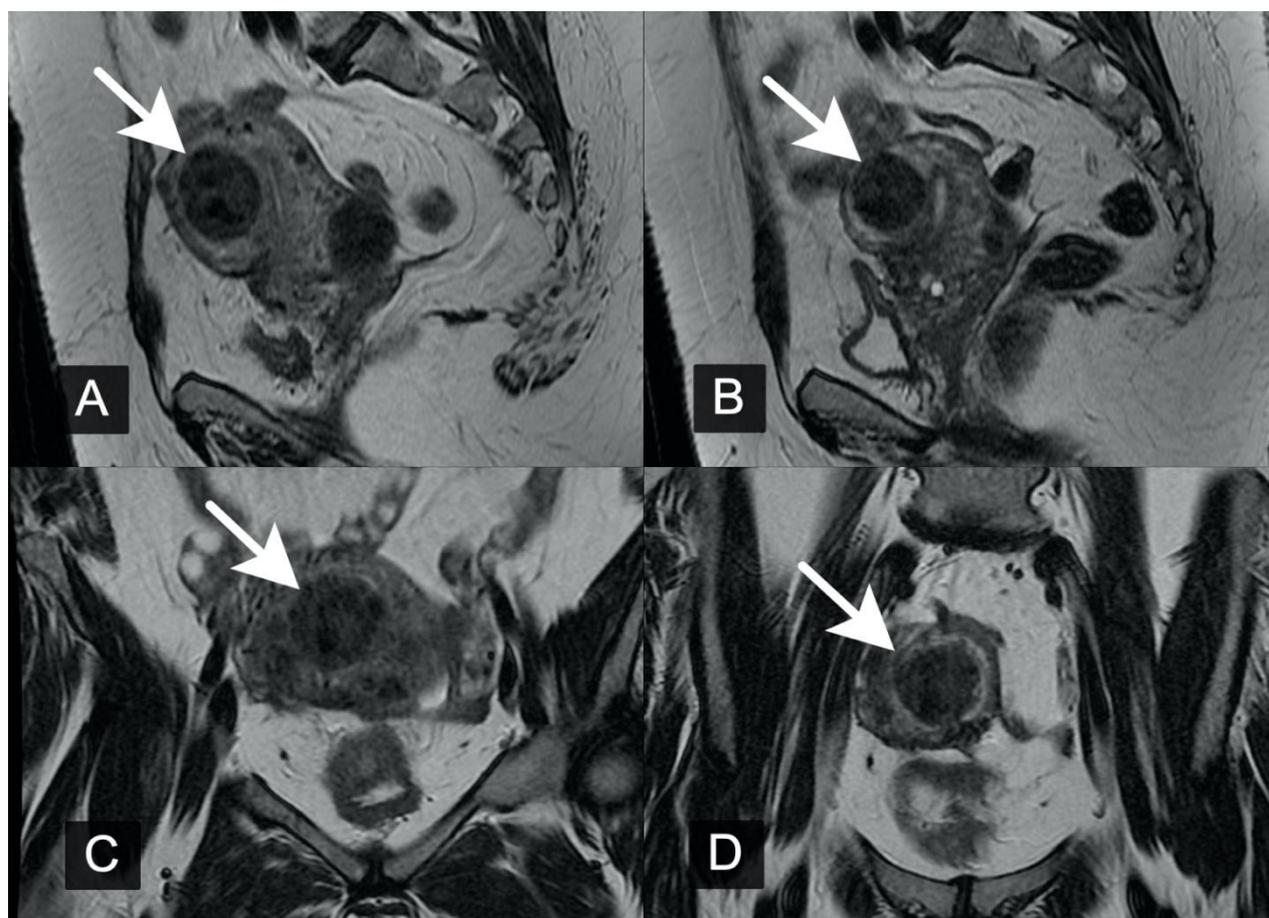


Рисунок 6.1.1. Группа томограмм пациентки с миомой матки в разных плоскостях сканирования с уменьшением узла на фоне приёма УПА. Стрелками показан интрамуральный узел гомогенно пониженного сигнала на Т2ВИ. А, С – узел в сагиттальной и коронарной плоскостях сканирования (по короткой оси матки) до лечения. В, D – узел в сагиттальной и коронарной плоскостях сканирования соответственно (по короткой оси матки) после лечения УПА.

Миоматозные узлы без позитивной динамики на фоне терапии УПА (n=8) в соответствии с МРТ-картиной были отнесены к «клеточным» и «дегенеративным»

ЛММ. У четырех пациенток на фоне приёма УПА объём миоматозного узла увеличился. На рисунке 6.1.2. представлены томограммы узла, объём которого увеличился на 20,3% после проведения терапии УПА. У четырех пациенток не было зафиксировано значимых изменений объёма ЛММ. Пример томограмм пациентки без значимых изменений размера узла на фоне УПА представлен на рисунке 6.1.3.

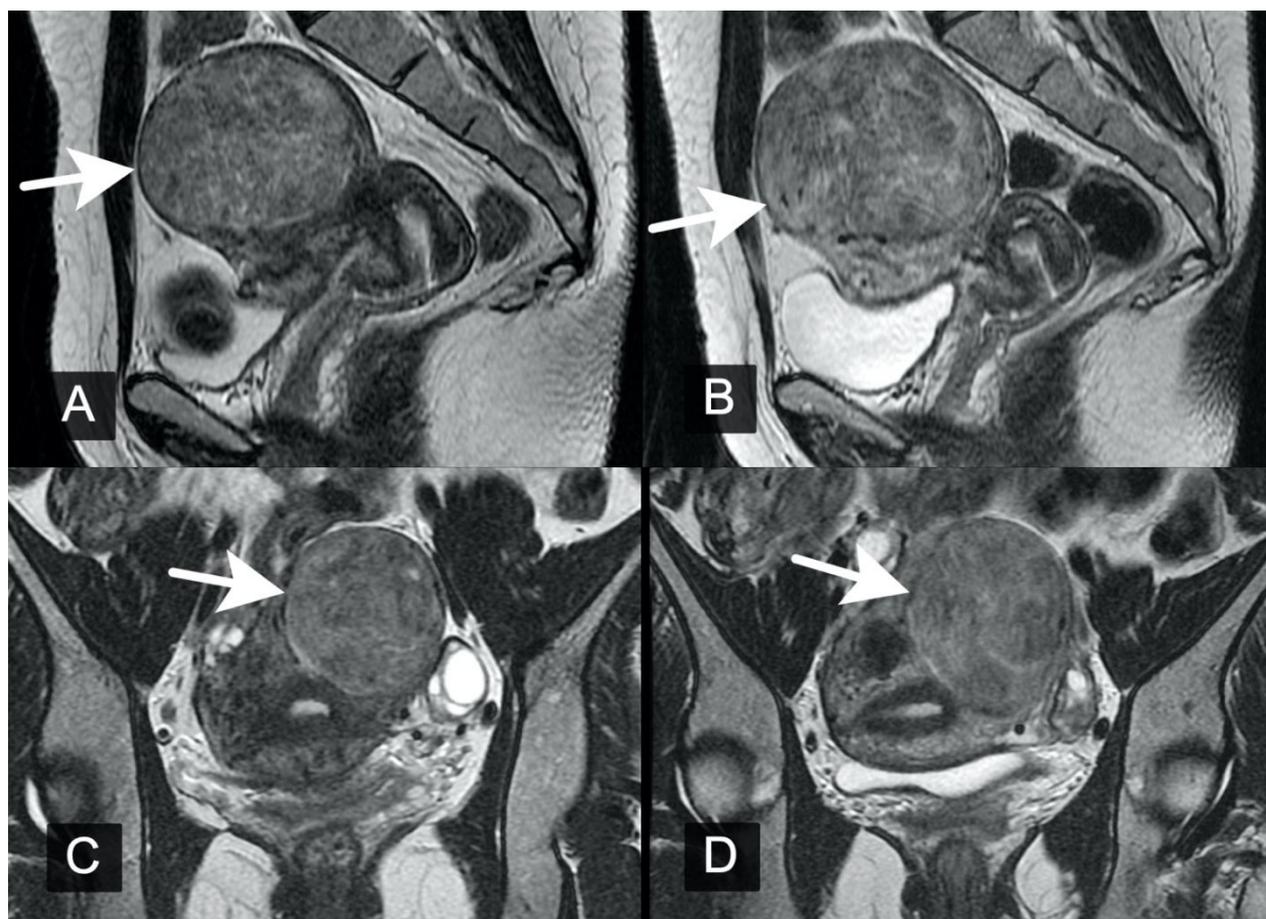


Рисунок 6.1.2. Группа томограмм пациентки с миомой матки в разных плоскостях сканирования с увеличением узла на фоне приёма УПА. Стрелками показан интрамурально-субсерозный узел неомогенного повышенного сигнала на T2ВИ по отношению к миометрию. А, С – в сагиттальной и корональной плоскостях сканирования (по короткой оси матки) до лечения УПА. В, D – в сагиттальной и корональной плоскостях сканирования (по короткой оси матки) после лечения УПА.

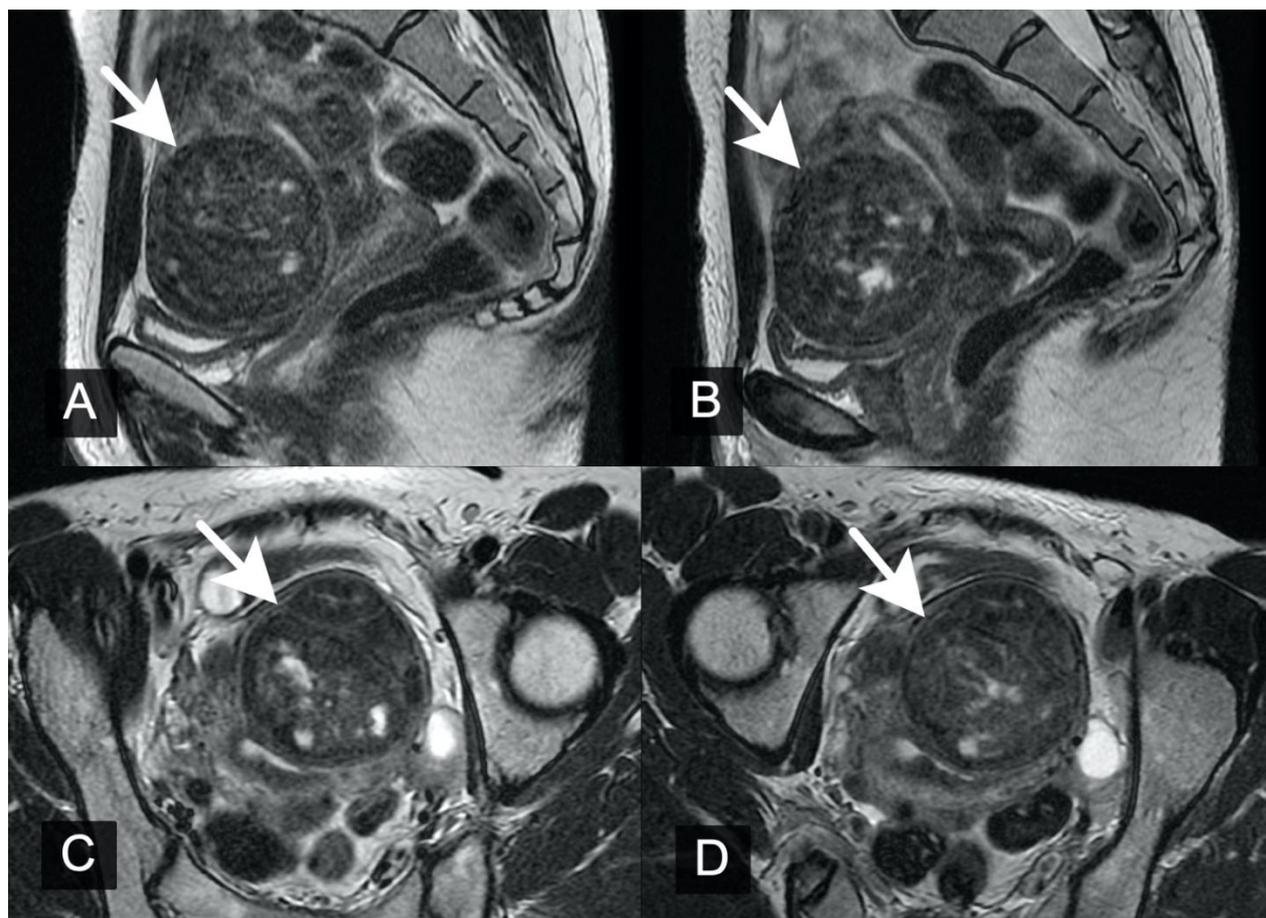


Рисунок 6.1.3. Группа томограмм пациентки с миомой матки в разных плоскостях сканирования без изменений размеров узла на фоне приёма УПА. Стрелками показан интрамурально-субсерозный узел неомогенного пониженного сигнала на T2ВИ по отношению к миометрию с кистозными включениями (с дегенеративными изменениями). А, С – в сагиттальной и в аксиальной плоскостях сканирования (по короткой оси матки) до лечения УПА. В, D – в сагиттальной и аксиальной плоскостях сканирования (по короткой оси матки) после лечения УПА.

