

Миома матки у женщин репродуктивного возраста

П.Н. Веропотвелян, А.А. Бондаренко, Н.П. Веропотвелян

«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

В обзоре представлены данные литературы по клинико-морфологическим особенностям миомы матки – одной из самых распространенных доброкачественных опухолей.

В настоящее время определены многие молекулярно-генетические детерминанты возникновения этого заболевания, но в то же время этиология и патофизиология остаются недостаточно изученными.

Хирургическая коррекция не совсем удовлетворительная: рецидив после выполнения миомэктомии регистрируется у каждой третьей пациентки.

В данном обзоре проводится анализ множества публикаций и собственных исследований об особенностях течения этой патологии у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: миома матки, репродуктивный возраст, факторы риска, механизмы роста миомы, морфогенез.

Миома матки, также называемая фибромиомой, лейомиомой, – является самой распространенной доброкачественной опухолью женских половых органов, наблюдается у 20–30% женщин репродуктивного возраста и занимает 3-е место в структуре гинекологических заболеваний. Исследования К. Carlson и соавторов [8] выявили, что в репродуктивном возрасте миома матки выявляется у 40% пациенток, оказывая влияние не только на качество жизни женщины, но и ограничивая ее репродуктивный потенциал.

Сохранение репродуктивного здоровья женщин с миомой матки – актуальная проблема в современной гинекологии ввиду высокой частоты этого заболевания, влияющего на фертильность молодых женщин. Как отмечают N. Duhan, D. Sirohiwal, A. Leigh и соавторы [9, 10], миома матки является частой причиной бесплодия (как первичного, так и вторичного), осложняется болевым синдромом, нарушением функции соседних органов, анемией, кровотечением, вызывает осложнения беременности, родов и послеродового периода, что в совокупности приводит к временной, а нередко к длительной потере трудоспособности.

Публикация S. Okolo и соавторов [11] свидетельствует, что роль миомы матки в развитии бесплодия и невынашивания беременности до настоящего времени остается недостаточно изученной. Это связано с тем, что известны многочисленные случаи беременности с благополучным исходом при множественной миоме матки, даже больших размеров. Но тем не менее, первичное бесплодие у пациенток с миомой матки обнаруживается в 17–25% случаев, вторичное – в 25–56%. Привычным невынашиванием страдают 15–23% пациенток с миомой матки. Палитра экзогенных и эндогенных факторов этиологии и патогенеза миомы матки многообразны [11]. В множественных публикациях отмечается роль наследственных факторов в развитии миомы матки.

Миома матки – это доброкачественное образование, которое всегда растет из одной гладкомышечной клетки (при любых размерах миоматозного узла). Клетки – предшественники опухоли располагаются непосредственно у сосудов миометрия и являются практически стволовыми [12].

ВОЗ рекомендует выделять миому, которую в русскоязычной литературе часто обозначают как простую или обычную миому, и ее гистологические варианты (клеточная, митотически активная, эпителиоидная, миксоидная, атипич-

ческая и липолейомиома и т.д.) (World Health Organization Classification of Tumors, ВОЗ, 2003). Известно, что разные гистологические типы миомы обладают различным пролиферативным потенциалом, и вследствие этого могут требовать разного тактического подхода к лечению.

A. Fukuyama и соавторы [13] отмечают, что у всех пациенток с миомой матки наблюдается сопутствующая гипертрофия миометрия различной степени. В литературе сообщается о двух концепциях развития миомы матки, генетическая (как отмечалось ранее) подразумевает появление дефекта клетки во время онкогенетического развития матки, другая концепция предполагает возможность повреждения клетки в зрелой матке. Результаты аутопсийного исследования свидетельствуют, что распространенность миомы матки достигает 80% и позволяет считать вторую концепцию реально-естественной. Но в то же время G. Chisman, J. McCarthy [14] отмечают, что 50–60% миом матки являются кариотипически нормальными, нередко встречаются aberrации в 6, 7, 12-й и 14-й хромосомах.

Исследование M. Shcukina и соавторов [7] свидетельствует, что развитие лейомиосаркомы всегда происходит из отдельной клетки (миоцита), а не за счет злокачественного «перерождения» имеющегося миоматозного узла, поэтому не существует риска малигнизации при длительном существовании миомы матки, но тем не менее, крайне важно на начальных этапах диагностики на основании клинических ультразвуковых признаков провести дифференциальную диагностику саркомы матки.

