

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

MORBID ANATOMY

УДК 618.14 006.36

doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-17

Этиология, патогенез и морфологические варианты миомы матки (обзор литературы)

Н. С. Аверкин¹, М. Г. Федорова², Ж. С. Вишнякова³,
О. П. Евсеева⁴, Т. В. Пряженцева⁵

^{1,2,3,4,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹averkin.n@list.ru, ²fedorovamerry@gmail.com, ³zhanna_2000@mail.ru,

⁴kmismsko@mail.ru, ⁵t.pryazhentsewa2018@mail.ru

Аннотация. Миома матки – доброкачественная опухоль, состоит из гладкомышечных клеток с переменным количеством волокнистой стромы. Это наиболее распространенная опухоль (встречается у 25 % женщин репродуктивного возраста). В обзоре представлены современные сведения об этиологии, патогенезе и морфологии миомы матки. Выявлены ранее неизвестные факторы и механизмы, обуславливающие развитие миомы матки. Систематизированы морфологические формы миом матки, подробно описана их структурная характеристика. Собраны актуальные обобщенные данные о миоме матки. Обсуждается роль внеклеточного матрикса в развитии опухоли. Ранее считалось, что противоопухолевая терапия должна уменьшать пролиферацию гладких миоцитов. Однако в терапии опухоли важно учитывать все ее морфологические характеристики. В том числе соединительную ткань, которая может стать новой терапевтической мишенью. Такой подход может помочь в улучшении исходов и качества жизни пациенток. К настоящему времени известно несколько этиопатогенетических факторов лейомиомы матки, к ним относятся: гормональные особенности, генетическая восприимчивость, хромосомные аномалии и точечные мутации. Разнообразие морфологических и гистологических вариантов лейомиомы матки велико, для каждого из них характерны свои особенности. Внеклеточный матрикс можно рассматривать как терапевтическую мишень для современных и будущих методов лечения.

Ключевые слова: миома матки, лейомиома, фибромиома, опухоль, онкоморфология

Для цитирования: Аверкин Н. С., Федорова М. Г., Вишнякова Ж. С., Евсеева О. П., Пряженцева Т. В. Этиология, патогенез и морфологические варианты миомы матки (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 172–187. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-17

Etiology, pathogenesis and morphological variants of uterine mimomas (literature review)

**N.S. Averkin¹, M.G. Fedorova², Zh.S. Vishnyakova³,
O.P. Evseeva⁴, T.V. Pryazhentseva⁵**

© Аверкин Н. С., Федорова М. Г., Вишнякова Ж. С., Евсеева О. П., Пряженцева Т. В., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

^{1,2,3,4,5}Penza State University, Penza, Russia¹averkin.n@list.ru, ²fedorovamerry@gmail.com, ³zhanna_2000@mail.ru,
⁴kmismsko@mail.ru, ⁵t.pryazhentsewa2018@mail.ru

Abstract. Uterine leiomyoma is a benign tumor, consisting of smooth muscle cells with a variable amount of fibrous stroma. This is the most common tumor (found in 25% of women of reproductive age). This article presents current data on the etiology, pathogenesis and morphology of uterine leiomyoma. Previously unknown factors and mechanisms that cause the development of uterine fibroids have been identified. Morphological forms of uterine fibroids are systematized, their structural characteristics are described in detail. Up-to-date generalized data on uterine fibroids have been collected. The role of extracellular matrix in tumor development is discussed. Previously, it was believed that antitumor therapy should reduce the proliferation of smooth myocytes. However, in the treatment of a tumor, it is important to take into account all its morphological characteristics. Including connective tissue, which may become a new therapeutic target. This approach can help to improve the outcomes and quality of life of patients. To date, several etiopathogenetic factors of uterine leiomyoma are known, including: hormonal features, genetic susceptibility, chromosomal abnormalities and point mutations. The variety of morphological and histological variants of uterine leiomyoma is great, each of them has its own characteristics. The extracellular matrix can be considered as a therapeutic target for current and future treatment methods.

Keywords: review, morphology, extracellular matrix, tumor, leiomyoma

For citation: Averkin N.S., Fedorova M.G., Vishnyakova Zh.S., Evseeva O.P., Pryazhentsewa T.V. Etiology, pathogenesis and morphological variants of uterine mimomas (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2023;(3):172–187. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-17

Введение

Лейомиома матки – это доброкачественное новообразование, состоящее из гладких мышечных клеток с переменным количеством волокнистой стромы и являющееся наиболее распространенной мезенхимальной опухолью матки [1]. Эти новообразования встречаются примерно у 25 % женщин репродуктивного возраста и особенно распространены среди африканского населения [2]. Сообщалось о широких диапазонах как заболеваемости от 217 до 3745 случаев на 100 тыс. женщин репродуктивного возраста, так и распространенности (4,5–68,6 %), при этом негроидная раса была единственным фактором, который увеличивал риск лейомиомы матки в два-три раза [3].

Данные опухоли матки довольно часто обнаруживаются на ранних сроках беременности и в большинстве случаев не влияют на ее исход. Тем не менее иногда они могут привести к акушерским осложнениям. В некоторых исследованиях было выяснено, что лейомиомы матки имеют тенденцию к значительному росту в течение первого триместра беременности и ослабевают к концу беременности [4].

Этиопатогенетические факторы развития лейомиомы матки

Несмотря на то, что многое из патогенеза миом матки остается недостаточно изученным [5], в настоящем обзоре мы сделали попытку обобщить все известные на сегодня этиологические факторы и их роль в возникновении опухолей.

1. Гормональный статус

Эстрадиол и прогестерон – их уровень, вариабельность и продолжительность действия на организм считаются наиболее важным фактором риска развития лейомиомы. Так, исследования последних лет выявили связь развития данной опухоли матки с ранним менархе и поздней менопаузой [6]. Известно также, что лейомиомы матки, выявленные до беременности, могут уменьшаться в объеме после родов. Помимо гормонов, данный феномен может быть обусловлен апоптозом опухолевых клеток, вызванным ишемией во время родов и/или послеродовым ремоделированием стенки матки [7]. Кроме того, предполагается, что гормональная активность может изменять свойства самой опухоли. Считается, что эстроген повышает чувствительность лейомиомы к прогестерону, индуцируя тем самым аномальную продукцию внеклеточного матрикса опухоли (ВКМ) [8].

