

Статья поступила в редакцию 25.09.2018 г.

Бадмаева С.Ж., Цхай В.Б., Григорян Э.С., Полстяная Г.Н.  
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,  
г. Красноярск, Россия

## МИОМА МАТКИ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Цель исследования** – провести аналитический обзор современных источников научной литературы, посвященных вопросам патогенеза миомы матки и факторов риска ее развития.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 38 зарубежных и 22 отечественных источников по данной теме.

**Результаты.** На основании анализа последних научных данных в представленном обзоре описаны ключевые факторы, запускающие развитие миомы матки; изучены современные теории патогенеза этого заболевания. Несмотря на наличие большого количества изученных патогенетических механизмов развития миомы матки, на данном этапе нет единого мнения об этиологии и патогенезе этой опухоли, и многие вопросы остаются нерешенными до конца.

**Заключение.** Проведенный нами анализ свидетельствует о том, что миома матки является многофакторным заболеванием и может развиваться через различные патогенетические механизмы, что требует дальнейшего изучения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** миома матки; патогенез; факторы риска; половые гормоны; факторы роста; пролиферация; апоптоз; ангиогенез.

**Badmaeva S.J., Tschay V.B., Grigoriyn E.S., Polstynaya G.N.**

*Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenyetsky, Krasnoyarsk, Russia*

### UTERINE FIBROIDS: MODERN ASPECTS OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS (LITERATURE REVIEW)

**Objective** – to conduct an analytical review of modern sources of scientific literature on the pathogenesis of uterine fibroids and risk factors of its development.

**Materials and methods.** Conducted analysis of 38 foreign and 22 domestic sources on this topic.

**Results.** Based on the analysis of the latest scientific data, the review describes the key factors that trigger the development of uterine fibroids; presented modern theories of pathogenesis of this disease. Despite of learning a large number of researched pathogenetic mechanisms of uterine fibroids, at present there is no single clear opinion about the etiology and pathogenesis of this tumor, and many questions remain unresolved.

**Conclusion.** Our analysis shows that uterine myoma is a multifactorial disease and can develop through various pathogenetic mechanisms, which requires further study.

**KEY WORDS:** uterine myoma; pathogenesis; risk factors; sex hormones; growth factors; proliferation; apoptosis; angiogenesis.

**М**иома матки (ММ) — одна из наиболее часто встречающихся доброкачественных опухолей женской репродуктивной системы с высокой распространенностью во всем мире. В структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает второе место после воспалительных заболеваний органов малого таза, а ее частота составляет от 20 до 77 % [1-3]. По данным зарубежных авторов, средняя распространенность миомы матки составляет около 30 % [4].

Частота миомы варьируется в зависимости от возраста, наследственности, расовой принадлежности и, возможно, индекса массы тела [5].

Некоторые специалисты приводят данные о том, что примерно у 70-80 % женщин перименопаузального возраста можно диагностировать наличие миомы матки [1, 6]. Однако точные данные о частоте таких

опухолей получить невозможно с учетом большого числа бессимптомных, а значит, недиагностированных случаев [6, 7].

Несмотря на то, что это заболевание значительно чаще диагностируют у пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, миому матки обнаруживают у 3,3-7,8 % женщин моложе 30 лет [8].

Число оперированных по поводу миомы матки женщин в различных стационарах варьирует от 41 до 74 % [1, 9]. Наличие этого заболевания до сих пор во всем мире остается одним из ведущих показаний для гистерэктомии [10, 11]. В то же время, в современной гинекологической практике в последнее десятилетие отмечается выраженная направленность на проведение органосохраняющих и менее травматичных оперативных вмешательств у пациенток с миомой матки [12-15].

Миома матки также может быть фактором риска снижения фертильности или даже бесплодия [16-18]. Вместе с тем, роль миомы матки в развитии бесплодия до сих пор не определена, так как известны многочисленные случаи беременности с благополучным исходом при множественной миоме матки, да-

же больших размеров. Однако первичное бесплодие у больных с миомой матки отмечается в 18-24 % случаев, вторичное — в 25-56 % [19, 20].

Учитывая высокую распространённость этого заболевания в популяции, изучение патогенетических механизмов является одним из актуальных, но, к сожалению, не полностью изученных вопросов в гинекологии. На современном этапе существует большее количество теорий патогенеза миомы матки, но причины возникновения до сих пор являются предметом дискуссии.

