

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

На правах рукописи

ВОСКРЕСЕНСКАЯ Дарья Леонидовна

УЧАСТИЕ КЛЕТОК МАКРОФАГАЛЬНОГО РЯДА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ И ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕТИНОВОЙ
КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ДАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

МАЛЫШКИНА Анна Ивановна;

доктор медицинских наук, профессор

СОТНИКОВА Наталья Юрьевна

Иваново – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	32
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	40
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
4.1. Особенности содержания альтернативно активированных моноцитов/макрофагов на системном и локальном уровнях у пациенток с лейомиомой матки различных темпов роста.....	57
4.2. Особенности синтеза активина А альтернативно активированными моноцитами/макрофагами у пациенток с лейомиомой матки различных темпов роста и размеров.....	63
4.3. Особенности синтеза коллагена I типа у пациенток с лейомиомой матки различных темпов роста и размеров.....	68
4.4. Обоснование <i>in vitro</i> возможности использования ретиноевой кислоты для лечения пациенток с лейомиомой матки.....	71
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	75
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	90
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	92

ВВЕДЕНИЕ

Лейомиома матки (ЛММ) – доброкачественная гормонально-зависимая опухоль, развивающаяся в миометрии в результате гипертрофии и пролиферации элементов мышечной и соединительной ткани [16, 32, 47]. Она является весьма распространённой доброкачественной опухолью женских половых органов, наблюдается у 35-45% женщин репродуктивного возраста и занимает второе место в структуре гинекологических заболеваний [21, 33, 35, 105]. ЛММ оказывает отрицательное влияние на менструальную и репродуктивную функции, общее состояние здоровья женщины и качество ее жизни [13, 107, 207]. В настоящее время увеличивается число женщин репродуктивного возраста, страдающих этим заболеванием. В связи с этим достаточно остро встаёт вопрос о сохранении их репродуктивной функции, своевременном прогнозировании роста миоматозного узла и разработке новых подходов к медикаментозному лечению данной гинекологической патологии.

Патогенез ЛММ пока еще до конца не изучен. Традиционно важную роль в патогенезе этого заболевания отводят половым стероидным гормонам, факторам роста и соматическим мутациям [53, 56, 154, 176, 182]. Исследования последних лет продемонстрировали непосредственное участие иммунных механизмов в развитии и росте данной доброкачественной опухоли [31, 38, 70, 91]. Особого внимания заслуживает вопрос о роли эндометриальных макрофагов в механизмах регуляции роста ЛММ. Показано, что митогенное действие половых стероидных гормонов в ткани ЛММ во многих случаях связано с экспрессией в клетках опухоли многочисленных факторов роста, цитокинов и хемокинов, вырабатываемых макрофагами [91]. При этом усиленная продукция цитокинов в миоматозных узлах прямо коррелирует с инфильтрацией макрофагами как самих миоматозных узлов, так и стромы эндометрия, локализованного в непосредственной близости от опухолевой ткани [138]. Однако механизмы функционирования эндометриальных макрофагов и особенности их

дифференцировки при ЛММ остаются практически не изученными. Ранее было показано, что тканевые макрофаги играют важную роль в регуляции фиброза, причем на начальных этапах этого процесса усиливается активность классически активированных макрофагов, тогда как более поздние этапы фиброза сопровождаются повышением количества альтернативно активированных клеток [147]. Поскольку увеличение размеров ЛММ может происходить не только за счет усиленной клеточной пролиферации, но и за счет активной продукции клетками опухоли компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), преимущественно коллагена 1 типа, можно предположить, что изменение направленности дифференцировки эндометриальных макрофагов в сторону усиления активности альтернативно активированных макрофагов может быть связано с продукцией ЭЦМ и быстрым увеличением размеров опухоли. Однако исследований, посвященных этому вопросу, в доступной нам литературе мы не встретили. Нет данных о продукции одного из членов семейства TGF β – активина А, который принимает участие в процессах фиброза и является важным фактором, регулирующим выработку коллагена лейомиоцитами [81], фагоцитарными клетками крови и эндометрия пациенток с ЛММ различных темпов роста и размеров.

В настоящее время особую актуальность приобретают вопросы разработки патогенетически обоснованного медикаментозного лечения пациенток с ЛММ. До сих пор наиболее распространенным методом лечения пациенток с ЛММ остается гистерэктомия, проведение которой связано с риском развития послеоперационных осложнений и с полной утратой репродуктивной функции женщин. В связи с этим, в последние годы ведется интенсивный поиск новых методов медикаментозного лечения данного заболевания. Проведенные исследования показали эффективность применения прогестинов, агонистов GnRH, препаратов класса селективных модуляторов рецепторов эстрогенов и прогестерона в отношении уменьшения размеров опухоли, хотя многие авторы отмечали многочисленные побочные эффекты от применения этих препаратов [55, 143, 191]. В литературе имеются данные о возможности использования при лечении пациенток с этой патологией негормональных препаратов, таких как

ингибитор ароматазы, экстракт зеленого чая, куркумин, витамин D, но эффективность этих методов лечения еще нуждается в уточнении [90, 91, 116, 121, 122]. К числу негормональных препаратов, перспективных в отношении лечения ЛММ, относится также ретиноевая кислота. Известно, что субстратом для биосинтеза различных производных ретиноевой кислоты является витамин А, который имеет важное значение для роста клеток и их дифференцировки [172]. Необходимо отметить, что данный витамин не синтезируется клетками животного происхождения и должен поступать в организм с растительной пищей [182]. Существует множество производных витамина А, среди них β -каротин, ретинол, ретиналь, изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) и ретиноевая кислота.

Ретиноевая кислота, являясь главной физиологически активной формой витамина А, регулирует экспрессию в клетке различных генов через специфические рецепторы [182]. Идентифицировано 2 семейства ретиноидных ядерных рецепторов: RAR (retinoid acid receptors) и RXR (retinoid X receptors), каждое из которых имеет 3 изоформы (α , β , γ) и относится к суперсемейству рецепторов стероидных гормонов. Ретиноидные рецепторы действуют как лиганд-индуцированные транскрипционные факторы, которые усиливают транскрипцию генов-мишеней при связывании с отвечающими элементами ретиноевой кислоты [178]. В настоящее время «семейство ретиноидов», особенно ретиноевую кислоту, рассматривают как перспективный препарат противоопухолевого действия [178]. Кроме того, было установлено, что ретиноевая кислота и ее производные обладают супрессорным действием в отношении различных типов опухолевых клеток за счет угнетения их роста, миграции, пролиферации и индукции апоптоза [73, 196]. В экспериментальных работах, посвященных оценке *in vitro* влияния ретиноевой кислоты на клетки ЛММ, было показано, что она ингибировала пролиферацию клеток, выделенных из миоматозных узлов, с вовлечением PI3K/Akt-сигнального пути [75, 161]. Кроме того, ретиноевая кислота снижала экспрессию генов, отвечающих за выработку коллагена, клетками миоматозных узлов [142]. Однако механизмы влияния ретиноевой кислоты на выработку компонентов ЭЦМ лейомиоцитами изучены недостаточно. Нет данных о возможном участии ретиноевой кислоты в регуляции

синтеза лейомиоцитами активина А, как одного из важных факторов роста, связанного с процессом фиброзирования и участвующего в патогенезе развития ЛММ.

Степень разработанности темы

Много исследований посвящено изучению патогенеза роста и развития, а также лечения лейомиомы матки, как одной из самых часто встречающихся доброкачественных опухолей женских половых органов [32, 56]. До сих пор нет единого мнения о механизмах роста миоматозного узла, а также продолжается поиск альтернативных препаратов для терапии данного гинекологического заболевания. Научных работ по участию альтернативно активированных моноцитов/макрофагов и продуцируемых ими факторах роста в усиленном синтезе компонентов ЭЦМ при различных клинических вариантах лейомиомы матки и о возможном использовании ретиноевой кислоты в качестве медикаментозного средства для лечения данного гинекологического заболевания ранее не проводилось.

Цель исследования – на основании изучения роли альтернативно активированных моноцитов и эндометриальных макрофагов в регуляции выработки компонентов экстрацеллюлярного матрикса в миоматозных узлах разработать новые методы прогнозирования роста лейомиомы матки и обосновать *in vitro* возможность использования ретиноевой кислоты для лечения данного заболевания.

Задачи исследования:

1. Дать клиническую характеристику пациенток с лейомиомой матки фертильного возраста, уточнить факторы риска развития лейомиомы матки.

2. Выявить взаимосвязь между содержанием альтернативно активированных моноцитов/макрофагов крови и эндометрия (CD36+, CD204+, CD206+), особенностями синтеза ими активина А и интенсивностью синтеза коллагена I типа в ткани миоматозных узлов у пациенток с лейомиомой матки различных темпов роста и размеров.
3. Разработать способы прогнозирования роста миоматозного узла на основании содержания альтернативно активированных макрофагов в эндометрии пациенток с лейомиомой матки.
4. В эксперименте *in vitro* оценить влияние ретиноевой кислоты на синтез активина А и коллагена I типа клетками лейомиомы матки для разработки новых подходов к медикаментозному лечению данного заболевания.

Научная новизна исследования

Впервые выявлено, что повышение альтернативно активированных макрофагов эндометрия, расположенного в проекции миоматозного узла, способствует активной выработке компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а именно коллагена I типа, в ткани лейомиомы матки.

Впервые предложено прогнозировать увеличение размеров лейомиомы матки по определению в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, альтернативно активированных макрофагов с фенотипами CD36+ и CD204+.

Впервые выявлено, что у пациенток с лейомиомой матки снижена продукция активина А альтернативно активированными моноцитами, тогда как продукция активина А альтернативно активированными эндометриальными макрофагами усилена.

Впервые установлено, что у пациенток с лейомиомой матки повышенный синтез коллагена I типа в ткани миоматозных узлов ассоциирован с усиленной продукцией активина А альтернативно активированными эндометриальными макрофагами.

Дано научное обоснование возможности использования ретиноевой кислоты в лечении лейомиомы матки за счет ее влияния на один из механизмов

роста опухоли, обусловленный усиленным синтезом коллагена и повышенной выработкой активина А.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели было проведено обследование когортным методом пациенток с лейомиомой матки, обратившихся в гинекологическую клинику ФГБУ «Ивановский НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России на обследование и оперативное лечение. Для обследования пациенток использовался комплекс современных клинических и иммунологических методов. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета современных компьютерных программ.

Положения, выносимые на защиту

Одним из механизмов роста лейомиомы матки является усиленный синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в частности, коллагена 1 типа, за счет активации альтернативно активированных эндометриальных макрофагов с фенотипом CD36+ и повышенной выработки активина А.

Пороговые значения содержания альтернативно активированных макрофагов в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, с фенотипами CD36+ и CD204+ могут быть использованы для оценки прогноза роста миоматозного узла в течение одного года наблюдения.

Ретиноевая кислота *in vitro* оказывает дозозависимое влияние на определенный механизм роста миоматозного узла, обусловленный усиленным синтезом коллагена 1 типа и повышенной выработкой активина А.

Теоретическая и практическая значимость научного исследования

Уточнены патогенетические механизмы быстрого роста лейомиомы матки, заключающиеся в усиленной продукции компонентов ЭЦМ, в частности,

коллагена I типа, в тканях миоматозного узла за счет индукции альтернативно активированных макрофагов эндометрия и активной выработки ими активина А.

Гинекологической практике предлагается использовать новые способы прогнозирования роста лейомиомы матки, основанные на определении содержания в эндометрии, локализованном в проекции миоматозного узла, альтернативно активированных макрофагов с фенотипами CD36+ и CD204+.

Обоснована *in vitro* возможность применения ретиноевой кислоты в лечении лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста, основанная на ее влиянии на синтез активина А и коллагена I типа лейомиоцитами.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные способы прогнозирования роста лейомиомы матки (патент №2704817 от 31.10.2019 и патент №2704819 от 31.10.2019) прошли предрегистрационные испытания и используются в гинекологической клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России, кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений. Обследованы 102 пациентки с лейомиомой матки и 35 практически здоровых женщин фертильного возраста.

Личное участие автора

Автором самостоятельно проводились отбор пациенток в группы, их клиническое обследование и лечение. Автор принимал участие в проведении

иммунологических методик исследования пациенток. Автором выполнены статистико-математическая обработка полученных данных, анализ и описание полученных результатов, сформулированы научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные результаты исследований докладывались и обсуждались на Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2018, 2019), научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка 2019» с Интернет-трансляцией (Иваново, 2019), Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2018, 2019), Всероссийской конференции «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» в рамках форума университетской науки (Москва 2018), Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2018, 2019), IV Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2018), XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019), XXXII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019), VII Конференции по иммунологии репродукции в рамках Объединенного Иммунологического форума (Новосибирск, 2019), XIII Всероссийской с международным участием научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежь – практическому здравоохранению» (Иваново, 2019), II национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (ЛАБРИН 2020) (Москва, 2020).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 23 печатные работы, из них 8 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций научных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с клинической характеристикой обследованных женщин, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 210 источников, в том числе 61 отечественный и 149 иностранных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 12 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение, этиология, патогенез

Лейомиома матки (ЛММ) – доброкачественная, моноклональная, гормонально-зависимая опухоль, развивающаяся в результате гипертрофии элементов мышечной и соединительной ткани [6, 32, 35].

Она является одной из самых часто встречающихся доброкачественных опухолей женских половых органов [32, 100]. По данным разных авторов, частота выявления этого заболевания составляет от 20% до 50% [1, 8, 10, 36, 51, 107, 205]. Некоторые специалисты приводят данные о том, что примерно у 70-80% женщин пременопаузального возраста можно диагностировать наличие ЛММ. Однако точные данные о частоте выявления этой патологии получить невозможно с учетом большого числа бессимптомных случаев [151, 156]. Стоит отметить, что в последнее время отмечается тенденция к «омоложению» данной опухоли, возникновению ее у пациенток до 30 лет, а также у женщин с нереализованной репродуктивной функцией [2, 33, 45, 51, 60].

Установлено, что у 25-50% женщин наличие этой гинекологической патологии ассоциировано с такими клиническими симптомами, как болевой синдром, дизурические явления, альгодисменорея, обильные менструации, приводящие к анемии [76, 166, 201]. Симптомная ЛММ отрицательно влияет на работоспособность женщины, ухудшая качество ее жизни [21, 169, 189].

Согласно многочисленным литературным данным, наличие этой доброкачественной опухоли миометрия у пациенток репродуктивного возраста связано с такими проблемами, как снижение фертильности, привычное невынашивание [104, 110, 117, 139]. По данным многочисленных исследований установлено, что наличие интерстициальной ЛММ ассоциировано с увеличением частоты самопроизвольных выкидышей в ранние сроки беременности [113, 123, 188]. В ряде научных работ показано неблагоприятное влияние ЛММ на течение беременности и родов, приводящее к такой акушерской патологии, как

преждевременные роды, неправильное положение плода, предлежание плаценты и послеродовое кровотечение [72, 140].

Несомненно, одним из важных аспектов успешного лечения этого заболевания является своевременная диагностика его у женщин, особенно репродуктивного возраста. УЗИ является методом первичной диагностики ЛММ и широко используется при динамическом наблюдении за развитием опухолевого процесса, а также для оценки эффективности различных видов лечения. В последнее время стали использовать МРТ, при помощи которого можно выявить атипичное расположение миоматозного узла или же провести дифференциальную диагностику с узловатой формой аденомиоза.

В настоящее время остро встает вопрос о необходимости оценки прогноза увеличения размеров ЛММ при первой постановке диагноза, что в дальнейшем позволяет адекватно выбрать необходимую тактику ведения и наблюдения за женщиной. Ведь известно, что пациенток с быстрорастущей ЛММ относят к группе риска на развитие гиперпластических процессов эндометрия и рака эндометрия, а также первично-множественных опухолей гормонозависимых органов [32]. В таких случаях врачу важно оценить прогноз темпа роста опухоли, поскольку интенсификация и оптимизация догоспитальной диагностики во многом определяет выбор правильной тактики ведения женщины [24].

Наличие этого заболевания до сих пор во всем мире остается одним из ведущих показаний для гистерэктомии [21, 28, 77, 157]. Проведение органосохраняющей операции сопряжено с потерей детородной функции и возможными послеоперационными осложнениями. Поэтому в современной гинекологической практике в последнее десятилетие отмечается выраженная направленность на проведение органосохраняющих и менее травматичных оперативных вмешательств у пациенток с ЛММ [141, 197]. Несмотря на высокую частоту распространения данного заболевания, остаётся неопределенность выбора относительно лучшего метода лечения. Тактика ведения больных с ЛММ включает наблюдение и мониторинг, медикаментозную терапию, различные методы хирургического воздействия и использование новых мини-инвазивных

методов лечения. Необходим персонализированный подход для каждой пациентки с учетом патогенеза и морфогенеза, а также клинических проявлений заболевания.

Существуют различные варианты классификации ЛММ в зависимости от локализации, размеров, направления роста миоматозных узлов, клинических проявлений, морфологического строения опухоли.

I. Клинико-анатомическая классификация:

- субсерозная лейомиома;
- интрамуральная лейомиома;
- субмукозная (подслизистая лейомиома);
- педункулярная;
- интралигаментарная;
- паразитирующая.

II. Классификация ВОЗ в зависимости от степени дифференцировки (2003):

- обычная лейомиома – зрелая доброкачественная опухоль;
- клеточная лейомиома;
- причудливая лейомиома;
- лейомиобластома;
- внутрисосудистый лейомиоматоз;
- пролиферирующая лейомиома;
- лейомиома с явлениями предсаркомы (малигнизирующаяся).

III. Классификация европейской ассоциации гинекологов эндоскопистов (Wamsteker, 1995):

1. Субмукозная лейомиома матки:

- 0 тип – полностью подслизистый узел, не проникающий в миометрий;
- I тип – менее 50% узла проникает в миометрий;
- II тип – более 50% узла пенетрирует в миометрий.

2. Субсерозная лейомиома матки:

- Тип «0» – миоматозный узел на ножке, расположенный полностью в брюшной полости;
- Тип I – менее 50% объема миоматозного узла располагается межмышечно, большая его часть в брюшной полости;
- Тип II – более 50% объема миоматозного узла располагается межмышечно, меньшая его часть в брюшной полости.

IV. Гистологическая классификация:

- простая лейомиома;
- митотически активная лейомиома;
- клеточная лейомиома;
- причудливая (симпластическая) лейомиома;
- геморрагическая (апоплексическая) лейомиома;
- эпителиоидная лейомиома;
- лейомиолипома (липолейомиома);
- лейомиома с инфильтрацией лимфоцитами;
- полисадообразная лейомиома;
- миксоидная лейомиома;
- сосудистая лейомиома.

V. Классификация лейомиомы матки по Тихомирову А.Л. (2006):

- миома матки малых размеров или клинически незначимая миома матки с диаметром узла до 20 мм;
- малая множественная миома матки с диаметром доминантного узла до 20 мм;
- миома матки средних размеров и множественная миома матки с диаметром доминантного узла до 60 мм;
- миома матки больших размеров с диаметром узла свыше 60 мм.

VI. Классификация заболевания по МКБ-10:

- D25. Лейомиома матки;
- D25.0 Подслизистая лейомиома матки;

- D25.1 Интрамуральная лейомиома матки;
- D25.2 Субсерозная лейомиома матки;
- D25.9 Лейомиома матки неуточненная.

Считается, что ЛММ является полиэтиологическим заболеванием. По данным литературы, патогенез и развитие этой опухоли – процесс сложный и многофакторный [53, 132, 163, 176]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные факторам, участвующим в генезе и росте ЛММ, патогенез этой доброкачественной опухоли остается до конца не изученным, а причины ее возникновения и рецидивирования до сих пор дискутируются.

По мнению многих исследователей, в основе возникновения ЛММ лежит суммарный эффект генных и средовых факторов [35, 106]. Важность следующих факторов риска – наследственная предрасположенность, раннее наступление менархе, обильные менструации, высокая частота медицинских аборт, наличие экстрагенитальных и воспалительных заболеваний – считается доказанной [56, 102, 103, 202].

Полагают, что выбор образа жизни может оказывать влияние на риск развития этого заболевания. Несбалансированное питание, отсутствие физических нагрузок и ожирение коррелировали с повышенной заболеваемостью ЛММ [52, 103, 152]. В литературе неоднократно упоминается, что данная гинекологическая патология сочетается с различными экстрагенитальными заболеваниями, чаще с заболеваниями сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем [8, 32].

Вопрос о наследственной предрасположенности к возникновению и развитию ЛММ до сих пор неоднозначен. Мнение, что эта доброкачественная опухоль возникает из клеток миометрия в результате мутаций, опровергается более ранними исследованиями [82]. Проведенные к настоящему времени исследования установили, что кариотипические аномалии встречаются у больных с ЛММ лишь в половине случаев [62]. Наиболее частыми аномалиями являются транслокации на хромосоме 12, инверсии на хромосомах 6, 10, 13 [86]. В результате проведенных современных исследований был выявлен ген MED12,

локализованный в длинном плече X-хромосомы. Отмечено, что мутация, связанная с этим геном, присутствует у большинства пациенток с данным заболеванием [153, 155].

Многочисленные исследования сообщают, что ЛММ распространена у представительниц афроамериканской расы, что может быть связано с различием в биосинтезе и/или метаболизме эстрогенов, различием в экспрессии и/или функции рецепторов стероидных гормонов [35, 105, 164]. Установлено, что у афроамериканок, по сравнению с представительницами европейской расы, ЛММ диагностируется в более молодом возрасте, чаще является множественной и клиническая картина заболевания протекает более выражено [105].

По данным ряда авторов, инфекционный фактор может выступать в качестве триггера развития и дальнейшего роста ЛММ. Стоит отметить наличие сходной морфологической картины ЛММ с картиной миометрита при хроническом течении инфекции в виде гиалиноза и склероза ткани [56]. Полагают, что вирусная инфекция является одним из пусковых механизмов нарушения регуляции клеточного роста, приводящих к формированию опухолевых клеток за счет повышенной выработки различных ростовых факторов [105]. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с ЛММ чаще выявляется вирусное инфицирование, вызванное вирусом простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом Эпштейн-Барра (ВЭБ) [20, 21]. Известно, что у пациенток с данной гинекологической патологией выявлены также такие передаваемые половым путем инфекции, как хламидийная, микоплазменная, уреоплазменная [32]. В работах Тихомирова А. Л. показано наличие возбудителей этих инфекций также и в тканях миоматозного узла [56].

По мнению А. Л. Тихомирова, наряду с инфекцией, развитию ЛММ способствуют факторы, нарушающие целостность миометрия и приводящие к его патологической пролиферации в ответ на повреждающий фактор, в качестве которого выступают такие медицинские манипуляции, как медицинские аборты, выскабливание полости матки, введение и удаление ВМС [56]. На фоне травматизации миометрия может происходить срыв репаративного процесса, что

способствует поддержанию патологического восстановления ткани. Вследствие такого повреждающего воздействия на миометрий происходит инициация опухолевого процесса в условиях наиболее вероятной гипоксии, нарушающей адекватные репаративные возможности ткани [59].