2. Генетическая восприимчивость

Исследования последних лет показали, что заболеваемость лейомиомами выше среди женщин первой степени родства, чем среди женщин без родственных связей [9]. Одними из наиболее значимых примеров семейной лейомиомы матки являются наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточная карцинома – аутосомно-доминантный опухолевый синдром, характеризующийся лейомиомами кожи, матки и опухолями почек [10]. Это состояние вызывается мутациями зародышевой линии в гене фумаратгидратазы, который кодирует фермент цикла трикарбоновых кислот, играющий роль опухолевого супрессора [11]. При почечно-клеточной карциноме двуаллельная инактивация гена фумаратгидратазы вызывает недостаточное окислительное фосфорилирование, что может производить высокие уровни аденозинтрифосфата, необходимые для быстрой пролиферации опухолевых клеток.

3. Хромосомные аномалии

Аберрации обнаруживаются в разных хромосомах, в первую очередь в хромосомах 7, 12, 14 и 15. Как правило, размер опухоли увеличивается при цитогенетически аномальных миомах, в то время как делеции в определенных регионах, например в хромосоме 1p, могут быть связаны с гистопатологическими вариантами лейомиомы матки и прогнозом [12].

4. Точечные мутации

Одними из наиболее важных генов, подверженных соматическим мутациям, являются MED12 и FH, которые мутируют в 70 % случаев лейомиомы матки. В частности, при данной патологии мутации MED12 часто встречаются в кодоне 44 экзона 2 и реже в экзоне 1, обычно при отсутствии каких-либо других повторяющихся мутаций. Этот факт указывает на то, что одних только изменений MED12 может быть достаточно, чтобы вызвать развитие опухоли [12]. Представлены данные о том, что один из сигнальных путей – Wnt/ β -катенин – имеет большое значение в генезе лейомиомы. Помимо того, что путь Wnt/ β -катенин опосредует роль мутаций MED12, он играет и паракринную роль: лечение эстрогеном или прогестероном приводит к увеличению экспрессии Wnt11 и Wnt16. Это, в свою очередь, вызывает пролиферацию стволовых клеток опухоли и ее дальнейший рост. Сигнализация Wnt/ β -катенин также тесно вовлечена в регуляцию ВКМ в лейомиоме. Ингибирование пути Wnt с помощью β -катенина подавляет пролиферацию клеток лейомиомы. Зная эти молекулярные аспекты, можно предложить новые варианты лечения таких опухолей у женщин без гистерэктомии [13].

5. Эпигенетические факторы

Метилирование ДНК влияет на ключевые гены эмбрионального развития, к ним относятся: FOXO1, TERT и WNT4 [14]. Указанные гены связаны с гиперметилированием генов – супрессоров опухолей и/или гипометилированием онкогенов, что способствует онкогенезу [15]. В частности, лейомиома матки связана с изменениями метилирования ДНК, повышенной экспрессией мРНК, рецептора эстрогена 1 и ДНК-метилтрансферазы в образцах опухолей по сравнению с нормальным миометрием [16].

6. Клеточное происхождение

Стволовые клетки могут быть выделены из тканей миометрия и лейомиомы [17]. Они имеют небольшую связь с рецепторами половых стероидных гормонов, достаточную, однако, для развития опухолевого роста. Воздействие ксеноэстрогенов, нарушающих работу эндокринной системы, в раннем возрасте может изменить характеристики клеток-предшественников, в результате чего последние могут трансформироваться в опухолевые [18]. Более того, клетки-предшественники лейомиомы матки несут мутации MED12, что указывает на возможность трансформации миометриальной стволовой клетки с последующим активированием в ней опухолевого роста [19]. В литературе приводятся сведения и о мутациях в клетках миометрия, оказывающих влияние на экспрессию гена HMGA2, что приводит к образованию лейомиомоподобной ткани в моделях ксенотрансплантатов [20, 21].

Морфологическое разнообразие лейомиомы

Лейомиомы могут быть единичными или множественными. Они, как правило, имеют сферическую форму и твердую консистенцию. Поверхность среза может быть различной по цвету – от белого до коричневого, и иметь трабекулярную текстуру. Опухоли выступают над окружающим миометрием, от которого они достаточно легко отделяются.

По локализации миоматозных узлов выделяют следующие виды лейомиомы матки: подслизистая (субмукозная); межмышечная (интрамуральная, интерстициальная); подбрюшинная (субсерозная); межсвязочная (интралигаментарная); шеечная (цервикальная); паразитарная.

Интрамуральные лейомиомы дна и тела матки являются самыми распространенными и встречаются в 95 % случаев лейомиом матки. Подслизистые лейомиомы встречаются реже. Они деформируют вышележащий эндометрий, и, по мере увеличения, могут выбухать в полость эндометрия, вызывая кровотечение. В редких случаях они становятся педункулированными – у них развивается ножка – тонкая основа, которая поддерживает опухоль и пролабирует в шейку матки, а иногда и во влагалище – в таком случае принято говорить о «рождающемся узле лейомиомы». Субсерозные лейомиомы могут стать педункулированными, а при перекручивании ножки и последующем некрозе они теряют связь с маткой. Субмукозные лейомиомы часто изъязвляются и кровоточат. Кровоизлияния и некроз наблюдаются в опухолях крупного размера у некоторых беременных женщин и женщин, которые проходят терапию высокими дозами прогестинов. Темно-красные участки на поверхности новообразования свидетельствуют о кровоизлиянии, а резко демаркированные желтые участки отражают некротический процесс. Поврежденная гладкая мускулатура со временем заменяется твердой белой или по-

лупрозрачной коллагеновой тканью. В некоторых случаях может происходить кистозная дегенерация или же интенсивная кальцификация лейомиомы [22, 23].

Очень редко некоторые из миом имеют способность прикрепляться к другим органам малого таза – такие лейомиомы называются паразитарными. Известно, что фрагментация миоматозных узлов с помощью морцеллятора может потенцировать образование паразитарной миомы (морцелломы) в результате перитонеального обсеменения тканями опухоли. По литературным данным, частота обнаружения морцеллом варьирует от 0,2 до 1,25 % [24].