Список экзогенных и эндогенных факторов этиологии и патогенеза миомы матки многообразен.

Многими специалистами признается теория об индивидуальной наследственной предрасположенности к развитию этого заболевания, которая является далеко не однозначной. Тем не менее, представление о том, что опухоль возникает из миометрия в результате наследственных мутаций клеток, следует считать устаревшим [21]. Теория о том, что миома вырастает в результате экспансии клетки-предшественницы с генетическим дефектом, была опровергнута ещё 18 лет тому назад [22].

Cha P.C. et al. в 2011 году провели генетический анализ, который позволил выявить специфические изменения кариотипа в ткани не всех миоматозных узлов, а лишь 50 % [23]. При этом основной вопрос исследования заключался в первичности хромосомных отклонений в ткани миомы. Было установлено, что наиболее часто аберрации затрагивают хромосомы 6, 7, 12, 14 (изменения обнаружены в области генов, ответственных за процессы деления, дифференцировки и апоптоза — HMGA2, HMGA1, FH, VHD, TSC2, MED12, PCOLCE, ORC5L, LHFPL3). В другом исследовании было установлено, что все указанные хромосомные аберрации возникают вторично, под влиянием многочисленных эпигенетических факторов [22].

Таким образом, вопрос о генетической предрасположенности любой миомы матки уходит на второй план. Этот фактор развития заболевания является потенциально модифицируемым, то есть на рост миомы матки можно воздействовать патогенетически.

Некоторые авторы описывают патогенез миомы матки с эпигенетических позиций — как процесс патологической регенерации [24]. Повреждение миометрия при инвазивных манипуляциях (при медицинских абортах или вакуум-аспирации, ВМС), воспалительных заболеваниях, более ранний возраст первых родов создают преморбидный фон. Поэтому является важным минимизировать число аборт, своевремен-

но выявлять воспалительные заболевания и адекватно назначать терапию.

Представляется перспективным изучение роли иммунных механизмов в патогенезе роста опухоли. Иммунная система контролирует процессы регенерации, дифференцировки и роста тканей. В организме имеется контроль между двумя основными процессами жизнедеятельности клеток: пролиферацией и апоптозом. Рост миоматозных узлов складывается из динамического баланса между пролиферацией и гибелью клеток. Таким образом, рост связан как с избыточной пролиферацией, так и с низким индексом апоптоза клеток [24-26].

Эти процессы зависят от регуляции экспрессии факторов роста и апоптоза. В патогенезе миомы матки ключевую роль играют следующие факторы роста: стимуляторы неоваскуляризации — сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов, ангиогенин, трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ 1), тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста 1, NO, интерлейкин-8, и такие неспецифические факторы, как матриксные металлопротеиназы (MMPs), которые играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток.

Ингибиторами неоваскуляризации являются растворимые рецепторы VEGF (VEGFR), эндостатин, тромбоспондин, вазостатин, ангиостатин (фрагмент плазминогена). Принадлежащие к семейству bcl-2 белки контролируют этапы биологических реакций, приводящих к апоптозу. Одновременно в миоматозных тканях наблюдается также повышение экспрессии антигена Ki-67, который отвечает за клеточную пролиферацию, по сравнению с нормальным миометрием [27, 28]. Таким образом, в росте миомы матки процессы активной пролиферации и процессы контроля за ней идут постоянно. При доминировании процессов пролиферации увеличиваются факторы роста, при доминировании механизмов контроля идет рост факторов апоптоза. Но, учитывая, что миома матки не имеет злокачественного потенциала, без факторов, стимулирующих рост сосудов, новообразование подвергается естественной инволюции.

Возможность инволюции миоматозных узлов в условиях ишемии имеет практическое подтверждение такими методиками лечения миомы матки, как эмболизация маточных артерий и фокальная ультразвуковая абляция. Эти методики лечения приводят к нарушению питания миоматозного узла, а возникающая ишемия способствует его регрессии [27].