Поскольку ЛММ является гормонально-зависимой опухолью, то с уверенностью можно утверждать, что значимым фактором, контролирующим процессы гипертрофии и гиперплазии ее клеток, являются половые стероиды [6, 52, 135, 165]. Считается, что миоматозные узлы обладают повышенной чувствительностью к эстрогену и прогестерону в отличие от неизмененного миометрия.

Есть убедительные данные о том, что эстрогены как на системном, так и на местном уровне участвуют в развитии и росте миоматозных узлов через выработку цитокинов и различных факторов роста [101, 165]. Количество рецепторов эстрадиола в ткани опухоли, обладающей признаками пролиферации, больше, чем в неизмененном миометрии. Выявлена прямая зависимость между содержанием в миоматозном узле гладкомышечной ткани и количеством рецепторов эстрадиола [48]. По данным одного из исследований, установлено, что полиморфизмы гена одного из классов рецепторов эстрадиола (ER- α) ассоциированы с риском возникновения ЛММ [186].

Тем не менее в последние годы пересмотрена теория преимущественно эстрогенной зависимости роста ЛММ. Наряду с эстрогенами значимую роль в формировании этой опухоли отводят и прогестерону [58, 16, 170]. Показано, что в ткани миоматозных узлов повышена экспрессия изоформ рецепторов прогестерона типов А и В [58, 169]. Косвенным подтверждением значимости участия прогестерона в патогенезе ЛММ можно считать эффективность препаратов группы модуляторов прогестероновых рецепторов, таких как мифепристон и улипристала ацетат, в лечении пациенток с данной патологией [9, 11, 18, 23]. Однако все больше указаний на то, что контроль пролиферации клеток в миоматозных узлах осуществляется совместно эстрадиолом и прогестероном [90, 165].

С другой стороны, считается доказанным, что примерно у 2/3 больных развитие опухоли проходит на фоне гормональных соотношений, соответствующих нормальному менструальному циклу [8]. Есть данные о том, что размер ЛММ может спонтанно уменьшиться, что наблюдается и у менструирующих женщин, и у женщин в менопаузе [118].

Высказывались предположения, что различная способность к росту миоматозных узлов регулируется на молекулярном уровне и определяется половыми стероидными гормонами и факторами роста [98]. Многочисленными исследованиями подтверждено, что гормональная стимуляция роста миоматозного узла опосредована через ростовые факторы. Основными факторами роста, сверхэкспрессируемыми в ткани миоматозных узлов, считаются трансформирующий фактор роста ($TGF\beta$), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [21, 83, 95, 152]. Перечисленные факторы роста играют роль в усилении ангиогенеза, ремоделировании ткани, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток [70, 117]. Однако, не смотря на многочисленные исследования, которые ведутся в настоящее время, не сформирована единая картина участия факторов роста в патогенезе ЛММ.

1.2 Варианты опухолевого роста при лейомиоме матки

Согласно клинико-морфологическому подходу принято выделять два варианта развития ЛММ: простая и пролиферирующая [32, 47]. Считают, что выделение этих форм ЛММ по особенностям морфогенеза имеет большое практическое значение, особенно при выборе врачебной тактики [187]. Установлено, что для простой ЛММ, в отличие от пролиферирующей, характерны выраженность стромального компонента, а также преобладание в ткани опухоли вторичных изменений в виде отека, гиалиноза, очагов некроза [28].

Согласно Савицкому Г. А. (2000), рост миоматозного узла может быть истинным, обусловленным усиленной клеточной пролиферацией, и ложным,

происходящим за счет вторичных процессов в миоматозном узле, таких как фиброз, отек, некроз.

Предполагают, что увеличение размеров опухоли определяется не только усиленной пролиферацией клеток, но также зависит и от образования значительного количества различных структурных компонентов ЭЦМ [17, 206]. Помимо факторов роста в ЭЦМ ЛММ содержатся цитокины, хемокины, ангиогенные и провоспалительные медиаторы и протеазы, вырабатываемые опухолевыми клетками и регулирующие на уровне ткани миоматозного узла такие события, как клеточный рост и дифференцировка [144]. Однако механизмы регуляции роста миоматозного узла за счет усиленной выработки компонентов ЭЦМ, в частности, коллагена, до конца не изучены.

Имея все признаки доброкачественной опухоли, ЛММ характеризуется чрезмерной аккумуляцией ЭЦМ, представленного фибриллами коллагена, фибронектином и протеогликанами, что свидетельствует о выраженных фибротических нарушениях, как это имеет место при фиброзе кожи, почек, легких, сердца [91]. Выраженный соединительнотканый компонент обусловил второе широко распространенное название ЛММ – фиброид.

По данным литературы, ЛММ, являясь типичным фиброидом, содержит большое количество волокон коллагена. Согласно одним представлениям, в ткани миоматозного узла повышена экспрессия коллагена I и III типов [173]. Проведенный иммуногистохимический анализ коллективом других авторов выявил повышенное количество в этой опухоли коллагена I и V типов [127, 133]. Очевидно, и те, и другие авторы отводят важное место коллагену I типа, в связи с этим интересным представляется выявление особенностей синтеза коллагена именно этого типа при ЛММ.

Еще одним важным компонентом ЭЦМ в ткани ЛММ является фибронектин, который участвует в интеграции межклеточных взаимодействий, клеточной адгезии и пролиферации. Фибронектин существует в виде димера и связывает коллаген I типа в составе ЭЦМ, что обеспечивает создание в ЭЦМ особой «поддерживающей» структуры, которая обеспечивает клеточную адгезию,

участвует в клеточном сигналинге и содержит факторы роста, активность которых усиливается в случае деградации ЭЦМ [115]. Показано, что в клетках миоматозного узла экспрессия фибронектина значительно превышает таковую в миометрии [120, 125].

Глюкозаминогликаны и протеогликианы играют важную роль в формировании структуры матрикса и его функций, тесно взаимодействуя с коллагеном, фибронектином и ламинином, усиливая взаимодействие по типу лиганд-лиганд и являясь ко-рецепторами для многих факторов роста [109, 115]. Глюкозаминогликаны и протеогликианы совместно с коллагеном обеспечивают структурную основу ЭЦМ в миоматозных узлах и играют важную роль в образовании и развитии этой доброкачественной опухоли миометрия [193].

Известно, что клеточный состав соединительнотканного компонента ЛММ представлен преимущественно гладкомышечными клетками и фибробластами, которые часто называют миофибробластами и которые являются основными источниками коллагена в опухоли [125]. Показано, что интраопухолевые фибробласты находятся в активированном состоянии, так как они позитивны по α -sma (α -гладкомышечному актину), интенсивно продуцируют коллаген, но негативны по экспрессии десмина [125]. Однако факторы, определяющие активированный статус фибробластов ЛММ, практически не известны.

По данным литературы установлено, что хроническое иммунное воспаление приводит к фиброзу, и его механизмы сходны в различных органах, например в таких, как легкие, почки и печень [136, 137]. В стадии хронического воспаления провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF α) стимулируют пролиферацию фибробластов и синтез коллагена в ткани. Так, перечисленные выше провоспалительные цитокины в результате совместного действия с ростовыми факторами (PDGF, TGF β , FGF) при длительной активации макрофагов в очаге хронического иммунного воспаления приводят к замещению тканей органов фиброзной тканью [83, 95, 194, 210].

С практической точки зрения понимание механизмов роста миоматозного узла очень важно для разработки и назначения патогенетически обоснованной терапии заболевания.

1.3 Иммунные реакции при лейомиоме матки

Исследования последних десятилетий показали непосредственное участие иммунной системы в возникновении и развитии данной доброкачественной опухоли. Продуцируемые иммунными клетками цитокины могут влиять на пролиферацию, процессы фиброобразования и ангионеза, происходящие в опухолевых клетках [21, 205].

В многочисленных исследованиях показано непосредственное участие Т- и В-клеточного звеньев иммунитета в определении у пациенток с ЛММ различных темпов роста и размеров опухоли как на системном, так и на локальном уровнях [21, 22, 41, 171]. Выявлено, что для ЛММ характерно снижение количества и нарушение функции естественных киллеров (ЕК). Быстрый рост миоматозного узла, происходящий за счет усиленной клеточной пролиферации, ассоциирован со снижением общего уровня ЕК, а также со снижением соотношения количества ЕК с активирующими и ингибирующими рецепторами в эндометрии пациенток с ЛММ [7, 12].

В последнее время все больше внимания сосредоточено на выявлении взаимосвязи клеток врожденного иммунитета – моноцитов/макрофагов и развитием этой доброкачественной опухоли. Согласно последним данным, макрофаги/моноциты являются высокогетерогенной популяцией и в зависимости от стимулирующего сигнала и микроокружения могут формировать две различные популяции – классически и альтернативно активированные макрофаги/моноциты [145, 120, 160].

Значимость альтернативной активации опухолевых макрофагов в регуляции канцерогенеза является в последнее время предметом пристального внимания исследователей.

Развитие солидных опухолей происходит при постоянном взаимодействии опухоли и иммунной системы. Иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль, могут составлять значительную часть опухолевой массы и активно участвуют в процессе канцерогенеза [129]. Известно, что популяция так называемых опухоле-ассоциированных макрофагов (ТАМ) способна непосредственно стимулировать развитие многих опухолей за счет подавления опухоли-специфического иммунного ответа, усиления неоангиогенеза, продукции большого количества провоспалительных цитокинов, участвующих в создании хронического воспалительного микроокружения, благоприятного для развития и роста опухолей и диссеминации опухолевых клеток [129, 162]. В исследовании *in vitro* с использованием модели колоректального рака было показано, что ТАМ, полученные из моноцитов, усиливали синтез коллагена I, VI и XIV типа популяцией CAFs (рак-ассоциированных фиброцитов), способствуя формированию специфического опухолевого ЭЦМ, усиливающего инвазию клеток [200].

Функционально ТАМ являются типичными представителями макрофагов альтернативного типа активации. Такие макрофаги обладают высоким уровнем фагоцитарной активности, способностью к продукции ЭЦМ, ангиогенных и хемотаксических факторов, а также IL-10 [96, 114]. Кроме того, эти макрофаги удаляют апоптотические клетки, могут подавлять воспалительный ответ и способствовать заживлению ран [174]. В литературе их обычно называют противовоспалительными макрофагами, участвующими в репарации тканей, обладающими регуляторным действием [159, 167]. Альтернативно активированные макрофаги экспрессируют на своей поверхности так называемые «рецепторы-мусорщики», представленные CD36, CD204 и CD206 молекулами [177].

CD36 или рецептор-мусорщик класса В представляет собой мембранный гликопротеин, присутствующий в тромбоцитах, мононуклеарных фагоцитах, адипоцитах, гепатоцитах, миоцитах и некоторых эпителиальных клетках [180]. Это многофункциональный рецептор, лигандами которого являются

модифицированные фосфолипиды, длинноцепочечные жирные кислоты и белки, содержащие структурные домены гомологов тромбоспондина, которые включают в себя бычий-ЛПНП (липопротеин низкой плотности), окисленные и отрицательно заряженные фосфолипиды, тромбоспондин, коллаген, апоптотические клетки, гексарелин [192]. Установлено, что увеличение экспрессии CD36 молекул связано с усилением фибротических процессов в ткани легкого [89].

Известно, что CD204 или рецептор-мусорщик макрофагов 1 экспрессируется на поверхности макрофагов и дендритных клеток [175]. CD204 является многофункциональным рецептором, который распознает большой комплекс лигандов: липополисахариды, протеогликаны, липопротеины, асбест и кремний, модифицированные белки с улучшенным гликированием и другие [175]. Инфильтрация CD204+ макрофагами способна изменять локальное микроокружение, что, в свою очередь, может влиять на пролиферацию и/или гибель клеток, формируя направленность дифференцировки макрофагов в сторону классически или альтернативно активированных [94].

CD206 – маннозный рецептор, также известный как лектин С-типа, экспрессируется на поверхности макрофагов и некоторых подмножеств незрелых дендритных клеток [108]. CD206 участвует в презентации антигена, эндоцитозе макрофагов и считается признаком опухоли-ассоциированных макрофагов [130, 149]. Доказано участие этого рецептора в развитии онкопатологии желудочно-кишечного тракта [64, 126].

В одном из исследований с использованием специфических маркеров было продемонстрировано, что количество макрофагов в самом миоматозном узле и в непосредственной близости от него значительно выше, чем в отдаленном от опухоли миометрии [168]. Авторами сделан вывод о том, что макрофаги, присутствующие в опухоли, могут участвовать в продукции компонентов внеклеточного матрикса, тканевом ремоделировании и росте ЛММ [168]. О возможном вовлечении эндометриальных макрофагов в регуляцию роста ЛММ свидетельствует исследование, в котором авторами показано, что в эндометрии,

локализованном в непосредственной близости от миоматозных узлов, усилена по сравнению с другими участками эндометрия инфильтрация макрофагами [138]. В одном из наших проведенных ранее исследований было установлено, что в эндометрии, локализованном в проекции однородного, по данным МРТ, миоматозного узла, доминирует активность альтернативно активированных макрофагов, которые обладают способностью к индукции синтеза компонентов ЭЦМ [19].

Таким образом, можно предположить, что развитие ЛММ, как доброкачественной опухоли, связано с изменением направленности дифференцировки макрофагов и усилением их активности в сторону альтернативного типа активации. Имеющиеся литературные данные позволяют предположить, что регуляция фиброза в ЛММ в большей степени определяется активностью альтернативно активированных макрофагов, так как именно эта популяция макрофагов участвует в процессах заживления ран и формировании рубца. Однако механизмы этой регуляции нуждаются в уточнении.

Изучение фенотипа эндометриальных макрофагов при различных патологических состояниях показало, что эти клетки играют значительную роль в патогенезе как доброкачественных гинекологических пролиферативных нарушений (эндометриоз, маточные кровотечения), так и злокачественных преобразований эндометрия [179, 190]. Предполагают, что цитокины, вырабатываемые самими эндометриальными макрофагами, могут регулировать рост опухоли дистантно, а тканевые макрофаги, которые являются источниками большого количества цитокинов и факторов роста, обладающих потенциальным стимулирующим действием как в отношении клеточной пролиферации, так и в отношении продукции ЭЦМ, обладают регуляторным действием в отношении различных типов клеток миоматозных узлов, в том числе и фибробластов.

Так, известно, что моноциты/макрофаги являются одними из основных продуцентов активина А, ответственного за активацию миофибробластов и обладающего профибротическим действием на лейомиоциты [70]. Активины, факторы роста из семейства TGF β , по данным литературы, играют важную роль в

регуляции фиброза [204]. Большинство исследований сосредоточено на активине А, представляющего собой димер из двух субъединиц. Действие этого фактора роста опосредуется через фосфорилирование SMAD2 или SMAD3, которые запускают транскрипцию таргетных генов активина А, что приводит к усилению пролиферации фибробластов и их дифференцировке в миофибробласты, способствуя аккумуляции ЭЦМ [67, 68, 198].

Рядом авторов было показано повышение экспрессии активина А в тканях ЛММ, что свидетельствует о вовлечении этого фактора роста в регуляцию активности фиброза в данной опухоли [70]. Однако сигналинг, опосредованный активинем А, в миометрии и миоматозном узле нарушен. Есть данные об отсутствии в миометрии рецепторов активина А [69], другие авторы сообщают об отсутствии изменений в экспрессии всех рецепторов активина А и SMAD 7 в миоматозных узлах по сравнению с миометрием [70]. Таким образом, высокая экспрессия активина А не соответствует уровню экспрессии его рецепторов в ткани ЛММ.

Проведенные к настоящему времени исследования продемонстрировали присутствие многих факторов, регулирующих активность фибробластов, в ткани миометрия и миоматозных узлах, в том числе активина А [70, 91]. Однако его участие в регуляции активности фиброза в миоматозных узлах и вклад в механизмы роста ЛММ до конца не установлены.

Представляет особый интерес определение взаимосвязи между особенностями синтеза активина А моноцитами крови, макрофагами эндометрия и клетками миоматозного узла у женщин с различными клиническими вариантами ЛММ, в частности, с миоматозными узлами различных размеров и темпов роста.

Суммируя литературные данные об особенностях регуляции фиброза на уровне ЛММ, можно сделать заключение о том, что участие активина А в регуляции выработки компонентов ЭЦМ в тканях данной опухоли можно считать доказанным, но механизмы действия этого фактора все еще нуждаются в дальнейшем уточнении. Выявление особенностей функционирования

эндометриальных макрофагов и их влияния на опухолевые фибробласты позволит уточнить характер иммунных нарушений при ЛММ и определить возможные пути их коррекции при данном гинекологическом заболевании.

1.4 Методы лечения лейомиомы матки

Лечение больных с ЛММ — актуальная проблема в современной гинекологии вследствие распространенности данного заболевания и его негативного влияния на репродуктивную функцию и общее состояние здоровья женщины.

Вопрос лечения ЛММ до настоящего времени остается наиболее трудным и дискуссионным. Медленное, без выраженных клинических проявлений развитие заболевания длительное время служило основанием для пассивного наблюдения за больными до тех пор, пока не появлялись симптомы, требующие оперативного вмешательства. Выбор метода лечения определяется множеством факторов, в частности, особенностями патогенеза заболевания, формой и темпом роста опухоли, возрастом и репродуктивными планами женщины [56].

Основным методом лечения считается хирургический. Общепринятыми показаниями к хирургическому лечению ЛММ являются [30]:

- хроническая тазовая боль;
- обильные менструальные кровотечения, приводящие к анемии;
- быстрый рост опухоли;
- нарушение функций соседних с маткой органов;
- большие размеры опухоли;
- рост опухоли в менопаузе;
- нарушение репродуктивной функции и бесплодие при отсутствии других причин;
- подслизистая локализация узла;
- атипичное расположение миоматозных узлов.

В настоящее время можно выделить четыре основных подхода к лечению ЛММ: радикальный, консервативно-пластический, стабильно-регрессионный, временно-регрессионный [50].

На протяжении длительного периода времени гистерэктомия остается единственной рассматриваемой тактикой оперативного лечения больных ЛММ старше 45 лет, поскольку радикальное хирургическое вмешательство, предпринимаемое по поводу данного заболевания, считается основным лечебным воздействием, направленным на сохранение здоровья женщины за счет удаления пораженного органа [36].

У пациенток репродуктивного возраста предпочтительно выполнять миомэктомию. Выбор доступа (лапоротомический или лапароскопический) – задача, решение которой зависит от таких факторов, как размеры опухоли, локализация и опыт хирургической бригады.

Как альтернатива, пациенткам с симптомной ЛММ, которым противопоказано традиционное оперативное вмешательство, может быть проведена эмболизация маточных артерий. В настоящее время этот метод считается малоинвазивным, эффективным, в некоторых случаях, дополняющим традиционное хирургическое вмешательство [35, 184]. Однако полагают, что данный метод лечения ЛММ сопряжен с неблагоприятным влиянием на овариальный резерв пациенток, поэтому к его назначению женщинам, планирующим беременность, нужно подходить с осторожностью [87, 184].

Еще одним новым методом органосберегающего лечения данного заболевания считают MRgFUS (фокусированный ультразвук под контролем МРТ (ФУЗ-МРТ)). Однако его применение ограничено в связи с необходимым учетом гистологического строения опухоли – преобладанием соединительнотканного компонента, отсутствием вторичных изменений в ткани миоматозного узла.

В настоящее время все больше внимания уделяется медикаментозному подходу в лечении ЛММ, целью которого является регресс миоматозного узла и облегчение симптомов, вызванных данным заболеванием. В современных

условиях принято сочетать консервативное воздействие на ЛММ в качестве предоперационной подготовки к дальнейшему хирургическому воздействию [40].

Доказано, что применение нестероидных противовоспалительных средств, транексамовой кислоты и прогестагенов приводит к уменьшению таких симптомов заболевания, как хронические тазовые боли и обильные менструальные кровотечения [35].

Проведенные многоцентровые исследования показали эффективность применения агонистов GnRH, препаратов класса селективных модуляторов рецепторов прогестерона в отношении уменьшения размеров опухоли, но, в то же время, были выявлены многочисленные побочные эффекты от применения этих препаратов [55, 134, 143, 191].

В последние годы ведется интенсивный поиск новых методов консервативного лечения ЛММ. В литературе имеются данные о возможности использования при лечении пациенток с данной гинекологической патологией негормональных препаратов, таких как ингибитор ароматазы, экстракт зеленого чая, куркумин, витамин D, однако эффективность этих методов лечения еще нуждается в уточнении [78, 88, 90, 97, 116, 121, 122, 134]. К числу негормональных препаратов, перспективных в отношении лечения ЛММ, относится также ретиноевая кислота.

Известно, что субстратом для биосинтеза различных производных ретиноевой кислоты является витамин А, который имеет важное значение для роста клеток и их дифференцировки [172]. Необходимо отметить, что он не синтезируется клетками животного происхождения и должен поступать в организм с растительной пищей [182]. Существует множество производных витамина А, среди них β -каротин, ретинол, ретиналь, изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) и ретиноевая кислота.

Ретиноевая кислота является главной физиологически активной формой витамина А и регулирует экспрессию в клетке различных генов через специфические рецепторы [182]. Идентифицировано 2 семейства ретиноидных ядерных рецепторов: RAR (retinod acid receptors) и RXR (retinoid X receptors),

каждое из которых имеет 3 изоформы (α , β , γ) и относится к суперсемейству рецепторов стероидных гормонов. Ретиноидные рецепторы действуют как лиганд-индуцированные транскрипционные факторы, которые усиливают транскрипцию генов-мишеней при связывании с отвечающими элементами ретиноевой кислоты [178].

В настоящее время «семейство ретиноидов», особенно ретиноевую кислоту, рассматривают как перспективные препараты противоопухолевого действия [178]. Было установлено, что ретиноевая кислота и ее производные обладают супрессорным действием в отношении различных типов опухолевых клеток за счет угнетения их роста, миграции, пролиферации и индукции апоптоза [63, 196]. Было выявлено прямое влияние ретиноидов на продукцию лейомиоцитами компонентов ЭЦМ [148]. По данным литературы отмечено, что системное применение ретиноидов, в отличие от местного применения, сопряжено с развитием нежелательных побочных эффектов для организма человека [196, 203].

Заслуживает также внимания выраженный иммуномодулирующий эффект ретиноевой кислоты, который также может быть использован при лечении данного гинекологического заболевания. Установлено, что развитие ЛММ сопровождается выраженными иммунными нарушениями, затрагивающими как адаптивный, так и врожденный иммунитет, представителями которого являются макрофаги. Известно, что ТАМ могут провоцировать рост опухолевых клеток, тогда как ретиноевая кислота ингибирует пролиферацию ТАМ и восстанавливает их цитотоксическую активность в отношении ряда опухолей, например опухоли простаты [199]. Было также показано, что ретиноиды способны усиливать фагоцитарную активность макрофагов [146], стимулировать продукцию макрофагами противовоспалительных цитокинов [186]. Эти свойства ретиноидов могут оказать позитивное влияние на макрофаги, инфильтрирующие эндометрий пациенток с ЛММ.

Таким образом, ЛММ представляет собой полиэтиологическое заболевание женской репродуктивной системы, реализующееся посредством многообразных патогенетических механизмов, для адекватной профилактики и терапии которого

необходима разработка комплексного инновационного подхода как в диагностике, так и в выработке лечебной тактики [59].