Опухолевые клетки могут появляться в различных слоях матки: в подсерозном, в подслизистом и в интрамуральном [25]. Чаще всего они возникают на границе эндометрия и миометрия – в пограничной зоне. Ткань лейомиомы матки слабо васкуляризирована, содержит разнонаправленные пучки гладкомышечных клеток (ГМК) веретенообразной формы (фузиформные) и строму, образованную коллагеном, фибронектином, ламинином и протеогликанами [26].

Фузиформные клетки имеют нечеткие границы и обильную, часто фибриллярную, эозинофильно окрашенную цитоплазму. В клеточных лейомиомах фасцикулярного типа цитоплазма ГМК может быть скудная, с рыхлым расположением клеток. Ядра ГМК обычно удлинённые, имеют тупые или конические концы, содержат мелкодисперсный хроматин и маленькие нуклеолы. Митотические фигуры в типичных случаях нехарактерны.

Для миом матки характерно развитие дегенеративных изменений, в том числе гиалиновый фиброз стромы, отек; в отдельных случаях ГМК могут подвергаться гидропической дистрофии [26–28]. У беременных или у женщин, принимающих прогестины, часто отмечаются: кровоизлияние, некрозы, миксоидные изменения, гиперклеточные очаги и клеточная гипертрофия. Вблизи областей некроза возможна повышенная митотическая активность ГМК [22].

В отдельных случаях можно выявить интердигитацию ГМК опухоли в окружающий миометрий, что морфологически имитирует злокачественную опухоль.

Гистологические подтипы миом матки

Клеточная лейомиома составляет менее 5 % лейомиом, и по определению их клеточность «значительно» выше по сравнению с окружающим миометрием [29–31]. Единичные случаи гиперклеточности могут навести на мысль о диагнозе лейомиосаркомы, но в клеточных лейомиомах отсутствует некроз опухолевых клеток и умеренная/тяжелая атипия, а митотические фигуры встречаются нечасто. Клеточную лейомиому, состоящую из мелких клеток со скудной цитоплазмой, также нужно дифференцировать от стромальной опухоли эндометрия. Эта проблема становится особенно острой при так называемой высококлеточной лейомиоме.

Миксоидная лейомиома. Это мягкая тонкостенная доброкачественная гладкомышечная опухоль, в которой обильный аморфный миксоидный материал находится между опухолевыми клетками. Края опухоли имеют очер-

ченные границы, и ни клеточной атипии, ни митотических фигур не отмечается [32].

Атипичная лейомиома. Это клеточное новообразование демонстрирует ядерный плеоморфизм, но не имеет митотических фигур или некроза опухолевых клеток.

Липолейомиома: большое количество рассеянных адипоцитов в типичной лейомиоме [33].

Кроме перечисленных гистологических вариантов, выделяют также митотически активные и геморрагические клеточные лейомиомы.

Первые встречаются чаще всего у женщин в пременопаузальном периоде. Они имеют типичные макроскопические и гистологические признаки лейомиомы, но обычно имеют 5 или более митотических фигур на 10 полей зрения. Иногда эти гладкомышечные опухоли содержат >15 митотических фигур на 10 полей высокой мощности, в этом случае можно использовать термин «митотически активная лейомиома». Этот диагноз не должен выставляться для новообразований, которые проявляют умеренную или тяжелую ядерную атипию, содержат аномальные митотические фигуры или демонстрируют зоны коагуляционного некроза опухолевых клеток [28].

Геморрагическая клеточная или «апоплексическая» лейомиома – это форма клеточной лейомиомы, которая встречается в основном у женщин, принимающих оральные контрацептивы, беременных или находящихся в послеродовом периоде [30]. Макроскопическое исследование выявляет множественные звездчатые геморрагические очаги. Коагуляционный некроз опухолевых клеток обычно отсутствует. Присутствуют нормальные митотические фигуры и обычно они ограничены узкой зоной грануляционной ткани по отношению к участкам кровоизлияния.

В ряде случаев могут наблюдаться необычные клинические, макроскопические и/или гистологические признаки роста лейомиомы матки:

1. Диффузный лейомиоматоз является необычным состоянием, при котором многочисленные мелкие гладкомышечные узелки приводят к симметричному, иногда значительному, увеличению матки [33]. Размеры гиперпластических гладкомышечных узелков варьируют от нескольких миллиметров до 3 см в диаметре. Они состоят из однородных, светлых, веретенообразных гладкомышечных клеток. Клиническое течение может осложняться кровотечением, но опухоль является доброкачественной.

2. Диссектирующая (рассекающая) лейомиома относится к доброкачественной пролиферации гладкой мускулатуры опухоли с внедрением в окружающий миометрий и, иногда, в широкую связку матки, яичники и таз. Из-за выраженного отека опухоль может напоминать плацентаную ткань. Такой вариант принято называть котиледоноидной рассекающей лейомиомой [34, 35].

3. Внутривенный лейомиоматоз – редкая опухоль, представляет собой сложное, чаще узелковое разрастание миометрия с внутрисосудистым ростом внутри маточных вен или других тазовых вен. Описаны случаи прорастания опухоли в нижнюю полую вену и даже правые отделы сердца. Гистология внутривенного лейомиоматоза очень вариабельна. Некоторые ее варианты схожи с лейомиомой, часто имеют значительные поля фиброза и гиалинизации [36].

Роль внеклеточного матрикса в эволюции лейомиомы матки

Точные молекулярные и клеточные изменения, которые приводят к развитию и росту лейомиомы матки, недостаточно изучены. Однако ее отличительной особенностью является чрезмерное накопление компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген, фибронектин, ламинины и протеогликаны [37]. Высокие уровни белков ВКМ в лейомиоме матки способствуют механотрансдукции – процессу, при котором повышенная жесткость ткани приводит к двунаправленной передаче сигналов через интегрины и нижестоящие медиаторы, включая Rho / p38 MAPK / ERK [38].

Фиброз возникает в результате воспаления при наличии или отсутствии генетических изменений. Факторы роста, цитокины и стероидные гормоны продуцируются в месте повреждения и способствуют активации фибробластов с последующей дифференцировкой в миофибробласты. Они, в свою очередь, синтезируют компоненты ВКМ, а затем погибают путем апоптоза. Во время хронического воспаления миофибробласты приобретают устойчивость к апоптозу и продуцируют чрезмерное количество компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к фиброзной трансформации [39].