#### Сведения об авторах:

БАДМАЕВА Саяна Жаргаловна, аспирант, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия. E-mail: happyronchik-2@mail.ru

ЦХАЙ Виталий Борисович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия. E-mail: tchai@yandex.ru

ГРИГОРЯН Эвелина Саркисовна, аспирант, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия. E-mail: evel-na@mail.ru

ПОЛСТЯНАЯ Галина Николаевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия. E-mail: akginperinatol@krasgma.ru

Увеличение распространенности миомы матки у девочек после менархе, увеличение ее размеров в период беременности, а также регрессия миоматозных узлов в менопаузальный период свидетельствуют о явной зависимости ее роста от уровня половых гормонов. К тому же, все факторы роста, в свою очередь, также регулируются половыми стероидами [26, 29].

В последние годы пересмотрена теория преимущественно эстрогенной зависимости роста миомы матки. Доказательная база современных исследований свидетельствует о том, что не только эстрогены, но и прогестерон, а также рецепторы стероидных гормонов, играют существенную роль в регуляции роста миомы матки [30].

Эстрогены и прогестерон оказывают своё действие на ткани-мишени через специфические цитозольные рецепторы и взаимодополняют друг друга в процессе роста зачатков миоматозных клеток. При исследовании миоматозных узлов были обнаружены различные клеточные популяции со свойствами стволовых клеток-предшественников, которые проявляют пролиферативную активность в присутствии половых гормонов, и количество рецепторов к эстрогенам и прогестерону в тканях миомы намного выше, чем в нормальной миометрии [30].

Эстрадиол стимулирует рост клеток миомы либо напрямую, либо путем влияния на факторы роста, например, эпидермального фактора роста (EGF) и инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I). Прогестерон вызывает рост клеток миомы, на что указывает увеличение экспрессии маркеров пролиферации во время лютеиновой фазы. Действие прогестерона опосредовано через EGF и IGF-I, а также рецепторами эстрадиола. Прогестерон также ингибирует апоптоз в культивируемых клетках лейомиомы и даже может способствовать росту миомы [31, 32]. Таким образом, подавляя действие стероидных гормонов и, в первую очередь, прогестерона, можно создать условия для естественной инволюции миомы. Знание этих механизмов позволило разработать новые принципы медикаментозной терапии миомы матки с использованием селективных модуляторов прогестероновых рецепторов [33, 34].

Морфологическому изучению лейомиомы посвящено большое количество исследований. Общеизвестно, что миома матки является моноклональной опухолью, то есть образуется из одной клетки-предшественницы. Формирование системы гладких мышечных клеток (ГМК) мезодермального происхождения в течение внутриутробного периода происходит до 30 недель гестации. Низкодифференцированные клетки,

которые затем пролиферируют и преобразуются в ГМК матки, в течение периода внутриутробного развития могут подвергаться воздействию различных факторов, поступающих из организма матери (половых гормонов, факторов роста), а также факторов окружающей среды. В итоге эти же клетки, подвергшиеся воздействию внешних факторов, становятся предшественниками миомы матки. Клетки-предшественники сохраняются в миометрии и активизируются после менархе. В дальнейшем их рост продолжается под действием как эстрогенов, так и прогестерона [29].

Основу миоматозных узлов составляют пучки ГМК, расположенные хаотично, ограниченные сосудисто-соединительнотканной капсулой. Внутренняя часть капсулы узла состоит из прослойки соединительной ткани, содержащей скопления клеток, которые расположены вокруг так называемых зон роста — тонкостенных сосудов. Выделены два основных гистологических признака: пролиферация гладкомышечных клеток и синтез коллагеновой матрицы [35, 36].

Несомненно, что размеры и рост миомы зависят как от пролиферации клеток гладкой мускулатуры, так и от выработки и накопления внеклеточного матрикса. Жизненный цикл развития миоматозного узла можно условно разделить на следующие стадии. Первая фаза — пролиферативная: включает в себя синтез внеклеточного матрикса, который по интенсивности превосходит скорость ангиогенеза. Вторая фаза — избыточное количество трансформированных миоцитов приводит к редукции кровотока — возникает интерстициальная ишемия. Третья фаза — прогрессирует клеточная дистрофия миоцитов. Это подтверждает то, что миома — доброкачественная опухоль, не имеющая злокачественного потенциала, и без влияния факторов роста, ангиогенеза, а также гормонов претерпевает обратное развитие [37].