По результатам исследования нами было отмечено, что более чем у половины женщин, а именно у 12 пациенток (60%), получивших УПА в качестве предоперационной подготовки, произошло уменьшение объема миоматозных узлов в среднем на 17,1%. Однако, у 8 пациенток (40%) прием УПА оказался не эффективен в связи с увеличением размеров узлов в среднем на 30,2%.

Тем не менее, оперативное вмешательство у всех пациенток не вызвало технических затруднений, послеоперационный период протекал без осложнений. По данным гистологического исследования операционного материала у всех

пациенток была установлена ЛММ, в 25% случаев имело место наличие вторичных изменений в виде гиалиноза и отека в ткани миоматозного узла.

Мы оценили значения нормализованного коэффициента T2ВИ у пациенток с позитивной динамикой и без позитивной динамики на фоне терапии УПА. Данные представлены на рисунке 6.1.4. Нами было установлено, что у женщин с позитивной динамикой на фоне приёма УПА нормализованный коэффициент T2ВИ не изменялся, в то время как у пациенток, у которых позитивных изменений на фоне приёма УПА не наблюдалось, нормализованный коэффициент T2ВИ возрастал после терапии ( $p=0,046$ ).

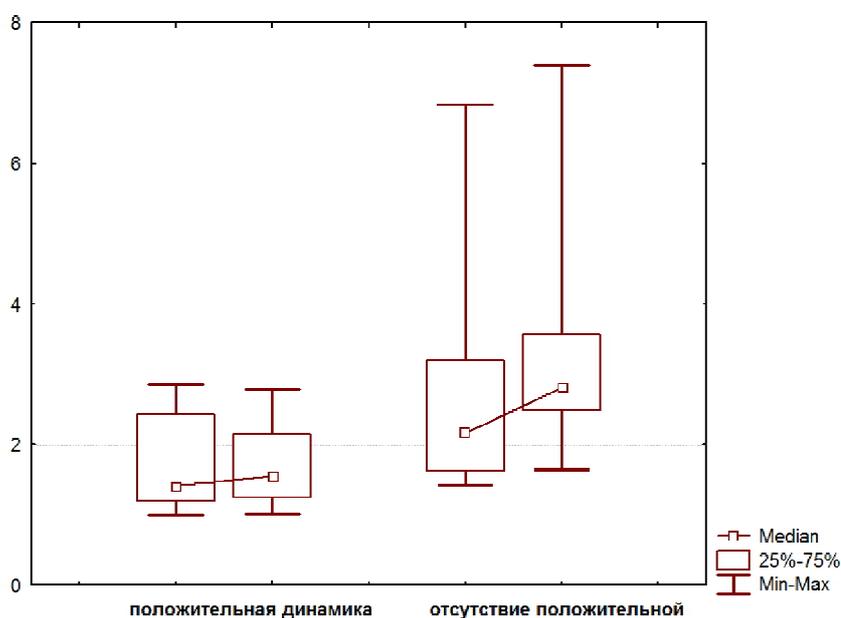


Рисунок 6.1.4. Нормализованное значение T2ВИ от миоматозных узлов с учётом эффективности приема УПА.

Таким образом, клиническими критериями эффективности терапии УПА являются: уменьшение клинических проявлений заболевания и уменьшение размеров миоматозного узла у женщин с исходной картиной «простой» ЛММ по данным МРТ.

## 6.2. Влияние терапии улипристала ацетатом на регуляцию пролиферации и апоптоза в миоматозных узлах, экспрессию рецепторов прогестерона и дифференцировку эндометриальных макрофагов у пациенток с лейомиомой матки

Для оценки влияния терапии УПА, применяемого в качестве предоперационной подготовки у женщин с ЛММ, на пролиферативную активность в ткани миоматозного узла мы исследовали уровень экспрессии мРНК Ki67. Данные представлены в таблице 6.2.1. и 6.2.2. Нами не было выявлено статистически значимых различий в экспрессии мРНК маркера клеточной пролиферации Ki67 в ткани ЛММ в зависимости от МРТ-картины ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таблица 6.2.1.

Особенности экспрессии мРНК Ki67 в ткани лейомиомы матки в зависимости от МРТ-картины на фоне терапии УПА

Параметр, норм. кол-во копий пар нукл. *100/мкл	«Клеточная» ЛММ (n=4)	«Простая» ЛММ (n=12)	«Дегенеративная» ЛММ (n=4)
мРНК Ki67	0,37 [0,03-23,08]	0,06 [0,01-0,28]	0,53 [0,01-0,75]

Мы провели оценку уровня пролиферативной активности в ткани ЛММ в зависимости от эффективности терапии УПА. Данные представлены в таблице 6.2.2. Нами было установлено, что в ткани миоматозных узлов при положительном эффекте от приёма УПА экспрессия мРНК Ki67 была ниже в сравнении с теми случаями, когда положительный эффект от терапии УПА отсутствовал.

Особенности экспрессии мРНК Ki67 в ткани ЛММ в зависимости от эффективности терапии УПА

Параметр	Положительный эффект (n=12)	Отсутствие положительного эффекта (n=8)
мРНК Ki67, норм. кол-во копий пар нукл. *100/мкл	0,06 [0,01-0,28]	0,91 [0,61-16,12] p=0,027

Примечание: p – статистически значимые различия показателей в зависимости от эффекта приема УПА по критерию Манна-Уитни.

Для оценки влияния терапии УПА на регуляцию апоптоза в ткани миоматозного узла мы исследовали уровень экспрессии мРНК противоапоптотического (XIAP) и проапоптотических (PTEN и PPAR $\gamma$ ) факторов. Данные представлены в таблице 6.2.3. Для всех узлов после проведения предоперационной терапии УПА был характерен уровень экспрессии мРНК противоапоптотического фактора XIAP ниже уровня детекции – как в ткани ЛММ, так и в ткани неизменного миометрия. В случае положительного эффекта от терапии с использованием УПА нами были выявлены статистически значимые высокие уровни экспрессии как мРНК PTEN, так и мРНК PPAR $\gamma$  в ткани миоматозных узлов по сравнению с неизменным миометрием (p=0,02 и p=0,02 соответственно).

Таблица 6.2.3.

Особенности экспрессии мРНК XIAP, PTEN и PPAR $\gamma$  в ткани ЛММ в зависимости от эффективности терапии УПА

Показатель, норм. кол-во копий пар нукл. *1000	Положительный эффект (n=12)		Отсутствие положительного эффекта (n=8)	
	миометрий	узел	миометрий	узел
мРНК XIAP	0,0 [0,0-0,0]	0,0 [0,0-0,0]	0,0 [0,0-0,0]	0,0 [0,0-0,0]

мРНК PTEN	15,04 [0,47-20,64]	107,83 [22,32-286,14] p=0,020	23,23 [8,54-25,73]	22,40 [1,26-62,76]
мРНК PPAR $\gamma$	32,73 [7,98-39,06]	55,88 [30,40-168,12] p=0,020	1,88 [0,39-20,64]	14,12 [6,74-18,88]

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями ЛММ с положительным эффектом на фоне приема УПА и неизмененного миометрия по критерию Манна-Уитни.

Нами была проведена оценка влияния терапии УПА на уровень синтеза рецепторов к прогестерону PR-A и PR-B в ткани ЛММ. Данные представлены в таблицах 6.2.4. и 6.2.5. Нами не было выявлено статистически значимых различий в экспрессии мРНК изоформ прогестероновых рецепторов в ткани ЛММ в зависимости от эффективности терапии УПА ( $p > 0,05$  во всех случаях). Синтез рецептора PR-A в ткани узлов был сопоставим во всех типах ЛММ после терапии УПА ( $p > 0,05$  во всех случаях). Отличительной особенностью «дегенеративной» ЛММ был исходно более низкий уровень экспрессии мРНК PR-B в ткани узла по сравнению с «клеточной» и «простой» ЛММ ( $p = 0,049$  и  $p = 0,025$  соответственно).

Таблица 6.2.4.

Экспрессия мРНК рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в ткани узла в зависимости от эффективности терапии УПА

Показатель, норм. кол-во копий пар нукл. *100	Положительный эффект (n=12)	Отсутствие положительного эффекта (n=8)
мРНК PR-A	65,93 [45,81-316,67]	152,73 [17,09-221,05]
мРНК PR-B	1,87 [0,18-2,72]	0,27 [0,06-3,21]

Экспрессия мРНК рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в ткани узла в зависимости от МРТ-картины после приема УПА

Параметр, норм. кол-во копий пар нукл. *100/мкл	«Клеточная» ЛММ (n=4)	«Простая» ЛММ (n=12)	«Дегенеративная» ЛММ (n=4)
мРНК PR-A	133,28 [15,91-221,05]	65,93 [45,81-316,67]	16,23 [15,37-17,09]
мРНК PR-B	1,19 [0,05-2,21]	1,87 [0,18-2,72]	0,32 [0,19-0,45] p <sub>1</sub> =0,049 p <sub>2</sub> =0,025

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия между «клеточной» и «дегенеративной» ЛММ, p<sub>2</sub> – статистически значимые различия между «простой» и «дегенеративной» ЛММ. по критерию Манна-Уитни.

Для оценки влияния терапии УПА на дифференцировку эндометриальных макрофагов мы оценивали количество клеток с внутриклеточной продукцией IL-12+ и TGFβ+ в зависимости от эффективности проведенной терапии УПА. Данные представлены в таблице 6.2.6. Нами было выявлено увеличение количества макрофагов, инвазирующих эндометрий, расположенный в проекции доминирующего миоматозного узла, с внутриклеточной продукцией IL-12+ у женщин с отсутствием позитивной динамики на фоне приёма УПА (p=0,017). Мы не выявили значимых изменений в продукции TGFβ+ эндометриальными макрофагами на фоне лечения в зависимости от эффективности проведённой терапии (p>0,05).

Таблица 6.2.6.