Лейомиома матки экспрессирует ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы ММП (ТИМП), которые играют ключевую роль в ремоделировании ВКМ. Ремоделирование ВКМ – важный процесс для заживления ран, гомеостаза, а также фиброза. Он регулируется совместным действием ММП и ТИМП. ММП представляют собой класс цинк-зависимых эндопептидаз, которые ответственны за деградацию ВКМ, в то время как ТИМП действуют как физиологические регуляторы ММП. Кроме того, ряд исследований показывает, что накопление и функция ВКМ регулируются факторами роста, цитокинами [40] и стероидными гормонами. ВКМ связывает и изолирует факторы роста, чтобы способствовать их стабильности, а также ограничивать их активность.

В одном из исследований [41] были выявлены положительные по α -актину мышц и десмин-отрицательные клетки, а также большое количество коллагена в ткани лейомиомы, что указывает на присутствие миофибробластов и их роль в построении ВКМ. Развитие фиброзной ткани придает жесткость лейомиоме. Считается, что именно фибромиомы могут стать причиной аномального кровотечения и болей или давления в области таза. Следовательно, ингибирование синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса и связанного с ним фиброза может быть вариантом лечения этих опухолей. Предполагается, что факторы роста, включая трансформирующий фактор роста (ТФР- β) и активин-А, являются ключевыми факторами в управлении дифференцировкой миофибробластов в процессе фиброза [42].

Как было сказано выше, в ВКМ лейомиомы матки накапливаются такие компоненты, как коллаген, фибронектин, протеогликаны, а также фибулины. Имеются данные о сверхпродукции коллагенов I, III, IV типов в ткани лейомиомы по сравнению с окружающим нормальным миометрием [43].

Фибронектин – секретируемый гликопротеин ВКМ, который содержится в клетках лейомиомы в большем количестве, чем в нормальном миометрии. Он участвует в прикреплении клеток к различным компонентам ВКМ (таким как коллаген, фибрин и гепарин) посредством взаимодействия со спе-

цифическими мембранными рецепторами (интегрины). Фибронектин принимает участие в миграции, адгезии, росте и дифференцировке клеток, а также в фиброзе, инвазии опухоли и ее метастазировании [41].

Фибулины – это кальций-связывающие белки, которые связываются с базальными мембранами и эластичными волокнами в ВКМ. Они могут взаимодействовать с фибронектином, ламининами, протеогликанами, тропоэластином и играть важную роль в морфологии, росте, адгезии и подвижности клеток. Один из подтипов – фибулин-3 – кодируется геном EFEMP1. В некоторых исследованиях была продемонстрирована сниженная экспрессия гена EFEMP1 и фибулина-3 в лейомиоме по сравнению с нормальными клетками и тканями миометрия [44]. А так как фибулин-3 является антагонистом ангиогенеза [45, 46], то и подавление экспрессии гена EFEMP1 и связанная с этим потеря белка фибулина-3 могут привести к усилению ангиогенеза опухоли, ее васкуляризации и росту.

Содержание хондроитинсульфата и дерматансульфата увеличено в ткани опухоли по сравнению с нормальным миометрием. Версикан – это большой протеогликан хондроитинсульфата, который играет важную роль в миграции клеток, адгезии, пролиферации, гомеостазе тканей и воспалении [47–50]. В частности, было обнаружено, что один из вариантов версикана (а именно V0) резко повышен при лейомиоме. Кроме того, имеются сведения о более высоком содержании версикана не только при лейомиоме матки, но и келоидных рубцах по сравнению со здоровыми тканями, таким образом, можно предположить молекулярную связь в составе ВКМ между этими двумя фиброзными заболеваниями. К тому же литературные данные свидетельствуют о том, что лейомиома матки содержит меньше декорина, чем нормальная ткань миометрия [51, 52]. Это важно, так как декорин может действовать как антагонист передачи сигналов ТФР- β , что может вызвать повышенную активацию передачи сигналов ТФР- β , а это имеет большое значение для развития фиброза.

Ранее считалось, что противоопухолевая терапия должна уменьшать пролиферацию гладких миоцитов. Однако в терапии опухоли важно учитывать все ее морфологические характеристики. В том числе соединительную ткань, которая может стать новой терапевтической мишенью. К настоящему времени применяется лечение такими препаратами, как лейпролида ацетат, цитрореликс ацетат, азоприснил, миферистон и ралоксифен. Механизм действия имеющихся препаратов связан с их гормональным влиянием. Несколько клинических исследований [52, 53] показали, что мифепристон может уменьшить объем матки и лейомиомы, а также облегчить гиперменорею, менструальную кровопотерю, боль или давление в области таза и анемию, вызванные опухолью. Кроме того, разрабатываются и новые способы воздействия на соединительную ткань опухоли: 2-Метоксиэстрадиол в настоящее время оценивается на продолжающихся продвинутых этапах клинических испытаний у пациентов с различными, в том числе и злокачественными, опухолями (отменяет индуцированную TGF- β 3 экспрессию коллагена типов I и III, PAI-1, CTGF и α -SMA в иммортализованных гладкомышечных клетках лейомиомы матки человека по сравнению с необработанным контролем); лиарозол; полностью транс-ретиноевая кислота; целекоксиб; витамин D и другие исследовательские соединения.

Заключение

К настоящему времени известно несколько этиопатогенетических факторов лейомиомы матки, к ним относятся: гормональные особенности, генетическая восприимчивость, хромосомные аномалии и точечные мутации. Разнообразие морфологических и гистологических вариантов лейомиомы матки велико, для каждого из них характерны свои особенности. Ранее считалось, что противоопухолевая терапия должна уменьшать пролиферацию гладких миоцитов. Однако в терапии опухоли важно учитывать все ее морфологические характеристики, в том числе соединительную ткань, которая может стать новой терапевтической мишенью. В настоящее время терапевтический подход, воздействующий на внеклеточный матрикс, уже начал использоваться, но исследования в этой области еще продолжаются.