Таким образом, исследования, посвященные патогенезу этого заболевания, выявили ряд факторов роста, ангиогенеза и рецепторов, влияющих на пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток, апоптоз, продукцию межклеточного вещества, играющих главную роль в процессе развития этой опухоли.

В зависимости от строения выделяют два клинико-морфологических варианта миомы матки — простую и пролиферирующую [1]. Простая миома матки характеризуется преобладанием соединительно-тканых элементов, морфологической трансформацией миоцитов и снижением кровотока в миометрии, и является медленно растущей и неактивной опухолью. В ней снижена митотическая активность. Пролифе-

#### Information about authors:

BADMAEVA SayanaZhargalovna, post-graduate student, department of perinatology of obstetrics and gynecology, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: happyponchik-2@mail.ru

TSKHAY VitalyBorisovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of perinatology of obstetrics and gynecology, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: tchai@yandex.ru

GRIGORYAN Evelina Sarkisovna, post-graduate student, department of perinatology of obstetrics and gynecology, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: evel-na@mail.ru

POLSTYANAYA Galina Nikolaevna, candidate of medical sciences, docent, department of perinatology of obstetrics and gynecology, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: akginperinatol@krasgma.ru

рирующая миома матки — это активная, быстро растущая опухоль, с высокой митотической активностью и пролиферативным потенциалом, часто сопровождается гиперпластическими процессами эндометрия, доброкачественными и злокачественными опухолями яичников [20, 38].

Большинство авторов считают, что выделение двух форм миомы матки по особенностям гистогенеза имеет большое практическое значение, особенно при выборе врачебной тактики [39, 40].

Морфогенез и дальнейший рост лейомиомы проходит следующие стадии развития: 1) образование активной зоны роста в миометрии; 2) сформированные зоны располагаются вблизи микрососудов и характеризуются высоким уровнем обмена и сосудистой проницаемостью, что благоприятствует развитию опухоли; 3) рост узла без признаков дифференцировки (микроскопически определяемый узел); 4) рост опухоли с дальнейшей дифференцировкой (макроскопически определяемый узел) [41].

Активная фаза роста опухоли на первых стадиях развивается за счёт физиологического колебания концентрации гормонов во время менструального цикла. В дальнейшем образовавшиеся группы клеток активизируют аутокринно-паракринные механизмы, индуцированные факторами роста, формируются локальные автономные механизмы поддержания роста (локальная продукция эстрогенов из андрогенов и образование соединительной ткани), и значение физиологических концентраций половых гормонов для дальнейшего роста миоматозного узла перестает быть основным [42].

Также необходимо отметить важную роль эндокринно-обменных нарушений в развитии миомы матки и доброкачественных гиперпластических поражений эндо- и миометрия. Многие исследователи отмечают влияние различных форм этих нарушений: инсулинорезистентности, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, нарушения липидного спектра крови, избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет [43]. Имея общность патогенетических звеньев, перечисленные патологические состояния запускают цепочку реакций, приводящих к развитию гиперпластических заболеваний матки. Ожирение является значительным потенцирующим эндокринным фактором заболеваний матки. В различных исследованиях было показано, что индекс массы тела у женщин с миомой матки выше в 25-70 % случаев [43-45].

У женщин с ожирением происходит увеличение внегонадного синтеза эстрогенов в жировой ткани. Особое значение приобретает феномен увеличения при ожирении биотрансформации андростендиона в эстрон. Таким образом, увеличение массы тела становится фактором риска за счет развития относительной гиперэстрогении.

В патогенезе эндокринно-обменных нарушений играют роль целый ряд факторов, количество которых увеличивается. С недавнего времени, наряду с понятием инсулинорезистентности, было выдвинуто предположение о существовании селективной лептинорезистентности [46].

В некоторых исследованиях было показано, что в качестве инициирующего фактора развития миомы может являться артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия увеличивает риск развития миомы матки путем аналогичного механизма, который описывается при атеросклерозе (пролиферация ГМК сосудистой стенки). Гемодинамический стресс, вызванный артериальной гипертензией, вызывает поражения сосудистого эндотелия с последующей дисфункцией, в результате повышается сосудистая проницаемость, происходит миграция мышечных клеток и формирование атероматических пятен [47].