Особенности внутриклеточной экспрессии IL-12 и TGFβ1+ эндометриальными макрофагами в зависимости от эффективности терапии УПА

Показатель	Положительный эффект		Отсутствие положительного эффекта	
	До лечения (n=12)	После лечения (n=12)	До лечения (n=8)	После лечения (n=8)
IL-12+ Мф, %	25,00 [16,30-32,15]	30,0 [24,75-33,55]	19,30 [16,70-21,70]	30,80 [26,50-35,00] p=0,017
TGFβ1+ Мф, %	29,85 [28,20-31,80]	35,60 [28,40-40,70]	27,90 [26,30-29,80]	27,40 [25,00-32,40]

Примечание: p – статистически значимые различия показателей до и после лечения УПА

Нами была проведена оценка дифференцировки эндометриальных макрофагов, расположенных в проекции доминирующего миоматозного узла, у пациенток с ЛММ в зависимости от эффективности приема УПА. Результаты представлены в таблице 6.2.7. Нами было установлено что, у женщин с отсутствием позитивной динамики на фоне приёма УПА, по сравнению с показателем пациенток с позитивной динамикой на фоне терапии, была ниже доля «неклассических» макрофагов и увеличение коэффициента соотношения «классические/неклассические» макрофаги в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла (p=0,033 в обоих случаях).

Таблица 6.2.7.

Особенности дифференцировки макрофагов эндометрия, расположенного в проекции доминирующего миоматозного узла, в зависимости от эффективности терапии УПА

Показатель	Положительный эффект (n=12)	Отсутствие положительного эффекта (n=8)
CD14++CD16- Мф, %	70,14 [65,10-81,64]	81,63 [78,47-85,43]
CD14++CD16+ Мф, %	11,63 [5,62;16,33]	13,31 [9,07-13,94]

CD14+CD16++ Мф, %	13,53 [12,74-23,27]	7,70 [4,43-8,66] p=0,033
CD14++CD16- Мф / CD14+CD16++ Мф	5,19 [2,80-6,41]	10,79 [9,51-27,32] p=0,033

Примечание: p – статистически значимые различия показателей на фоне приема УПА

Таким образом, положительный клинический эффект применения УПА наблюдался только в случаях с «простой» ЛММ по данным МРТ и ассоциировался с увеличением активности проапоптотических факторов (PTEN, PPAR $\gamma$ ) в тканях миоматозных узлов при увеличении доли «неклассических» макрофагов в эндометрии, расположенном в проекции доминирующего миоматозного узла.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ЛММ занимает лидирующую позицию среди доброкачественных пролиферативных гинекологических заболеваний [20, 26]. В современных условиях отмечается тенденция к «омоложению» патологии и увеличению частоты ее встречаемости у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией [2, 56].

Ведущим методом лечения этого заболевания является хирургический, с возможной утратой органа, что в настоящее время неприемлемо у молодых пациенток, в связи с чем подбор медикаментозных препаратов для персонифицированного лечения пациенток считается актуальным. Ограниченное применение медикаментозной терапии в большой мере обусловлено отсутствием понимания единой картины патогенеза формирования и роста миоматозных узлов. Поскольку ЛММ является гормонозависимым заболеванием, то для ее лечения используют СМРП, одним из наиболее известных представителей которых является УПА [40, 119]. Однако требуется разработка персонифицированного подхода к назначению СМРП с учетом данных комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследований.

Согласно многочисленным данным, доказано, что клетки иммунной системы принимают участие в развитии опухолевого процесса [51, 61, 102, 249]. Было показано, что в ткани миоматозного узла, а также в миометрии, непосредственно прилегающем к опухоли, плотность CD68+ макрофагов была в несколько раз выше, чем в удаленных от миомы участках миометрия [163, 197]. Однако для уточнения роли тканевых макрофагов в патогенезе формирования миоматозных узлов различных типов необходимо оценить направленность их дифференцировки.

Одним из наиболее современных и информативных методов диагностики ЛММ считается МРТ. Данный метод является более специфичным и точным, позволяющим выбрать наиболее подходящий способ органосохраняющего

лечения данной гинекологической патологии у пациенток репродуктивного возраста. Сопоставление данных иммунологического и МРТ исследований позволит дополнить арсенал неинвазивных методов, характеризующих структуру миоматозных узлов, особенность их роста, и как следствие, персонифицировать подходы к лечению ЛММ.

Целью нашего исследования стало определение характера активации эндометриальных макрофагов, интенсивности пролиферативных процессов и апоптоза в тканях миоматозных узлов, уровня экспрессии генов прогестероновых рецепторов с учетом данных МРТ-исследования опухоли и оценка влияния селективных модуляторов рецепторов прогестерона на эти процессы у пациенток с лейомиомой матки.

В исследование вошло 88 пациенток репродуктивного возраста. 64 женщины с ЛММ, обратившихся на оперативное лечение, составили основную группу, из которой 20 пациенткам в качестве предоперационной подготовки был назначен УПА в дозе 5 мг в течение 3 месяцев в соответствии с инструкцией по применению препарата и клиническими рекомендациями «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация» (2015 г.). В контрольную группу вошли 24 пациентки без доброкачественных пролиферативных гинекологических заболеваний.

Все обследованные нами женщины находились в рамках репродуктивного возраста. Средний возраст пациенток с ЛММ значительно отличался от данного показателя здоровых женщин ( $37,3 \pm 5,5$  лет против  $30,6 \pm 6,3$  лет,  $p=0,000$ ). Большинство женщин с ЛММ, обратившихся на оперативное лечение, находились в старшем репродуктивном возрасте, что, по-видимому, объясняется отсутствием осведомленности женщин о начальных признаках и симптомах заболевания, самостоятельными попытками лечения, длительным временным периодом пассивного наблюдения за ростом миоматозного узла, что и привело их к необходимости оперативного вмешательства. Большая часть пациенток основной группы имела высшее образование и несвоевременное свое обращение они объясняли своей занятостью. Для таких пациенток было характерно

преобладание умственного труда, гиподинамии и высокой частоты стрессовых ситуаций, что может являться триггером формирования ЛММ [3]. По результатам нашего исследования отчетливо прослеживается тенденция «омоложения патологии», что согласуется с данными литературы [3, 23]. Современные пациентки откладывают реализацию репродуктивных планов на более поздний период, в результате чего происходит увеличение количества менструальных циклов, приводящих к изменению гормонального фона с возникновением гиперэстрогении [23].

Изучение менструальной функции обследованных женщин показало, что своевременное менархе и нормальная длительность менструального цикла характерна как для пациенток основной группы, так и для женщин из группы контроля. В то же время, отмечено, что для женщин с ЛММ характерно увеличение средней продолжительности менструации ( $6,1 \pm 1,2$  дней против  $4,9 \pm 1,4$  дней,  $p=0,000$ ), что способствовало развитию у них анемии различной степени тяжести. По данным литературы, основной жалобой женщин с ЛММ являются АМК по типу ОМК, что вызывает у пациенток анемию различной степени тяжести, и, как следствие, общую слабость и недомогание [55, 151, 252]. Такие жалобы, как дисменорея и дизурические расстройства, чаще встречались у пациенток основной группы по сравнению с пациентками группы контроля ( $67,2\%$  против  $37,5\%$ ,  $p=0,02$  и  $14,3\%$   $0\%$ ,  $p=0,03$ ), что соответствует многочисленным литературным данным и является проявлением типичной картины течения заболевания [37, 42, 55].

При анализе репродуктивной функции нами было отмечено, что пациентки с ЛММ чаще прерывали нежелательную беременность путем выполнения медицинского аборта по сравнению со здоровыми женщинами ( $57,8\%$  против  $25\%$ ,  $p=0,003$ ). Опорожнение матки при абортах, выкидышах, замерших беременностях проводились путем хирургического кюретажа с использованием металлической кюретки, травмирующей эндометрий и стенки матки, что является высоким фактором риска в развитии ЛММ, о чем свидетельствуют данные литературы [66, 153]. Также было установлено, что каждая пятая

женщина основной группы страдала вторичным бесплодием (20, 63%,  $p=0,04$ ). По данным литературы, ЛММ может ассоциироваться с бесплодием в 5–10% случаев, особенно при наличии узлов, деформирующих полость матки [36].

При анализе соматического статуса отмечено преобладание частых респираторно-вирусных заболеваний в анамнезе (4 и более раз в год) у пациенток с ЛММ, оперативных вмешательств по сравнению с группой контроля. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о высокой частоте эндокринно-обменных нарушений, болезней органов пищеварения, кровообращения, патологии щитовидной железы, заболеваний нервной системы, мочевыделительной системы и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, наличие аллергической реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты у женщин с ЛММ [3, 81, 215, 252]. Частые воспалительные заболевания с длительной персистенцией вируса в организме способны нарушать каскад иммунного ответа, что может являться триггером формирования миоматозного узла [9, 20, 66].

При морфологической верификации ткани эндометрия нормальная гистологическая картина, которая соотносилась с фазами менструального цикла, у женщин основной группы определялась существенно реже, чем у пациенток контрольной группы (58,73 против 91,67%,  $p=0,006$ ). У женщин с лейомиомой матки чаще встречались гиперплазия эндометрия без атипии и хронический эндометрит (42,2% против 0%,  $p=0,000$  и 34,4% против 8,33%,  $p=0,029$ ) по сравнению со здоровыми женщинами, что также подтверждается литературными данными [9, 20, 66]. Гиперплазия эндометрия может встречаться вследствие гормональных изменений, хронических воспалительных заболеваний половых органов, изменений в работе иммунной и эндокринной систем исследуемого организма [14]. Имеются данные, сообщающие о схожести различных патогенетических механизмов, которые приводят к изменениям пролиферации и гиперплазии в тканях эндометрия и миометрия. Так, например, увеличение экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии и клетках миометрия приводит к изменениям рецептивности эндометрия, увеличению объема ЛММ. Данные

изменения могут свидетельствовать о существовании взаимосвязи патологических процессов в тканях эндометрия и в лейомиоцитах [44].

Таким образом, по результатам нашего исследования были выделены факторы риска, повышающие риск развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста: частые респираторные инфекции в анамнезе, прерывание нежелательной беременности путем выполнения искусственного аборта и оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе.

В настоящее время существует несколько классификаций ЛММ в зависимости от МРТ-картины. Мы использовали классификацию Funaki K. и соавторов, расширенную Zhao W. P. с соавторами, которая позволяет выделить различные типы ЛММ по данным МРТ-исследования без инвазивного вмешательства, на основе однородности и интенсивности сигнала на T2ВИ по отношению к скелетным мышцам и абдоминальному жиру. По результатам наших данных, МРТ-картина отражает процессы формирования миоматозного узла.

Вариабельность внешнего вида миомы на T2ВИ может быть объяснена различной клеточностью миомы, различием содержания коллагена, воды, некротической ткани и дегенерацией с жидкостным компонентом. Так, повышенный сигнал на T2ВИ свидетельствует о преобладании жидкости, клеточного компонента в ткани узла, о более низком содержании коллагена, повышенной клеточной дегенерации.

Как правило, ЛММ на МРТ имеют низкую интенсивность сигнала по сравнению с окружающим их миометрием на T2ВИ и изоинтенсивны миометрию на T1ВИ. Эти сигнальные характеристики относятся к наиболее распространенной форме дегенерации (60,9%), которая представляет собой фиброзирование с возможной последующей гиалинизацией ткани миоматозного узла. По данным литературы, подобная картина может наблюдаться при кальцификации ЛММ, встречающейся примерно в 4%, преимущественно в постменопаузе, и в исследуемых нами группах не встречалась [233].

На дополнительных импульсных последовательностях также можно оценивать другие сигнальные характеристики для дифференцирования типов миом или для определения их особенностей. Например, высокий сигнал на T1ВИ может говорить о наличии жировой дегенерации или геморрагии в узле, а высокий сигнал на T1ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани свидетельствует о наличии геморрагического компонента (обычно бывает при геморрагическом инфаркте узла), исключая вероятность наличия жировой ткани. Выраженное ограничение молекулярной диффузии может говорить о высокой клеточности в отношении подозрения на злокачественное поражение ткани. Ранее проведённое исследование не рассматривало различия ЛММ со злокачественными поражениями, но позволило выявить факт, что существует чёткая взаимосвязь между структурой обычной миомы матки с внеклеточным матриксом и внешним видом миоматозного узла на T2ВИ [239].