Список литературы

1. Schoolmeester J. K., Erickson L. A. Uterine Leiomyoma // Mayo Clinic Proceedings. 2019. Vol. 94 (10). P. 2150–2151. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.08.019
2. Farooq S., Leong Y., Knipe H. [et al.]. Uterine leiomyoma // Radiopaedia.org. 2010. doi: 10.53347/rID-10915
3. Stewart E. A., Cookson C. L., Gandolfo R. A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review // An International Journal of Obstetrics & Gynaecology BJOG. 2017. Vol. 124. P. 1501–1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640
4. Chill H. H., Karavani G., Rachmani T., Dior U., Tadmor O., Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy // BMC Women's Health. 2019. Vol. 19 (1). P. 1–5. doi: 10.1186/s12905-019-0803-5
5. Berta D. G., Kuisma H. [et al.]. Deficient H2A.Z deposition is associated with genesis of uterine leiomyoma // Nature. 2021. Vol. 596 (7872). P. 398–403. doi: 10.1038/s41586-021-03747-1
6. Velez Edwards D. R., Baird D. D., Hartmann K. E. Association of age at menarche with increasing number of fibroids in a cohort of women who underwent standardized ultrasound assessment // American Journal of Epidemiology. 2013. Vol. 178. P. 426–433. doi: 10.1093/aje/kws585
7. Laughlin S. K., Herring A. H., Savitz D. A., Olshan A. F., Fielding J. R., Hartmann K. E., Baird D. D. Pregnancy-related fibroid reduction // Fertility and Sterility. 2010. Vol. 94. P. 2421–2423. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.035
8. Zhang L., Feng Q., Wang Z., Liu P., Cui S. Progesterone receptor antagonist provides palliative effects for uterine leiomyoma through a Bcl-2/Beclin1-dependent mechanism // Bioscience Reports. 2019. Vol. 39. P. 1–11. doi: 10.1042/BSR20190094
9. Van Voorhis B. J., Romitti P. A., Jones M. P. Family history as a risk factor for development of uterine leiomyomas. Results of a pilot study // The Journal of Reproductive Medicine. 2002. Vol. 47. P. 663–669.
10. Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research // Journal Pre-proof. 2020. Vol. 61. P. 158–166. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.016
11. Tomlinson I. P., Alam N. A., Rowan A. J., Barclay E., Jaeger E. E., Kelsell D., Leigh I., Gorman P., Lamlum H., Rahman S. [et al.]. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer // Nat. Genet. 2002. Vol. 30. P. 406–410. doi: 10.1038/ng849
12. Hodge J. C., Pearce K. E., Clayton A. C., Taran F. A., Stewart E. A. Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2014. Vol. 210 (6). P. 572–579. doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.011

13. El Sabeh M., Saha S. K., Afrin S. [et al.]. Wnt/ β -catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021. Vol. 476 (9). P. 3513–3536. doi: 10.1007/s11010-021-04174-6
14. Srivastava S., Kulshreshtha R. Insights into the regulatory role and clinical relevance of mediator subunit, MED12, in human diseases // *Journal of Cellular Physiology*. 2021. Vol. 236. P. 3163–3177. doi: 10.1002/jcp.30099
15. Välimäki N., Kuisma H., Pasanen A., Heikinheimo O., Sjöberg J., Bützow R., Sarvilinna N., Heinonen H. R., Tolvanen J., Bramante S. [et al.]. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability // *Elife*. 2018. Vol. 7. doi: 10.7554/eLife.37110
16. Miozzo M., Vaira V., Sirchia S. M. Epigenetic alterations in cancer and personalized cancer treatment // *Future Oncology*. 2015. Vol. 11. P. 333–348. doi: 10.2217/fon.14.237
17. Styer A. K., Rueda B. R. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma // *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2016. Vol. 34. P. 3–12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.018
18. Mas A., Cervello I., Gil-Sanchis C., Faus A., Ferro J., Pellicer A., Simon C. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells // *Fertility and Sterility*. 2012. Vol. 98. P. 741–751. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.044
19. Mas A., Stone L., O'Connor P. M., Yang Q., Kleven D., Simon C., Walker C. L., Al-Hendy A. Developmental Exposure to Endocrine Disruptors Expands Murine Myometrial Stem Cell Compartment as a Prerequisite to Leiomyoma Tumorigenesis // *Stem Cells*. 2017. Vol. 35. P. 666–678. doi: 10.1002/stem.2519
20. Mas A., Cervello I., Gil-Sanchis C., Simon C. Current understanding of somatic stem cells in leiomyoma formation // *Fertility and Sterility*. 2014. Vol. 102. P. 613–620. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.051
21. Mas A., Cervelló I., Fernández-Álvarez A., Faus A., Díaz A., Burgués O., Casado M., Simón C. Overexpression of the truncated form of High Mobility Group A proteins (HMGA2) in human myometrial cells induces leiomyoma-like tissue formation // *Molecular Human Reproduction*. 2015. Vol. 21. P. 330–338. doi: 10.1093/molehr/gau114
22. Myers E., Stewart E., Al-Hendy A. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need // *Seminars in Reproductive Medicine*. 2017. Vol. 35 (06) P. 473–480. doi: 10.1055/s-0037-1607264
23. The WHO Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs // Editorial and Consensus Conferences (January 12–16 and March 16–20). Lyon, France, 2002.
24. Хашукоева А. З., Доброхотова Ю. Э., Хлынова С. А., Маркова Э. А., Сухова Т. Н., Мясоутова А. И. Паразитарная миома брюшинной локализации // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 7. С. 170–174. doi: 10.18565/aig.2020.7.170-174
25. Marsh E. E., Bulun S. E. Steroid hormones and leiomyomas // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2006. Vol. 33. P. 59–67. doi: 10.1016/j.ogc.2005.12.001
26. Wise L. A., Palmer J. R., Harlow B. L., Spiegelman D., Stewart E. A., Adams-Campbell L. L., Rosenberg L. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: A prospective study // *American Journal of Epidemiology*. 2004. Vol. 159. P. 113–123. doi: 10.1093/aje/kwh016
27. Clement P. B., Young R. H., Scully R. E. Diffuse, perinodular, and other patterns of hydropic degeneration within and adjacent to uterine leiomyomas. Problems in differential diagnosis // *The American Journal of Surgical Pathology*. 1992. Vol. 16. P. 26–32.
28. Bell S. W., Kempson R. L., Hendrickson M. R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases // *The American Journal of Surgical Pathology*. 1994. Vol. 18. P. 535–558.