Подобный механизм наблюдается при формировании миомы матки, когда повреждаются клетки миометрия, нарушается васкуляризация. Атероматические пятна и миоматозные узлы имеют сходные характеристики, среди которых моноклональное происхождение, клетки миометрия накапливают липиды таким же образом, как и атеросклеротические клетки, с общей тенденцией к фиброзу и кальцификации. Эти данные свидетельствуют о взаимосвязи между уровнем АГ и риском развития опухоли [46].

Также одним из звеньев патогенеза миомы матки считают повышенный уровень ИФР-1 и гиперинсулинемию. В норме около 97 % половых стероидов связаны в комплексе с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) [48]. При гиперинсулинемии, являющейся результатом инсулинорезистентности, в печени снижается синтез ГСПГ, а также связывающих инсулиноподобные факторы роста [49]. В результате этого увеличиваются фракции андрогенов, в частности тестостерона, инсулиноподобного фактора роста. ИФР-1 обладает митотической активностью, являются мощным митогеном как для фибробластов, так и гладкомышечных клеток.

Совокупность нарушений липидного обмена у женщин, повышенный уровень холестерина, триглицеридов, повышенный уровень глюкозы и инсулина, свидетельствующий о наличии инсулинорезистентности, являются одним из дополнительных медиаторов опухолевого роста [45, 50, 51].

Таким образом, проблема изучения патогенеза миомы матки и факторов риска её развития в настоящее время продолжает оставаться окончательно непонятной, а потому актуальной. Проведенный нами анализ зарубежных и отечественных источников литературы свидетельствует, что миома матки является полиэтиологичным заболеванием и может развиваться через различные патогенетические механизмы. Несмотря на наличие большого количества теорий патогенеза миомы матки, постоянно появляются новые и ранее неизвестные данные. В то же время, ключевые положения генеза этого заболевания до настоящего времени остаются дискуссионными и до конца не изученными.