Известно, что одними из ведущих процессов, определяющих рост миоматозного узла, являются клеточная пролиферация и апоптоз миоцитов [43, 58]. В нашем исследовании была показана ассоциация МРТ-картины узлов с процессами регуляции пролиферации и апоптоза в тканях опухоли. Нами было установлено, что для «клеточной» ЛММ характерна высокая экспрессия маркера клеточной пролиферации – Ki67. В то же время, данный тип ЛММ ассоциирован с повышенным синтезом противоапоптотического фактора – XIAP. По всей видимости, данное явление в миоматозных узлах «клеточного» типа может быть условием, которое позволяет лейомиоцитам избегать апоптоза на фоне повышенной клеточной пролиферации. В целом, по нашим данным, для всех миоматозных узлов характерен высокий синтез как проапоптотических факторов (PTEN, PPAR $\gamma$ ), так и противоапоптотических факторов (XIAP), что может быть одной из характеристик доброкачественных опухолей, к которым относится ЛММ. Что в первую очередь применимо к «простой» ЛММ, рост которой преимущественно идёт за счёт синтеза компонентов внеклеточного матрикса. Эти данные позволяют нам предположить, что высокая экспрессия проапоптотических факторов лейомиоцитами может быть одним из механизмов

фиброзирования опухоли, контролирующим постепенную замену клеточного компонента соединительнотканым.

Целый комплекс гормонов и ростовых факторов участвует в контроле клеточной пролиферации и апоптоза лейомиоцитов в ЛММ [2, 27, 147, 229]. Многие исследователи в патогенезе ЛММ на первый план ставят стероидные гормоны: эстроген и прогестерон. По нашим данным, в тканях ЛММ имеет место высокая экспрессия мРНК PR-A по сравнению с неизменённым миометрием. В ткани «дегенеративной» ЛММ было выявлено снижение синтеза обеих изоформ прогестероновых рецепторов. По всей видимости, в подобных опухолях рост обеспечивается иными механизмами, не связанными с прогестероном, или снижение экспрессии рецепторов к прогестерону может быть связано с усилением дегенеративных изменений в миоматозном узле. Отдельно стоит упомянуть, что экспрессия мРНК PR-A и PR-B была усилена в ткани эндометрия, локализованного в проекции миоматозного узла, что косвенно подтверждает гипотезу о формировании автономности миоматозного узла, который начинает самостоятельно вырабатывать факторы, необходимые для его роста [2, 20].

Также нами было установлено, что «простая» ЛММ ассоциировалась с увеличенным синтезом всех трёх изоформ TGF $\beta$  по сравнению с «дегенеративной» ЛММ, причем высокий уровень синтеза TGF $\beta$ 3 в ткани узлов был отличительной чертой именно «простой» ЛММ. Известно, что в норме TGF $\beta$  играет ведущую роль в заживлении ран и в репаративных процессах, а в патологических условиях TGF $\beta$  участвует во взаимодействии паренхимальных, провоспалительных и коллаген-экспрессирующих клеток, что определяет его стимулирующее влияние на фиброз [147, 165]. Вероятно, что все три изоформы TGF $\beta$  играют важную роль в контроле синтеза компонентов внеклеточного матрикса и фиброзировании ткани ЛММ. Наши данные подтверждают мнение о значении TGF $\beta$ 3 в усилении фибротической активности клеток ЛММ. Показано, что при воздействии на лейомиоциты TGF $\beta$ 3 существенно усиливает синтез и продукцию целого ряда белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген 1A1, фибронектин и фактор роста соединительной ткани [188].

Источником продукции ростовых факторов могут быть как сами лейомиоциты, так и иммунокомпетентные клетки. Нами было выявлено, что доля промежуточно активированных макрофагов в эндометрии, локализованном в проекции миоматозного узла, была выше, чем в эндометрии, расположенном вне проекции узла. Для эндометрия, расположенного в проекции миоматозного узла, в случае «клеточной» ЛММ было характерно преобладание неклассических макрофагов. Данную клеточную популяцию, помимо супрессорной активности, ассоциируют с развитием опухолей, так как они обладают способностью к продукции целого комплекса ростовых факторов. В эндометрии «дегенеративной» ЛММ, напротив, было выявлено увеличение доли M1 макрофагов, продуцирующих IL-12+, что свидетельствует о развитии воспалительной реакции.

В настоящее время оптимизация тактики ведения пациенток с ЛММ заключается в рациональной фармакотерапии этого заболевания. Для оценки влияния терапии СМРП на клиническое течение ЛММ женщины, вошедшие в исследование, были разделены на 2 подгруппы: 20 пациенток в качестве предоперационной подготовки принимали УПА в дозе 5 мг ежедневно в течение 3 месяцев и 44 женщины не получали данную терапию перед оперативным вмешательством. Пациентки основной группы вне зависимости от ведения предоперационного периода были сопоставимы по возрасту, соматическому статусу и акушерско-гинекологическому анамнезу. Особое внимание мы уделили результатам гистологического исследования эндометрия. У 75% пациенток, которые получили УПА в качестве предоперационной терапии, гистологическая картина соответствовала фазе менструального цикла, у 25% женщин была выявлена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия на фоне хронического эндометрита. По данным литературы, назначение УПА приводит к доброкачественным морфологическим изменениям в эндометрии за счет снижения экспрессии мРНК Ki67 и увеличения экспрессии PTEN в эндометрии [15].

В целом, нами был отмечен положительный клинический эффект от приема УПА. У большей части пациенток прекратились АМК, произошло снижение выраженности болевого синдрома, уменьшились общие размеры матки и миоматозных узлов. По нашим данным установлено, что если ЛММ была представлена миоматозным узлом, характеризующимся достаточной однородностью и низким T2ВИ сигналом по данным МРТ-исследования («простая» миома), то назначение УПА в предоперационной подготовке являлось эффективным – происходило уменьшение среднего объема миоматозного узла, был отмечен положительный клинический эффект применения препарата. Тогда как у пациенток, у которых по данным МРТ-исследования была выявлена картина «клеточной» миомы или миомы с «дегенеративными» изменениями, прием УПА сопровождался увеличением размеров миоматозных узлов, что подтверждает неэффективность применения препарата [231]. По данным литературы, предоперационная терапия УПА демонстрирует хорошую эффективность в снижении выраженности основных жалоб пациенток с ЛММ, уменьшении общих размеров матки и средних объемов миоматозных узлов, нормализации уровня гемоглобина у пациенток перед оперативным вмешательством и улучшает условия выполнения лапароскопической миомэктомии [49, 55, 69].

Оценка регуляции апоптоза в миоматозных узлах показала, что уменьшение размеров узлов происходило в случаях апоптоз-индуцирующего действия препарата за счет усиления синтеза в ткани опухоли проапоптотических факторов PPAR $\gamma$  и PTEN и подавления синтеза антиапоптотического фактора XIAP, что согласуется с данными литературы [69]. Отсутствие выраженного клинического эффекта УПА отмечалось в тех случаях, когда активность проапоптотических факторов PPAR $\gamma$  и PTEN в миоматозных узлах снижалась и/или была изначально низкой.

На фоне терапии УПА у пациенток с позитивной динамикой нормализованный коэффициент T2ВИ от миоматозных узлов не изменялся, что, по всей видимости, связано с уменьшением размеров узла за счёт лизиса компонентов внеклеточного матрикса. В то же время, у пациенток без позитивной

динамики данный коэффициент увеличивался, что позволяет предположить обострение процессов дегенеративных изменений в миоматозных узлах, возможно, сопровождающихся отёком ткани ЛММ, а в случаях с «клеточной» ЛММ рост узла продолжался за счёт активной клеточной пролиферации.

Таким образом, терапия УПА неэффективна в тех случаях, когда по данным МРТ миоматозные узлы характеризуются высоким сигналом на T2ВИ, высоким уровнем пролиферативной активности. Под влиянием УПА в тканях миоматозных узлов с различной МРТ-картиной отмечалось подавление синтеза антиапоптотического фактора XIAP, но лишь в миоматозных узлах, которые уменьшались на фоне приема медикаментозной терапии, был отмечен усиленный синтез проапоптотических факторов PPAR $\gamma$  и PTEN. Все это свидетельствуют о неоднородности группы пациенток с ЛММ и необходимости разработки дополнительных критериев персонафицированного назначения СМРП.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило установить новые патогенетические механизмы формирования миоматозных узлов различного типа, а также предложен персонафицированный подход к назначению селективных модуляторов рецепторов прогестерона для повышения эффективности предоперационной подготовки у пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки.

## ВЫВОДЫ

1. Для пациенток с лейомиомой матки, по сравнению со здоровыми женщинами, характерны отягощенность соматического и репродуктивного анамнеза, нарушение менструальной функции в виде аномальных маточных кровотечений по типу обильных кровотечений с развитием анемии различной степени тяжести, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия и хронический эндометрит по результатам морфологического исследования. К факторам риска, повышающим риск развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста, относятся частые респираторные инфекции в анамнезе (ОР 4,88 (95%; ДИ 1,05-17,37)), прерывание нежелательной беременности путем выполнения искусственного аборта (ОР 1,43 (95%; ДИ 1,098–1,87)) и оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе (кесарево сечение, миомэктомия) (ОР 1,35 (95%; ДИ 1,068—1,718)).

2. Ткань лейомиомы характеризуется увеличением синтеза как проапоптотических (PTEN, PPAR $\gamma$ ), так и противоапоптотического (XIAP) факторов, повышенной экспрессией мРНК Ki67, TGFRI, TGFR II и супрессорной изоформы рецептора к прогестерону PR-A.

3. Дифференцировка клеток в пуле эндометриальных макрофагов, расположенных в проекции миоматозного узла, у пациенток с ЛММ смещена в сторону увеличения доли «промежуточных» макрофагов (CD14++CD16+).

4. Миоматозные узлы с однородной структурой и высоким сигналом на T2ВИ характеризуются высоким уровнем пролиферативной активности на фоне сдвига баланса регуляции клеточной пролиферации и апоптоза в сторону доминирования синтеза факторов с антиапоптотическим действием.

5. В миоматозных узлах с преобладанием внеклеточного матрикса над клеточным компонентом опухоли и низким сигналом на T2ВИ выявлена повышенная экспрессия мРНК TGF $\beta$ 1 и TGF $\beta$ 3.

6. Увеличение доли «неклассических» макрофагов (CD14+CD16++), инвазирующих эндометрий в проекции миоматозного узла, ассоциировано с «клеточным» типом узла, то есть с однородной структурой и высоким или изоинтенсивным сигналом на T2ВИ.

7. По данным МРТ-исследования уменьшение объема узла на фоне применения улипристала ацетата отмечается у пациенток с «простыми» миоматозными узлами, характеризующимися однородностью и низким сигналом на T2ВИ, тогда как отсутствие изменения объема или рост узла наблюдается в тех случаях, когда миоматозные узлы имеют выраженную неоднородность и/или кистозную дегенерацию и характеризуются более высоким сигналом на T2ВИ.

8. Уменьшение объема узла на фоне применения улипристала ацетата в качестве предоперационной подготовки ассоциируется с более низким синтезом противоапоптотического фактора XIAP, увеличением активности проапоптотических факторов PTEN и PPAR $\gamma$  в ткани миоматозных узлов и увеличением доли «неклассических» макрофагов (CD14+CD16++) в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Женщинам репродуктивного возраста с лейомиомой матки рекомендуется перед планированием оперативного органосохраняющего лечения выполнять МРТ-исследование органов малого таза, которое позволяет определить особенности расположения миом и их типы, а именно:

– «клеточная» ЛММ, имеющая изоинтенсивный или повышенный сигнал на T2ВИ по отношению к миометрию и однородную структуру;

– «простая» ЛММ, имеющая гипоинтенсивный сигнал на T2ВИ по отношению к миометрию, отличается высоким содержанием соединительной ткани, в которой могут появляться очаги гиалинизации или происходит генерализованная гиалинизация (обычная миома, миома с гиалиновой дегенерацией).