29. Oliva E., Young R. H., Clement P. B., Bhan A. K., Scully R. E. Cellular benign mesenchymal tumors of the uterus. A comparative morphologic and immunohistochemical analysis of 33 highly cellular leiomyomas and six endometrial stromal nodules, two frequently confused tumors // *The American Journal of Surgical Pathology*. 1995. Vol. 19. P. 757–768.
30. Norris H. J., Hilliard G. D., Irey N. S. Hemorrhagic cellular leiomyomas ("Apoplectic leiomyoma") of the uterus associated with pregnancy and oral contraceptives // *International Journal of Gynecological Pathology*. 1988. Vol. 7. P. 212–224.
31. Prayson R. A., Goldblum J. R., Hart W. R. Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients // *The American Journal of Surgical Pathology*. 1997. Vol. 21. P. 383–391.
32. Atkins K., Bell S., Kempson R., Hendrickson M. Myxoid smooth muscle tumors of the uterus // *Modern Pathology*. 2001. Vol. 14. P. 132A.
33. Clement P. B., Young R. H. Diffuse leiomyomatosis of the uterus: a report of four cases // *International journal of gynecological pathology*. 1987. Vol. 6. P. 322–330.
34. Rocha A. C., Oliveira M., Luís P., Nogueira M. Cotyledonoid Dissecting Leiomyoma of the Uterus: An Unexpected Diagnosis After Delivery // *Acta Médica Portuguesa*. 2018. Vol. 31 (4). P. 223–227. doi: 10.20344/amp.8707
35. Jamal I., Gupta R. K., Sinha R. K., Bhadani P. P. Cotyledonoid dissecting leiomyoma: an uncommon form of a common disease // *Obstetrics & Gynecology Science*. 2019. Vol. 62 (5). P. 362–366. doi: 10.5468/ogs.2019.62.5.362
36. Zaidi A. Z., Hawley I., Zaidi J. Intravenous leiomyomatosis a case report // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021. Vol. 41 (6) P. 996–997. doi: 10.1080/01443615.2020.1738362
37. Herndon C. N., Aghajanova L., Bayalan S., Erikson D., Barragan F., Goldfien G., Vo K. C., Hawkins S., Giudice L. C. Global transcriptome abnormalities of the eutopic endometrium from women with adenomyosis // *Reproductive Sciences*. 2016. Vol. 10. P. 1289–1303.
38. Thorne J. T., Segal T. R., Chang S., Jorge S., Segars J. H., Leppert P. C. Dynamic reciprocity between cells and their microenvironment in reproduction // *Biology of Reproduction*. 2015. Vol. 1. P. 25.
39. Islam M. S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics // *Human Reproduction Update*. 2018. Vol. 24 (1). P. 59–85. doi: 10.1093/humupd/dmx032
40. Wang Y., Feng G., Wang J., Zhou Y., Liu Y., Shi Y., Zhu Y., Lin W., Xu Y., Li Z. Differential effects of tumor necrosis factor- α on matrix metalloproteinase-2 expression in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle cells // *Human Reproduction*. 2015. Vol. 1. P. 61–70.
41. Islam M. S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics // *Human Reproduction Update*. 2018. Vol. 24 (1). P. 59–85. doi: 10.1093/humupd/dmx032
42. Protic O., Toti P., Islam M. S., Occhini R., Giannubilo S. R., Catherino W. H., Janjusevic M., Lamanna P., Cinti S., Petraglia F. [et al.]. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids // *Cell and Tissue Research*. 2016. Vol. 2. P. 415–427.
43. Iwahashi M., Muragaki Y. Increased type I and V collagen expression in uterine leiomyomas during the menstrual cycle // *Fertility and Sterility*. 2011. Vol. 6. P. 2137–2139.
44. Marsh E. E., Chibber S., Wu J., Siegersma K., Kim J., Bulun S. Epidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 expression and regulation in uterine leiomyoma // *Fertility and Sterility*. 2016. Vol. 4. P. 1070–1075.
45. Albig A. R., Neil J. R., Schiemann W. P. Fibulins 3 and 5 antagonize tumor angiogenesis in vivo // *Cancer Research*. 2006. Vol. 5. P. 2621–2629.

46. Andersson-Sjöland A., Hallgren O., Rolandsson S., Weitof M., Tykesson E., Larsson-Callertfelt A.-K., Rydell-Törmänen K., Bjermer L., Malmström A., Karlsson J. C. Versican in inflammation and tissue remodelling: the impact on lung disorders // *Glycobiology*. 2014. Vol. 25. P. 243–251.
47. Barker N. M., Carrino D. A., Caplan A. I., Hurd W. W., Liu J. H., Tan H., Mesiano S. Proteoglycans in leiomyoma and normal myometrium abundance, steroid hormone control, and implications for pathophysiology // *Reproductive Sciences*. 2015. Vol. 3. P. 302–309.
48. Joseph D. S., Malik M., Nurudeen S., Catherino W. H. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor β -3 // *Fertility and Sterility*. 2010. Vol. 5. P. 1500–1508.
49. Islam M. S., Catherino W. H., Protic O., Janjusevic M., Gray P. C., Giannubilo S. R., Ciavattini A., Lamanna P., Tranquilli A. L., Petraglia F. [et al.]. Role of activin-A and myostatin and their signaling pathway in human myometrial and leiomyoma cell function // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014. Vol. 5. P. 775–785.
50. Plewka A., Madej P., Plewka D., Kowalczyk A., Miskiewicz A., Wittek P., Leks T., Bilski R. Immunohistochemical localization of selected pro-inflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages // *Folia Histochem Cytobiol.* 2013. Vol. 1. P. 73–83.
51. Barker N. M., Carrino D. A., Caplan A. I., Hurd W. W., Liu J. H., Tan H., Mesiano S. Proteoglycans in leiomyoma and normal myometrium abundance, steroid hormone control, and implications for pathophysiology // *Reproductive Sciences*. 2015. Vol. 3. P. 302–309.
52. Esteve J. L. C., Acosta R., Pérez Y., Rodriguez B., Seigler I., Sanchez C., Tomasi G. Mifepristone versus placebo to treat uterine myoma: a double-blind, randomized clinical trial // *International Journal of Women's Health*. 2013. Vol. 5. P. 361–369.
53. Yerushalmi G. M., Gilboa Y., Jakobson-Setton A., Tadir Y., Goldchmit C., Katz D., Seidman D. S. Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyomata: an open-label study // *Fertility and Sterility*. 2014. Vol. 2. P. 496–500.