#### **Информация о финансировании и конфликте интересов**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Buyanova SN, Yudina NV, Gukasyan SA, Mgeliasvili MV. Modern aspects of the growth of uterine fibroids. *The Russian bulletin of the obstetrician gynecologists*. 2012; 4: 42-48. Russian (Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Мгелиашвили М.В. Современные аспекты роста миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 4. С. 42-48.)
2. Strizhakov AN, Davydov AI, Pashkov VM, Lebedev VA. Benign uterine diseases. М.: GEOTAR-Media, 2011. 281 p. Russian (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 281 с.)
3. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review. *Int J Fertil Steril*. 2016; 9: 424-435.
4. Aziev OV, Sazonova EO. Evaluation of sexual function after laparoscopic hysterectomy. Endoscopy and alternative approaches in the surgical treatment of female diseases. М., 2001. P. 100-101. Russian (Азиев О.В., Сазонова Е.О. Оценка сексуальной функции после лапароскопической гистерэктомии. Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. М., 2001. С. 100-101.)
5. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R. Reproductive endocrinology and reproductive endocrinology and infertility committee. Special contributor. The Management of Uterine Fibroids in Women With Otherwise Unexplained Infertility. *J. of Obst. and Gyn. Can.* 2015; 37(3): 277-285.
6. Castagneto GL, Mariano G, Musleh L, Lepiane P, Colasanti M, Meniconi RL et al. Massive pelvic recurrence of uterine leiomyomatosis with intracaval-intracardiac extension: video case report and literature review. *BMC Surg*. 2017; 17(1): 118.
7. Knapp P, Chabowski A. Molecular and cytogenetic evidence for the development of fibroids. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2012; 66: 23-32.
8. Sidorova IS, Unanyan AL, Kogan EA, Guriev TD. Myoma of the uterus in patients of young age: clinical and pathogenetic features. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2010; 1: 16-20. Russian (Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А., Гуриев Т.Д. Миома матки у молодых молодого возраста: клинико-патогенетические особенности // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. № 1. С. 16-20.)
9. Ishchenko AI, Botvin MA, Lanchinsky VI. Myoma of the uterus: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. М: Vidar Publishing House. 2010; 244 p. Russian (Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. М: ИД Видар, 2010. 244 с.)
10. Hoh JK, Lee WM, Lee HJ, Hwang JH. Misdiagnosis of a large uterine vein thrombosis as a uterine myoma prior to hysterectomy: a case report. *Ann Acad Med Singapore*. 2013; 42(2): 88-90.
11. Gu Y, Zhu L, Liu A, Ma J, Lang J. Analysis of hysterectomies for patients with uterine leiomyomas in China in 2010. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 129(1): 71-74.
12. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Saccardi C, Borgato S, Litta P. Laparoscopic uterine artery bipolar coagulation plus myomectomy vs traditional laparoscopic myomectomy for «large» uterine fibroids: comparison of clinical efficacy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 296(6): 1167-1173.
13. Paul PG, Paul G, Radhika KT, Bulusu S, Shintre H. Laparoscopic Myomectomy for a Plethora of Submucous Myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017; 24(6): 893-894.
14. Park J, Lee JS, Cho JH, Kim S. Effects of High-Intensity-Focused Ultrasound Treatment on Benign Uterine Tumor. *J Korean Med Sci*. 2016; 31(8): 1279-1283.
15. Naval S, Naval R, Naval S, Rane J. Tips for Safe Laparoscopic Multiple Myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017; 24(2): 193.
16. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198: 357-366.
17. Ksiezakowska-Lakoma K, Zyla M, Wilczynski J. Removal of uterine fibroids by mini-laparotomy technique in women who wish to preserve their uterus and fertility. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2016; 10(4): 561-566.
18. Guo XC, Segars JH. The Impact and Management of Fibroids for Fertility: an evidence-based approach. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012; 39(4): 521-533.
19. Khodzhayeva AC. Study of the pathology of the reproductive system in families of patients with uterine myoma. *Bulletin of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists*. 2000; 3: 113-114. Russian (Ходжаева А.С. Изучение патологии репродуктивной системы в семьях больных миомой матки // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000. № 3. С. 113-114.)
20. Tskhai VB, Shtokh YeA. Uterine fibroids and reproductive function of women. Relationship of uterine fibroids with infertility. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8(4): 42-48. Russian (Цхай В.Б., Штох Е.А. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. Т. 8, № 4. С. 42-48.)
21. Barbieri RL, Andersen J. Uterine leiomyomas: the somatic mutation theory. *Semin. Reprod. Endocrin.* 1992; 10: 301-309.
22. Baschinsky DY, Isa A, Niemann TH. Leiomyomatosis of the uterus. A case report with clonality analysis. *Hum. Pathol.* 2000; 31(11): 1430-1432.
23. Cha PC, Takahashi A, Hosono N et al. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat. Genet.* 2011; 43: 447-450.
24. Tikhomirov AL, Lubnin DM. Myoma of the uterus. М.: MIA, 2006. 176 p. Russian (Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. М.: МИА, 2006. 176 с.)
25. Burlev VA, Pavlovich SV. The effect of drug therapy on proliferation and apoptosis in patients with uterine myoma. *Reproduction problems*. 2004; (1): 13-14. Russian (Бурлев В.А., Павлович С.В. Воздействие медикаментозной терапии на процессы пролиферации и апоптоза у больных с миомой матки // Проблемы репродукции. 2004. № 1. С. 13-14.)
26. Mas A, Tarazona M, Carrasco J, Estaca G, Cristyba II, Monleyn J. Updated approaches for management of uterine fibroids. *Int J Womens Health*. 2017; 9: 607-617.
27. Tikhomirov AL. Myoma, pathogenetic justification of organ-preserving treatment. 2013. 319 p. Russian (Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. 2013. 319 с.)
28. Khan Z, Stewart EA. Benign uterine diseases. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology 7th Ed. 2014; 586-603.
29. Umakhanova MM, Hasanova SS. Modern ideas about the morpho- and pathogenesis of uterine myomas. *Actual questions of practical medicine: Sat. scientific works to the 60th anniversary of the City Clinical Hospital № 13. RSMU*, 2000. P. 264-282. Russian (Умаханова М.М., Гасанова С.Ш. Современные представления о морфо- и патогенезе миомы матки // Актуальные вопросы практической медицины: Сб. науч. трудов к 60-летию ГКБ № 13. М: РГМУ, 2000. С. 264-282.)
30. Chabbert-Buffet N, Esber N, Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil. Steril*. 2014; 102(3): 630-639.
31. British National Formulary 63-rd edition. March 2012. Ryan, RSM. ed. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. <http://www.bnf.org/bnf>.
32. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. PEARL II. *N Engl J Med*. 2012; 366(5): 421-432.
33. Ali M, Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. *Biol Reprod*. 2017; 97(3): 337-352.
34. Biglia N, Carinelli S, Maiorana A, D'Alonzo M, Lo Monte G, Marci R. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 285-292.
35. Joo JG, Csontos E, Brubel R et al. Epigenetic background of the most common non-oncologic gynecological diseases. *Orv. Hetil*. 2014; 155(13): 492-499.
36. Li Y, Tollefsbol T. Age-related epigenetic drift and phenotypic plasticity loss: implications in prevention of age related human diseases. *Epigenomics*. 2016; 8(12): 1637-1651.
37. Radzinsky VE, Totchiev GF. Myoma of the uterus: Course on organosohranenie. News bulletin. Editorial Board of the Status Praesens, 2014; 24 p. Russian (Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: Курс на органосохранение. Информационный бюллетень. Редакция журнала Status Praesens, 2014. 24 с.)