– «дегенеративная» ЛММ, имеющая гиперинтенсивный и неоднородный сигнал на T2ВИ, что характерно для кистозной, геморрагической или миксоидной дегенерации.

В случаях, когда у пациентки выявлена «клеточная» лейомиома матки или имеют место дегенеративные изменения в миоматозном узле по данным МРТ, назначать селективные модуляторы рецепторов прогестерона в качестве предоперационной подготовки с целью уменьшения объема узла не рекомендуется.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов
- АМК – аномальные маточные кровотечения
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВМК – внутриматочный контрацептив
- ДИ – доверительный интервал
- КОК – комбинированный оральный контрацептив
- ЛММ – лейомиома матки
- МКБ-10 – Международная классификация болезней десятого пересмотра
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОМК – обильные маточные кровотечения
- ОР – относительный риск
- СМРП – селективные модуляторы рецепторов прогестерона
- Т1ВИ – T1 взвешенные изображения
- Т2ВИ – T2 взвешенные изображения
- УПА – улипристала ацетат
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФУЗ – фокусированная ультразвуковая абляция узлов
- ЭМА – эмболизация маточных артерий
- ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс
- CD – кластер дифференцировки
- GnRH – гонадотропный рилизинг-гормон
- НК – естественные киллеры
- PPAR $\gamma$  – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма
- PR-A – рецептор прогестерона типа А
- PR-B – рецептор прогестерона типа В
- PTEN – фосфатаза и гомолог тензина, дилатированный на 10 хромосоме
- TGF $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета
- XIAP – X-связанный ингибитор белка апоптоза

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аганезова, Н. В. Современные возможности лекарственной терапии миомы матки / Н. В. Аганезова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – № 65(3): – С.79–83.
2. Аденомиоз и миома матки с точки зрения коморбидности (обзор литературы) / М. В. Резник, В. А. Тарасенкова, Д. А. Собакина, В. А. Линде // Здоровье и образование в XXI веке: Журнал научных статей. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 43–47.
3. Анализ полиморфизма гена MMR1 в зависимости от клинических особенностей течения миомы матки / М. И. Ярмолинская, Т. Э. Иващенко, М. Б. Кусевицкая, Н. С. Осиновская // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 73–82.
4. Бабунашвили, Е. Л. Роль различных генетических альтераций в патогенезе миомы матки и систем вторичных мессенджеров как потенциальных фармакодинамических мишеней / Е. Л. Бабунашвили, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 3. – С.41–48.
5. Баева, Н. Г. Фармакоэкономическая оценка использования внутриматочной левоноргестрелсодержащей системы Мирена с контрацептивной и лечебной целью / Н. Г. Баева, Ю. А. Филяева // Проблемы репродукции. – 2013. – № 4. – С. 39–43.
6. Буянова, С. Н. Биологическая роль, терапевтический потенциал флавоноидов, витамина D в лечении больных с миомой матки и другие перспективные фармакологические направления // С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, Е. Л. Бабунашвили / Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 5. – С. 36–42.
7. Буянова, С. Н. Современные медикаментозные методы лечения больных с миомой матки, значение стволовых клеток в патофизиологии миомы матки и перспектива создания новых биоинженерных методик реконструкции тканей

матки / С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, Е. Л. Бабунашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – №4. – С. 27–34.

8. Взаимосвязь особенностей активации эндометриальных CD56+ естественных киллеров с характером роста миоматозных узлов у пациенток с лейомиомой матки / Д. Н. Воронин [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 119–123.

9. Вихляева, Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.

10. Влияние эмболизации маточных артерий на менструальную и репродуктивную функции (отдаленные результаты и краткий обзор литературы) / И. В. Ключаров [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 7 (часть 2). – С. 45–50.

11. Вольфф, Михель фон. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина: пер. с нем. / М. фон Вольфф, П. Штуте ; под ред. Е. Н. Андреевой. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 512 с.

12. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии / Н. А. Татарова, В. А. Линде, Б. В. Аракелян [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 13. – С. 10–17.

13. Гинекология : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Е. Радзинского. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2017. – 1063 с.

14. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы патогенетической терапии / А. Л. Унанян [и др.] // Гинекология. – 2013. – № 5. – С. 32–35.

15. Гормональные и молекулярные механизмы влияния на эндометрий селективного модулятора рецепторов прогестерона при терапии миомы матки / М. И. Ярмолинская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 41–50.

16. Гочияева, З. Д. Виды миомы матки / З. Д. Гочияева, Л. М. Абайханова // Проблемы и тенденции научных исследований в системе образования: сборник статей Международной научно-практической конференции. – Тюмень, 2019. – С. 104–107.

17. Диагностика и лечение миомы матки. Актуальные вопросы / Г. М. Савельева [и др.] // Доктор.Ру. – 2008. – № 6(43). – С. 36–39.
18. Для кого тиболон? / А. Л. Тихомиров, И. Б. Манухин, Е. И. Манухина, В. В. Казенашев // Лечащий врач. – 2016. – № 9. – С. 78–80.
19. Доброхотова, Ю. Э. Миома матки. Безоперационное лечение / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, Ю. И. Гончаров // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – №2(1). – С. 3–6.
20. Иммунные механизмы быстрого роста миомы матки / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, А. К. Красильникова. – Иваново: ОАО «Издательство «Иваново», 2010. – 272 с.
21. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки // В. Ф. Беженарь [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 80–87.
22. Ищенко, А. И. Миома матки. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. – М. : Издательский дом ВИДАР-М, 2010. – 244 с.
23. К вопросу об этиопатогенезе миомы матки (обзор литературы) // В. А. Линде [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. С. 52–54.
24. Клинико-эпидемиологические аспекты миомы матки (обзор литературы) / С. В. Абрамова [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 69–74.
25. Клинические особенности у пациенток старших возрастных групп с миомой матки / И. В. Пономаренко [и др.] // Успехи геронтологии. – 2016. – № 5. – С. 760–763.
26. Миома матки : диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. Л. В. Адамян, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, О. С. Филиппова // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 6. – Спецвыпуск. – С. 503–552.

27. Косей, Н. В. Гиперпролактинемия в механизме развития лейомиомы матки / Н. В. Косей, Л. А. Васильченко, В. А. Джуп // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5(13). – С. 99–112.
28. Кудрина, Е. А. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция) / Е. А. Кудрина, Д. В. Бабурин // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – № 3(1). – С. 4–10.
29. Кулагина, Н. В. Миома матки: иммунологическая и психосоматическая концепция развития, индивидуальный прогноз и тактика ведения: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Кулагина Н. В. – СПб., 2008. – 49 с.
30. Курникова, С. П. О необходимости дифференцированного подхода к лечению миомы матки левоноргестрел-релизинг системой Мирена / С. П. Курникова // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2013. – Vol. 3(2). – P. 74.
31. Лебедева, Я. А. Состояние овариального резерва после применения различных видов медикаментозной терапии миомы матки (обзор литературы) / Я. А. Лебедева, О. Л. Молчанов, Д. В. Байбуз // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 2. – С. 54–58.
32. Лукьяненко, П. И. МРТ гипофиза при гиперпролактинемиях на этапах оперативного и консервативного лечения / П. И. Лукьяненко, И. Н. Ворожцова, В. Ю. Усов // Медицинская визуализация. – 2014. – № 3. – С. 84–91.
33. Малышкина, А. И. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз как фактор предрасположенности к множественной миоме матки / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, Ж. А. Дюжев // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 18–20.
34. Матаев, С. И. Иммуногенетические маркеры системы гистосовместимости при миоме матки / С. И. Матаев, С. В. Сапникова, Л. Ф. Руднева // Мать и дитя : материалы II Российского форума. – М., 2000. – С. 249.
35. Медведев, М. В. Миома матки / М. В. Медведев, Е. Д. Лютая // Допплерография в гинекологии : энциклопедия ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии / под ред. Б. И. Зыкина, М. В. Медведева. – М. : Реальное время, 2000. – С. 45–58.

36. Медведев, М. В. Улипристала ацетат в лечении миомы матки: тенденции 2019 / М. В. Медведев, Д. А. Покровенко // Охрана материнства и детства. – 2019. – № 1(33). – С. 48–56.
37. Миома матки и миомэктомия / В. А. Линде [и др.] – М.: Sweet Group, 2010. – 96 с.
38. Миома матки. Диагностика, лечение, рекомендации : практическое руководство / под ред. Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева. – М., 2015. – 50 с.
39. Миома матки : в пользу оперативного лечения при бесплодии / А. А. Попов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – № 3(23). – С. 46–49.
40. Миома матки : глобализация медикаментозного подхода. Принципы патогенетической фармакотерапии миомы матки. Обзор международного опыта / А. Л. Тихомиров; под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. – 20 с.
41. Миома матки : принципы лечения : учебно-методическое пособие / Т. Ю. Жемчужина [и др.]. – СПб. : ПСПбГМУ, 2017. – 75 с. : ил.
42. Миома матки. Этиология, патогенез, принципы диагностики / М. И. Ярмолинская и [др.]. – СПб.: ООО "Издательство Н-Л", 2013. – 78 с.
43. Молекулярные механизмы регуляции роста лейомиомы матки / Ю. С. Анциферова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 7–13.
44. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста / Е. А. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 46–51.
45. Никитина, Е. С. Особенности микробиоценоза влагалища у женщин позднего репродуктивного возраста при миоме матки / Е. С. Никитина, А. Н. Рымашевский, Ю. Л. Набока // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 3. – С. 63–65.
46. Опыт применения долгосрочной интермиттирующей терапии улипристала ацетатом у пациенток с миомой матки и бесплодием / В. Ф. Беженарь [и др.] // Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 2. – С. 58–64.

47. Особенности фенотипа и функции мононуклеарных клеток эндометрия при миоме матки / И. А. Колганова [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2004. – № 1. – С. 59–60.
48. Представленность различных популяций лимфоцитов в периферической крови больных миомой матки / Е. Е. Зуева [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2005. – Т. 7, № 5–6. – С. 535–542.
49. Применение селективного модулятора прогестероновых рецепторов для предоперационной подготовки у больных с миомой матки / А. А. Цыпурдеева, М. И. Ярмолинская, Г. Х. Толибова, М. А. Горелова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2016. – Т. 65, № 5. – С. 71–72.
50. Проблема выбора лечебной тактики у пациенток с миомой матки, планирующих беременность (обзор литературы) / Н. В. Башмакова [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2018. – № 24 (2). – С. 34–41.
51. Прогностическое значение иммунологического исследования перитонеальной жидкости у больных миомой матки / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Л. В. Посисеева, Ю. С. Анциферова // *Медицинская Иммунология*. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 437–440.
52. Радзинский, В. Е. Миома матки: проблемы и перспективы начала века / В. Е. Радзинский, М. П. Архирова // *Медицинский совет*. – 2014. – № 9. – С. 30–33.
53. Рациональный выбор тактики ведения пациенток с миомой матки. Обзор литературы / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, И. В. Юрасов, А. В. Чирков // *Гинекология*. – 2017. – № 19(5). – С. 15–19.
54. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
55. Результаты хирургического лечения после медикаментозной подготовки пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и обильными менструальными кровотечениями / З. В. Ревазова [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 59–66.