References

1. Schoolmeester J.K., Erickson L.A. Uterine Leiomyoma. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(10):2150–2151. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.08.019
2. Farooq S., Leong Y., Knipe H. et al. Uterine leiomyoma. *Radiopaedia.org*. 2010. doi: 10.5334/rID-10915
3. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology BJOG*. 2017;124:1501–1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640
4. Chill H.H., Karavani G., Rachmani T., Dior U., Tadmor O., Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy. *BMC Women's Health*. 2019;19(1):1–5. doi: 10.1186/s12905-019-0803-5
5. Berta D.G., Kuisma H. et al. Deficient H2A.Z deposition is associated with genesis of uterine leiomyoma. *Nature*. 2021;596(7872):398–403. doi: 10.1038/s41586-021-03747-1
6. Velez Edwards D.R., Baird D.D., Hartmann K.E. Association of age at menarche with increasing number of fibroids in a cohort of women who underwent standardized ultrasound assessment. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178:426–433. doi: 10.1093/aje/kws585
7. Laughlin S.K., Herring A.H., Savitz D.A., Olshan A.F., Fielding J.R., Hartmann K.E., Baird D.D. Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertility and Sterility*. 2010;94:2421–2423. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.035

8. Zhang L., Feng Q., Wang Z., Liu P., Cui S. Progesterone receptor antagonist provides palliative effects for uterine leiomyoma through a Bcl-2/Bcl-1-dependent mechanism. *Bioscience Reports*. 2019;39:1–11. doi: 10.1042/BSR20190094
9. Van Voorhis B.J., Romitti P.A., Jones M.P. Family history as a risk factor for development of uterine leiomyomas. Results of a pilot study. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2002;47:663–669.
10. Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. *Journal Pre-proof*. 2020;61:158–166. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.016
11. Tomlinson I.P., Alam N.A., Rowan A.J., Barclay E., Jaeger E.E., Kelsell D., Leigh I., Gorman P., Lamlum H., Rahman S. et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat. Genet.* 2002;30:406–410. doi: 10.1038/ng849
12. Hodge J.C., Pearce K.E., Clayton A.C., Taran F.A., Stewart E.A. Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014; 210(6):572–579. doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.011
13. El Sabeh M., Saha S.K., Afrin S. et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021;476(9):3513–3536. doi: 10.1007/s11010-021-04174-6
14. Srivastava S., Kulshreshtha R. Insights into the regulatory role and clinical relevance of mediator subunit, MED12, in human diseases. *Journal of Cellular Physiology*. 2021;236:3163–3177. doi: 10.1002/jcp.30099
15. Välimäki N., Kuisma H., Pasanen A., Heikinheimo O., Sjöberg J., Bützow R., Sarvilinna N., Heinonen H.R., Tolvanen J., Bramante S. et al. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *Elife*. 2018;7. doi: 10.7554/eLife.37110
16. Miozzo M., Vaira V., Sirchia S.M. Epigenetic alterations in cancer and personalized cancer treatment. *Future Oncology*. 2015;11:333–348. doi: 10.2217/fon.14.237
17. Styer A.K., Rueda B.R. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2016;34:3–12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.018
18. Mas A., Cervello I., Gil-Sanchis C., Faus A., Ferro J., Pellicer A., Simon C. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells. *Fertility and Sterility*. 2012;98:741–751. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.044
19. Mas A., Stone L., O'Connor P.M., Yang Q., Kleven D., Simon C., Walker C.L., Al-Hendy A. Developmental Exposure to Endocrine Disruptors Expands Murine Myometrial Stem Cell Compartment as a Prerequisite to Leiomyoma Tumorigenesis. *Stem Cells*. 2017;35:666–678. doi: 10.1002/stem.2519
20. Mas A., Cervello I., Gil-Sanchis C., Simon C. Current understanding of somatic stem cells in leiomyoma formation. *Fertility and Sterility*. 2014;102:613–620. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.051
21. Mas A., Cervelló I., Fernández-Álvarez A., Faus A., Díaz A., Burgués O., Casado M., Simón C. Overexpression of the truncated form of High Mobility Group A proteins (HMGA2) in human myometrial cells induces leiomyoma-like tissue formation. *Molecular Human Reproduction*. 2015;21:330–338. doi: 10.1093/molehr/gau114
22. Myers E., Stewart E., Al-Hendy A. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2017;35(06):473–480. doi: 10.1055/s-0037-1607264
23. The WHO Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *Editorial and Consensus Conferences (January 12–16 and March 16–20)*. Lyon, France, 2002.
24. Khashukoeva A.Z., Dobrokhotova Yu.E., Khlynova S.A., Markova E.A., Sukhova T.N., Myasoutova A.I. Parasitic fiber of retroperitoneal localization. *Akusherstvo i*

- ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2020;(7):170–174. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2020.7.170-174
25. Marsh E.E., Bulun S.E. Steroid hormones and leiomyomas. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2006;33:59–67. doi: 10.1016/j.ogc.2005.12.001
 26. Wise L.A., Palmer J.R., Harlow B.L., Spiegelman D., Stewart E.A., Adams-Campbell L.L., Rosenberg L. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: A prospective study. *American Journal of Epidemiology*. 2004;159:113–123. doi: 10.1093/aje/kwh016
 27. Clement P.B., Young R.H., Scully R.E. Diffuse, perinodular, and other patterns of hydropic degeneration within and adjacent to uterine leiomyomas. Problems in differential diagnosis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1992;16:26–32.
 28. Bell S.W., Kempson R.L., Hendrickson M.R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1994;18:535–558.
 29. Oliva E., Young R.H., Clement P.B., Bhan A.K., Scully R.E. Cellular benign mesenchymal tumors of the uterus. A comparative morphologic and immunohistochemical analysis of 33 highly cellular leiomyomas and six endometrial stromal nodules, two frequently confused tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1995;19:757–768.
 30. Norris H.J., Hilliard G.D., Irey N.S. Hemorrhagic cellular leiomyomas ("Apoplectic leiomyoma") of the uterus associated with pregnancy and oral contraceptives. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1988;7:212–224.
 31. Prayson R.A., Goldblum J.R., Hart W.R. Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1997;21:383–391.
 32. Atkins K., Bell S., Kempson R., Hendrickson M. Myxoid smooth muscle tumors of the uterus. *Modern Pathology*. 2001;14:132A.
 33. Clement P.B., Young R.H. Diffuse leiomyomatosis of the uterus: a report of four cases. *International journal of gynecological pathology*. 1987;6:322–330.
 34. Rocha A.C., Oliveira M., Luís P., Nogueira M. Cotyledonoid Dissecting Leiomyoma of the Uterus: An Unexpected Diagnosis After Delivery. *Acta Médica Portuguesa*. 2018;31(4):223–227. doi: 10.20344/amp.8707
 35. Jamal I., Gupta R.K., Sinha R.K., Bhadani P.P. Cotyledonoid dissecting leiomyoma: an uncommon form of a common disease. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2019;62(5):362–366. doi: 10.5468/ogs.2019.62.5.362
 36. Zaidi A.Z., Hawley I., Zaidi J. Intravenous leiomyomatosisâ a case report. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021;41(6):996–997. doi: 10.1080/01443615.2020.1738362
 37. Herndon C.N., Aghajanova L., Bayalan S., Erikson D., Barragan F., Goldfien G., Vo K.C., Hawkins S., Giudice L.C. Global transcriptome abnormalities of the eutopic endo-metrium from women with adenomyosis. *Reproductive Sciences*. 2016;10:1289–1303.
 38. Thorne J.T., Segal T.R., Chang S., Jorge S., Segars J.H., Leppert P.C. Dynamic reciprocity between cells and their microenvironment in reproduction. *Biology of Reproduction*. 2015;1:25.
 39. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Human Reproduction Update*. 2018;24(1):59–85. doi: 10.1093/humupd/dmx032
 40. Wang Y., Feng G., Wang J., Zhou Y., Liu Y., Shi Y., Zhu Y., Lin W., Xu Y., Li Z. Differential effects of tumor necrosis factor- α on matrix metalloproteinase-2 expression in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle cells. *Human Reproduction*. 2015;1:61–70.

41. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Human Reproduction Update*. 2018;24(1):59–85. doi: 10.1093/humupd/dmx032
42. Protic O., Toti P., Islam M.S., Occhini R., Giannubilo S.R., Catherino W.H., Janjusevic M., Lamanna P., Cinti S., Petraglia F. et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell and Tissue Research*. 2016;2:415–427.
43. Iwahashi M., Muragaki Y. Increased type I and V collagen expression in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Fertility and Sterility*. 2011;6:2137–2139.
44. Marsh E.E., Chibber S., Wu J., Siegersma K., Kim J., Bulun S. Epidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 expression and regulation in uterine leiomyoma. *Fertility and Sterility*. 2016;4:1070–1075.
45. Albigh A.R., Neil J.R., Schiemann W.P. Fibulins 3 and 5 antagonize tumor angiogenesis in vivo. *Cancer Research*. 2006;5:2621–2629.
46. Andersson-Sjöland A., Hallgren O., Rolandsson S., Weitof M., Tykesson E., Larsson-Callerfelt A.-K., Rydell-Törmänen K., Björner L., Malmström A., Karlsson J.C. Versican in inflammation and tissue remodelling: the impact on lung disorders. *Glycobiology*. 2014;25:243–251.
47. Barker N.M., Carrino D.A., Caplan A.I., Hurd W.W., Liu J.H., Tan H., Mesiano S. Proteoglycans in leiomyoma and normal myometrium abundance, steroid hormone control, and implications for pathophysiology. *Reproductive Sciences*. 2015;3:302–309.
48. Joseph D.S., Malik M., Nurudeen S., Catherino W.H. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor β -3. *Fertility and Sterility*. 2010;5:1500–1508.
49. Islam M.S., Catherino W.H., Protic O., Janjusevic M., Gray P.C., Giannubilo S.R., Ciavattini A., Lamanna P., Tranquilli A.L., Petraglia F. et al. Role of activin-A and myostatin and their signaling pathway in human myometrial and leiomyoma cell function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;5:775–785.
50. Plewka A., Madej P., Plewka D., Kowalczyk A., Miskiewicz A., Wittek P., Leks T., Bilski R. Immunohistochemical localization of selected pro-inflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages. *Folia Histochem Cytobiol*. 2013;1:73–83.
51. Barker N.M., Carrino D.A., Caplan A.I., Hurd W.W., Liu J.H., Tan H., Mesiano S. Proteoglycans in leiomyoma and normal myometrium abundance, steroid hormone control, and implications for pathophysiology. *Reproductive Sciences*. 2015;3:302–309.
52. Esteve J.L.C., Acosta R., Pérez Y., Rodriguez B., Seigler I., Sanchez C., Tomasi G. Mifepristone versus placebo to treat uterine myoma: a double-blind, randomized clinical trial. *International Journal of Women's Health*. 2013;5:361–369.
53. Yerushalmi G.M., Gilboa Y., Jakobson-Setton A., Tadir Y., Goldchmit C., Katz D., Seidman D.S. Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyomata: an open-label study. *Fertility and Sterility*. 2014;2:496–500.

Информация об авторах / Information about the authors

Никита Сергеевич Аверкин

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры морфологии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: averkin.n@list.ru

Nikita S. Averkin

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Мария Геннадьевна Федорова

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой морфологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Mariya G. Fedorova

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Жанна Сергеевна Вишнякова

кандидат биологических наук, доцент,
доцент кафедры морфологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: zhanna_2000@mail.ru

Zhanna S. Vishnyakova

Candidate of biological sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of morphology,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Оксана Павловна Евсеева

кандидат биологических наук, доцент
кафедры морфологии, Медицинский
институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kmismsko@mail.ru

Oksana P. Evseeva

Candidate of biological sciences,
associate professor of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Татьяна Владимировна Пряженцева

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: t.pryazhentsewa2018@mail.ru

Tat'yana V. Pryazhentseva

Student, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 04.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 17.05.2023

Принята к публикации / Accepted 20.06.2023