Дальнейшее изучение этиологии, патогенеза и морфогенеза данной гинекологической патологии будет способствовать более детальному пониманию этиопатогенетических основ возникновения доброкачественной опухоли у молодых женщин, своевременному и патогенетически обоснованному проведению лечебно-профилактических мероприятий, что окажет благоприятное влияние на репродуктивный потенциал пациенток.

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 больных осуществлялось в условиях отделения эндоскопической хирургии гинекологической клиники (зав. отделением – кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ В. Н. Романов). Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии (зав. лабораторией – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ Н. Ю. Сотникова).

Под наблюдением находились 137 женщин репродуктивного возраста.

Основную группу составили 83 женщины с ЛММ (код по МКБ-10 D25.1), обратившихся на оперативное лечение, которые в зависимости от темпов роста опухоли были разделены на 2 клинические группы.

В первую группу были включены 34 женщины с ЛММ стабильных размеров (рост ЛММ за 1 предшествующий год наблюдения отсутствовал). У 26 из них размер миоматозного узла не превышал 6 см (группа женщин с ЛММ малых размеров).

Во вторую группу вошли 49 женщин с быстрорастущей ЛММ (отмечен рост миоматозных узлов с увеличением общих размеров матки на 4-5 недель условной беременности в течение 1 года диспансерного наблюдения). Среди них у 37 женщин размер миоматозного узла был равен или выше 6 см (группа женщин с ЛММ больших размеров).

Критерии включения женщин в исследование:

- репродуктивный возраст 18–49 лет;

- наличие симптомной лейомиомы матки.

Критерии исключения из группы исследуемых:

- возраст женщины менее 18 и более 49 лет;
- наличие генитального эндометриоза;
- наличие изолированных субмукозных и субсерозных миоматозных узлов;
- проведенное менее чем за 6 месяцев гормональное лечение;
- острые воспалительные заболевания на момент обследования;
- выраженные аллергические реакции;
- декомпенсированная экстрагенитальная патология.

Для разработки способов прогнозирования роста ЛММ нами были обследованы 19 женщин репродуктивного возраста, обратившихся на обследование по поводу наличия у них ЛММ. Критерием включения женщин в эту группу являлось отсутствие у них показаний для оперативного лечения ЛММ. Материалом исследования служил эндометрий, локализованный в проекции миоматозного узла, который был получен в результате отдельного диагностического выскабливания в ходе проведения гистероскопии. В последующем эти женщины наблюдались нами в течение года для уточнения изменения размеров миоматозного узла.

Контрольная группа включала 35 практически здоровых фертильных женщин без пролиферативных гинекологических заболеваний.

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 основной и контрольной групп служили: периферическая венозная кровь, биоптаты эндометрия, расположенные в проекции доминантного миоматозного узла, полученные при диагностическом выскабливании, а также ткань миометрия и миоматозных узлов, полученные во

время планового оперативного вмешательства. Периферическая кровь забиралась на следующий день после поступления пациенток в стационар, в период ранней фолликулярной фазы менструального цикла. Эндометрий, локализованный в проекции миоматозного узла, получали у женщин с ЛММ в ходе отдельного диагностического выскабливания выполняемого при гистероскопии в ходе лапароскопической миомэктомии, у женщин контрольной группы – путем пайпель-биопсии на 5-8 день менструального цикла.

Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ ИВНИИ МиД им. В.Н. Городкова Минздрава России (протокол №3 от 27.11.2017 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 характера миоматозных узлов. После общего осмотра пациентки были проконсультированы терапевтом для уточнения сопутствующих заболеваний на момент обследования.

Всем пациенткам 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).

Кроме стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов применялись специальные: иммунологические и культуральные методы.

Иммунологические методы исследования

Процедура выделения лимфоцитов из периферической крови. Выделение обогащенной популяции лимфоцитов из периферической крови осуществляли стандартным методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина ($d=1,078$) [84].

Процедура выделения эндометриальных мононуклеарных клеток. Из эндометрия выделяли популяцию мононуклеарных клеток (МНК) стандартным механическим способом в собственной модификации. Биоптаты эндометриальной ткани сразу же после получения помещали в холодный физиологический раствор, забуференный фосфатами (PBS), и приступали к процедуре выделения клеток не более чем через 1 час после проведения биопсии. Фрагменты эндометрия отмывали в PBS, затем механически измельчали ножницами 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 PBS. Выделение обогащенной популяции МНК эндометрия

осуществляли методом скоростного центрифугирования в двойном градиенте плотности фиколл-урографина ($d=1,06$ и $d=1,078$) в течение 30 мин при 1500 об/мин. Обогащенную популяцию мононуклеарных клеток собирали в интерфазе фиколл-урографин ($d=1,078$)/PBS, дважды отмывали в PBS в течение 10 мин. Жизнеспособность эндометриальных МНК, определяемая по окрашиванию трипановым синим, составляла не менее 95%. Выход клеток в индивидуальных образцах варьировал от $0,5$ до $2,0 \times 10^6$ клеток на грамм ткани. Полученные клеточные фракции в дальнейшем использовали для фенотипирования методом проточной цитометрии.

Проведение цитометрического исследования моноцитов и эндометриальных макрофагов. Поверхностный фенотип моноцитов и эндометриальных макрофагов определяли с помощью моноклональных антител (мАТ) методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на приборе «FACSCantoII» («Becton Dickinson», USA). В качестве флюорохромной метки использовали флюоресцеин изотиоционат (FITC), PC5 и фикоэритрин (PE). В исследовании использовали следующие мАТ: конъюгированные с FITC анти-CD36 («BeckmanCoulter», France), конъюгированные с PE анти-CD204 («BeckmanCoulter», France), анти-CD206 («BeckmanCoulter», France), конъюгированные с PC5 анти-CD14 («BeckmanCoulter», France). В каждом образце анализировалось не менее 10000 клеток. Анализ результатов проводили в программе BD FACSDiva Software ("Becton Dickinson", USA).

Проведение обратнотранскрипционной количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени. Для количественного определения экспрессии мРНК COL1A1 в ткани неизмененного миометрия и клетках миоматозного узла, а также для определения экспрессии мРНК активина А моноцитами, макрофагами и клетками миоматозного узла использовали количественный метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR). Процедуру выделения тотальной РНК из образцов ткани, лизированных в растворе, содержащем гуанидина тиоцианат, цитрат натрия,

саркозил и 2-меркаптоэтанол, проводили стандартным гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформным методом [92]. Далее выделенную РНК переводили в комплементарную ДНК (кДНК), используя коммерческий набор реагентов «Набор для постановки обратной транскрипции» (ООО «Фрактал Био», Россия). ПЦР-амплификацию в режиме реального времени проводили в соответствии с инструкцией производителя на амплификаторе с оптической насадкой «iCycleriQ» («BIORAD», USA).

Для проведения количественной RT-PCR в реальном времени использовались праймеры и зонды для COL1A1 и активина А, а так же β -актина и β 2-микроглобулина, которые использовали в качестве генов домашнего хозяйства (ООО «Фрактал Био», Россия). Для количественного определения кДНК в исследуемых образцах строили калибровочную кривую для β 2-микроглобулина, β -актина, COL1A1, активина А с использованием серии десятикратных разведений образцов контрольной кДНК. В каждом образце определяли количество копий с использованием стандартной кривой, построенной с помощью программного обеспечения «iCycleriQ» («BIORAD», USA). Количество копий определяемого гена делили на количество копий гена домашнего хозяйства в каждом индивидуальном образце для получения нормализованного значения количества копий определяемого гена, а результаты представляли как нормализованное количество копий в образце ($\times 10^3$ на мкл).

Проведение позитивной магнитной сепарации с использованием магнитных частиц. Получение концентрированной фракции CD14+ моноцитов/макрофагов из смеси МНК клеток крови, эндометрия и первичной культуры лейомиоцитов осуществляли методом магнитной сепарации с использованием магнитных частиц, конъюгированных с анти-человеческими CD14 антителами (Dynabeads® CD14, Invitrogen by Life Technologies AS, Oslo, Norway). Процедуру выделения популяций проводили в соответствии с инструкцией фирмы-разработчика. Чистота выделения моноцитов/макрофагов составляла не менее 95-98%. Полученные фракции клеток использовались в RT-PCR исследовании.

Получение первичной культуры клеток миоматозного узла. Из биоптатов миоматозного узла, полученного после миомэктомии, ферментативным методом получали первичную культуру лейомиоцитов. Биоптаты измельчали до размера 1-2 мм³ и культивировали в течение ночи в DMEM с добавлением коллагеназы в концентрации 0,1 мг/мл при 37°C в CO₂-инкубаторе «IGO 150 CELL life» (Jouan, Франция). Перед механическим измельчением биоптаты миоматозного узла обрабатывали трипсином в концентрации 10 мкг/мл. Биоптаты дважды протирали через металлическое сито, полученную клеточную суспензию трижды отмывали в PBS и клетки заливали DMEM с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки. Полученную первичную культуру лейомиоцитов использовали для получения CD14⁺ МНК миоматозного узла и для культуральных исследований.

Культуральные методы исследования

Для оценки влияния ретиноевой кислоты на синтез активина А и коллагена I типа на культуру лейомиоцитов проводилась серия культивации клеток миоматозного узла с добавлением ретиноевой кислоты в концентрациях 0,03 мкг/мл, 0,3 мкг/мл и 3 мкг/мл. В качестве контрольного образца использовали клеточную культуру лейомиоцитов без добавления ретиноевой кислоты. Клетки инкубировали в концентрации 1 миллион клеток на миллилитр в DMEM с 20% фетальной телячьей сыворотки в течение 24 часов при 37°C в CO₂-инкубаторе «IGO 150 CELL life» (Jouan, Франция). После инкубации клетки фиксировали для выделения РНК и исследования ОТ-ПЦР уровня экспрессии мРНК COL1A1, активина А и гена домашнего хозяйства (β -актин).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения

[43]. Математический анализ полученных данных проводился в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2007», «Statistica for Windows 13.0.», «MedCalc 7.4.4.1» с использованием персонального компьютера. Используя критерии Колмогорова и Шапиро – Уилка, осуществлялась проверка рядов данных на нормальность распределения. Количественное описание величин с нормальным распределением выполнялось с помощью подсчета среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Если распределение отличалось от нормального, значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ($Me (Q25\%–Q75\%)$). Для оценки значимости распределения качественного признака между группами применяли критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точечный критерий Фишера. Если распределение отличалось от нормального, достоверность различий между показателями оценивалась с помощью критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, Лиллифорса. Уровень значимости различий $p < 0,05$ 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 590 и приведено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Количество проведенных исследований

Методы исследования	Количество проведенных, абс.
Клинические	у 137 пациенток
Эндоскопические	83
Иммунологические:	
метод проточной цитометрии	148
RT-RCR (ОТ-ПЦР)	222
Всего	590

Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Сравнение показателей клинической характеристики обследованных женщин проводилось между тремя группами:

- 1) пациентки с ЛММ стабильных размеров (отсутствие роста миоматозного узла за 1 предшествующий год диспансерного наблюдения) (n=34);
- 2) пациентки с быстрорастущей ЛММ (отмечен рост миоматозных узлов с увеличением общих размеров матки на 4-5 недель условной беременности за 1 год диспансерного наблюдения) (n=49);
- 3) практически здоровые фертильные женщины – контрольная группа (n=35).

3.1. Клиническая характеристика пациенток контрольной группы

Средний возраст обследованных женщин контрольной группы составил $30,5 \pm 0,98$ лет, большинство из них было в возрасте до 35 лет (68,6%) (таблица 3.2.1).

В анамнезе пациенток контрольной группы частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (4 и более раз в год) встречались у 82,9% женщин. Оперативные вмешательства в анамнезе (аппендэктомия, флебэктомия) имели место у 57,1% женщин (таблица 3.2.2).

На момент обследования у большей части пациенток контрольной группы (54,3%) была выявлена экстрагенитальная патология. В ее структуре наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (17,2%), желудочно-кишечного тракта (13%) и ожирение (11,4%) (таблица 3.2.3).

Средний возраст становления менструальной функции в группе контроля составил 13,4 (13-14) года. Своевременное менархе отмечено практически у всех женщин контрольной группы (94,3%), нерегулярные менструации – у 8,6%. Средняя продолжительность менструального цикла – 28,3 (13-14) дня, средняя

продолжительность менструального кровотечения – 5 (4-6) дней. Болезненные менструации отмечались у каждой третьей пациентки из обследованных женщин контрольной группы (34,3%) (таблица 3.2.4).

Средний возраст начала половой жизни у пациенток контрольной группы составил 18,7 (18-20) лет. У большей части женщин контрольной группы (57,1%) в анамнезе имели место своевременные роды. 22,9% из них были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Каждая четвертая женщина из группы контроля (28,6%) прервала нежеланную беременность путем медицинского аборта. Среднее количество медицинских абортов на одну женщину составило 0,4 (0-0). Среднее количество беременностей на одну женщину составило 1,6 (0-2) (таблица 3.2.5).

Более половины женщин контрольной группы (57,1%) использовали в качестве контрацепции барьерный метод. Также нами установлено, что практически каждая третья пациентка контрольной группы (37,1%) не предохранялась от беременности (таблица 3.2.6).

У большей части обследованных женщин контрольной группы (54,3%) анамнез был отягощен гинекологическими заболеваниями, среди которых преобладали неинвазивные заболевания шейки матки (22,9%) (таблица 3.2.7).

Всем пациенткам контрольной группы после стандартного обследования и получения информированного согласия была выполнена пайпель-биопсия эндометрия на 7-8 день менструального цикла. 9 женщинам данная процедура проводилась в ходе обследования по поводу нарушений репродуктивной функции (невынашивание беременности, внематочная беременность), 26 – с целью подбора метода контрацепции. У большинства пациенток контрольной группы (94,3%) гистологическая картина эндометрия соответствовала фазе менструального цикла, хронический эндометрит был выявлен у 5,7% женщин (таблица 3.2.8).

3.2. Сравнительная клиническая характеристика женщин с лейомиомой матки

Обследованы 83 пациентки с ЛММ основной группы. В большинстве своем под наблюдение были взяты пациентки позднего репродуктивного возраста – от 36 до 45 лет. Средний возраст женщин с ЛММ составил $36,7 \pm 0,6$ лет, что было статистически значимо выше по сравнению с показателем женщин контрольной группы ($p=0,000$). Все обследованные женщины находились в пределах репродуктивного возраста (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1 – Возрастной состав обследованных женщин

Показатель		Контрольная группа (n=35)	Женщины с ЛММ (n=83)	Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=34)	Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=49)
Средний возраст, лет (M±m)		30,5±0,98	36,7±0,54 $p_1=0,000$	37,3±0,85 $p_1=0,000$	36,2±0,69 $p_1=0,000$
Число женщин, абс. (%)	до 35 лет	25 (71,43)	36 (43,37) $p_1=0,000$	12 (35,29) $p_1=0,014$	24 (48,98) $p_1=0,000$
	36–45 лет	10 (28,57)	45 (54,22) $p_1=0,004$	22 (64,77) $p_1=0,004$	23 (46,94) $p_1=0,015$
	>45лет	0 (0,0)	2 (2,41)	0 (0,0)	2 (4,08)

Примечание: p_1 – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Анамнез пациенток с ЛММ основной группы чаще, чем у женщин контрольной группы, был отягощен частыми ОРВИ (4 и более раз в год) (ОР 1,428 95% ДИ 1,001–2,035; $p=0,01$) (таблица 3.2.2). Оперативные вмешательства были выявлены практически у половины (49,4%) пациенток с ЛММ основной группы, что значимо не отличалось от показателя женщин контрольной группы ($p>0,05$) (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Частота встречаемости острых респираторных вирусных инфекций и оперативных вмешательств в анамнезе обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=35)		Женщины с ЛММ (n=83)		Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=34)		Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=49)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Частые острые респираторные вирусные инфекции (4 и более раз в год)	21	60,0	67	80,7 $p_1=0,01$	28	82,4 $p_1=0,02$	39	79,6 $p_1=0,03$
ОР (95% ДИ)			1,428 (1,001-2,035)					
Оперативные вмешательства (аппендэктомия, флебэктомия и др.)	20	57,1	41	49,4	18	52,9	23	46,9

Примечание: p_1 – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Экстрагенитальная патология на момент обращения была выявлена у 69,9% пациенток с ЛММ основной группы, что значимо чаще, чем в контрольной группе ($p=0,01$). В целом, у пациенток основной группы частота встречаемости соматической патологии значимо не различалась по сравнению с группой контроля. Тем не менее, при анализе структуры экстрагенитальных заболеваний установлено, что у пациенток с ЛММ чаще, чем в контрольной группе, отмечалась железодефицитная анемия (36,1%, $p=0,007$) (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Наличие экстрагенитальной патологии у обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=35)		Женщины с ЛММ (n=83)		Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=34)		Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=49)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Имеется	19	54,3	63	75,9 $p_1=0,01$	27	79,4	36	73,5
Железодефицитная анемия	4	11,4	30	36,1 $p_1=0,007$	13	38,2 $p_1=0,021$	17	34,7 $p_1=0,03$
Заболевания сердечно-сосудистой системы	6	17,2	20	24,1	9	26,5	11	22,4
Заболевания нервной системы	1	2,9	7	8,4	4	11,8	3	6,1
Заболевания щитовидной железы	1	2,9	4	4,8	2	5,9	2	4,1
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4	11,4	13	15,7	7	20,6	6	12,2
Заболевания дыхательной системы	2	5,7	7	8,4	3	7,7	4	8,1
Заболевания мочевыделительной системы	3	8,6	5	6,0	2	5,9	3	6,1
Заболевания ЛОР органов	4	11,4	4	4,8	2	5,9	2	4,1
Ожирение	4	11,4	14	16,9	3	8,8	11	22,4
Варикозная болезнь нижних конечностей	0	0,0	3	3,6	3	8,8	0	0,0

Примечание: p_1 – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Средний возраст менархе не различался в обследованных группах пациенток и у женщин с ЛММ основной группы составил 12,9 (12-14) лет ($p>0,05$). Нерегулярные менструации отмечены у 13,3% женщин с ЛММ. По сравнению с пациентками контрольной группы, у женщин с ЛММ основной группы значимо чаще отмечались нарушения менструальной функции в виде аномальных маточных кровотечений по типу обильных маточных кровотечений (67,5%, $p=0,000$), а также увеличение средней продолжительности менструального кровотечения (до 5,8 (5-7) дней, $p=0,008$). У пациенток с ЛММ стабильных размеров чаще отмечено наличие дисменореи по сравнению с пациентками контрольной группы (67,8%, $p=0,022$) (таблица 3.2.4).

Средний возраст начала половой жизни у пациенток с ЛММ основной группы не отличался от такового у женщин контрольной группы и составил 18,8 (18-20) лет ($p>0,05$). Большая часть женщин с ЛММ основной группы (67,5%), как и женщины в контрольной группе, имели в анамнезе своевременные роды, у 21,7% из них они закончились операцией кесарева сечения (таблица 3.2.5).

Нежелательную беременность прервали путем медицинского аборта 42,2% женщин с ЛММ основной группы, что выше по сравнению с показателем пациенток контрольной группы (ОР 1,272 95% ДИ 1,019–1,588; $p=0,02$) (таблица 3.2.5). При изучении количества выполненных медицинских абортов нами отмечено, что пациентки с ЛММ значимо чаще по сравнению с контролем выполняли 1-2 медицинских аборта (ОР 1,2 95% ДИ 1,038–1,601; $p=0,02$) (таблица 3.2.5). При этом среднее количество абортов на одну женщину в группе пациенток с ЛММ составило 0,8 (0-1) и не отличалось от показателя женщин контрольной группы ($p>0,05$). У каждой шестой пациентки среди женщин с ЛММ основной группы было выявлено бесплодие, что значимо отличалось от показателя группы контроля (16,9%, $p=0,003$) (таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.4 – Становление и характер менструальной функции обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=35)		Женщины с ЛММ (n=83)		Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=34)		Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=49)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Средний возраст менархе, лет (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	13,4 (13-14)		12,9 (12-14)		13,1 (12-14)		12,8 (12-14)	
Своевременное становление менструального цикла	33	94,3	80	96,4	33	97,1	47	95,2
Позднее менархе	2	5,7	3	3,6	1	2,9	2	4,1
Нерегулярные менструации	3	8,6	11	13,3	5	14,7	6	12,2
АМК по типу ОМК	7	20,0	56	67,5 p ₁ =0,000	24	70,6 p ₁ =0,000	33	67,4 p ₁ =0,000
Дисменорея	12	34,3	40	48,2	21	67,8 p ₁ =0,022 p ₂ =0,039	19	38,8
Средняя продолжительность менструации, дни (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	5,0 (4-6)		5,8 (5-7) p ₁ =0,008		5,7 (5-7) p ₁ =0,023		5,7 (5-7) p ₁ =0,02	
Средняя продолжительность менструального цикла, дни (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	28,3 (28-30)		28,6 (28-30)		28,9 (28-30)		28,5 (28-30)	

Примечание: p₁ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, p₂ – различия статистически значимы между группой пациенток с быстрорастущей ЛММ и группой пациенток с ЛММ стабильных размеров.

Таблица 3.2.5 – Характер репродуктивной функции обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=35)		Женщины с ЛММ (n=83)		Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=34)		Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=49)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Средний возраст начала половой жизни, лет (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	18,7 (18-20)		18,8 (18-20)		18,1 (18-19)		19,2 (18-20)	
Своевременные роды	20	57,1	56	67,5	23	67,7	33	67,4
Артифициальные аборты	8	22,8	35	42,2 p ₁ =0,02	16	47,1 p ₁ =0,02	19	38,8
ОР (95% ДИ)			1,272 (1,019-1,588)					
1-2 аборта	6	75	30	85,7 p ₁ =0,02	13	81,3 p ₁ =0,03	17	89,5 p ₁ =0,006
ОР (95% ДИ)			1,2 (1,038-1,601)		1,6 (1,042-2,546)		1,76 (1,172-2,642)	
3-4 аборта	1	12,5	2	5,7	1	6,3	1	5,3
> 4 абортов	1	12,5	3	8,6	2	12,5	1	5,3
Среднее количество абортов на одну женщину, (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	0,4 (0-0)		0,8 (0-1)		0,9 (0-1)		0,7 (0-1)	
Самопроизвольные выкидыши в ранние сроки беременности	7	20,0	15	18,1	3	8,8	12	24,5 p ₂ =0,04
Эктопическая беременность	2	5,7	5	6,0	3	8,8	2	4,1
Бесплодие	0	0	14	16,9 p ₁ =0,003	4	11,8 p ₁ =0,03	10	20,4 p ₁ =0,000
Операция кесарева сечения	8	22,9	18	21,7	9	26,5	9	18,4
Среднее количество беременностей на одну женщину, (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	1,6 (0-2)		2,0 (1-3)		2,2 (1-3)		1,9 (1-2)	

Примечание: p₁ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, p₂ – различия статистически значимы между группой пациенток с быстрорастущей ЛММ и группой пациенток с ЛММ стабильных размеров.

В основной группе пациенток с ЛММ около половины женщин (47%) не предохранялись от беременности, что значимо не отличалось от показателя контрольной группы ($p>0,05$). Отмечено, что преобладающим методом контрацепции среди женщин с ЛММ, так же как и в группе здоровых женщин, являлся барьерный метод (42,2%) (таблица 3.2.6).