56. Рецидивы миомы матки. Современный взгляд на проблемы диагностики, лечения и прогнозирования / Н. М. Тоноян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 3. – С. 32–38.
57. Роботохирургия в гинекологии / А. А. Попов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1(156). – С. 116–120.
58. Сидорова, И. С. Миома матки / И. С. Сидорова. – М. : МИА, 2002. – 256 с.
59. Современные представления о молекулярно-генетических основах миомы матки / О. В. Егорова [и др.] // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 9. – С. 11–16.
60. Соматические мутации в экзоне 2 гена MED12 у женщин с одиночной и множественной миомой матки / Н. С. Сокоян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 12. – С. 63–70.
61. Состояние системного и локального иммунитета при различных морфологических типах роста миомы матки / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, Л. П. Перетятко // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 59–60.
62. Сотникова, Н. Ю. Роль регуляторных Т-клеток в механизмах быстрого роста лейомиомы матки / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, О. М. Бойко // Медицинская Иммунология. – 2009. – Т. 11, № 4-5. – С. 421–422.
63. Сочетание генов-кандидатов в формировании миомы матки / О. Б. Алтухова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14, № 6. – С. 48–51.
64. Тапильская, Н. И. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки / Н. И. Тапильская, А. С. Духанин, Р. И. Глушаков // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 81–88.
65. Татарчук, Т. Ф. Гиперпролактинемия как причина доброкачественных заболеваний молочной железы / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – № 5(91). – С. 2–7.
66. Тихомиров, А. Л. Оптимизация лечения больных миомой матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2005. – Т.4, № 5-6. – С. 105–112.

67. Тихомиров, А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 176 с. : ил.
68. Тихомиров, А. Л. Дифференцированный подход к лечению больных миомой матки / А. Л. Тихомиров, Ч. Г. Олейник // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – №3. – С.74–81.
69. Тихомиров, А. Л. Клинико-морфологическая тенденция лечения миомы матки улипристала ацетатом / А. Л. Тихомиров, О. В. Зайратьянц // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 52—54.
70. Улипристала ацетат в лечении миомы матки. Как медикаментозное лечение меняет существующие парадигмы? / Н. М. Подзолкова, В. В. Коренная, Р. Э. Кузнецов, О. Ю. Игнатченко // CONSILIUM MEDICUM. – 2019. – Т.21, №6. – С. 22–27.
71. Ультразвуковая диагностика при планировании органосберегающих операций по поводу миомы матки / С. Н Буянова, Н. А. Щукина, М. А. Чечнева, Е. Л. Бабунашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 6. – С. 83–87.
72. Фармакологический менеджмент лейомиомы матки / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, Л. Р. Токтар // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 53–62.
73. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения / Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 6. – С. 19–22.
74. Хворостухина, Н. Ф. Роль сексуально-трансмиссивных инфекций в патогенезе осложнений гормонотерапии миомы матки / Н. Ф. Хворостухина, Д. А. Новичков, А. Е. Островская // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 8-2. – С. 51–52.
75. Цхай, В. Б. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием / В. Б. Цхай, Е. А. Штох // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 4. – С. 42–47.

76. Шаповалова, А. И. Лейомиома матки и репродукция / А. И. Шаповалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 1. – С. 93–101.
77. Якушевская, О. В. Альтернативная коррекция климактерических расстройств / О. В. Якушевская // Медицинский совет. – 2019. – № 13. – С. 131–136.
78. 17beta-estradiol induces up-regulation of PTEN and PPARgamma in leiomyoma cells, but not in normal cells / Y. J. Jeong [et al.] // Int J Oncol. – 2010. – Vol. 36, № 4. – P. 921–927.
79. 25-Hydroxy vitamin D levels in premenopausal turkish women with uterine leiomyoma / Z. A. Oskovi Kaplan, Y. Tasci, H. O. Topcu, S. Erkaya // Gynecol. Endocrinol. – 2017. – Vol. 34, № 4. – P. 261–264.
80. A 12-month extension study to evaluate the safety and efficacy of asoprisnil in women with heavy menstrual bleeding and uterine fibroids / M. P. Diamond [et al.] // Hum Reprod Open. – 2019. – Vol. 4. – hoz 027.
81. A case control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids / K. Sun, Y. Xie, N. Zhao, Z. Li // Exp Ther Med. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 404–410.
82. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma / T. D. Lewis [et al.] // BioMed Research International. – 2018. – Vol. 2018. – 2414609.
83. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas / M. Dueholm [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – Vol. 186(3). – P. 409–415.
84. Activin-A in the regulation of immunity in health and disease / I. Morianos, G. Papadopoulou, M. Semitekoulou, G. Xanthou // Journal of Autoimmunity. – 2019. – Vol. 104. – 102314.
85. Admixture mapping of uterine fibroid size and number in African American women / M. J. Bray [et al.] // Fertil Steril. – 2017. – Vol. 108, № 6. – P. 1034–1042.
86. African genetic ancestry interacts with body mass index to modify risk for uterine fibroids / A. Giri [et al.] // PLoS Genet. – 2017. – Vol. 13, № 7. – e1006871.

87. AKT-independent signaling downstream of oncogenic PIK3CA mutations in human cancer / K. M. Vasudevan [et al.] // *Cancer Cell*. – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 21–32.
88. Alcohol consumption and risk of uterine myoma: A systematic review and meta analysis / F. Chiaffarino [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 11. – e0188355.
89. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding / A. S. Brohl [et al.] // *Cochrane Systematic Review*. – 2018. – CD000249.
90. Aromatase inhibitors in uterine myoma / H. Song, D. Lu, K. Navaratnam, G. Shi // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – Vol. 10. – CD009505.
91. Aspirin inhibits the proliferation of human uterine leiomyoma cells by downregulation of k-Ras-p110 $\alpha$  interaction / M. Gao [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2017. – Vol. 38. – P. 2507–2517.
92. Baranov, V. S. Comparative systems genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma: two sides of the same coin? / V. S. Baranov, T. E. Ivaschenko, M. I. Yarmolinskaya // *Systems Biology in Reproductive Medicine*. – 2016. – Vol. 62, № 2. – P. 93–105.
93. Baranov, V. S. Pathogenomics of uterine fibroids development / V. S. Baranov, N. S. Osinovskaya, M. I. Yarmolinskaya // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 24. – P. 6151.
94. Boyum, A. Isolation of mononuclear cell and granulocytes from human blood and bone marrow / A. Boyum // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1968. – Vol. 21, № 97. – P. 77
95. Bulun, S. E. Uterine fibroids / S. E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1344–1355.
96. Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma? / C. Exacoustos [et al.] // *J Clin Ultrasound*. – 2007. – Vol. 35. – P. 449–457.
97. Casillas, J. CT appearance of uterine leiomyomas / J. Cassilas, R. C. Joseph, JJ. Jr. Guerra // *RadioGraphics*. – 1990. – Vol. 10. – P. 999–1007.
98. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial / E. D. Levens [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 111, № 5. – P. 1129–1136.

99. Chegini, N. Proinflammatory and profibrotic mediators: Principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder / N. Chegini // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28. – P. 180–203.
100. Cholkeri-Singh, A. Power morcellation in a specimen bag / A. Cholkeri-Singh, C. E. Miller // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 160.
101. Chomczynski P., Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction / P. Chomczynski, N. Sacchi // *Anal Biochem.* – 1987. – Vol. 162, № 1. – P. 156–159.
102. Chronic Inflammation May Enhance Leiomyoma Development by the Involvement of Progenitor Cells / M. Orciani [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2018. – Vol. 2018. – 1716246.
103. Chwalisz, K. Current and emerging medical treatments for uterine fibroids / K. Chwalisz, H. Taylor // *Semin. Reprod. Med.* – 2017. – Vol. 35. – P. 510–522.
104. Cigarette smoking and risk of uterine myoma: systematic review and meta-analysis / F. Chiaffarino [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2016. – Vol. 197. – P. 63–71.
105. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / J. Y. Wong, E. B. Gold, W. O. Johnson, J. S. Lee // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101, № 1. – P. 123–130.
106. Clinical limitations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of uterine fibroids / S. K. Laughlin-Tommaso [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2017. – Vol. 139, № 2. – P. 143–148.
107. Clinical significance of oestrogen and progesterone receptors in the growth and symptomatology of uterine fibroids / M. O. Afolabi-Oluyede [et al.] // *Trop J Obstet Gynaecol.* – 2017. – № 34. – P. 140–144.
108. Cold loops applied to bipolar resectoscope: A safe 'one-step' myomectomy for treatment of submucosal myomas with intramural development / A. J. Di Spiezio Sardo [et al.] // *Obstet Gynaecol Res.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1935–1941.
109. Common Fibroid-Associated Genes Are Differentially Expressed in Phenotypically Dissimilar Cell Populations Isolated From Within Human Fibroids and

- Myometrium / S. J. Holdsworth-Carson [et al.] // *Reproduction*. – 2014. – Vol. 147, № 5. – P. 683–692.
110. Comparing the effect of aromatase inhibitor (letrozole) + cabergoline (dostinex) and letrozole alone on uterine myoma regression, a randomized clinical trial / M. Sayyah-Melli [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 210. – P. 257–264.
111. CT and MR Imaging of Gynecologic Emergencies / Y. Iraha [et al.] // *Radiographics*. – 2017. – Vol. 37, № 5. – P. 1569–1586.
112. Dalton-Brewer, N. The Role of Complementary and Alternative Medicine for the Management of Fibroids and Associated Symptomatology / N. Dalton-Brewer // *Curr Obstet Gynecol Rep.* – 2016. – Vol. 5. – P. 110–118.
113. Derosa, G. The role of various peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands in clinical practice / G. Derosa, A. Sahebkar, P. J. Maffioli // *Cell. Physiol.* – 2018. – Vol. 233. – P. 153–161.
114. Dietary Components and Uterine Leiomyomas: A Review of Published Data / F. Parazzini, M. Di Martino, M. Candiani, P. Viganò // *Nutrition and Cancer*. – 2015. – Vol. 67, № 4. – P. 569–579.
115. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin production by different uterine leiomyomas / S. Miura [et al.] // *Hum Reprod.* – 2006. – Vol. 21, № 10. – P. 2545–2554.
116. Dodd, G. D. Lipomatous uterine tumors: diagnosis by ultrasound, CT, and MR. // G. D. Dodd, R. F. Jr. Budzik // *J Comput Assist Tomogr.* – 1990. – Vol. 14. – P. 629–632.
117. Does pelvic magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine leiomyomata? / L. B. Schwartz [et al.] // *Fertil Steril.* – 1998. – Vol. 70. – P. 580–587.
118. Donnez, J. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? / J. Donnez, O. Donnez, M. M Dolmans // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 102, № 3. – P. 640–648.

119. Donnez, J. Safety of treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate / J. Donnez, O. Donnez, M. M. Dolmans // *Expert Opin Drug Saf.* – 2016. – Vol. 15, № 12. – P. 1679–1686.
120. Donnez, J. Uterine fibroid management: From the present to the future / J. Donnez, M. M. Dolmans // *Hum. Reprod. Update.* – 2016. – Vol. 22. – P. 665–686.
121. Donnez, J. The current place of medical therapy in uterine fibroid management / J. Donnez, O. Donnez, M. M. Dolmans // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2018. – Vol. 46. – P. 57–65.
122. Dose-dependent suppression of gonadotropins and ovarian hormones by elagolix in healthy premenopausal women / J. Ng, K. Chwalisz, D. C. Carter, C. E. Klein // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 102. – P. 1683–1691.
123. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids / J. Donnez [et al.] // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol. 103, № 2. – P. 519–527.
124. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study / L. K. Nieman [et al.] // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 2. – P. 767–772.
125. Embolization of the uterine artery and the ovarian artery feeding hysteromyoma for the treatment of hysteromyoma: a prospective study / Z. L. Liu [et al.] // *J. Interventional. Rad.* – 2016. – Vol. 25, № 7. – P. 598–601.
126. Emerging treatment options for uterine fibroids / J. Donnez, P. Arriagada, O. Donnez, M. M. Dolmans // *Expert Opinion on Emerging Drugs.* – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 17–23.
127. Endocrine-disrupting chemicals and uterine fibroids / T. A. Katz [et al.] // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 106, № 4. – P. 967–997.
128. Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review / I. de Milliano [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2017. – Vol. 214. – P. 56–64.
129. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids / D. Pavone [et al.] // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2018. – Vol. 46. – P. 3–11.

130. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review / E. A. Stewart, C. L. Cookson, R. A. Gandolfo, R. Schulze-Rath // *BJOG*. – 2017. – Vol. 124, № 10. – P. 1501–1512.
131. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review / R. Sparic, L. Mirkovic, A. Malvasi, A. Tinelli // *Int J Fertil Steril*. – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 424–435.
132. Epigallocatechin gallate as an anti-obesity therapeutic compound: An in silico approach for structure-based drug designing / M. S. Javaid, N. Latief, B. Ijaz, U. A. Ashfaq // *Nat. Prod. Res.* – 2018. – Vol. 32, № 17. – P. 2121–2125.
133. Falcone, T. Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation / T. Falcone, W. H. Parker // *Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 121. – P. 856–868.
134. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review / K. Karlsen [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2018. – Vol. 297, № 1. – P. 13–25.
135. Frequency and spectrum of med12 exon 2 mutations in multiple versus solitary uterine leiomyomas from russian patients / N. S. Osinovskaya [et al.] // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2016. – Vol. 35, № 6. – P. 509–515.
136. Funaki K., Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up / K. Funaki, H. Fukunishi, K. Sawada // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 34, № 5. – P. 584–589.
137. Gallagher, C. S. Genetic Association Studies in Uterine Fibroids: Risk Alleles Presage the Path to Personalized Therapies / C. S. Gallagher, C. C. Morton // *Semin Reprod Med.* – 2016. – Vol. 34, № 4. – P. 235–241.
138. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis / C. S. Gallagher [et al.] // *Nature communications*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 1–11.
139. Gross, B. H. Sonographic features of uterine leiomyomas: analysis of 41 proven cases / B. H. Gross, T. M. Silver, M. H. Jaffe // *J Ultrasound Med.* – 1983. – Vol. 2. – P. 401–406.

140. Growth factors and myometrium: Biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications / P. Ciarmela [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17. – P. 772–790.
141. Growth factors and pathogenesis / M. S. Islam [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 25–36.
142. Halder, S. Hypovitaminosis D and high serum transforming growth factor  $\beta$ -3: Important biomarkers for uterine fibroids risk / S. Halder, A. Al-Hendy // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106. – P. 1648–1649.
143. Halder, S. K. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reduces extracellular matrix-associated protein expression in human uterine fibroid cells / S. K. Halder, K. G. Osteen, A. Al-Hendy // *Biol. Reprod.* – 2013. – Vol. 89. – P. 150.
144. Hayton, C. Managing Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Which Drug for Which Patient? / C. Hayton, N. Chaudhuri // *Drugs Aging.* – 2017. – Vol. 34, № 9. – P. 647–653.
145. Health-Related Quality of Life With Ulipristal Acetate for Treatment of Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial / A. S. Lukes [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 133, № 5. – P. 869–878.
146. Herbal preparations for uterine fibroids / J. P. Liu, H. Yang, Y Xia, F Cardini // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 4. – CD005292.
147. Hocevar, B. A. Analysis of TGF- $\beta$ -mediated synthesis of extracellular matrix components / B. A. Hocevar, P. H. Howe // *Methods Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 142. – P. 55–65.
148. Holick, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M. F. Holick // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 153–165.
149. Hypertension risk in Dutch women with symptomatic uterine fibroids / Y. C. Haan [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, № 4. – P. 487–492.
150. Immunohistochemical characteristics of intramural leiomyomata that enlarge during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization / H. B. Zeyneloglu [et al.] // *Gynecol. Obstet. Investig.* – 2008. – Vol. 65. – P. 252–257.

151. Impact of uterine fibroids on quality of life: a national cross-sectional survey / F. Hervé, A. Katty, Q. Isabelle, S. Céline // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2018. – Vol. 229. – P. 32–37.
152. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms / A. Tsigkou [et al.] // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol. 104, № 1. – P. 170–175.
153. Induced and Spontaneous Abortion and Risk of Uterine Fibroids / L. Song [et al.] // *Journal of Womens Health.* – 2017. – Vol. 26, № 1. – P. 76–82.
154. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome / S. Vannuccini [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 104–115.
155. Influence of vitamin D and transforming growth factor  $\beta$ 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids / M. Ciebiera [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106. – P. 1787–1792.
156. Intraobserver variability in fibroid size measurements / M. Moshesh, S. D. Peddada, T. Cooper, D. Baird // *J Ultrasound Med.* – 2014. – Vol. 33. – P. 1217–1224.
157. Is cold loop hysteroscopic myomectomy a safe and effective technique for the treatment of submucous myomas with intramural development? A series of 1434 surgical procedures / I. Mazzon [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 792–798.
158. Italiani, P. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation / P. Italiani, D. Boraschi // *Front Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 514.
159. Kaur, K. K. Use of 20mg statins (atorvastatin/simvastatin) as a novel new option of medically treating fibroids—overcoming the drawback of selective progesterone receptor modulators of interruption before long term use / K. K. Kaur, G. N. Allahbadia, M. Singh // *Int J Pregn & Chi Birth.* – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. 116–117.
160. Keniry, M. The role of PTEN signaling perturbations in cancer and in targeted therapy / M. Keniry, R. Parsons // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27, № 41. – P. 5477–5485.

161. Kho, K. A. Surgical Treatment of Uterine Fibroids Within a Containment System and Without Power Morcellation / K. A. Kho, D. N. Brown // *Clin Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 59. – P. 85–92.
162. Kim, J. J. The Role of Progesterone Signaling in the Pathogenesis of Uterine Leiomyoma / J. J. Kim, E. C. Sefton // *Molecular and Cellular Endocrinology.* – 2012. – Vol. 358, № 2. – P. 223–231.
163. Kitaya, K. Leukocyte density and composition in human cycling endometrium with uterine fibroids / K. Kitaya, T. Yasuo // *Hum. Immunol.* – 2010. – Vol. 71, № 2. – P. 158–163.
164. Lee, B. S. Pirfenidone : A novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production / B. S. Lee, S. B. Margolin, R. A. Nowak // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 219–223.
165. Lee, B. S. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor- $\beta$ 3 (TGF- $\beta$ 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF- $\beta$  / B. S. Lee, R. A. Nowak // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 913–920.
166. Lee, Ji Y. Therapeutic efficacy of Mirena in gynecologic disease / Ji Y. Lee // *J Korean Med Assoc.* – 2019. – Vol. 62, № 8. – P. 459–465.
167. Lee, M. M. Hysteroscopic intrauterine morcellation of submucosal fibroids: preliminary results in Hong Kong and comparisons with conventional hysteroscopic monopolar loop resection / M. M. Lee, T. Matsuzono // *Hong Kong Med J.* – 2016. – Vol. 10. – P. 12809.
168. Leiomyoma Morcellation Review Group. U.S. Food and Drug Administration's Guidance regarding morcellation of leiomyomas : well-intentioned, but is it harmful for women? / W. H. Parker [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 127. – P. 18–22.
169. Lethaby, A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding / A. Lethaby, K. Duckitt, C. Farquhar // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 1. – CD000400.

170. Lethaby, A. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids / A. Lethaby, L. Puscasiu, B. Vollenhoven // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 11. – CD000547.
171. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review / W. Jiang [et al.] // *Steroids.* – 2014. – Vol. 86. – P. 69–78.
172. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate / J. Donnez [et al.] // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 101(6). – P. 1565–1573.
173. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for research and clinical care / E. D. Levens [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 200. – P. 537.e1–537.e7.
174. Massague, J. TGF- $\beta$  signal transduction / J. Massague // *Annu. Rev. Biochem.* – 1998. – Vol. 67. – P. 753–791.
175. Massague, J. TGF- $\beta$  signalling in context / J. Massague // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 616–630.
176. McLucas, B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids / B. McLucas // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 627–642.
177. Michalik, L. Peroxisome-proliferator-activated receptors and cancers : complex stories / L. Michalik, B. Desvergne, W. Wahli // *Nat Rev Cancer.* – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 61–70.
178. Mid-term outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: from six to twelve months after volume reduction / K. Funaki, H. Fukunishi, T. Funaki, C. Kawakami // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2007. – Vol. 14, № 5. – P. 616–621.
179. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images / K. Funaki [et. al] // *Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol.196, № 2. – P.:184.e1–184e6.

180. Mifepristone for uterine fibroids / M. Tristan [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – Vol. 8. – CD007687.
181. Minimally invasive surgical techniques compared with open myomectomy for uterine myoma / P. B. Chittawar, S. Franik, A. W. Pouwer, C. Farquhar // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Vol. 10. – CD004638.
182. Mittl, R. L. Jr. High-signal-intensity rim surrounding uterine leiomyomas on MR images: pathologic correlation / R. L. Jr. Mittl, I. T. Yeh, H. Y. Kressel // Radiology. – 1991. – Vol. 180. – P. 81–83.
183. Molecular and clinical attributes of uterine leiomyomas / D. Dvorská [et al.] // Tumour Biol. – 2017. – Vol. 39, № 6. – 1010428317710226.
184. Moore, K. R. Self-reported Bacterial Vaginosis and Risk of Ultrasound Diagnosed Incident Uterine Fibroid Cases in a Prospective Cohort Study of Young African-American Women / K. R. Moore, D. D. Baird // Ann Epidemiol. – 2017. – Vol. 27, № 11. – P. 749–751.
185. Moravek, M. B. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells and genetic contribution / M. B. Moravek, S. E. Bulun // Tech. OPIN. Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 27. – P. 276–283.
186. Multiple clinical characteristics separate MED12-mutation-positive and -negative uterine leiomyomas / H. R. Heinonen [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1015.
187. Munro, M. G. Hysteroscopic Myomectomy of FIGO Type 2 Leiomyomas Under Local Anesthesia: Bipolar Radiofrequency Needle-Based Release Followed By Electromechanical Morcellation / M. G. Munro // J Minim Invasive Gynecol. – 2016. – Vol. 23. – P. 12–13.
188. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor  $\beta$ -3 / D. S. Joseph, M. Malik, S. Nurudeen, W. H. Catherino // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 93. – P. 1500–1508.
189. Nelson, A. L Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention / A. L. Nelson, J. J. Ritchie // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 213, № 1. – P. 97.e1–97.e6.

190. Obexer, P. X-linked inhibitor of apoptosis protein - a critical death resistance regulator and therapeutic target for personalized cancer therapy / P. Obexer, M. J. Ausserlechner // *Front Oncol.* – 2014. – Vol. 4. – P.197.
191. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M. B. Moravek [et al.] // *Human Reproduction Update.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 1–12.
192. Parazzini, F. Pregnancy outcome and uterine fibroids / F. Parazzini, L. Tozzi, S. Bianchi // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2015. – Vol. 34. – P. 74–84.
193. Parker, W. H. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas / W. H. Parker // *Fertil Steril.* – 2007. – Vol. 87, № 4. – P. 725–736.
194. Parsons, B. L. Multiclonal tumor origin: Evidence and implications / B. L. Parsons // *Mutation Research/Reviews in Mutation Research.* – 2018. – Vol. 777. – P. 1–18.
195. Passlick, B. Identification and Characterization of a Novel Monocyte Subpopulation in Human Peripheral Blood / B. Passlick, D. Flieger, H. W. Ziegler-Heitbrock // *Blood.* – 1989. – Vol. 74, № 7. – P. 2527–2434.
196. Phosphorylation of PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten) protein is enhanced in human fibromyomatous uteri / K. A. Kovács [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2007. – Vol. 103, № 2. – P. 196–199.
197. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids / O. Protic [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2016. – Vol. 364, № 2. – P. 415–427.
198. Pourcelot, A. G. Place of ulipristal acetate in the management of uterine fibroids: preoperative treatment or sequential treatment? / A. G. Pourcelot, P. Capmas, H. Fernandez // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 249–254.
199. Prediction of histopathologic features and proliferative activity of uterine leiomyoma by magnetic resonance imaging prior to GnRH analogue therapy: correlation between T2-weighted images and effect of GnRH analogue / O. Oguchi [et al.] // *Obstet Gynaecol.* – 1995.- Vol. 21, № 2. – P. 107–117.