38. Levakov SA, Zayratyants OV, Borovkova EI. Efficacy and safe use of modulators of progesterone receptors in the therapy of patients with simple and proliferating uterine myoma. *Obstetrics and gynecology*. 2015; (3): 9-99. Russian (Леваков С.А., Зайратьянц О.В., Боровкова Е.И. Эффективность и безопасность применения модуляторов прогестероновых рецепторов в терапии больных простой и пролиферирующей миомой матки //Акушерство и гинекология. 2015. № 3. С. 9-99.)
39. Manta L, Suci N, Toader O et al. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life*. 2016; 9(1): 39-45.
40. Petrakova SA, Buyanova SN, Mgelishvili MV. The possibility of myomectomy in correcting the reproductive health of women with fibroids. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2009; 9(1): 30-35. Russian (Петракова С.А., Буянова С.Н., Мгелишвили М.В. Возможность миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки //Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. Т.9, № 1. С. 30-35.)
41. Lanchinsky VI, Ishchenko AI, Illarionishkin SN. Genetics and molecular biology of uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology*. 2004; (2): 14-17. Russian (Ланчинский В.И., Ищенко А.И., Иллариошкин С.Н. Генетика и молекулярная биология миомы матки //Акушерство и гинекология. 2004. № 2. С. 14-17.)
42. Savitsky GA, Savitsky AG. Myoma of the uterus (problems of pathogenesis and pathogenetic therapy). St. Petersburg, 2003; 235 p. Russian (Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). СПб., 2003. 235 с.)
43. Tak YJ, Lee SY, Park SK, Kim YJ, Lee JG, Jeong DW et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: A case control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(46): e5325.
44. Takeda T, Sakata M, Isobe A, Miyake A, Nishimoto F, Ota Y et al. Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: a case-control study. *Gynecol Obstet Invest*. 2008; 66(1): 14-17.
45. Jeendumang N, Trongsakul R, Inhongs P, Chaidach P. The prevalence of metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women in Southern Thailand. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30(8): 573-576.
46. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Human Reprod. Update*. 1996; 2:4: 295-306.
47. Chubrieva SYu. The level of leptin in the syndrome of polycystic ovaries in women of reproductive age, depending on the presence of obesity. *Efferent therapy*. 2007; 13(1): 106. Russian (Чубриева С.Ю. Уровень лептина при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста в зависимости от наличия ожирения //Эфферентная терапия. 2007. Т. 13, № 1. С. 106.)
48. Podzolkova NM, Kuznetsova IV, Glazkova OL. Obesity and reproductive function of a woman. М., 2006. 29 p. Russian (Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Глазкова О.Л. Ожирение и репродуктивная функция женщины. М., 2006. 29 с.)
49. Potin VV. Diabetes mellitus and reproductive system of a woman. SPb.: Publishing House of NL, 2008. 40 p. Russian (Потин В.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. СПб.: Изд-во Н-Л., 2008. 40 с.)
50. Sadlonova J, Kostal M, Smahelova A, Hendl J, Starkova J, Nachtigal P. Selected metabolic parameters and the risk for uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 102: 50-54.
51. Korkmaz V, Ozkaya E, Ozer Kadife S, Kara F, Kucukozkan Tl. Investigation of cardiovascular disease risk in women with uterine leiomyomas. *J Med Sci*. 2016; 185(3): 689-693.

\* \* \*