Исследования G. Chisman, J. McCarthy [15] свидетельствуют, что кроме известных клинических и ультразвуковых критериев доброкачественности следует учитывать, что все миомы являются p-53-негативными, чем отличаются от злокачественных гладкомышечных опухолей (p-53 – белок, кодируемый геном, который в нормальных условиях функционирует как опухолевый супрессор, но в то же время мутации гена p-53 являются причиной различных опухолей у человека, в том числе лейомиосаркомы).

Кроме того, в патогенезе миомы важную роль играет неоангиогенез, который, как правило, активизируется при опухолевом росте. Основной причиной, ведущей к увеличению объема комплекса матка–опухоль при миоме матки является процесс выраженной клеточной пролиферации моноцитов как миомы, так и миометрия.

В литературе отмечается, что все ткани матки у пациенток с миомой матки реагируют на колебания уровня половых гормонов в локальном кровотоке изменяя концентрацию своих рецепторов в основном таким же образом, как и нормальные ткани. Эстрадиол индуцирует образование сначала своих рецепторов (пик на 6–10-й дни цикла), а затем прогестероновых (пик на 11–14-й дни цикла).

Обнаружено, кроме того, что содержание эстрадиола и прогестерона в сосудах матки выше, чем в периферической крови (феномен локальной гипергормонемии). Такое явление исследователи объясняют увеличением темпа роста опухоли преобладанием эстрогеновых рецепторов в миоме по сравнению с нормальным эндометрием. И, несмотря на то, что до настоящего времени неизвестен точный патогенез, миома матки, считается гормонзависимым заболеванием с

центральной ролью стероидных гормонов – эстрогенов, прогестерона и их рецепторов в характере роста и дифференцировке гладкомышечной ткани [16].

К. Chaуka [17] иллюстрирует, что доказательством такого процесса является то, что миома матки практически никогда не возникает до полового созревания и значительно уменьшается в постменопаузе и, кроме того, как отмечает А. Shilyaeva [18], у пациенток с миомой матки часто регистрируются другие гормонзависимые заболевания – гиперпластические процессы в эндометрии – от 30,1% до 58%. Возвращаясь вновь к эстрогенам необходимо отметить, что в миометрии и эндометрии, окружающих миоматозный узел, существует локальная продукция эстрогенов за счет превращения эстрин-сульфата в эстрон с помощью сульфатазы, а также за счет конверсии андростендиона в эстрадиол ароматазой, который должен быть переведен в менее активную форму – эстрон и далее в еще менее активную форму – эстрон сульфат. Но тем не менее, из-за дефекта фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (тип II) этого не происходит, т.е. в клетке накапливается более активный эстроген-эстрадиол.

Эстрадиол, являясь мощным индуктором циклооксигеназы-2, стимулирует накопление простагландина E₂, который в свою очередь стимулирует активность ароматазы. Следовательно, можно предполагать, что локальный синтез эстрогенов в миоматозном узле может поддерживать его рост независимо от яичниковых гормонов, т.е. обеспечивать своего рода автономность роста миоматозного узла [19].

Если раньше миома матки считалась преимущественно эстрогензависимым заболеванием, по данным ряда исследователей [13, 20, 21], то в настоящее время приоритет в развитии и особенно в прогрессировании роста миоматозных узлов отдается прогестерону.

В монографии А. Тихомирова и соавторов [31] отмечается прогестероновая терапия у женщин с миомой матки. Доказательством являются следующие факты:

- более 90% клеток миомы матки содержат рецепторы прогестерона;
- в исследованиях других авторов [14, 22] обнаружено увеличение концентрации рецепторов прогестерона в лейомиоме по сравнению с нормальным миометрием;
- наиболее высокий митотический индекс в клетках миомы матки отмечается во вторую фазу менструального цикла, усиление роста миомы матки происходит также преимущественно в лютеиновую фазу [23];
- N. Shchukina и соавторы [7] отмечают, что максимальный уровень пролиферативной активности в миоматозных узлах наблюдается в секреторную фазу менструального цикла, при этом значимые изменения в уровне апоптоза отсутствуют;
- Е. Петренко отмечает [24], что во время беременности практически всегда регистрируется рост миоматозных узлов;
- применение гестагенов (медроксипрогестерона ацетата) у пациенток с миомой матки способствует росту миоматозного узла [7].

J. Steinauer и соавторы [25] рекомендуют для профилактики рецидива опухоли после хирургической коррекции применять препарат мифепристон. М. Rein [21] информирует о повышении показателя клеточной пролиферации Ki-67 в нормальном миометрии.