Таблица 3.2.6 – Частота использования различных методов контрацепции обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=35)		Женщины с ЛММ (n=83)		Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=34)		Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=49)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВМК	1	2,9	5	7,2	4	11,8	1	2,0
КОК	3	8,6	14	18,1	6	17,7	8	16,3
Барьерная контрацепция	20	57,1	35	42,2	13	38,2	22	44,9
Не использовали контрацепцию	13	37,1	40	47,0	17	47,1	23	46,9

У большей части пациенток с ЛММ основной группы (57,8%) имела место гинекологическая патология в анамнезе. Основными заболеваниями в этой сфере являлись неинвазивные заболевания шейки матки (25,3%) и кисты яичников (18,1%) (таблица 3.2.7).

Таблица 3.2.7 – Гинекологическая патология в анамнезе обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=35)		Женщины с ЛММ (n=83)		Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=34)		Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=49)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наличие гинекологической патологии	19	54,3	47	57,8	17	50,0	31	63,3
ВЗОМТ	5	14,3	8	9,6	2	5,6	6	12,2
Неинвазивные заболевания шейки матки	8	22,9	21	25,3	7	20,6	14	28,6
Гиперпластический процесс эндометрия	4	11,4	9	10,8	3	8,8	6	12,2
Киста яичника	2	5,71	15	18,1	7	20,6	8	16,3

Пациенткам с ЛММ основной группы в ходе плановой эндоскопической миомэктомии на 5-8 день менструального цикла была произведена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием и последующим гистологическим исследованием эндометрия. У каждой четвертой пациентки с ЛММ был выявлен доброкачественный гиперпластический процесс эндометрия, представленный железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, что значительно чаще, чем в группе контроля (26,5%, $p=0,018$). Хронический эндометрит был выявлен у 48,2% пациенток с ЛММ, что также значительно отличалось от показателя женщин контрольной группы ($p=0,000$) (таблица 3.2.8).

Таблица 3.2.8 – Результаты гистологического исследования биоптатов эндометрия у обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=35)		Женщины с ЛММ (n=83)		Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=34)		Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=49)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Соответствует фазе менструального цикла	33	94,3	68	81,9	29	85,3	39	79,7
Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия	0	0,0	22	26,5 $p_1=0,018$	9	26,5 $p_1=0,007$	13	26,5 $p_1=0,003$
Хронический эндометрит	2	5,7	40	48,2 $p_1=0,000$	20	58,8 $p_1=0,000$	20	40,8 $p_1=0,001$

Примечание: p_1 – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Проведенный анализ сравнительной клинической характеристики женщин с ЛММ основной группы позволил уточнить факторы риска развития данной гинекологической патологии: частые ОРВИ в анамнезе (4 и более раз в год) (ОР 1,428 95% ДИ 1,001–2,035; $p=0,01$) (таблица 3.2.2, рисунок 3.2.1) и прерывание беременности путем медицинского аборта (ОР 1,272 95% ДИ; $p=0,02$) (таблица 3.2.5, рисунок 3.2.1)



Рисунок 3.2.1 – Факторы риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста

Таким образом, пациентки с ЛММ основной группы отличались от женщин контрольной группы отягощенным общесоматическим анамнезом – у них имело место высокая частота респираторных инфекций и экстрагенитальной патологии. Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний отмечено преобладание железодефицитной анемии. Менструальная функция пациенток с ЛММ характеризовалась высокой частотой аномальных маточных кровотечений по типу обильных маточных кровотечений и дисменореи. Репродуктивный анамнез пациенток с ЛММ отягощен повышенным количеством медицинских аборт, а также бесплодием. При обследовании у них значительно чаще выявлялась патология эндометрия в виде железисто-кистозной гиперплазии эндометрия и хронического эндометрита. Значимыми факторами риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста являются частые ОРВИ в анамнезе (4 и более раз в год) и прерывание нежелательной беременности путем медицинского аборта.

3.3. Сравнительная клиническая характеристика женщин с лейомиомой матки стабильных размеров и быстрорастущей лейомиомой матки

Женщины обеих клинических групп были сопоставимы по среднему возрасту и находились в пределах репродуктивного возраста (таблица 3.2.1).

По характеру и наличию экстрагенитальной патологии пациентки этих групп не отличались между собой (таблица 3.2.3).

При анализе менструальной функции дисменорея чаще встречалась у пациенток с ЛММ стабильных размеров по сравнению с группой пациенток с быстрорастущей ЛММ ($p=0,039$) (таблица 3.2.4).

При анализе репродуктивной функции отмечено преобладание самопроизвольных выкидышей в ранние сроки беременности у пациенток с

быстрорастущей ЛММ ($p=0,04$) по сравнению с группой женщин с ЛММ стабильных размеров (таблица 3.2.5).

Характер используемой контрацепции у пациенток с ЛММ различных темпов роста миоматозного узла не отличался (таблица 3.2.6).

Все симптомы основного заболевания не отличались в исследуемых группах пациенток с различным темпом роста ЛММ. Однако жалобы на болезненные менструации чаще встречались у пациенток с ЛММ стабильных размеров по сравнению с пациентками группы с быстрорастущей ЛММ ($p=0,039$) (таблица 3.3.1).

У всех пациенток ЛММ являлась интерстициально-субсерозной. У большинства женщин доброкачественная опухоль миометрия была выявлена в течение 1-5 лет наблюдения. Однако у 28,6% женщин в группе с быстрорастущей ЛММ заболевание было выявлено менее одного года назад, тогда как в группе пациенток со стабильными размерами ЛММ таких женщин не было ($p=0,000$) (таблица 3.3.1).

К моменту проведения оперативного вмешательства общие размеры матки в первой клинической группе соответствовали 7-9 неделям условной беременности у 58,8% женщин, что статистически значимо превышало данный показатель в группе пациенток с быстрорастущей ЛММ ($p=0,018$). Во второй клинической группе общие размеры матки более чем у половины женщин (53,1%) соответствовали 10-12 недельному сроку условной беременности, что значимо отличалось от показателя группы женщин с ЛММ стабильных размеров ($p=0,016$) (таблица 3.3.1).

В обеих клинических группах в большинстве своем ЛММ представляла собой единичный миоматозный узел, средний объем которого был выше в группе пациенток с быстрорастущей ЛММ ($p=0,000$) (таблица 3.3.1). В случае выявления множественной ЛММ объем доминантного миоматозного узла также был выше у

пациенток второй клинической группы по сравнению с пациентками с ЛММ стабильных размеров ($p=0,02$) (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Особенности клинического течения основного заболевания у женщин с ЛММ различных темпов роста

Показатель	Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=34)		Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=49)	
	абс.	%	абс.	%
Симптомы заболевания				
Бесплодие	4	11,8	10	20,4
АМК по типу ОМК	25	73,5	29	59,2
Хронические тазовые боли	17	50,0	31	63,3
Дисменорея	21	67,8 $p=0,039$	19	38,8
Дизурические явления	6	17,7	13	26,5
Давность обнаружения ЛММ				
Менее одного года назад	0	0	14	28,6 $p=0,000$
От одного до пяти лет назад	22	64,7	30	61,2
Более пяти лет назад	12	35,3	5	10,2
Локализация миоматозных узлов				
Интерстициально-субсерозная	34	100,0	49	100,0
Общие размеры матки к моменту оперативного лечения				
5-6 недель условной беременности	5	14,7	5	10,2
7-9 недель условной беременности	20	58,8 $p=0,018$	16	32,7
10-12 недель условной беременности	9	26,5	26	53,1 $p=0,016$

Более 12 недель условной беременности	0	0,0	2	4,1
Количество и объем миоматозных узлов				
Единичный узел	32	94,1	43	87,8
Средний объем узла, см ³ (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	63,3 (50,9-136,3)		159,3 (97,8-235,3) p=0,000	
Множественные узлы	2	5,6	6	12,2
Средний объем доминантного узла, см ³ (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	53,4 (37,4-69,3)		324,4 (184,5-436,3) p=0,02	

Примечание: p – различия статистически значимы между группой пациенток с быстрорастущей ЛММ и группой пациенток с ЛММ стабильных размеров.

Все пациентки подверглись оперативному лечению в объеме миомэктомии лапароскопическим доступом. Техника операции заключалась в следующем: монополярным электродом производилось рассечение миометрия по экватору миоматозного узла, в дальнейшем узел был энуклеирован, ложе узла с целью гемостаза точно обработано биполярным коагулятором и ушито послойно отдельными узловыми швами рассасывающимся шовным материалом или с использованием непрерывного монофиламентного шва нитями V-lok. Показаниями для оперативного вмешательства служили быстрый рост ЛММ, аномальные маточные кровотечения по типу обильных маточных кровотечений, приводящие к анемии, синдром хронических тазовых болей, нарушение функций смежных органов в виде дизурии. В 4,8% случаев показанием к проведению операции являлось бесплодие при отсутствии других причин. В 15,6% случаев имело место сочетание факторов (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 – Показания к оперативному лечению у пациенток с ЛММ

Показатель	Число женщин (n=83)	
	абс.	%
Быстрый рост опухоли	49	59,0
Хроническая тазовая боль	8	9,6
АМК по типу ОМК	8	9,6
Расстройства функции соседних органов (дизурия)	1	1,2
Бесплодие	4	4,8
Сочетание хронической тазовой боли и АМК по типу ОМК	10	12,0
Сочетание хронической тазовой боли, АМК по типу ОМК и дизурии	3	3,6

По данным гистологического исследования операционного материала у всех пациенток была установлена ЛММ. В 67,4% случаев имело место наличие вторичных изменений в миоматозных узлах в виде отека, гиалиноза и некроза. По результатам гистологического исследования эндометрия пациенток с различными темпами роста ЛММ отличий не выявлено. Однако по сравнению с показателем здоровых женщин у пациенток с ЛММ стабильных размеров и пациенток с быстрорастущей ЛММ чаще выявлялась патология эндометрия в виде железисто-кистозной гиперплазии ($p=0,007$ в обоих случаях) и хронического эндометрита ($p=0,000$ и $p=0,001$ соответственно) (таблица 3.2.8).

Таким образом, пациентки обеих клинических групп были сопоставимы по возрасту, структуре перенесенной в анамнезе экстрагенитальной патологии и характеру становления менструальной функции. У пациенток с быстрорастущей ЛММ чаще происходило самопроизвольное прерывание беременности малого срока. У женщин с ЛММ стабильных размеров отмечено более частое наличие

дисменореи. У пациенток с быстрорастущей ЛММ общие размеры матки в условных неделях беременности и средний объем миоматозного узла превышали данные показатели по сравнению с группой женщин с ЛММ стабильных размеров.

Суммируя полученные нами данные, установлено, что риск возникновения ЛММ у женщин репродуктивного возраста связан с частыми ОРВИ в анамнезе (4 и более раз в год) и прерыванием нежелательной беременности путем медицинского аборта.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1 Особенности содержания альтернативно активированных моноцитов/макрофагов на системном и локальном уровнях у пациенток с лейомиомой матки различных темпов роста

Согласно последним данным, макрофаги/моноциты являются высокогетерогенной популяцией и в зависимости от стимулирующего сигнала и микроокружения могут формировать две различные популяции – классически и альтернативно активированные макрофаги/моноциты [160]. Развитие опухолевого процесса связывают с усилением активности альтернативно активированных клеток. К наиболее изученным таким иммунокомпетентным клеткам относят моноциты/макрофаги, экспрессирующие на своей поверхности CD36, CD206 и CD204 рецепторы.

Нами было проанализировано содержание различных популяций альтернативно активированных моноцитов в периферической крови у пациенток с ЛММ. Результаты анализа содержания альтернативно активированных моноцитов представлены в таблице 4.1.1.

Анализ полученных данных показал, что содержание CD36+, CD206+, CD204+ моноцитов в крови пациенток в основной и контрольной группах не различалось ($p > 0,05$ во всех случаях). У пациенток с ЛММ как стабильных размеров, так и быстрорастущей ЛММ, содержание CD36+, CD206+, CD204+ моноцитов в крови не отличалось от показателей контрольной группы и не различалось между собой ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 4.1.1– Особенности содержания CD36+, CD206+, CD204+ моноцитов в крови пациенток с ЛММ различных темпов роста

Показатель, % (Me (Q _{25%} - Q _{75%}))	Контрольная группа	Женщины с ЛММ	Женщины с ЛММ стабильных размеров	Женщины с быстрорастущей ЛММ
CD36+	55,8 (51,3-59,2) (n=5)	55,7 (48,9-61,7) (n=25)	54,4 (48,9-58,0) (n=10)	56,96 (48,1-66,7) (n=15)
CD206+	47,8 (44,0-53,2) (n=5)	52,36 (48,4-60,7) (n=20)	51,96 (41,2-60,4) (n=9)	52,85 (49,0-61,7) (n=11)
CD204+	41,8 (40,3-47) (n=5)	52,8 (42,8-55,9) (n=9)	37,9 (29,5-54,7) (n=3)	54,4 (49,8-59,3) (n=6)

Мы проанализировали изменения содержания альтернативно активированных макрофагов, инвазирующих эндометрий, расположенный в проекции миоматозного узла у пациенток с ЛММ. Результаты исследования представлены в таблице 4.1.2.

Анализ результатов показал, что в целом содержание CD36+ макрофагов в эндометрии пациенток с ЛММ было выше, чем в контрольной группе ($p=0,047$) (рисунок 4.1.1). Также было повышено содержание CD36+ макрофагов в эндометрии пациенток с быстрорастущей ЛММ по сравнению с показателем контрольной группы ($p=0,008$) (рисунок 4.1.2). Дифференцированный анализ данных в зависимости от темпа роста миоматозного узла выявил более высокий уровень CD36+ макрофагов в эндометрии у пациенток с быстрорастущей ЛММ по сравнению с параметром в группе пациенток со стабильными размерами миоматозного узла ($p=0,03$) (рисунок 4.1.2). Содержание CD206+ и CD204+ макрофагов в эндометрии не отличалось в основной и контрольной группах, а также не зависело от темпа роста миоматозного узла ($p>0,05$ во всех случаях).

Таблица 4.1.2 – Особенности содержания CD36+, CD206+, CD204+ макрофагов в эндометрии пациенток с ЛММ различных темпов роста

Показатель, % (Me (Q _{25%} - Q _{75%}))	Контрольная группа	Женщины с ЛММ	Женщины с ЛММ стабильных размеров	Женщины с быстрорастущей ЛММ
CD36+	34,13 (25,9-41,9) (n=6)	46,31 (38,2-55,8) (n=25) p ₁ =0,047	41,53 (32,1-49,9) (n=9)	52,05 (47,1-56,2) (n=13) p ₁ =0,008 p ₂ =0,03
CD206+	41,58 (35,8-58,7) (n=6)	47,81 (40,7-56,8) (n=20)	47,13 (39,8-56,0) (n=9)	48,61 (41,3-60,0) (n=11)
CD204+	40,9 (28,2-47,8) (n=6)	54,0 (53,2-61,2) (n=9)	61,2 (53,6-62,6) (n=3)	53,2 (46,8-58,3) (n=6)

Примечание: p₁ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, p₂ – различия статистически значимы между группой пациенток с быстрорастущей ЛММ и группой пациенток с ЛММ стабильных размеров.

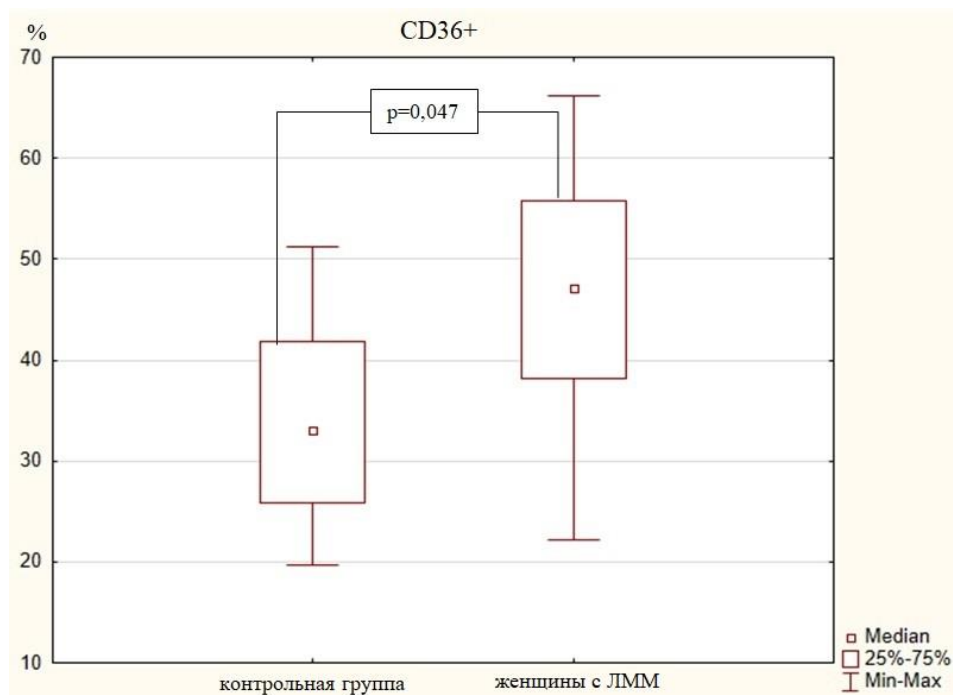


Рисунок 4.1.1 – Содержание CD36+ макрофагов в эндометрии пациенток с ЛММ

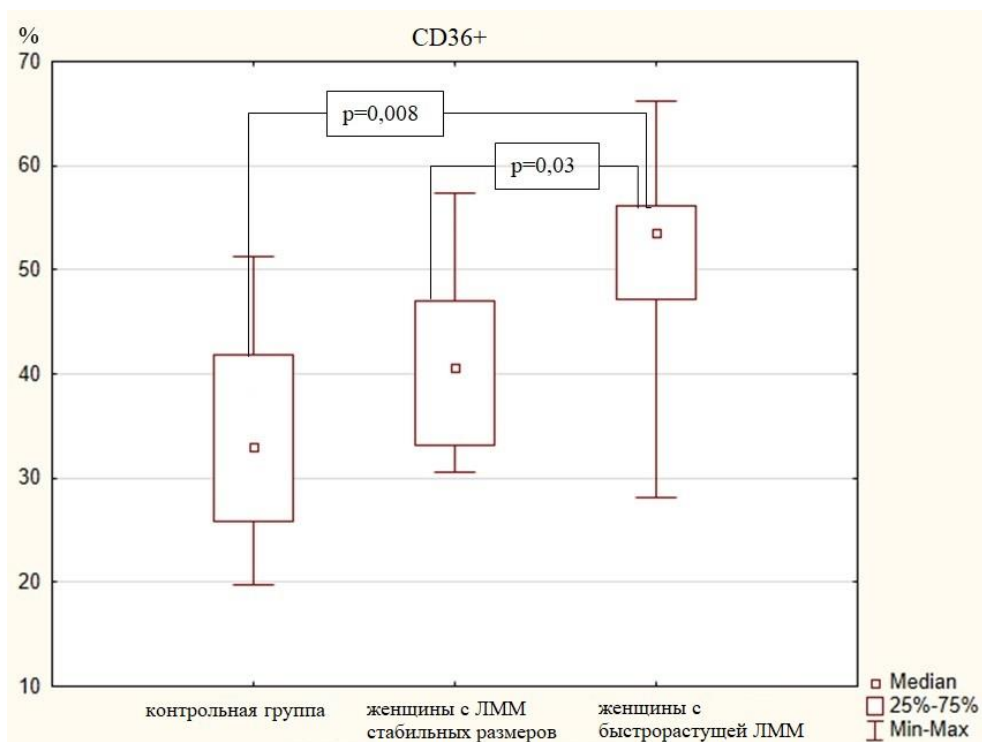


Рисунок 4.1.2 – Сравнительная характеристика содержания CD36+ макрофагов в эндометрии пациенток с ЛММ различных темпов роста

Для разработки способов прогнозирования роста ЛММ нами было обследовано 19 женщин репродуктивного возраста, обратившихся на обследование по поводу наличия у них ЛММ. Эти женщины наблюдались нами в течение одного года для уточнения изменения размеров миоматозного узла.

Проведенное нами ретроспективное исследование содержания CD36+ и CD204+ макрофагов в эндометрии, локализованном в проекции миоматозного узла, позволило выявить пороговые значения содержания CD36+ и CD204+ макрофагов в эндометрии пациенток с ЛММ, в результате чего клинической практике были предложены новые способы прогнозирования роста ЛММ (таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3 – Содержание CD36+ и CD204+ макрофагов в эндометрии женщин с выявленным ростом и стабильными размерами миоматозного узла

Показатель, % (Ме (Q25%-Q75%))	Женщины со стабильными размерами миоматозного узла (n=9)	Женщины с выявленным ростом миоматозного узла (n=10)
CD36+	28,3 (26,2-32,1)	15,9 (14,3-21,9) p=0,001
CD204+	29,2 (21,4-52,1)	16,0 (10,2-18,7) p=0,01

Примечание: p – различия статистически значимы между группами женщин с выявленным ростом и стабильными размерами миоматозного узла

Данные обследования 19 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику по поводу наличия у них ЛММ, представлены в таблице 4.1.4.

Таблица 4.1.4 – Результаты обследования женщин с ЛММ в рамках проведения ROC-анализа

Показатель	Количество обследованных женщин (n=19)			
	истинно-положительный результат	ложно-положительный результат	истинно-отрицательный результат	ложно-отрицательный результат
CD36+	8	2	9	0
CD204+	8	2	8	1

По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что при значении содержания CD36+ макрофагов в эндометрии, локализованном в проекции миоматозного узла, менее 22% прогнозируется рост ЛММ в течение одного года, а при значении более 22% размеры миоматозного узла будут оставаться стабильными в течение одного года наблюдения (рис. 4.3.1). Точность способа 89,5%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 100,0%, площадь под кривой (AUC) 0,956. Получен патент на изобретение №2704817 от 31.10.2019 года.

По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что при значении содержания CD204+ макрофагов в эндометрии, локализованном в проекции

миоматозного узла, менее 20% прогнозируется рост ЛММ в течение одного года, а при значении более 20% размеры миоматозного узла будут оставаться стабильными в течение одного года наблюдения (рис. 4.3.2). Точность способа 84,2%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 88,9%, площадь под кривой (AUC) 0,844. Получен патент на изобретение №2704819 от 31.10.2019 года.