200. Predictive Factors of Response to Selective Progesterone Receptor Modulator (Ulipristal Acetate) in the Pharmacological Treatment of Uterine Fibroids / I. Szydłowska [et al.] // *J Environ Res Public Health*. – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. E798.
201. Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review / R. M. Moroni [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 4.
202. PTPN22 and uterine leiomyomas / F. Gloria-Bottini [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2015. – Vol. 185. – P. 96–98.
203. Racial / ethnic differences in the experience of women with symptoms of uterine fibroids : a qualitative assessment / K. S. Sengoba [et al.] // *J Racial Ethnic Health Inequality*. – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. 178–183.
204. Role of medical management for uterine leiomyomas / B. N. Kashani [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 85–103.
205. Role of Transforming Growth Factor  $\beta$  in Uterine Fibroid Biology / M. Ciebiera [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol. 18, № 11. – P. 2435.
206. Role of vitamin D in uterine fibroid biology / S. Brakta [et al.] // *Fertil. Steril*. – 2015. – Vol. 104. – P. 698–706.
207. Rosai, J. Ackerman's surgical pathology / J. Rosai. – 8th ed. St Louis. – Mo: Mosby–Year Book, 1996. – P. 1429–1433.
208. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids / B. C. Fauser [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – e0173523.
209. Safety and efficacy of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil for heavy menstrual bleeding with uterine fibroids: pooled analysis of two 12-month, placebo-controlled, randomized trials / E. A. Stewart [et al.] // *Hum Reprod*. – 2019. – Vol. 34, № 4. – P. 623–634.
210. Saridogan, E. Surgical treatment of fibroids in heavy menstrual bleeding / E. Sarigodan // *Womens Health (Lond Engl)*. – 2016. – Vol. 12. – P. 53–62.
211. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids / A. Murji, L. Whitaker, T. L. Chow, M. L. Sobel // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 4. – CD010770.

212. Selective Progesterone Receptor Modulators for the Treatment of Uterine Leiomyomas / M. Safrai, H. H. Chill, S. A. Reuveni, A. Shushan // *Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 130, № 2. – P. 315–318.
213. Signaling pathways in leiomyoma: Understanding pathobiology and implications for therapy / M. A. Borahay, A. Al-Hendy, G. S. Kilic, D. Boehning // *Mol. Med.* – 2015. – Vol. 21. – P. 242–256.
214. Silverberg, S. G. Smooth muscle and other mesenchymal tumors / S. G. Silverberg, R. J. Kurman // *Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease* / ed. J. Rosai. – Fasc 3, Ser. 3. – Washington : DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992. – P. 113–130.
215. Soave, I. From obesity to uterine fibroids: an intricate network / I. Soave, R. Marci // *Current Medical Research and Opinion.* – 2018. – Vol. 34, № 11. – P. 1877–1879.
216. Sozen, I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor- $\beta$ 1 in human myometrium and leiomyoma / I. Sozen, A. Arici // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol.188. – P. 76–83.
217. Sozen, I. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata / I. Sozen, A. Arici // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 78. – P. 1–12.
218. Spontaneous Pregnancy with a Live Birth after Conventional and Partial Uterine Fibroid Embolization / J. M. Pisco [et al.] // *Radiology.rsna.org n Radiology.* – 2017. – Vol. 285, № 1. – P. 302–310.
219. Targeting XIAP for the treatment of malignancy / A. D. Schimmer, S. Dalili, R. A. Batey, S. J. Riedl // *Cell Death Differ.* – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 179–188.
220. TGF- $\beta$  and fibrosis in different organs—Molecular pathway imprints / D. Pohlars [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol.1792. – P. 746–756.
221. The effect of vitamin D supplementation on the size of uterine leiomyoma in women with vitamin D deficiency / M. Hajhashemi, M. Ansari, F. Haghollahi, B. Eslami // *Caspian J Intern Med.* – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 125–131.

222. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis / L. Manta [et al.] // *Journal of Medicine and Life*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 39–45.
223. The Rising Phoenix-Progesterone as the Main Target of the Medical Therapy for Leiomyoma / H. H. Chill, M. Safrai, A. Reuveni Salzman, A. Shushan // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. 2017. – 4705164.
224. The role of atorvastatin in suppressing tumor growth of uterine fibroids / Z. Shen [et al.] // *J Transl Med*. – 2018. – Vol. 16. – P. 53.
225. The use of mifepristone in abortion associated with an increased risk of uterine leiomyomas / Q. Shen [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 17. – e6680.
226. Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas : Prospective comparative pilot study / N. Bizzarri [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2015. – Vol. 192. – P. 22–26.
227. Transethnic and race-stratified genome-wide association study of fibroid characteristics in African American and European American women / M. J. Bray [et al.] // *Fertil Steril*. – 2018. – Vol. 110, № 4. – P. 737–745.
228. Tumor necrosis factor  $\alpha$  expression in human uterine leiomyoma and its down regulation by progesterone / O. Kurachi, H. Matsuo, T. Samoto, T. Maruo // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2001. – Vol. 86. – P. 2275–2280.
229. Ulipristal acetate decreases transforming growth factor  $\beta$ 3 serum and tumor tissue concentrations in patients with uterine fibroids / M. Ciebiera [et al.] // *Fertil Steril*. – 2018. – Vol. 109, № 3. – P. 501–507.
230. Ulipristal acetate for Japanese women with symptomatic uterine fibroids: A double-blind, randomized, phase II dose-finding study / M. Irahara [et al.] // *Reprod Med Biol*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 65–74.
231. Ulipristal acetate for uterine fibroids : 2 years of real world experience in a UK hospital / N. Woodhead, R. Pounds, Sh. Irani, P. Pradhan // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2018. – Vol. 38, № 6. – P. 813–817.
232. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery / J. Donnez [et al.] // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 366, № 5. – P. 409–420.

233. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds / H. Ueda [et al.] // *Radiographics*. – 1999. – № 19. – S131–145.
234. Update on medical treatment of uterine fibroids / F. Faustino, M. Martinho, J. Reis, F. Aguas // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 216. – P. 61–68.
235. Up-regulation of p21 Gene Expression by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  in Human Lung Carcinoma Cells / S. Han, N. Sidell, P. Fisher, J. Roman // *Clinical Cancer Research*. – 2004. – Vol. 10, № 6. – P. 1911–1919.
236. Uterine fibroids / E. A. Stewart [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Prim.* – 2016. – Vol. 2. – 16043.
237. Uterine fibroids and risk of hypertension: Implication of inflammation and a possible role of the rennin angiotensin aldosterone system / D. Armanini [et al.] // *J Clin Hypertens.* – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. 727–729.
238. Uterine fibroids at routine second-trimester ultrasound survey and risk of sonographic short cervix / M. J. Blitz [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, № 21. – P. 3454–3460.
239. Uterine fibroids : correlations between MRI appearance and stiffness via magnetic resonance elastography / D. E. Jondal [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2018. – Vol. 43, № 6. – P. 1456-1463.
240. Uterine Leiomyoma and Reproductive Tract Infections Detected by Polymerase Chain Reaction / G. Saadatnia, S. Saremi, B. Salehian, P. Salehian // *Iranian Journal of Pathology*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 33–40.
241. Uterine sarcoma : can it be differentiated from uterine leiomyoma with Doppler ultrasonography? A preliminary report / K. Hata, T. Hata, R. Maruyama, M. Hirai // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 9. – P. 101–104.
242. Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of adenomyosis and myomas of the uterus / C. P. Stamatopoulos [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 620–626.
243. Vannella, K. M. Mechanisms of Organ Injury and Repair by Macrophages / K. M. Vanella, T. A. Wynn // *Annu Rev Physiol.* – 2017. – Vol. 79. – P. 593–617.

244. Vegetarian diet and reduced uterine fibroids risk: a case-control study in Nanjing, China / Y. Shen [et al.] // *J Obstet Gynaecol Re.* – 2016. – Vol. 42. – P. 87–94.
245. Vitamin d and uterine fibroids—review of the literature and novel concepts / M. Ciebiera [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 2051.
246. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2018. Vol. 175. – P. 125–135.
247. Vitiello, D. Diagnostic imaging of myomas / D. Vitiello, S. McCarthy // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2006. – Vol. 33, № 1. – P. 85–95.
248. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation with a one-layer strategy to treat large uterine fibroids: initial clinical outcomes / S. Y. Kim [et. al] // *Radiology.* – 2012. – Vol. 263, № 2. – P. 600–609.
249. Wegienka, G. Are uterine leiomyoma a consequence of a chronically inflammatory immune system? / G. Wegienka // *Med Hypotheses.* – 2012. – Vol. 79, № 2. – P. 226–231.
250. Why leiomyomas are called fibroids: The central role of extracellular matrix in symptomatic women / M. Malik [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28. – P. 169–179.
251. Williams, M. M. Recent advances in uterine fibroid etiology / M. M. Williams, V. M. Chennathukuzhi // *Semin Reprod Med.* – 2017. – Vol. 35, № 2. – P. 181–189.
252. Wise, L. A. Epidemiology of Uterine Fibroids – From Menarche to Menopause / L. A. Wise, S. K. Laughlin-Tommaso // *Clinical obstetrics and gynecology.* – 2016. – Vol. 59, № 1. – P. 2–24.
253. Woodruff, J. D. Atlas of gynecologic pathology / J. D. Woodruff, T. I. Parmley. – Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1988.
254. Wu, J. L. Is vitamin D the answer for prevention of uterine fibroids? / J. L. Wu, J. H. Segars // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104. – P. 559–560.
255. Wynn, T. A. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease / T. A. Wynn, T. R. Ramalingam // *Nat Med.* – 2012. – Vol. 18, № 7. – P. 1028–1240.
256. Wynn, T. A. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis / T. A. Wynn, K. M. Vannella // *Immunity.* – 2016. – Vol. 44, № 3. – P. 450–462.

257. Zaloudek, C. Mesenchymal tumors of the uterus / C. Zaloudek, H. J. Norris / Blaustein's pathology of the female genital tract / ed. R. J. Kurman. – New–York : Springer-Verlag, 1994. – P. 487–498.
258. Zepiridis, L. I. Infertility and uterine fibroids / L. I. Zepiridis, G. F. Grimbizis, B. C. Tarlatzis // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2016. – Vol. 34. – P. – 66–73.
259. Zhao W. P., Effect of biological characteristics of different types of uterine fibroids, as assessed with T2-weighted magnetic resonance imaging, on ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation / W. P. Zhao, J. Y. Chen, W. Z. Chen // Ultrasound Med Biol. – 2015. – Vol. 41, № 2. – P. 423–431.
260. Ziegler-Heitbrock, L. Toward a Refined Definition of Monocyte Subsets / L. Ziegler-Heitbrock, T. P. J. Hofer // Front Immunol. – 2013. – Vol. 4. – P. 23.