В литературе обнаруженные различия были характерны как для периферических, так и для центральных участков миоматозных узлов. При исследовании маркера пролиферации Ki-67 было зарегистрировано, что в узлах пролиферирующих миом матки экспрессия Ki-67 была в 8 раз выше, чем в простой миоме. Авторы сообщают, что Ki-67 не определялся в миометрии, а в эндометрии средние его значения при простой миоме составили 0,91 с тенденцией к росту миомы: в клеточной – 1,52, в митотической активной – 1,82 [7].

В своей работе В.Е. Игнатова отмечает, что простая миома отличается преобладанием гипертрофии и апоптоза лейомиоцитов над их пролиферацией, что подтверждается высоким уровнем апоптоза (TUNEL-метод) и экспрессией проапоптотических факторов – Вах, Fas-рецептора, на фоне низкой экспрессии маркеров пролиферации Ki 67, PCNA и онкобелков C-мус и Bcl-2. Увеличение размеров такой опухоли, вероятно, является результатом ее вторичных изменений, а также пролиферации элементов стромы под влиянием ЭФР, ИПФР-1 и гипертрофии лейомиоцитов.

Клеточные миомы характеризовались самым низким уровнем апоптоза, экспрессией Вах и FAS-рецептора среди всех типов, на фоне средней экспрессии маркеров пролиферации Ki67, PCNA в опухолевых клетках. Тогда как уровни ЭФР и его рецептора, ИПФР-1 были максимальными по сравнению с другими типами миомы. Увеличение размеров клеточной миомы связано с выраженной гипертрофией и увеличением количества лейомиоцитов, вероятно, за счет удлинения срока их жизни.

Митотически активная миома отличается преобладанием процессов пролиферации над апоптозом опухолевых клеток за счет высокого уровня Ki67, PCNA, C-мус, Bcl-2, ЭФР, ИПФР-1, особенно в клетках периваскулярных зон, что и является основным условием роста данной опухоли. Стромобразование, гипертрофия лейомиоцитов и удлинение сроков их жизни также могут вносить вклад в увеличение размеров митотически активной миомы.

Важную роль в механизме роста миомы играют стромально-паренхиматозные взаимоотношения. Было отмечено, что разные гистологические типы миомы отличаются составом и количеством стромы. В простой миоме обнаруживается зрелая по составу строма с преобладанием коллагеновых волокон и клеток фибробластического ряда, для которой характерны вторичные изменения. В клеточной миоме строма представлена соединительной тканью с небольшим количеством коллагеновых волокон и сосудов. В митотически активной миоме количество стромы меньше по сравнению с паренхимой, она менее зрелая, с признаками неангиогенеза и наличием «зон роста» клеток фибробластического ряда и лейомиоцитов вокруг сосудов [32].

Результаты проведенных иммуногистохимических исследований свидетельствуют, что в активных миомах матки была более выражена экспрессия факторов роста FGF, EGF по сравнению с простыми миомами (соответственно FGF 2,8-1,5; EGF 3,6-1,5) и, кроме того, по сравнению с аутологичным мио- и эндометрием, и предположили, что данные факторы роста, продуцируемые миомой матки, через пара- и аутокринные механизмы могут способствовать росту миомы за счет гипертрофии и пролиферации, а также только гипертрофии миометрия у пациенток с митотически активными лейомиомами.

D. Dixon и соавторы, K. Martel, A. Ko, I. Sidorova [26–28] продемонстрировали, что усиление роста миомы матки преимущественно в лютеиновую фазу отмечают важную роль прогестерона не только в индуцировании митогенного эффекта фактора роста. Авторами выявлено влияние стероидных гормонов не только на пролиферативные процессы, но и на регуляцию апоптоза в миометрии.

Исследования M. Nomura и соавторов [29] показали, что основную роль в регуляции апоптоза играет белок bel-2-ингибитор апоптоза, повышение концентрации которого увеличивает продолжительность жизни клеток. Согласно исследования А. Plewka и соавторов [1], повышенная концентрация bel-2 в ткани миомы по сравнению с нормальным миометрием может способствовать росту опухоли вследствие подавления процессов апоптоза.

V. Burlev [6] обнаружил более высокий уровень индекса

апоптоза в периферических участках миоматозных узлов в пролиферативную фазу и отсутствие существенных различий в секреторную фазу менструального цикла.

Однако другими учеными – К. Suzuki и соавторов, S. Young, A. Al-Hendy [2, 3] выявлено, что концентрация белка bel-2 значительно ниже в узлах миомы по сравнению с нормальным миометрием. Безусловно, в репродуктивном аспекте наибольший интерес вызывают исследования, посвященные изучению миомы матки у молодых женщин. По данным литературы [12], в возрасте моложе 30 лет миома матки встречается у 0,9–1,5% пациенток, но тем не менее в последнее время число молодых пациенток неуклонно растет. Поиск методов эффективного медикаментозного лечения миомы матки продолжается.