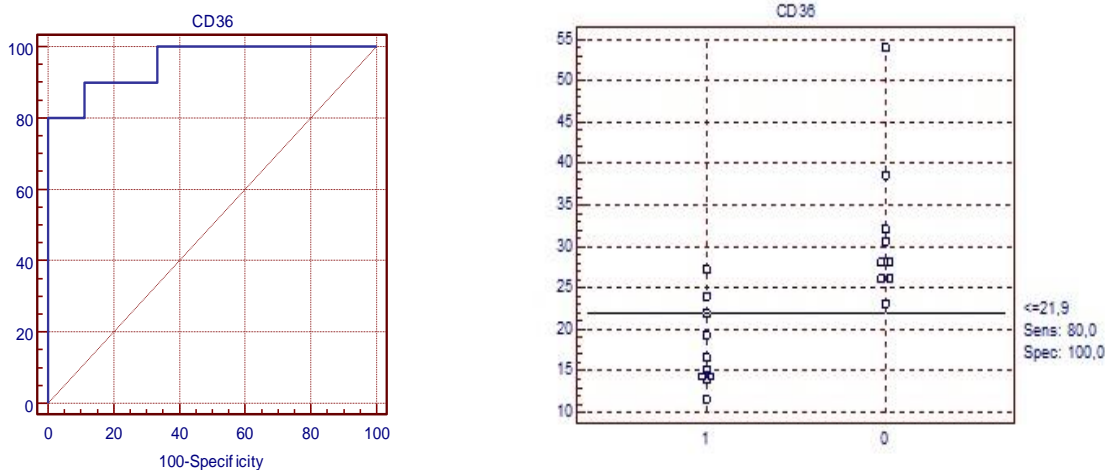


Рисунок 4.1.3. Данные ROC-анализа содержания CD36+ макрофагов в эндометрии у группы женщин с выявленным ростом миоматозного узла (1) и группы женщин со стабильными размерами миоматозного узла (0).

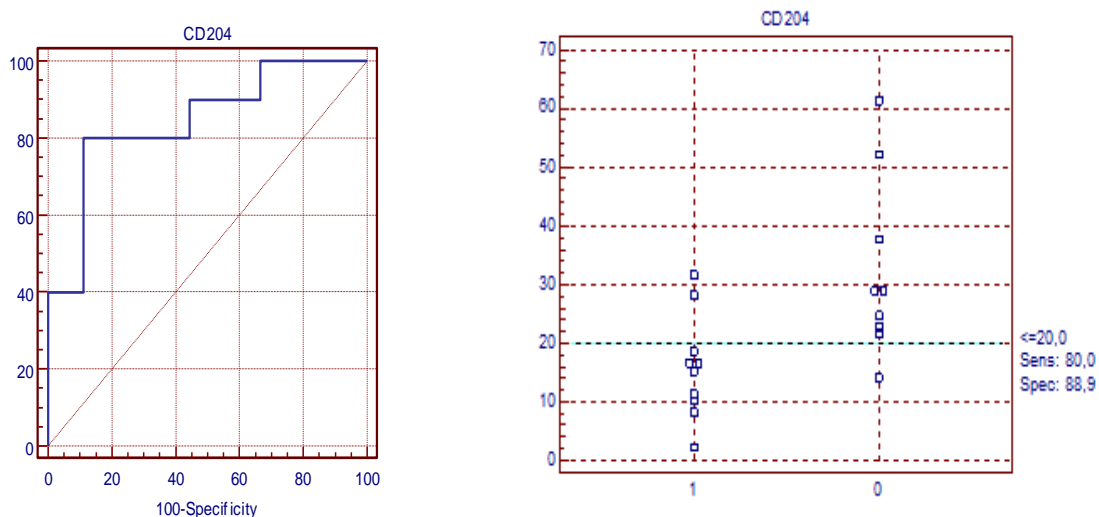


Рисунок 4.1.4. Данные ROC-анализа содержания CD204+ макрофагов в эндометрии у группы женщин с выявленным ростом миоматозного узла (1) и группы женщин со стабильными размерами миоматозного узла (0).

Таким образом, установлено, что изменение содержания альтернативно активированных клеток были более выражены на местном уровне, т.е. на уровне прилегающего к миоматозному узлу эндометрия. Повышенное содержание альтернативно активированных макрофагов, экспрессирующих рецептор CD36, характерно для пациенток с ЛММ в целом и, в частности, для женщин с быстрорастущей ЛММ. Полученные пороговые значения содержания CD36+ и CD204+ макрофагов в эндометрии пациенток с ЛММ могут быть использованы для оценки прогноза роста миоматозного узла в течение одного года наблюдения.

4.2 Особенности синтеза активина А альтернативно активированными моноцитами/макрофагами у пациенток с лейомиомой матки различных темпов роста и размеров

Активин А является ростовым фактором и одним из членов, принадлежащих семейству TGF β . По данным литературы активин А участвует в развитии опухолевого процесса и фиброзе в различных органах и тканях [204]. Нами были изучены особенности синтеза активина А моноцитами, эндометриальными и узловыми макрофагами у пациенток с ЛММ.

Нами был проведен анализ синтеза активина А эндометриальными и узловыми макрофагами у пациенток с ЛММ. По результатам исследования мы не выявили статистически значимых различий в уровне экспрессии мРНК активина А эндометриальными и узловыми макрофагами у женщин с ЛММ ($p > 0,05$). Тем не менее наблюдалась тенденция к увеличению синтеза активина А узловыми макрофагами у женщин с ЛММ, однако она не являлась достоверной ($p > 0,05$) (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Особенности синтеза активина А узловыми и эндометриальными макрофагами пациенток с ЛММ

Показатель, копий пар*10 ³ /мкл (Me (Q _{25%} -Q _{75%}))	Эндометриальные макрофаги (n=25)	Узловые макрофаги (n=6)
активин А	4,69 (2,1-26,4)	42,1 (2,8-82,3)

По результатам проведенного исследования установлено, что синтез активина А альтернативно активированными моноцитами периферической крови пациенток с ЛММ был значительно снижен по сравнению с показателем женщин контрольной группы ($p=0,008$) (таблица 4.2.2 и рисунок 4.2.1).

Таблица 4.2.2 – Особенности синтеза активина А моноцитами пациенток с ЛММ

Показатель, копий пар*10 ³ /мкл (Me (Q _{25%} -Q _{75%}))	Контрольная группа (n=7)	Женщины с ЛММ (n=4)
активин А	85,13 (73,4-98,6)	0 (0-0,03) $p=0,008$

Примечание: p – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой

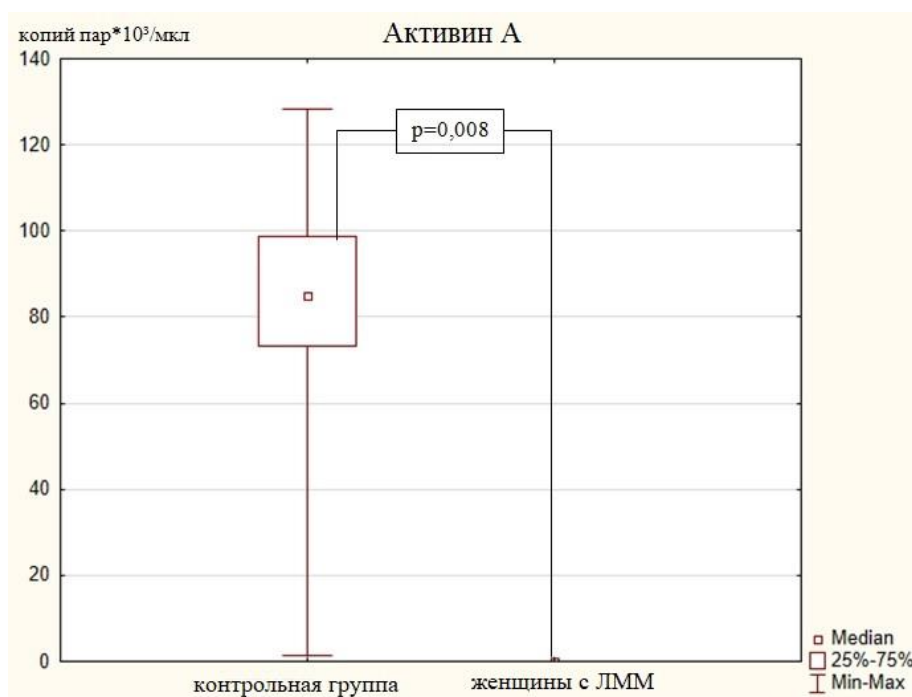


Рисунок 4.2.1 – Особенности синтеза активина А моноцитами у пациенток с ЛММ

Однако при изучении уровня синтеза активина А альтернативно активированными макрофагами эндометрия женщин с ЛММ нами было выявлено увеличение экспрессии мРНК активина А у пациенток с ЛММ по сравнению с показателями контрольной группы ($p=0,02$) (таблица 4.2.3 и рисунок 4.2.2).

Таблица 4.2.3 – Особенности синтеза активина А макрофагами эндометрия пациенток с ЛММ

Показатель, копий пар*10 ³ /мкл (Me (Q _{25%} -Q _{75%}))	Контрольная группа (n=6)	Женщины с ЛММ (n=25)
активин А	0 (0-1,9)	4,69 (2,1-26,4) p=0,02

Примечание: p – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой

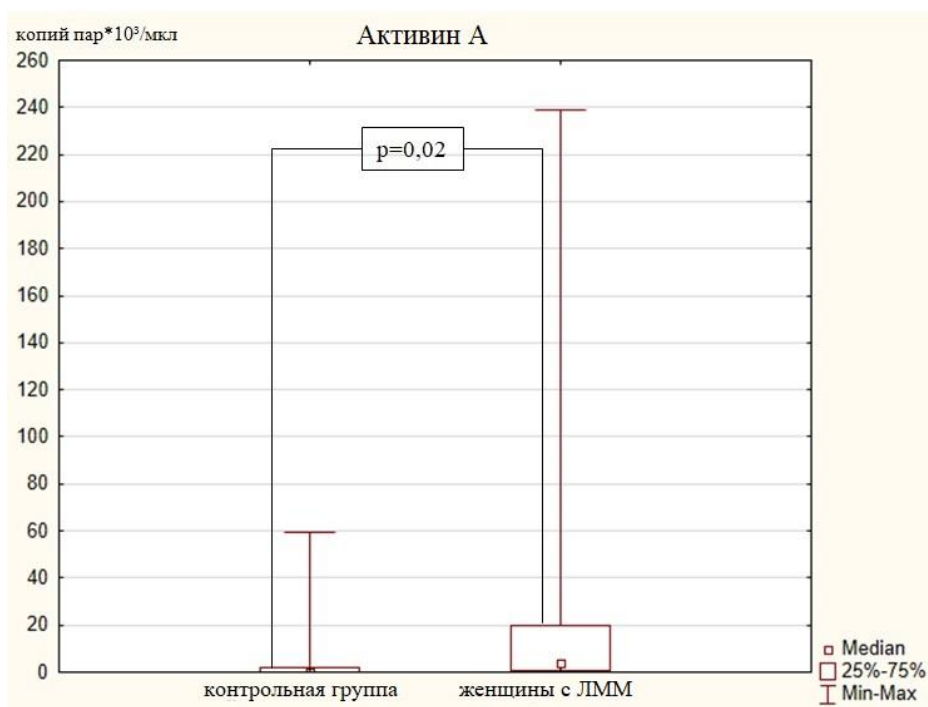


Рисунок 4.2.2 – Особенности синтеза активина А эндометриальными макрофагами пациенток с ЛММ

В дальнейшем нами был проведен дифференцированный анализ данных по уровню синтеза активина А альтернативно активированными макрофагами эндометрия пациенток с различными клиническими вариантами ЛММ. Результаты исследования представлены в таблице 4.2.4. и 4.2.5.

Как видно из полученных данных, синтез активина А эндометриальными макрофагами у пациенток со стабильными размерами ЛММ и пациенток группы контроля не различался ($p > 0,05$). Однако нами установлено, что уровень синтеза активина А макрофагами эндометрия был повышен у пациенток группы с

быстрорастущей ЛММ как по сравнению с показателем контрольной группы, так и с показателем группы пациенток со стабильными размерами узла ($p=0,03$ и $p=0,03$ соответственно) (таблица 4.2.4) (рисунок 4.2.3).

Таблица 4.2.4 – Особенности синтеза активина А макрофагами эндометрия у пациенток с ЛММ различных темпов роста

Показатель, копий пар*10 ³ /мкл (Me (Q _{25%} -Q _{75%}))	Контрольная группа (n=6)	Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=11)	Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=14)
активин А	0 (0-1,9)	0,1 (0-19,6)	7,45 (2,1-64,9) $p_1=0,03$ $p_2=0,03$

Примечание: p_1 – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, p_2 – различия статистически значимы между группами пациенток с быстрорастущей ЛММ и ЛММ стабильных размеров

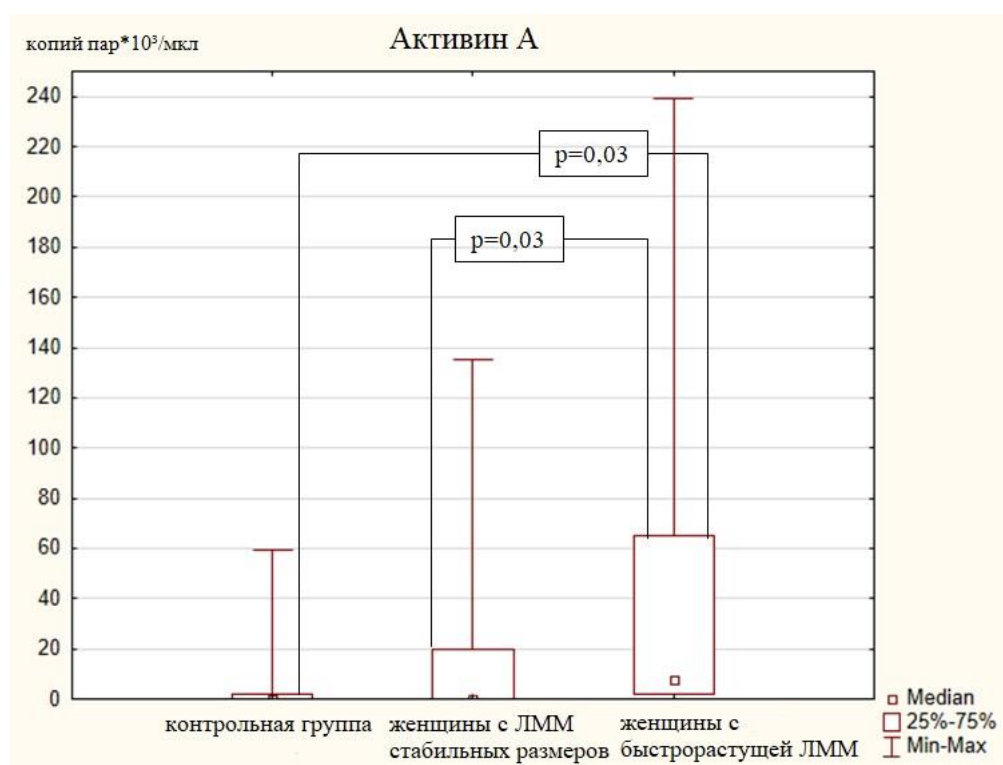


Рисунок 4.2.3 – Особенности синтеза активина А макрофагами эндометрия пациенток с ЛММ различных темпов роста

При сравнении уровня экспрессии мРНК активина А эндометриальными макрофагами у пациенток с разными размерами миоматозного узла было выявлено повышение синтеза активина А макрофагами эндометрия как в группе пациенток с ЛММ больших размеров, так и в группе пациенток с ЛММ малых размеров по сравнению с контролем ($p=0,02$ и $p=0,02$ соответственно) (таблица 4.2.5) (рисунок 4.2.4). При сравнении уровня синтеза активина А у пациенток с ЛММ больших и малых размеров нами не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$) (таблица 4.2.5).

Таблица 4.2.5 – Особенности синтеза активина А макрофагами эндометрия у пациенток с ЛММ различных размеров

Показатель, копий пар*10 ³ /мкл (Me (Q _{25%} -Q _{75%}))	Контрольная группа (n=6)	Женщины с ЛММ малых размеров (n=17)	Женщины с ЛММ больших размеров (n=8)
Активин А	0 (0-1,9)	3,1(0,7-15,9) $p_1=0,02$	6,2 (2,3-23,0) $p_1=0,02$

Примечание: p_1 – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой

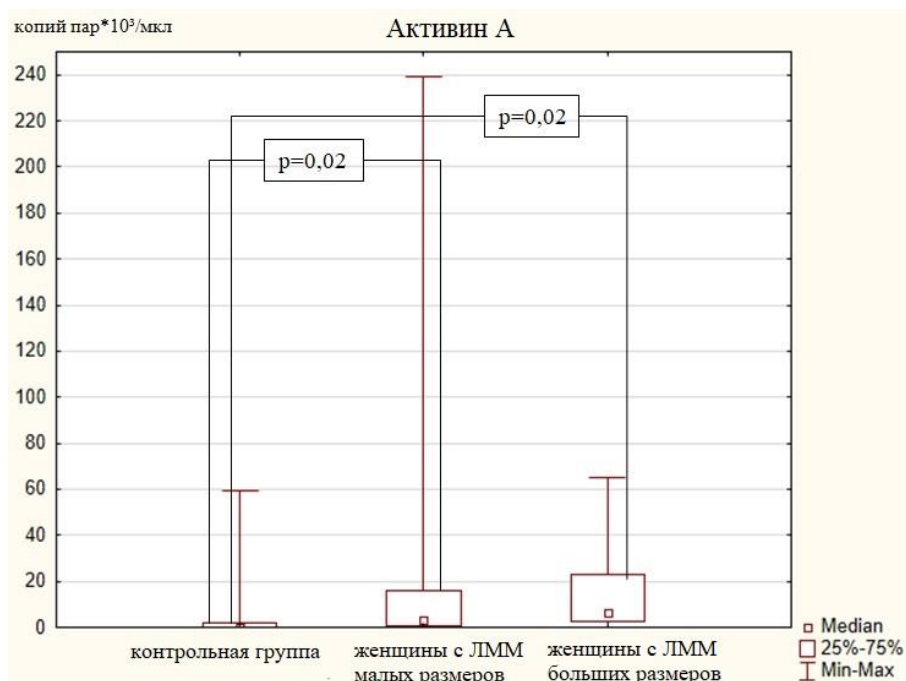


Рисунок 4.2.4 – Особенности синтеза активина А макрофагами эндометрия пациенток с ЛММ различных размеров

Таким образом, в периферической крови уровень синтеза активина А альтернативно активированными моноцитами у пациенток с ЛММ был снижен, тогда как в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, было выявлено повышение экспрессии мРНК активина А альтернативно активированными макрофагами у пациенток с ЛММ. У пациенток с быстрорастущей ЛММ независимо от размера миоматозного узла был выявлен усиленный синтез активина А эндометриальными макрофагами. Синтез активина А узловыми и эндометриальными макрофагами у пациенток с ЛММ значимо не различался.

4.3 Особенности синтеза коллагена I типа у пациенток с лейомиомой матки различных темпов роста и размеров

Несмотря на разнообразие типов коллагена, синтезируемых в миоматозном узле, центральным и наиболее часто встречающимся компонентом ЭЦМ является коллаген I типа [133]. Известно, что он считается самым распространенным протеином в организме. Коллаген играет важную роль в процессах фиброза, развивающегося в различных органах, в том числе в легких, костном мозге, а также в ЛММ [115].

Для выявления механизмов роста ЛММ нами были проанализированы особенности синтеза коллагена I типа (COL1A1) у пациенток с ЛММ различных темпов роста и размеров. Результаты представлены в таблицах 4.3.1. и 4.3.2.

Анализ данных ПЦР исследования показал, что уровень экспрессии мРНК COL1A1 в неизменном миометрии и в миоматозных узлах достоверно не различался ($p > 0,05$). Не выявлено статистически значимых различий при сравнении особенностей синтеза коллагена I типа в неизменном миометрии и в миоматозных узлах стабильных размеров ($p > 0,05$). У группы пациенток с быстрорастущей ЛММ наблюдалась выраженная тенденция к снижению синтезу коллагена I типа по сравнению с показателем неизменного миометрия,

однако она не являлась статистически значимой ($p > 0,05$). Проведенный анализ данных по экспрессии мРНК COL1A1 у группы пациенток с ЛММ стабильных размеров и группы пациенток с быстрорастущей ЛММ не выявил различий в синтезе коллагена I типа в зависимости от темпа роста миоматозного узла ($p > 0,05$) (таблица 4.3.1).

Таблица 4.3.1 – Особенности синтеза коллагена I типа у пациенток с ЛММ различных темпов роста

Показатель, копий пар * 10^3 /мкл, (Ме (Q _{25%} -Q _{75%}))	Женщины с ЛММ (миометрий) (n=6)	Женщины с ЛММ (миоматозный узел) (n=35)	Женщины с ЛММ стабильных размеров (n=15)	Женщины с быстрорастущей ЛММ (n=20)
COL1A1	3,77 (1,3-14,3)	0,07 (0-20,2)	0,95 (0-20,2)	0 (0-0,4)

Поскольку нами не было получено статистически значимых различий в уровне синтеза коллагена I типа в группах пациенток с ЛММ стабильных размеров и с быстрорастущей ЛММ, мы провели дифференцированный анализ данных экспрессии мРНК COL1A1 в зависимости от размера миоматозного узла. Полученные результаты исследования представлены в таблице 4.3.2 и рисунке 4.3.1.

Анализ данных синтеза коллагена I типа показал, что у пациенток с ЛММ больших размеров уровень экспрессии мРНК COL1A1 был значительно снижен по сравнению с неизменным миометрием ($p = 0,001$) (таблица 4.3.2) (рисунок 4.3.1). Установлено, что у пациенток с ЛММ малых размеров экспрессия мРНК COL1A1 не отличалась от показателя синтеза коллагена I типа в неизменном миометрии ($p > 0,05$). Дифференцированный анализ данных у пациенток с различным размером миоматозного узла показал, что уровень экспрессии мРНК COL1A1 у пациенток с ЛММ малых размеров был значительно выше, чем у пациенток с ЛММ больших размеров ($p = 0,024$) (таблица 4.3.2) (рисунок 4.3.1).

Таблица 4.3.2 – Особенности синтеза коллагена I типа у пациенток с ЛММ различных размеров

Показатель, копий пар*10 ³ /мкл, (Ме (Q _{25%} -Q _{75%}))	Женщины с ЛММ (миометрий) (n=6)	Женщины с ЛММ (миоматозный узел) (n=35)	Женщины с ЛММ малых размеров (n=18)	Женщины с ЛММ больших размеров (n=17)
COL1A1	3,77 (1,3-14,3)	0,07 (0-20,2)	1,05 (0,-37,4)	0,0 (0-0,40) p ₁ =0,001 p ₂ =0,024

Примечание: p₁ – различия статистически значимы по сравнению с миометрием, p₂ – различия статистически значимы между группой пациенток с ЛММ малых размеров и группой пациенток с ЛММ больших размеров.

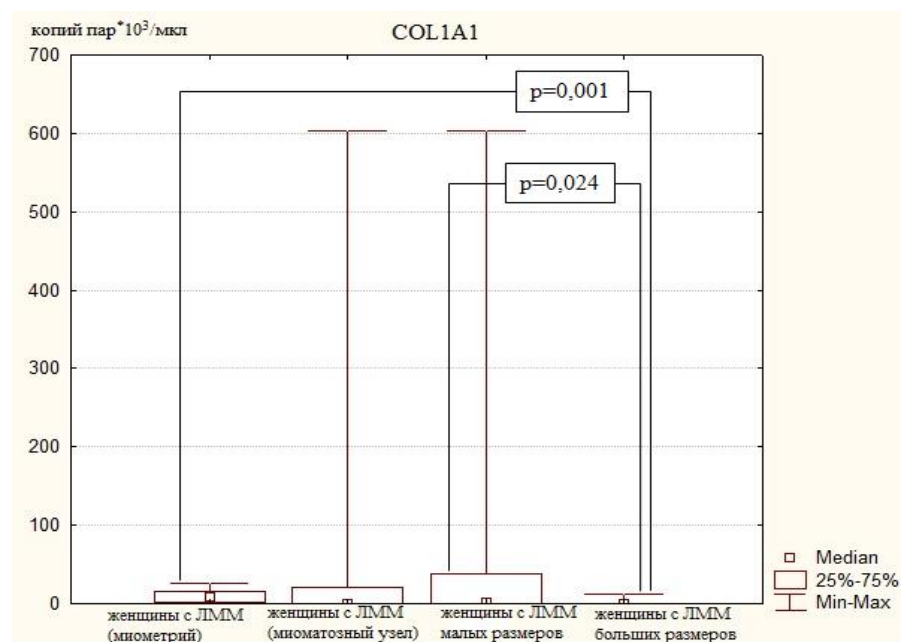


Рисунок 4.3.1 – Особенности синтеза коллагена I типа у пациенток с ЛММ разных размеров

Таким образом, установлено, что синтез коллагена I типа в миоматозных узлах не отличается от показателя неизменного миометрия. У пациенток с ЛММ различных темпов роста не выявлено статистически значимых различий в уровне экспрессии мРНК COL1A1. Однако у пациенток с ЛММ малых размеров синтез

коллагена I типа в ткани миоматозного узла усилен по сравнению с показателем группы пациенток с ЛММ больших размеров.

4.4 Обоснование *in vitro* возможности использования ретиноевой кислоты для лечения пациенток с лейомиомой матки

Одним из вопросов, касающихся ЛММ, являются разработка и поиск новых препаратов ее медикаментозного лечения. Ведущим методом лечения ЛММ по-прежнему остается хирургический за счет возможности радикально решить проблему, выполнив гистерэктомию [35]. Но в последнее время возросла частота встречаемости данного заболевания у пациенток репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией, которым необходимо медикаментозное лечение. Несмотря на успешное применение агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов и селективных модуляторов рецепторов прогестерона в качестве основных препаратов, используемых для уменьшения симптоматики заболевания и размеров миоматозного узла, наличие побочных эффектов от их применения требует поиска новых препаратов, которые можно было бы применить в качестве медикаментозной терапии ЛММ.

В последнее время изучаются данные о ретиноевой кислоте как о препарате с противоопухолевым действием [178]. Доказано ее действие в отношении подавления пролиферативной активности клеток [63]. Поскольку считается, что рост миоматозного узла зависит не только от повышенной пролиферации, но и от синтеза компонентов ЭЦМ, то нам интересно было рассмотреть ее влияние на механизм роста узла, обусловленный повышенной выработкой коллагена I типа.

Нами была проведена серия экспериментов с культивированием культуры лейомиоцитов и ретиноевой кислоты в различных концентрациях: 0,03 мкг/мл, 0,3 мкг/мл и 3 мкг/мл. В качестве контроля была использована культура лейомиоцитов, не обработанная ретиноевой кислотой. Результаты воздействия ретиноевой кислоты в данных концентрациях на культуру клеток миоматозного узла представлены в таблице 4.4.1.

По данным ПЦР исследования нами был выявлен дозозависимый эффект влияния ретиноевой кислоты на синтез активина А. Отмечено, что ретиноевая кислота в концентрации 3 мкг/мл максимально снижала синтез активина А в культуре лейомиоцитов по сравнению с необработанным контрольным образцом клеток ($p=0,046$) (таблица 4.4.1) (рисунок 4.4.1).

При оценке влияния ретиноевой кислоты на синтез коллагена I типа в культуре лейомиоцитов нами было установлено, что ретиноевая кислота в концентрации 3 мкг/мл подавляла экспрессию мРНК COL1A1 в клетках по сравнению с воздействием меньших концентраций, таких как 0,03 мкг/мл и 0,3 мкг/мл ($p=0,03$ и $p=0,02$ соответственно) (таблица 4.4.1) (рисунок 4.4.2). В то же время, нами было отмечено, что воздействие ретиноевой кислоты в концентрациях 0,03 мкг/мл и 0,3 мкг/мл на культуру клеток миоматозного узла приводило к увеличению синтеза коллагена I типа в культуре лейомиоцитов по сравнению с необработанным образцом, хотя эта зависимость не являлась статистически значимой ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица 4.4.1).

Таблица 4.4.1 – Влияние различных концентраций ретиноевой кислоты на синтез активина А и коллагена в культуре клеток миоматозного узла

Показатель, копий пар * 10^3 /мкл, (Ме (Q _{25%} -Q _{75%}))	Контрольный образец (n=11)	Ретиноевая кислота в концентрации 0,03 мкг/мл (n=11)	Ретиноевая кислота в концентрации 0,3 мкг/мл (n=11)	Ретиноевая кислота в концентрации 3 мкг/мл (n=11)
Активин А	16923,1 (0-173033,7)	7610,26 (2,3-54016,4)	5771,14 (226,5-38840,6)	0,54 (0-10403,2) $p_1=0,046$
COL1A1	2,6 (0,0-21775,15)	10,2 (1,4-31826,1)	204,0 (0-32649,0)	0,0 (0-2,3) $p_2=0,03$ $p_3=0,02$

Примечание: p_1 – различия статистически значимы между эффектом влияния ретиноевой кислоты в концентрации 3 мкг/мл и контрольным образцом, p_2 – различия статистически значимы между эффектом влияния ретиноевой кислоты в концентрации 0,03 мкг/мл и ретиноевой кислоты в концентрации 3 мкг/мл, p_3 – различия статистически значимы между эффектом влияния ретиноевой кислоты в концентрации 0,3 мкг/мл и ретиноевой кислоты в концентрации 3 мкг/мл.

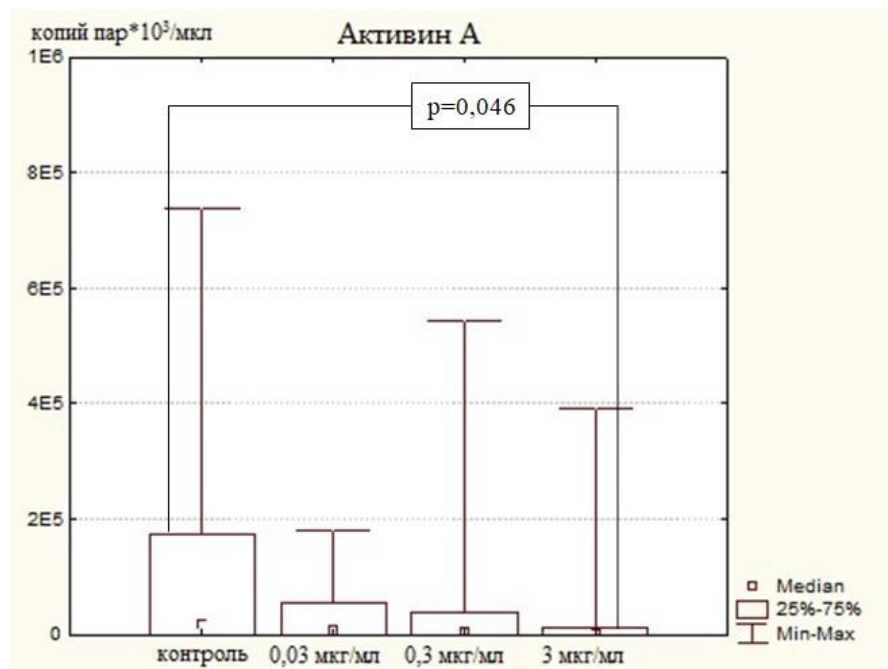


Рисунок 4.4.1 – Влияние различных концентраций ретиноевой кислоты на синтез активина А в культуре лейомиоцитов

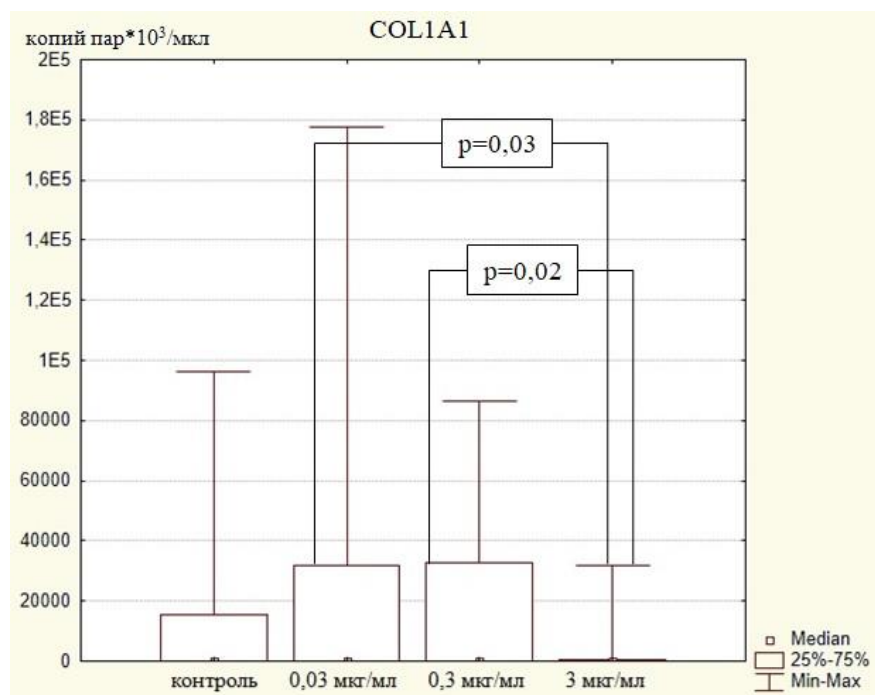


Рисунок 4.4.2 – Влияние различных концентраций ретиноевой кислоты на синтез коллагена I типа в культуре лейомиоцитов

Таким образом, выявлен дозозависимый эффект влияния ретиноевой кислоты на синтез активина А в клеточной культуре миомактозного узла. Действие

ретиноевой кислоты на синтез коллагена I типа в культуре лейомиоцитов зависело от ее концентрации: в большой концентрации (3 мкг/мл) ретиноевая кислота подавляла синтез коллагена I типа, малые концентрации (0,03 мкг/мл и 0,3 мкг/мл) ретиноевой кислоты стимулировали экспрессию мРНК COL1A1.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ЛММ остается одним из самых распространенных доброкачественных пролиферативных гинекологических заболеваний у женщин [35, 105]. В современном мире отмечается тенденция к омоложению этой патологии и выявлению ее у женщин, не реализовавших свой репродуктивный потенциал [45]. Повышенный интерес к этой проблеме обусловлен не до конца изученным этиопатогенезом данного гинекологического заболевания [25, 45, 56]. Известно, что развитие опухолевого процесса связано с изменением активности и функции различных клеток иммунной системы [21, 31, 38, 70, 91]. Однако спектр выявленных иммунных нарушений не может в полной мере объяснить механизмы развития и роста миоматозного узла. Для практики необходимы новые методы прогнозирования увеличения размеров опухоли, чтобы своевременно выбрать оптимальную тактику ведения и лечения пациентки. Более углубленное понимание механизмов роста миоматозного узла диктует необходимость разработки новых перспективных препаратов для терапии ЛММ. В связи с этим особо интересным становится углубленное изучение новых механизмов роста данной доброкачественной опухоли и возможности поиска альтернативных медикаментозных препаратов для лечения этого гинекологического заболевания.

Целью нашей работы было на основании изучения роли альтернативно активированных моноцитов и эндометриальных макрофагов в механизмах регуляции выработки компонентов экстрацеллюлярного матрикса в миоматозных узлах разработать новые методы прогнозирования роста лейомиомы матки и обосновать *in vitro* возможность использования ретиноевой кислоты для лечения данного заболевания.

В основную группу исследования были включены 83 женщины с ЛММ. В первую клиническую группу вошли 34 пациентки со стабильными размерами опухоли (у пациенток отсутствовал рост миоматозного узла за 1 предшествующий год диспансерного наблюдения). Вторую клиническую группу составили 49

женщин с быстрорастущей ЛММ (у пациенток выявлен рост миоматозных узлов с увеличением общих размеров матки на 4-5 недель условной беременности за 1 год диспансерного наблюдения). Для более полного понимания механизма роста миоматозного узла в клинических группах были выделены группы женщин в зависимости от его размера: среди пациенток с ЛММ стабильных размеров у 26 женщин размеры миоматозного узла не превышали 6 см (группа женщин с ЛММ малых размеров), среди пациенток с быстрорастущей ЛММ у 37 женщин размеры узла превышали 6 см (группа женщин с ЛММ больших размеров). Для разработки способов прогнозирования увеличения размеров ЛММ нами было обследовано 19 женщин, обратившихся на обследование по поводу наличия у них ЛММ. Контрольную группу составили 35 практически здоровых фертильных женщин.

Все обследованные женщины находились в пределах репродуктивного возраста. Средний возраст женщин с ЛММ основной группы составил $36,7 \pm 0,6$ лет, что статистически значимо отличалось от показателя женщин контрольной группы ($30,5 \pm 0,98$ лет). В целом, нами отмечена тенденция омоложения данной патологии, которая согласуется с данными литературы [34, 37, 45] и результатами, полученными в наших исследованиях ранее, согласно которым средний возраст оперированных женщин с ЛММ составлял 41 год [31]. Поскольку в современных условиях ЛММ стала выявляться в более раннем возрасте, становится очевидным, что наличие этого заболевания негативно влияет на репродуктивные планы и качество жизни женщин в целом.

Изучение соматического статуса пациенток с ЛММ основной группы показало, что наличие экстрагенитальной патологии у женщин является коморбидным фоном развития ЛММ. Преобладающими в структуре экстрагенитальных заболеваний у этих пациенток являлись заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и ожирение. Наши данные совпадают с результатами ранее проведенного исследования, в котором отмечено, что эти заболевания преобладали у пациенток с ЛММ [42]. При более детальном анализе соматического статуса женщин с ЛММ основной группы,

независимо от темпа роста миоматозного узла, нами была выявлена высокая частота встречаемости железодефицитной анемии по сравнению с пациентками контрольной группы. По данным литературы, одной из отличительных особенностей пациенток с ЛММ от здоровых женщин является наличие анемии различной степени тяжести [42]. По данным литературы, сочетание экстрагенитальных заболеваний и ЛММ часто встречается и является одним из факторов риска возникновения данной гинекологической патологии [21, 26, 49, 58]. Полагают, что ЛММ можно считать заболеванием дезадаптации, связанным с длительным психоэмоциональным напряжением, чем можно объяснить его ассоциацию с такой экстрагенитальной патологией, как артериальная гипертензия и ожирение [5].

Наличие высокой частоты встречаемости ОРВИ (4 и более раз в год) в анамнезе у пациенток с ЛММ основной группы является подтверждением важной роли инфекционного фактора в этиопатогенезе заболевания. Вирусное инфицирование является преморбидным фоном развития ЛММ и считается доказанным фактором риска данной гинекологической патологии. По данным ранее проводимых исследований, одной из наиболее распространенных инфекций, выявляемых при ЛММ, является герпетическая. Полагают, что длительная персистенция вируса в организме человека нарушает каскад иммунного ответа [20, 21]. Герпесвирусная инфекция оказывает свое действие за счет усиления выработки эпидермального фактора роста (EGF) как на системном, так и на локальном уровнях, что определяет темп и тип роста миоматозного узла [20]. По данным других авторов, наличие хронических урогенитальных инфекций, таких как уреаплазмоз, хламидиоз и герпетическая инфекция у женщин с ЛММ, приводит к нарушению выработки как противо-, так и провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6), что приводит к снижению функции лимфоцитов, угнетению апоптоза и прогрессированию опухолевого роста [42].

Анализ особенностей менструальной функции обследованных женщин основной и контрольной групп показал, что возраст менархе в них не отличался. Нами было отмечено, что нарушение менструальной функции в виде аномальных маточных кровотечений по типу обильных кровотечений с увеличением продолжительности менструации чаще встречалось у пациенток с ЛММ основной группы, что согласуется с данными литературы и, как следствие, приводит к возникновению анемии [35, 169]. По мнению ряда авторов, патогенез патологических кровотечений при ЛММ обусловлен следующими факторами: наличием гиперпластических процессов в эндометрии, усилением неоангиогенеза в эндометрии под действием факторов роста, образованием «патологических» низкорезистентных сосудов; связыванием гепарина факторами роста (FGF, EGF), а также его накоплением в матке [31, 34, 57]. По мнению других авторов, именно высокое содержание внеклеточного матрикса играет ключевую роль в появлении основных симптомов ЛММ, таких как аномальные маточные кровотечения и синдром хронических тазовых болей [70, 110].

При анализе репродуктивной функции обследованных пациенток основной и контрольной групп отмечено, что женщины с ЛММ чаще прерывали нежелательную беременность путем медицинского аборта, что является уже доказанным фактором риска развития этого заболевания [56, 195]. Тем не менее, существуют данные, согласно которым не было выявлено связи между наличием медицинских аборт в анамнезе у женщины и возникновением ЛММ [79]. Полагают, что наличие данной доброкачественной опухоли миометрия и ее рост могут приводить к различным репродуктивным нарушениям у пациенток [44, 128]. По результатам нашего исследования установлено, что каждая шестая женщина с ЛММ в основной группе страдала бесплодием. Литературные данные о том, что ЛММ является фактором снижения фертильности и бесплодия противоречивы. Считается, что наиболее негативное влияние на фертильность оказывают миоматозные узлы подслизистой локализации [87]. При этом интрамуральная локализация узла ассоциирована с повышенной частотой

встречаемости аномалий родовой деятельности, преждевременных родов, оперативного родоразрешения с возможным увеличением объема кровопотери [112, 183]. Ряд научных работ объясняют неблагоприятное воздействие ЛММ на фертильность следующими механизмами: нарушение транспорта гамет или имплантации эмбрионов, хроническое воспаление и нарушение кровоснабжения эндометрия, изменение анатомической формы полости матки миоматозными узлами, повышенная сократительная способность матки и измененный гормональный фон [111, 124]. В одном из проводимых ранее исследований, удаление миоматозного узла приводило к увеличению частоты наступления беременности с 25% до 42%, что также может служить доказательством того, что наличие ЛММ связано со снижением фертильности пациенток [119]. В то же время, есть научные исследования, по результатам которых не выявлено негативного влияния на частоту возникновения и течения беременности у женщин с интрамуральной ЛММ [80, 85].

Анализ перенесенной гинекологической патологии пациенток с ЛММ основной группы показал, что в ее структуре чаще встречались неинвазивные заболевания шейки матки и кисты яичников. По данным одного из исследований, наличие ЛММ сочетается с патологией шейки матки, при этом заболевания шейки матки ассоциированы с отсутствием применения пациентками методов контрацепции, преимущественно барьерного [27]. По результатам нашего исследования виды используемой контрацепции не различались в исследуемых группах. Около половины пациенток с ЛММ основной группы не использовали какую-либо контрацепцию, чем, возможно, и объясняется наличие патологии шейки матки у этих женщин. Также отсутствие применения различных методов контрацепции у пациенток с ЛММ основной группы можно объяснить и наличием у них бесплодия.

При гистологическом исследовании у пациенток с ЛММ основной группы по сравнению с группой контроля чаще выявлялась патология эндометрия в виде хронического эндометрита и железисто-фиброзной гиперплазии, что

соответствует данным литературы [29, 32, 56]. Гиперпластические процессы эндометрия могут быть следствием проявления гормональных нарушений, воспалительного процесса гениталий, нарушений в эндокринной и иммунной системах [14]. Сообщается, что имеет место сходство патогенетических механизмов, приводящих к пролиферативным и гиперпластическим изменениям в эндометрии и миометрии [39]. Высокие значения уровня экспрессии прогестероновых рецепторов в эндометрии и ткани ЛММ приводят к нарушению рецептивности эндометрия, росту миоматозных узлов, что может указывать на наличие тесной взаимосвязи между развитием патологических процессов эндометрия и миометрия [39]. Таким образом, установленные нами особенности сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии у больных с ЛММ совпадают с литературными данными.

Нами не были выявлены факторы риска быстрого роста миоматозного узла в группах пациенток с ЛММ, что, возможно, связано с относительно малой выборкой исследования. Вместе с тем, в одном из исследований, проводимом ранее, установлено, что факторами риска быстрого роста ЛММ являлись герпетическая инфекция, ожирение, бесплодие, низкая частота приема оральных контрацептивов [31].

При сравнении клинических особенностей течения заболевания у пациенток с ЛММ стабильных размеров и быстрорастущей ЛММ мы выявили некоторые различия. Болезненные менструации чаще сопровождали пациенток с ЛММ стабильных размеров, тогда как жалобы на синдром хронических тазовых болей были присущи пациенткам с растущей ЛММ, что можно объяснить сдавлением окружающих тканей растущим узлом и накоплением внеклеточного матрикса в ткани опухоли [110]. Также нами было установлено преобладание дисменореи у пациенток с ЛММ стабильных размеров по сравнению с группой контроля. Патогенез дисменореи при наличии ЛММ может быть обусловлен гормональным дисбалансом эстрогена и прогестерона, повышенной выработкой простагландинов, что приводит к нарушению сократительной активности

миометрия [15, 54]. Репродуктивный анамнез пациенток с быстрорастущей ЛММ был отягощен высокой частотой самопроизвольного прерывания беременности в малые сроки, что можно объяснить одним из механизмов неблагоприятного влияния опухоли, заключающимся в изменении анатомической формы полости матки растущим миоматозным узлом, способствующим прерыванию беременности [124].

Общие размеры матки в группе пациенток с быстрорастущей ЛММ соответствовали 10-12 неделям условной беременности, тогда как у пациенток со стабильными размерами узла общие размеры матки соответствовали 7-9 неделям условной беременности. Средний объем миоматозного узла был больше в группе пациенток с быстрорастущей ЛММ по сравнению с пациентками со стабильными размерами миоматозного узла. По нашим данным, у большинства пациенток миоматозный узел был единственным, что согласуется с результатами одного из современных исследований, где показано, что преобладающей у пациенток является ЛММ с одним миоматозным узлом [3]. Тогда как по данным исследований, проводимых 10-15 годами ранее, отмечен преимущественно множественный характер этой доброкачественной опухоли миометрия [4, 31].

Таким образом, сравнение параметров клинической характеристики женщин с ЛММ и здоровых женщин позволило уточнить факторы риска формирования ЛММ. Так, по нашим данным, факторами риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста являются высокая частота заболевания ОРВИ (4 и более раз в год) и прерывание нежелательной беременности путем медицинского аборта. Травматизация эндометрия и персистирующая вирусная инфекция способствуют поддержанию хронического воспаления в ткани, тем самым создавая благоприятные условия для роста и развития опухолевых клеток. По мнению Тихомирова А. Л., рост миоматозного узла обусловлен нарушениями клеточного и молекулярного баланса в миометрии. При повреждении гладкомышечной ткани начинается процесс репарации, который может приобретать патологический характер за счет нарушения внутренних регуляторных механизмов [56].