Основным методом лечения миомы матки является сочетание консервативных и хирургических воздействий.

Придерживаясь рекомендации К. Dimitrova и соавторов [4], медикаментозную терапию можно проводить определенным группам пациенток как альтернативу и при противопоказаниях к хирургическому лечению. Медикаментозное лечение авторов [4] включало использование гестагенов, андрогенных стероидов-антигонадотропинов (даназол, гестринон), ингибиторов синтеза простагландинов и комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Учитывая актуальность проблемы, целью нашего исследования явилось определение изменения концентрации гомоцистеина как одной из причин активации системы гемостаза у пациенток с миомой матки при назначении им гормональной терапии гестоденом 75 мкг и этинилэстрадиолом 20 мкг. Для выполнения этой цели были поставлены следующие задачи:

- оценить систему гемостаза у пациенток с миомой матки до лечения и 1–3 мес после применения гормональной терапии.

Для решения поставленной цели было проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение за пациентками с миомой матки в течение 6 мес. Всего в исследовании приняли участие 37 пациенток с миомой матки репродуктивного возраста. Возраст пациенток колебался от 24 до 42 лет. Длительность заболевания варьировала от 6 мес до 9 лет, в среднем около 2,5–3 лет. У 12 (32,4%) наблюдаемых нами пациенток миома сочеталась с аденомиозом и у 14 (37,8%) – с гиперплазией эндометрия, что соответствовало данным литературы.

В план обследования входило изучение анамнеза, клинической картины, специальное гинекологическое исследование, ультразвуковое сканирование, кольпоскопия, цитологическое исследование материала из эндо- и экзоцервикса, гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание, определение параметров гомоцистеина, определение уровня гомоцистеина методом жидкостной хроматографии.

Данную гормональную терапию назначали с первого дня менструального цикла в течение 21 дня (в одно и то же время суток), с 7-дневным перерывом. Продолжительность лечения составляла не более 6 мес, что связано с возможным побочным действием препарата. Проводили тщательный отбор пациенток, а при отсутствии различных симптомов вначале назначали кратковременный курс терапии (3–4 мес).

В результате проведенной терапии в течение первого месяца концентрация эстрогенов снижалась до уровня, соответствующего показателю Е2 у пациенток в постменопаузе. Следовательно, уже к 5-й неделе после применения гормональной терапии, была блокирована гипофизарно-яичниковая система, а ее непрерывный прием в течение 21 дня предупреждал появление новых рецепторов в количестве, достаточном для синтеза и секреции ЛГ [4, 5].

Через 9 нед от начала терапии у 7 (18,9%) пациенток бы-

ла успешно проведена миомэктомия и назначение гормональной терапии продолжалось в послеоперационный период и было использовано нами в качестве консервативной терапии у пациенток с миомой матки в течение 3–4 мес. Но в то же время известно, что в репродуктивном возрасте через 4–12 мес после окончания медикаментозной терапии размеры миоматозных узлов увеличиваются. В связи с этим после окончания курса лечения должен последовать реабилитационный этап.

Дальнейшая терапия была направлена на стабилизацию размеров миоматозных узлов на максимально длительный период (в течение 6 мес). В тех случаях, когда профилактика рецидивов роста миоматозных узлов и гиперпластических процессов в эндометрии, а также нормальный объем и длительность менструации оказались неудовлетворительными, производилась миомэктомия. Было проведено исследование системы гемостаза у обследуемого контингента пациенток, при этом достоверных изменений через 1 и 3 мес от начала лечения выявлено не было ($p > 0,05$).

При измерении концентрации гомоцистеина у обследуемого контингента пациенток до лечения средний его уровень составил $16,6 \pm 3,6$ мкг/л, что соответствовало умеренной гипергомоцистеинемии. Через 45 дней от начала применения препарата средний уровень гомоцистеина был равен $15,7 \pm 4,7$ мкг/л, что достоверно не отличалось от первого значения, тогда как через 120 дней лечения концентрация данной аминокислоты составила $19,9 \pm 2,2$ мкг/л, что выше концентрации гомоцистеина до проводимой терапии, однако различие данных значения также не явилось достоверным ($p > 0,05$).