Множеством проведенных исследований доказано, что иммунная система участвует в росте и развитии данной доброкачественной опухоли [38, 91, 93, 168]. Самым распространенным вариантом ЛММ является простая миома, в которой преобладает стромальный компонент, за счет чего ее часто называют фиброидом. В таких опухолях лейомиоциты обладают повышенной синтетической активностью, что приводит к повышенной продукции ЭЦМ.

Одними из клеток врожденного иммунитета, участвующими в процессах фиброза, являются макрофаги [209]. Установлена их роль в фиброзировании легких, печени и почек [136, 147]. Поскольку в тканях ЛММ происходят процессы фиброирования, то логично считать, что макрофаги принимают в этом участие. В нашем исследовании мы установили, что для пациенток с ЛММ характерна повышенная инфильтрация макрофагами с фенотипом CD36+ эндометрия, локализованного в проекции миоматозного узла. Рост миоматозного узла у пациенток ассоциировался также с повышением содержания эндометриальных макрофагов с фенотипом CD36+. Известно, что CD36 молекулы, относящиеся к классу фагоцитарных «рецепторов-мусорщиков», являются маркерами альтернативной активации макрофагов [180]. Считается, что альтернативно активированные макрофаги играют важную роль в развитии опухолевых тканей за счет подавления иммунного ответа и усиления процессов фиброза [94, 174]. Тем не менее, в «уже выросших» миоматозных узлах мы выявили снижение количества альтернативно активированных эндометриальных макрофагов с фенотипом CD36+ и CD204+. Можно предположить, что преобладание одного из путей дифференцировки макрофагов (классического или альтернативного) зависит от стадии роста миоматозного узла.

Мы предполагаем, что росту миоматозного узла предшествует воспалительная реакция, сопровождающаяся сдвигом в сторону усиленной дифференцировки макрофагов по пути классической активации, на фоне которого уровень альтернативно активированных макрофагов снижается. На более поздних этапах роста миоматозного узла наряду с завершением воспалительной реакции происходит выраженный сдвиг дифференцировки в пользу альтернативно

активированных макрофагов, так как они обладают противовоспалительным действием и участвуют в синтезе компонентов ЭЦМ. При завершении этих процессов пул альтернативно активированных макрофагов несколько снижается, что мы наблюдаем в случае с миоматозными узлами стабильных размеров.

На основании проведенного ROC-анализа по исследованию содержания альтернативно активированных макрофагов в эндометрии 19 женщин репродуктивного возраста, обратившихся на обследование по поводу наличия у них ЛММ, гинекологической практике были предложены новые способы прогнозирования роста миоматозного узла у пациенток с ЛММ в течение одного года наблюдения. Проведенное нами ретроспективное исследование позволило выявить пороговые значения содержания CD36+ (менее 22%) и CD204+ (менее 20%) макрофагов в эндометрии, локализованном в проекции миоматозного узла, пациенток с ЛММ и с высокой точностью (89,5% и 84,2%), чувствительностью (80% и 80%) и специфичностью (100% и 88,9%) прогнозировать увеличение размеров миоматозного узла в течение одного года наблюдения, что способствует дальнейшему выбору оптимальной тактики ведения пациентки (патент № 2704817 от 31.10.2019 «Способ прогнозирования увеличения размеров лейомиомы», патент № 2704819 от 31.10.2019 «Способ прогнозирования увеличения размеров лейомиомы матки»).

Доказано, что различные факторы роста участвуют в развитии доброкачественного опухолевого процесса [70]. Одним из наиболее изученных таких факторов является TGF β [158]. Развитие ЛММ связано с повышенной его выработкой. Процессы фиброза ассоциированы с увеличением синтеза TGF β [194]. Одним из представителей семейства TGF β является активин А. Его продуцентами считаются моноциты и макрофаги. Изучение особенностей синтеза активина А этими клетками позволило выявить новые механизмы роста миоматозного узла.

Нами установлено, что у пациенток с ЛММ синтез активина А альтернативно активированными моноцитами периферической крови был снижен. Тогда как на уровне эндометрия, расположенного в проекции миоматозного узла,

синтез активина А альтернативно активированными макрофагами был повышен. В дальнейшем нами был проведен дифференцированный анализ данных синтеза активина А эндометриальными макрофагами у пациенток с ЛММ различных клинических вариантов. Установлено, что у пациенток с быстрорастущей ЛММ синтез активина А макрофагами повышен как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с пациентками с ЛММ стабильных размеров. У пациенток с ЛММ как больших, так и малых размеров повышен синтез активина А эндометриальными макрофагами по сравнению с показателем контрольной группы. Согласно одним данным, активин А усиливает экспрессию классически активированных макрофагов [131]. Другие же авторы говорят о том, что повышенная экспрессия активина А сопряжена с активацией альтернативно активированных макрофагов [66]. Однако в настоящее время, по последним данным литературы, становится понятно, что активин А способен влиять на поляризацию макрофагов как в сторону классической, так и в сторону альтернативной активации. Степень этого влияния зависит от статуса активации и типа стимуляции самих клеток [71]. Действие активина А опосредовано через МАРК-сигнальный путь, что приводит к усилению пролиферации клеток, трансформации миоцитов в миофибробласты, и, как следствие, способствует накоплению ЭЦМ [81].

К настоящему времени известны два механизма роста миоматозного узла: «истинный» – за счет усиленной пролиферативной активности клеток и «ложный» – за счет усиленной продукции компонентов ЭЦМ в ткани ЛММ [46, 47, 130]. Стоит отметить, что патогенетические особенности первого достаточно полно отражены в литературе [32, 38, 47]. Однако в последнее время широко обсуждается вопрос о роли и значении стромального компонента в развитии опухолевого процесса, поскольку от понимания механизма роста миоматозного узла зависит возможность использования патогенетической терапии [28].

В нашем исследовании мы изучили особенности синтеза коллагена 1 типа, как самого часто встречающегося компонента ЭЦМ, при различных клинических вариантах ЛММ. Нами не было выявлено статистически значимых различий в

синтезе коллагена I типа у пациенток с быстрорастущей ЛММ и пациенток с ЛММ стабильных размеров. В то же время, по нашим данным, в группе пациенток с ЛММ малых размеров синтез коллагена I типа был усилен по сравнению с пациентками с ЛММ больших размеров. По данным литературы, большим потенциалом к росту обладают миоматозные узлы малых размеров [98, 99]. По нашим данным, именно в таких узлах происходит активная выработка коллагена, и их рост может происходить за счет накопления компонентов ЭЦМ. Основными клетками, продуцирующими коллаген в ткани миоматозного узла, являются фибробласты [125]. Предполагается, что развитие фиброза тканей, вызванного хроническим воспалением и/или повреждением, сопровождается следующей последовательностью событий: нарушение эпителиально-эндотелиального барьера, высвобождение TGF β 1, привлечение провоспалительных клеток к месту повреждения, выработка активных форм кислорода, активация коллаген-продуцирующих клеток и миофибробластов и, в случаях прекращения действия повреждающего фактора, постепенное затухание фиброза [137]. Так, например, проводимое выскабливание полости матки вызывает изменение архитектоники миоцитов, провоцируя их избыточную пролиферативную активность, в ряде случаев, приобретающую патологический характер [56].

Таким образом, полученные нами результаты позволяют говорить о том, что повышенная продукция активина A и усиленная выработка коллагена являются основой быстрого роста опухоли. Факт усиленного синтеза коллагена в узлах меньших размеров свидетельствует о высоком потенциале к росту именно небольших опухолей, не достигших максимальных размеров, что должно приниматься во внимание при наблюдении пациенток с ЛММ. Это является одним из основных аргументов против пассивной выжидательной тактики ведения пациенток. Выявление у женщины, особенно репродуктивного возраста, миоматозных узлов малых размеров должно рассматриваться как обоснование для активной терапии заболевания [56].

В последние годы ведется интенсивная разработка новых консервативных методов лечения ЛММ, которые позволили бы снизить риск развития быстрого роста опухоли и избежать необходимости проведения органоуносящих операций. Одним из новых перспективных препаратов, влияющих на опухолевый рост, является ретиноевая кислота [63]. Свое действие кислота оказывает при связывании с семейством ядерных гормональных рецепторов ретиноевой кислоты (RAR). Экспериментально установлено, что ретиноевая кислота при связывании с RAR α (изоформой рецептора ретиноевой кислоты) увеличивает экспрессию белка P21, блокирует репликацию хромосом в клетке, тем самым подавляя дальнейшую пролиферацию клеток, что, в частности, относится к лейомиоцитам [148].

Нами было изучено *in vitro* влияние ретиноевой кислоты на механизм роста миоматозного узла, обусловленный усиленным синтезом коллагена I типа и активина A. Мы выявили дозозависимый эффект снижения синтеза активина A в клеточной культуре лейомиоцитов. Также мы установили, что ретиноевая кислота в концентрации 3 мкг/мл подавляет синтез коллагена I типа в культуре лейомиоцитов в отличие от действия ретиноевой кислоты в концентрациях 0,03 мкг/мл и 0,3 мкг/мл. По нашим данным ретиноевая кислота в этих концентрациях незначительно стимулирует синтез коллагена I типа в клеточной культуре лейомиоцитов по сравнению с необработанным образцом. Полученные нами экспериментальные данные согласуются с данными литературы. Группой авторов было доказано, что при действии ретиноевой кислоты в больших концентрациях происходит ингибирование синтеза коллагена I типа в гладкомышечных клетках, в то время как при более низких концентрациях ретиноевая кислота оказывает стимулирующее действие на экспрессию мРНК коллагена в лейомиоцитах [74]. Негеномный эффект ретиноевой кислоты можно связать и с активацией MAPK-сигнального пути, что опосредованно может привести к усилению синтеза коллагена [65]. Наши исследования определяют перспективы возможного использования препаратов ретиноевой кислоты у женщин репродуктивного возраста с целью медикаментозной терапии ЛММ. При этом, возможно, препарат

будет более эффективен у молодых женщин с единственным миоматозным узлом при условии его локальной доставки (полость матки).

Таким образом, проведенные нами исследования позволили выявить новые патогенетические механизмы развития ЛММ, на основании которых разработаны методы прогнозирования роста этой доброкачественной опухоли миометрия, а также экспериментально обосновать возможность применения ретиноевой кислоты для лечения данного заболевания у женщин репродуктивного возраста.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста являются частые ОРВИ в анамнезе (4 и более раз в год) (ОР 1,428 95% ДИ 1,001–2,035) и прерывание нежелательной беременности путем медицинского аборта (ОР 1,272 95% ДИ 1,019–1,588).
2. У пациенток с лейомиомой матки в целом, а также у пациенток с быстрорастущей лейомиомой, в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, наблюдается повышенное содержание альтернативно активированных макрофагов с фенотипом CD36+.
3. У пациенток с лейомиомой матки снижен синтез активина А альтернативно активированными моноцитами периферической крови, тогда как на уровне эндометрия, расположенного в проекции миоматозного узла, усилен синтез активина А альтернативно активированными макрофагами, в том числе и у пациенток с быстрорастущей лейомиомой матки независимо от размеров миоматозного узла.
4. У пациенток с лейомиомой матки малых размеров наблюдается усиленный синтез коллагена 1 типа в ткани миоматозного узла по сравнению с пациентками с лейомиомой матки больших размеров.
5. Установленные показатели содержания альтернативно активированных макрофагов с фенотипами CD36+ (менее 22%) и CD204+ (менее 20%) в эндометрии пациенток с лейомиомой матки позволяют с высокой точностью (89,5 % и 84,2% соответственно) дать прогноз роста миоматозного узла в течение одного года наблюдения.
6. *In vitro* показано, что ретиноевая кислота в концентрации 3 мкг/мл подавляет синтез активина А и коллагена 1 типа в клеточной культуре лейомиоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациенток позднего репродуктивного возраста необходимо учитывать следующие факторы риска развития лейомиомы матки: частые ОРВИ в анамнезе (4 и более раз в год) и прерывание нежелательной беременности путем медицинского аборта.
2. Пациенткам с лейомиомой матки малых размеров рекомендуется определять содержание CD36+ и/или CD204+ макрофагов в эндометрии уже при первичном выявлении заболевания, при значении этих показателей ниже 22% и 20% соответственно прогнозируется высокий риск роста миоматозного узла в течение одного года наблюдения и рекомендуется более активная лечебная тактика.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМК – аномальные маточные кровотечения

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВМК – внутриматочный контрацептив

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛММ – лейомиома матки

МАРК – митоген-активируемая протеинкиназа

МКБ-10 – Международная классификация болезней десятого пересмотра

МНК – моноклеарные клетки

ОМК – обильные маточные кровотечения

ОР – относительный риск

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

AUC – площадь под ROC кривой

SAFs – рак-ассоциированные фиброциты

COL1A1 – коллаген I типа

EGF – эпидермальный фактор роста

ЕК – естественные киллеры

FGF – фактор роста фибробластов

GnRH – гонадотропный релизинг-гормон

IGF – инсулиноподобный фактор роста

IL – интерлейкин

MRgFUS – ФУЗ-МРТ, фокусированный ультразвук под контролем

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

RAR – рецептор ретиноевой кислоты

RT-PCR – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

RXR – рецептор ретиноидов X

TAM – опухоли-ассоциированные макрофаги

TGF β – трансформирующий фактор роста бета

TNF α – фактор некроза опухоли альфа

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л. В. Принципы гистероскопической хирургии (гистерорезектоскопия) / Л. В. Адамян, Э. Р. Ткаченко // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней. – М, 2000. – С. 484–501.
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 MMP1 в зависимости от клинических особенностей течения миомы матки / М. И. Ярмолинская, Т. Э. Иващенко, М. Б. Кусевицкая, Н. С. Осинская // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 73–82.
4. Апоптоз и пролиферация при сочетании аденомиоза с миомой матки: перспективы патогенетически обоснованной терапии / И. С. Сидорова [и др.] // Врач. – 2007. – № 4. – С. 61–64.
5. Брехман, Г. И. Миома матки, психосоматические аспекты, консервативное лечение и профилактика / Г. И. Брехман, Б. Ф. Мазорчук, Н. Г. Масиброда. – Иваново; Виноград, 2000. – 216 с.
6. Буянова, С. Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С. Н. Буянова, М. В. Мгелиашвили, С. А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 45–51.
7. 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.

8. Вихляева, Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
9. Влияние терапии селективным модулятором прогестероновых рецепторов на синтез факторов, регулирующих апоптоз и протеолиз, в миоматозных узлах пациенток с лейомиомой больших размеров / А. И. Малышкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 2. – С. 64–70.
10. Возможности хирургического органосохраняющего лечения миомы матки в ургентной гинекологии / В.Ф. Беженарь [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 127–130.
11. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии / Н. А. Татарина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 13. – С. 10–17.
12. Воронин, Д. Н. Особенности активации периферических естественных киллеров у пациенток с лейомиомой матки различных темпов роста / Д. Н. Воронин // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Иваново, 2017. – С. 67–69.
13. Гинекология / под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1000 с.
14. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы патогенетической терапии / А. Л. Унанян [и др.] // Гинекология. – 2013. – № 5. – С. 32–35.
15. Дисменорея: практические аспекты патогенеза, клиники и терапии / А. Л. Унанян [и др.] // Гинекология. – 2014. – № 1(89). – С. 15–19.
16. Доброкачественные заболевания матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. М. Пашков, В. А. Лебедев. – М.: ГЭОТАР, 2014. – 312 с.
17. Доброкачественные пролиферативные процессы в миометрии у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) / В. А. Линде [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 4. – С. 71–74.

18. Доброхотова, Ю. Э. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редуционной терапии / Ю. Э. Доброхотова, А. С. Хачатрян, Д. М. Ибрагимов // Доктор.Ру. – 2013. – № 7–1(85). – С. 29–32.
19. Зависимость фенотипа эндометриальных макрофагов от их локализации у пациенток с лейомиомой матки / А. Н. Кирсанов [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 2(1). – С. 395–397.
20. Значение вирусной инфекции в патогенезе миомы матки / Л. В. Посисеева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 42–45.
21. 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.
22. Иммунокомпетентные клетки периферической крови и аспирата эндометрия у больных эндометриозом и миомой матки // О. И. Гришанина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 59–61.
23. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки / В. Ф. Беженарь и [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 80–87.
24. Инновационный подход к диагностике быстрорастущей миомы матки / Ю. Ю. Уханова, Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, А. К. Аюпова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 106–114.
25. К вопросу об этиопатогенезе миомы матки (обзор литературы) / В. А. Линде [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 52–54.
26. Кичигин, О. В. Факторы риска развития миомы матки и качество жизни пациенток, оперированных по поводу миомы матки / О. В. Кичигин, И. М. Арестова, Ю. В. Занько // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 2(22). – С. 36–41.
27. Клинико-anamнестическая характеристика больных с доброкачественными и предраковыми процессами шейки при сочетанной патологии матки / Ша

- Ша [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 23–26.
28. Клинико-морфологические параллели различных вариантов роста миомы матки / И. С. Сидорова, Е. А. Коган, А. Л. Унанян, В. И. Киселев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 3. – С. 29–36.
29. Клинико-патогенетические особенности разных гистотипов миомы матки и пути их фармакологической коррекции / И. С. Сидорова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 6–11.
30. 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. – Спец. выпуск. – С. 503–552.
31. Малышкина, А. И. Иммунные механизмы быстрого роста миомы матки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Малышкина Анна Ивановна. – М., 2006. – 48 с.
32. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики) / под ред. И. С. Сидоровой. – М.: МИА, 2002. – С. 5–65.
33. Миома матки и миомэктомия / В. А. Линде [и др.] – М.: Sweet Group, 2010. – 96 с.
34. Миома матки у больных молодого возраста: клинико-патогенетические особенности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган, Т. Д. Гуриев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 16–20.
35. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / под ред. Л. В. Адамян [и др.]. – М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, 2015. – 100 с.
36. Миома матки: патогенез, диагностика, лечение / А. Н. Стрижаков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 7–19.

37. Миома матки: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор литературы) / С. Ж. Бадмаева, В. Б. Цхай, Э. С. Григорян, Г. Н. Полстяная // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2019. – № 1(76). – С. 4–9.
38. Молекулярные механизмы регуляции роста лейомиомы матки / Ю. С. Анциферова, Д. Н. Воронин, Н. Ю. Сотникова, А. И. Малышкина // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 7–13.
39. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста / Е. А. Коган [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 8. – С. 46–51.
40. Озолиня, Л. А. Оптимизация оперативного лечения больных миомой матки в репродуктивном периоде / Л. А. Озолиня, И. А. Лапина // *Гинекология*. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 56–59.
41. Особенности фенотипа и функции моноклеарных клеток эндометрия при миоме матки / И. А. Колганова [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2004. – № 1. – С. 59–60.
42. Причины дисфункции иммунной системы у больных с миомой матки, осложненной геморрагическим синдромом / Н. Ф. Хворостухина, У. В. Столярова, Д. А. Новичков, А. Е. Островская // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 4. – С. 343.
43. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
44. Репродуктивные нарушения и акушерские осложнения при гинекологических заболеваниях / А. Л. Унанян [и др.] // *Гинекология*. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 77–81.
45. Рецидивы миомы матки. Современный взгляд на проблемы диагностики, лечения и прогнозирования / Н. М. Тоноян [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 3. – С. 32–38.
46. Роль естественных киллеров в патогенезе быстрого роста миомы матки / А. О. Лицова [и др.] // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 40–44.

47. Савицкий, Г. А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000. – 236 с.
48. Савицкий, Г. А. Роль локальной гиперэстрадиолемии в патогенезе возникновения и роста миомы матки / Г. А. Савицкий // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 4. – С. 79–92.
49. Сафарова, С. М. Результаты комплексного обследования женщин с лейомиомой матки / С. М. Сафарова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. XLVI. – Спец.выпуск. – С. 146–147.
50. Современное органосохраняющее лечение миомы матки / А. Л. Тихомиров [и др.] // Consilium Medicum. – 2008. – № 6. – С. 19–23.
51. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 22–28.
52. Современные аспекты роста миомы матки / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян, М. В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 42–48.
53. Современные представления о молекулярно-генетических основах миомы матки / О. В. Егорова, М. А. Бермишева, Э. К. Хуснутдинова, Н. Н. Глебова // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 11–15.
54. Современные представления об этиопатогенезе, клинике и терапии дисменореи / А. Л. Унанян [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 2. – С. 112–115.
55. Соснова, Е.А. Методы лечения миомы матки: обзор литературы / Е. А. Соснова, Я. Р. Малышева // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2017. – № 4(1). – С. 20–28.
56. Тихомиров, А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 176 с.: ил.

57. Тихомиров, А. Л. Патогенетическое обоснование профилактики миомы матки / А. Л. Тихомиров, А. А. Леденкова, А. Е. Батаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 10(1). – С. 3–6.
58. Тихомиров, А. Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения / под ред. А. Л. Тихомирова. – М., 2013. – 319 с.
59. Феофилова, М. А. Этиология и патогенез миомы матки, ее взаимосвязь с состоянием здоровья и репродуктивной функцией женщин (обзор литературы) / М. А. Феофилова, Е. И. Томарева, Д. В. Евдокимова // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24, № 4. – С. 249–260.
60. Штох, Е. А. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска / Е. А. Штох, В. Б. Цхай // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. – С. 22–25.
61. Этиология и патогенез лейомиомы матки – факты, гипотезы, размышления / А. Л. Тихомиров, В. Н. Серов, Е. В. Жаров, Д. М. Лубнин // АГ-инфо. – 2006. – № 3. – С. 3–8.
62. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids / P. C. Cha [et al.] // Nat. Genet. – 2011. – Vol. 43. – P. 447–450.
63. A novel all-trans retinoic acid derivative inhibits proliferation and induces differentiation of human gastric carcinoma xenografts via up-regulating retinoic acid receptor beta / J. Ju, N. Wang, X. Wang, F. Chen // Am J Transl Res. – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 856–865.
64. A soluble form of the macrophage-related mannose receptor (MR/CD206) is present in human serum and elevated in critical illness / S. Rodgaard-Hansen [et al.] // Clin Chem Lab Med. – 2014. – Vol. 52, № 3. – P. 453–461.
65. Activation of Rac1 and p38 Mitogen-activated protein kinase pathway in response to all-trans-retinoic acid / Y. Alasyed [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2001. – Vol. 276. – P. 4012–4019.

66. Activin a functions as a Th2 cytokine in the promotion of the alternative activation of macrophages / K. Ogawa, M. Funaba, Y. Chen, M. Tsujimoto // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 6787–6794.
67. Activin A induces cell proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis / F. Ota [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48, № 9. – P. 2442–2449.
68. Activin A is a potent activator of renal interstitial fibroblasts / S. Yamashita, A. Maeshima, I. Kojima, Y. Nojima // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, № 1. – P. 91–101.
69. Activin betaA-subunit and activin receptors in human myometrium at term and during labour / M. Schneider-Kolsky, U. Manuelpillai, C. Gargett, E. M. Wallace // *BJOG.* – 2001. – Vol. 108, № 8. – P. 869–874.
70. Activin-A and myostatin response and steroid regulation in human myometrium: disruption of their signalling in uterine fibroid / P. Ciarmela [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. Vol. 96, № 3. – P. 755–765.
71. Activin-A in the regulation of immunity in health and disease / I. Morianos, G. Papadopoulou, M. Semitekolou, G. Xanthou // *Journal of Autoimmunity.* – 2019. – Vol. 104. – 102314.
72. Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids / V. I. Shavell // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 107–110.
73. All-trans retinoic acid inhibits proliferation, migration, invasion and induces differentiation of hep1-6 cells through reversing EMT in vitro / J. Cui [et al.] // *Int J Oncol.* – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. 349–357.
74. All-trans retinoic acid regulates proliferation, migration, differentiation, and extracellular matrix turnover of human arterial smooth muscle cells / D. I. Axel [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2001. – Vol. 49. – P. 851–862.
75. All-trans-retinoic acid mediates changes in PI3K and retinoic acid signaling proteins of leiomyomas / H. Ben-Sasson [et al.] // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 6. – P. 2080–2086.

76. An evidence-based approach to the medical management of fibroids: A systematic review / C. B. Bartels [et al.] // *Clin Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 30–52.
77. Analysis of hysterectomies for patients with uterine leiomyomas in China in 2010 / Y. Gu [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2015. – Vol. 129, № 1. – P. 71–74.
78. Aromatase inhibitors for uterine fibroids / H. Song, D. Lu, K. Navaratnam, G. Shi // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – CD009505.
79. Association of Body Size and Body Fat Distribution with Uterine Fibroids Among Chinese Women / Y. Yang, Y. He, Q. Zeng, S. Li // *Journal of Women's Health.* – 2014. – Vol. 23, № 7. – P. 619–626.
80. Association of uterine fibroids and pregnancy outcomes after ovarian stimulation-intrauterine insemination for unexplained infertility / A. K. Styer [et al.] // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 107, № 3. – P. 756–762.
81. Bao, H. Activin A induces leiomyoma cell proliferation, extracellular matrix (ECM) accumulation and myofibroblastic transformation of myometrial cells via p38 MAPK / H. Bao, T. K. Sin, G. Zhang // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2018. – Vol. 504, № 2. – P. 447–453.
82. Baschinsky, D. Y. Leiomyomatosis of the uterus. A case report with clonality analysis / D. Y. Baschinsky, A. Isa, T. H. Niemann // *Hum. Pathol.* – 2000. – Vol. 31, № 11. – P. 1430–1432.
83. Bonner, J. C. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases / J. C. Bonner // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 255–273.
84. Boyum, A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of monuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g / A. Boyum // *Scand J. Clin. Lab. Invest.* – 1968. – Vol. 21, Suppl. 97. – P. 77–89.
85. Brady, P. Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy / P. Brady, A. Stanic, A. Styer // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* – 2013. – Vol. 25, № 3. – P. 255–259.

86. Bulun, S. E. Uterine fibroids / S. E. Bulun // *The New England journal of medicine*. – 2013. – Vol. 369, № 14. – P. 1344–1355.
87. Carranza-Mamane, B. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility / B. Carranza-Mamane, J. Havelock, R. J. Hemmings // *Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 277–285.
88. CCAAT/enhancer binding protein beta regulates aromatase expression via multiple and novel cis-regulatory sequences in uterine leiomyoma / H. Ishikawa [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2008. – Vol. 93, № 3. – P. 981–991.
89. Cell-surface phenotyping identifies CD36 and CD97 as novel markers of fibroblast quiescence in lung fibrosis / K. Heinzemann [et al.] // *American Journal of Physiology*. – 2018. – Vol. 315, № 5. – P. 682–696.
90. Chabbert-Buffet, N. Fibroid growth and medical options for treatment / N. Chabbert-Buffet, N. Esber, P. Bouchard // *Fert. Steril.* – 2014. – Vol. 102, № 3. – P. 630–639.
91. Chegini, N. Proinflammatory and profibrotic mediators: Principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder / N. Chegini // *Semin Reprod Med.* – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 180–203.
92. Chomczynski, P. A single step method of RNA isolation by acid and guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction / P. Chomczynski, N. Sacchi // *Anal. Biochem.* – 1987. – № 162. – P. 156–159.
93. Chronic Inflammation May Enhance Leiomyoma Development by the Involvement of Progenitor Cells / M. Orciani [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2018. – 1716246.
94. Class A1 scavenger receptor modulates glioma progression by regulating M2-like tumor-associated macrophage polarization / H. Zhang [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 31. – P. 50099–50116.
95. Combined effects of interleukin-1 α and transforming growth factor- β 1 on modulation of human cardiac fibroblast function / F. A. van Nieuwenhoven, K. E.

- Hemmings, K. E. Porter, N. A. Turner // *Matrix Biol.* – 2013. – Vol. 32, № 7–8. – P. 399–406.
96. Complement, c1q, and c1q-related molecules regulate macrophage polarization / S. S. Bohlson [et al.] // *Front Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – 402.
97. Curcumin, a nutritional supplement with antineoplastic activity, enhances leiomyoma cell apoptosis and decreases fibronectin expression / M. Malik, M. Mendoza, M. Payson, W. H. Catherino // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 91, № 5. – P. 2177–2184.
98. David, M. Natural size development of myomata – ultrasound observational study of 55 premenopausal patients / M. David, L. Adams, J. H. Stupin // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2014. – № 74. – P. 75–80.
99. Differences in the cellular composition of small versus large uterine fibroids / S. J. Holdsworth-Carson [et al.] // *Reproduction.* – 2016. – Vol. 152, № 5. – P. 467–480.
100. Duhan, N. Current and emerging treatments for uterine myoma – an update / N. Duhan // *Int J Womens Health* – 2011. – Vol. 3. – P. 231–241.
101. Endocrine disrupting chemicals and uterine fibroids / T. A. Katz [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106, № 4. – P. 967–977.
102. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth / E. Arno [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 593–615.
103. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids / D. Pavone [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2018. – Vol. 46. – P. 3–11.
104. 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.
105. 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.

106. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease / A. S. Lagana [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 296, № 5. – P. 855–867.
107. Etiology, diagnosis, and management of uterine leiomyomas / K. Rice [et al.] // *J Midwifery Women's Health.* – 2012. – Vol. 57, № 3. – P. 241–247.
108. Evolution of an expanded mannose receptor gene family / K. Staines, L. G. Hunt, J. R. Young, C. Butter // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 11. – e110330.
109. Extracellular matrix components in uterine leiomyoma and their alteration during the tumour growth / M. Wolan´ska, K. Sobolewski, M. Drozdewicz, E. Bańkowski // *Mol Cell Biochem.* – 1998. – Vol. 189, № 1-2. – P. 145–152.
110. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics / M. S. Islam [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 59–85.
111. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence / E. Somigliana [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 465–476.
112. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery / P. C. Klatsky, N. D. Tran, A. B. Caughey, V. Y. Fujimoto // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, № 4. – P. 357–366.
113. Fibroids in infertility – Consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence) / B. Kroon [et al.] // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2011. – Vol. 51, № 4. – P. 289–295.
114. Fuentes, L. Inflammatory mediators and insulin resistance in obesity: role of nuclear receptor signaling in macrophages / L. Fuentes, T. Roszer, M. Ricote // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. – 219583.
115. Fujisawa, C. Matrix production and remodeling as therapeutic targets for uterine leiomyoma / C. Fujisawa, JJ. Jr. Castellot // *J Cell Commun Signal.* – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 179-194.
116. Green tea extract inhibits proliferation of uterine leiomyoma cells in vitro and in nude mice / D. Zhang [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 202, № 3. – P. 289e1–289e9.

117. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications / P. Ciarmela [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 772–790.
118. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women / S. D. Peddada [et al.] // *PNAS*. – 2008. – Vol. 105, № 50. – P. 19887–19892.
119. Guo, X. C. The Impact and Management of Fibroids for Fertility: an evidence-based approach / X. C. Guo, J. H. Segars // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 521–533.
120. Halder, S. K. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces TGF-beta3-induced fibrosis-related gene expression in human uterine leiomyoma cells / S. K. Halder, J. S. Goodwin, A. Al-Hendy // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – Vol. 96, № 4. – P. E754–E762.
121. 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, № 6. – P. 150.
122. Halder, S. K. Vitamin D3 inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human uterine fibroid cells / S. K. Halder, K. G. Osteen, A. Al-Hendy // *Hum Reprod*. – 2013. – Vol. 28, № 9. – P. 2407–2416.
123. Hong, Li Y. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice / Li Y. Hong, A. Marren // *Aust J Gen Pract*. – 2018. – Vol. 47, № 7. – P. 432–436.
124. Horne, A. W. The effect of uterine fibroids on embryo implantation / A. W. Horne, H. O. Critchley // *Semin Reprod Med*. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 483–489.
125. Human uterine leiomyoma-derived fibroblasts stimulate uterine leiomyoma cell proliferation and collagen type I production, and activate RTKs and TGF beta receptor signaling in coculture / A. B. Moore [et al.] // *J Cell Commun Signal*. – 2010. – № 8. – P. 10.

126. Identification of CD206 as a potential biomarker of cancer stem-like cells and therapeutic agent in liver cancer / F. Weimin [et al.] // *Oncol Lett.* – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 3218–3226.
127. Immunohistochemical analysis of collagen expression in uterine leiomyomata during the menstrual cycle / M. Iwahashi [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2010. – Vol. 2. – P. 287–290.
128. Induced and spontaneous abortion and risk of uterine fibroids / L. Song [et al.] // *Womens Health.* – 2017. – Vol. 26, № 1. – P. 76–82.
129. Inflammation and Cancer: Extra- and Intracellular Determinants of Tumor-Associated Macrophages as Tumor Promoters / G. J. Szebeni, C. Vizler, K. Kitajka, L. G. Puskas // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – 9294018.
130. Inhibition of TGF- β induced lipid droplets switches M2 macrophages to M1 phenotype / D. Boseb [et al.] // *Toxicology in Vitro.* – 2019. – Vol. 58. – P. 207–214.
131. Inhibitory effect of activin A on activation of lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophage RAW264.7 cells / S.-Y. Wang [et al.] // *Cytokine.* – 2008. – Vol. 42. – P. 85–91.
132. Islam, S. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma / S. Islam, P. Protic, P. Stortoni // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100, № 1. – P. 178–193.
133. Iwahashi, M. Increased type I and V collagen expression in uterine leiomyomas during the menstrual cycle / M. Iwahashi, Y. Muragaki // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 6. – P. 2137–2139.
134. Khan, A. Uterine fibroids: current perspectives / A. Khan, M. Shehmar, J. Gupta // *International Journal of Women's Health.* – 2014. – Vol. 6. – P. 95–114.
135. Kim, J. J. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer / J. J. Kim, T. Kurita, S. E. Bulun // *Endocrine reviews.* – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 130–162.
136. Kisseleva, T. Fibrogenesis of parenchymal organs / T. Kisseleva, D. A. Brenner // *Proc Am Thorac Soc.* – 2008. – Vol. 5, № 3. – P. 338–342.

137. Kisseleva, T. Mechanisms of fibrogenesis / T. Kisseleva, D. A. Brenner // *Exp Biol Med.* – 2008. – Vol. 233, № 2. – P. 109–122.
138. 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.
139. Ksiezakowska-Lakoma, K. Removal of uterine fibroids by mini-laparotomy technique in women who wish to preserve their uterus and fertility / K. Ksiezakowska-Lakoma, M. Zyla, J. Wilczynski // *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 561–566.
140. Lam, S. J. The impact of fibroid characteristics on pregnancy outcome / S. J. Lam, S. Best, S. Kumar // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 211, № 4. – P. 395E1–395E5.
141. Laparoscopic uterine artery bipolar coagulation plus myomectomy vs traditional laparoscopic myomectomy for «large» uterine fibroids: comparison of clinical efficacy / A. Ciavattini [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2017. – Vol. 296, № 6. – P. 1167–1173.
142. Leiomyoma fibrosis inhibited by liarozole, a retinoic acid metabolic blocking agent / M. Gilden [et al.] // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 6. – P. 1557–1562.
143. Lethaby, A. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids / A. Lethaby, L. Puscasiu, B. Vollenhoven // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – № 11. – CD000547.
144. Luo, X. The expression and potential regulatory function of microRNAs in the pathogenesis of leiomyoma / X. Luo, N. Chegini // *Semin Reprod Med.* – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 500–514.
145. M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds / Y. Wang [et al.] // *International Immunopharmacology.* – 2019. – Vol. 70. – P. 459–466.
146. Macrophages engulfing apoptotic cells produce nonclassical retinoids to enhance their phagocytic capacity / Z. Sarang [et al.] // *J Immunol.* – 2014. – Vol. 192, № 12. – P. 5730–5738.

147. Macrophages regulate renal fibrosis through modulating TGF β superfamily signaling / B. Shen, X. Liu, Y. Fan, J. Qiu // *Inflammation*. – 2014. – Vol. 37, № 6. – P. 2076–2084.
148. Malik, M. Retinoic acid treatment of human leiomyoma cells transformed the cell phenotype to one strongly resembling myometrial cells / M. Malik, J. Webb, W. H. Catherino // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2008. – Vol. 69, № 3. – P. 462–470.
149. Mannose receptor high, M2 dermal macrophages mediate nonhealing *Leishmania major* infection in a Th1 immune environment / S. H. Lee [et al.] // *J Exp Med*. – 2018. – Vol. 215, № 1. – P. 357–375.
150. Martinez, F. O. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment / F. O. Martinez, S. Gordon // *F1000Prime Rep*. – 2014. – № 3. – P. 6–13.
151. Massive pelvic recurrence of uterine leiomyomatosis with intracaval-intracardiac extension: video case report and literature review / G. L. Castagneto [et al.] // *BMC Surg*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 118.
152. McWilliams, M. M. Recent advances in uterine fibroid etiology / M. M. McWilliams, V. M. Chennathukuzhi // *Semin. Reprod. Med*. – 2017. – Vol. 35, № 2. – P. 181–189.
153. Med12 gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability / P. Mittal [et al.] // *J Clin Invest*. – 2015. – Vol. 125, № 8. – P. 3280–3284.
154. MED12 mutation frequency in unselected sporadic uterine leiomyomas / H. R. Heinonen [et al.] // *Fertil. Steril*. – 2014. – Vol. 102, № 4. – P. 1137–1142.
155. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas / N. Mäkinen [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol. 334, № 6053. – P. 252–255.
156. Medical treatment for heavy menstrual bleeding / Y. J. Chen [et al.] // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol*. – 2015. – Vol. 54. – P. 483–488.
157. Misdiagnosis of a large uterine vein thrombosis as a uterine myoma prior to hysterectomy: a case report / J. K. Hoh, W. M. Lee, H. J. Lee, J. H. Hwang // *Ann Acad Med Singapore*. – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 88–90.

158. Morikawa, M. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology / M. Morikawa, R. Derynck, K. Miyazono // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2016. – Vol. 8. – a021873.
159. Morris, D. L. Adipose tissue macrophages: phenotypic plasticity and diversity in lean and obese states / D. L. Morris, K. Singer, C. N. Lumeng // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2011. – Vol. 14, № 4. – P. 341–346.
160. Mosser, D. M. Exploring the full spectrum of macrophage activation / D. M. Mosser, J. P. Edwards // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, № 12. – P. 958–969.
161. 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, № 5. – P. 1500–1508.
162. Noy, R. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy / R. Noy, J. W. Pollard // *Immunity.* – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 49–61.
163. Okolo, S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids / S. Okolo // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 571–588.
164. Othman, E. E. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas / E. E. Othman, A. Al-Hendy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 589–601.
165. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M. B. Moravek [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 1–12.
166. Parker, W. H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas / W. H. Parker // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 87, № 4. – P. 725–736.
167. Pollard, J. W. Trophic macrophages in development and disease / J. W. Pollard // *Nat Rev Immunol.* – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 259–270.
168. 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.

169. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: An international internet-based survey of 21,746 women / A. Zimmermann [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2012. – Vol. 12. – P. 6.
170. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma / H. Ishikawa [et al.] // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151, № 6. – P. 2433–2442.
171. PTPN22 and uterine leiomyomas / F. Gloria-Bottini [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2015. – Vol. 185. – P. 96–98.
172. Regulation of gene expression by retinoids / P. M. Amann, S. B. Eichmüller, J. Schmidt, A. V. Bazhin // *Curr Med Chem*. – 2011. – Vol. 18, № 9. – P. 1405–1412.
173. Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle / E. A. Stewart, A. J. Friedman, K. Peck, R. A. Nowak // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1994. – Vol. 3. – P. 900–906.
174. Roszer, T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms / T. Roszer // *Mediators Inflamm*. – 2015. – Vol. 2015. – 816460.
175. Scavenger receptor-A (CD204): a two-edged sword in health and disease / J. L. Kelley [et al.] // *Crit Rev Immunol*. – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 241–261.
176. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis / T. Maruo, N. Ohara, J. Wang, H. Matsuo // *Hum.Reprod. Update*. – 2004. – Vol. 10, № 3. – P. 207–220.
177. Shrivastava, R. Attributes of alternatively activated (M2) macrophages / R. Shrivastavaa, N. Shuklab // *Life Sciences*. – 2019. – Vol. 224. – P. 222–231.
178. Siddikuzzaman, G. All trans retinoic acid and cancer / G. Siddikuzzaman, C. Guruvayoorappan, V. M. Berlin Grace // *Immunopharmacol Immunotoxicol*. – 2011. – Vol. 33, № 2. – P. 241–249.

179. Silica Nanoparticles as Drug Delivery System for Immunomodulator GMDP / E. V. Parfenyuk, N. A. Alyoshina, Yu. S. Antsiferova., N. Yu. Sotnikova. – New York.: ASME Press, 2012. – 69 p.
180. Silverstein, R. L. CD36, a Scavenger Receptor Involved in Immunity, Metabolism, Angiogenesis and Behavior / R. L. Silverstein, M. Febbraio // *Sci Signal*. – 2009. – Vol. 2, № 72. – re3.
181. Simon, C. Introduction: Are we advancing in our scientific understanding and therapeutic improvement of uterine fibroids... or not? / C. Simon // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 102, № 3. – P. 611–612.
182. Sirisinha, S. The pleiotropic role of vitamin A in regulating mucosal immunity / S. Sirisinha // *Asian Pac J Allergy Immunol*. – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 71–89.
183. Size of uterine leiomyoma is a predictor for massive haemorrhage during caesarean delivery / K. Sei, K. Masui, H. Sasa, K. Furuya // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2018. – Vol. 223. – P. 60–63.
184. Surgical outcomes after uterine artery occlusion at the time of myomectomy: systematic review and meta-analysis / A. P. Sanders, W. V. Chan, J. Tang, A. Murji // *Fertil. Steril*. – 2019. – Vol. 111, № 4. – P. 816–827.
185. The associations between the polymorphisms of the ER-alpha gene and the risk of uterine leiomyoma (ULM) / Y. Feng [et al.] // *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 34, № 5. – P. 3077–3082.
186. The effects of vitamin A on cells of innate immunity in vitro / K. A. Wojtal [et al.] // *Toxicol In Vitro*. – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 1525–1532.
187. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis / L. Manta [et al.] // *J Med Life*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 39–45.
188. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes / H. Cook, M. Ezzati, J. H. Segars, K. McCarthy // *Minerva Ginecol*. – 2010. – Vol. 62, № 3. – P. 225–236.

189. The impact of uterine leiomyomas: A national survey of affected women / B. J. Borah, W. K. Nicholson, L. Bradley, E. A. Stewart // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 209, № 4. – P. 319e1–319e20.
190. The importance of the macrophage within the human endometrium / U. Thiruchelvam, I. Dransfield, P. T. Saunders, H. O. Critchley // *J Leukoc Biol.* – 2013. – Vol. 93, № 2. – P. 217–225.
191. The place of selective progesterone receptor modulators in myoma therapy / J. Donnez, O. Donnez, G. E. Courtoy, M. M. Dolmans // *Minerva Ginecol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 313–320.
192. The role of CD36 receptor in the pathogenesis of atherosclerosis / B. Choromańska [et al.] // *Clin Exp Med.* – 2017. – Vol. 26, № 4. – P. 717–722.
193. The Role of Tumor Microenvironment in Chemoresistance: 3D Extracellular Matrices as Accomplices / D. A. Sentebane [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 10. – E2861.
194. The TGF- β 1 Signaling Pathway as an Attractive Target in the Fibrosis Pathogenesis of Sjögren's Syndrome / M. Sisto [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2018. – 1965935.
195. The use of mifepristone in abortion associated with an increased risk of uterine leiomyomas / Q. Shen [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96, № 17. – e6680.
196. Theodosiou, M. From carrot to clinic: an overview of the retinoic acid signaling pathway / M. Theodosiou, V. Laudet, M. Schubert // *Cell Mol Life Sci.* – 2010. – Vol. 67, № 9. – P.1423–1445.
197. Tips for Safe Laparoscopic Multiple Myomectomy / S. Naval, R. Naval, S. Naval, J. Rane // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. 193.
198. Transcriptional regulation of plasminogen activator inhibitor-1 by transforming growth factor-beta, activin A and microphthalmia-associated transcription factor / M. Murakami [et al.] // *Cell. Signal.* – 2006. – Vol. 18, № 2. – P. 256–265.

199. Tsagozis, P. All trans-retinoic acid abrogates the pro-tumorigenic phenotype of prostate cancer tumor-associated macrophages / P. Tsagozis, M. Augsten, P. Pisa // *Int Immunopharmacol.* – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 8–13.
200. Tumor macrophages are pivotal constructors of tumor collagenous matrix / R. Afik [et al.] // *J Exp Med.* – 2016. – Vol. 213, № 11. – P. 2315–2331.
201. Uterine fibroids / E. A. Stewart [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers.* – 2016. – Vol. 2. – 16043.
202. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction / A. Ciavattini [et al.] // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – 173184.
203. Veraldi, S. Are topical retinoids teratogenic? / S. Veraldi, L. C. Rossi, M. G. Barbareschi // *Ital Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 151, № 6. – P. 700–705.
204. Walton, K. L. Targeting TGF- β Mediated SMAD Signaling for the Prevention of Fibrosis / K. L. Walton, K. E. Johnson, C. A. Harrison // *Front Pharmacol.* – 2017. – № 8. – P. 461.
205. Wegienka, G. Are uterine leiomyoma a consequence of a chronically inflammatory immune system? / G. Wegienka // *Medical Hypotheses.* – 2012. – Vol. 79, № 2. – P. 226–231.
206. Why leiomyomas are called fibroids: the central role of extracellular matrix in symptomatic women / M. Malik [et al.] // *Semin Reprod Med.* – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 169–179.
207. Wise, L. A. Epidemiology of uterine fibroids – from menarche to menopause / L. A. Wise, S. K. Laughlin-Tommaso // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 59, № 1. – P. 2–24.
208. Woosley, J. A. Dysmenorrhea, the menstrual cycle, and sleep / J. A. Woosley, K. L. Lichstein // *Behav. Med.* – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 14–21.
209. Wynn, T. A. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis / T. A. Wynn, K. M. Vannella // *Immunity.* – 2016. – Vol. 44, № 3. – P. 450–462.
210. Yu, J. Platelet-derived growth factor signaling and human cancer / J. Yu, C. Ustach, H. R. Kim // *J Biochem Mol Biol.* – 2003. – Vol. 36, № 1. – P. 49–59.