Таким образом, можно говорить о положительном воздействии применения препарата ввиду отсутствия изменений параметров гемостаза у данного контингента пациенток. Выявленные нами изменения метаболизма гомоцистеина не исключают настороженности в отношении возможных осложнений и дают нам право предположить, что одним из факторов, вызывающих активацию гемостаза при гипеэстрогении, может являться колебание его концентрации.

Принимая во внимание, что данная проблема является актуальной, целесообразно продолжить исследование данного механизма, по-видимому, при более длительном применении исследуемого препарата у пациенток, страдающих миомой матки в репродуктивном возрасте.

Необходимо также отметить, что в тактике врача при ведении пациенток с миомой матки остается ряд нерешенных вопросов, что обусловлено внедрением в клиническую практику новых хирургических технологий и возможностью изучения новых механизмов развития данной патологии.

Поскольку миому матки все чаще стали диагностировать в более молодом возрасте у женщин, ведущих активную половую жизнь и планирующих беременность, – следует обратить внимание именно на эту возрастную категорию.

По данным ряда ученых – В. Краснопольского и соавторов, J. Cook, C. Walker [29, 30] рецидив после выполнения миомэктомии наблюдается примерно у каждой третьей пациентки: характер и продолжительность противорецидивной и консервативной терапии у пациенток с миомой матки являются предметом дискуссии.

Однако применение новых технологий хирургической коррекции в комплексе с медикаментозной терапией, совершенствование диагностики позволило существенно улучшить результаты лечения данной патологии, значительно повысить качество жизни женщин.

В заключение следует отметить, что актуальность данной проблемы и ряд нерешенных вопросов требуют проведения дальнейшей работы в этом направлении и диктует необходимость продолжения исследований.

Міома матки у жінок репродуктивного віку

**П.М. Веропотвелян, А.О. Бондаренко,
М.П. Веропотвелян**

В огляді наведені дані літератури з клініко-морфологічних особливостей міоми матки – однієї з найпоширеніших доброякісних пухлин.

На теперішній час визначено багато молекулярно-генетичних детермінантів виникнення цього захворювання, але разом із тим етіологія і патофізіологія залишаються недостатньо вивченими. Хірургічна корекція не зовсім задовільна: рецидив після виконання міомектомії реєструється у кожній третій пацієнтки.

У даному огляді проводиться аналіз багатьох публікацій та власних досліджень про особливості перебігу цієї патології у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: міома матки, репродуктивний вік, фактори ризику, механізми росту міоми, морфогенез.

Women of reproductive age uterine fibroids

**P.N. Veropotvelyan, A.A. Bondarenko,
N.P. Veropotvelyan**

This review summarizes the literature data about clinical and morphological features of uterine fibroids, which is one of the most common benign uterine tumors.

Nowadays, many molecular genetic determinants of the disease are identified but, at the same time, the etiology and pathophysiology remain insufficiently studied.

Surgical treatment is not completely satisfactory: recurrence after myomectomy is recorded in every third case.

In this review the multiple publications and own research of the disease course features is analyzed.

Key words: uterine fibroids, reproductive age, risk factors, progesterone-dependent fibroids, morphogenesis.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Бондаренко Алла Алексеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Plewka A., Plewka D., Madej P. Processes of apoptosis and cell proliferation in uterine myomas originating from reproductive and perimenopausal women. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49: 3: 398–404.
2. Suzuki K., Nakabayashi K., Yamada A.Y. Recombinant H2 relaxin inhibits apoptosis and induces cell proliferation in cultured leiomyoma cells without affecting those in cultured normal myometrial cells. *Fertil Steril* 2012; 97: 3: 734–741.
3. Young S.L., Al-Hendy A. Potential Nonhormonal Therapeutics for Medical Treatment of Leiomyomas. In: *Uterine Leiomyomas: Options and Choices*. Ed. B.R. Carr. Seminars. *Reprod Med* 2004; 22: 2: 121–130.
4. Dimitrova K., DeGroot K., Myers A. et al. Estradiol and homocysteine - induced endothelial injury in vivo. *FASEB J* 2001; 15: 5: A1132-A1889.
5. Hehenkamp W.J., Volkens N.A., Birnie E. Uterine artery embolization in the treatment of uterine fibroids; outcomes of randomized trials. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 22: 12: 663–665.
6. Burlev V.A., Pavlovich S.V., Volkov N.I. Uterine cancer: the role of the proliferative activity, apoptosis and steroids in the regulation of growth. *New technologies in gynecology*. M: Pantori 2003; 137.
7. Shchukina N.A., Sheina E.N., Barinova I.V. The clinical and morphological features of uterine myoma in young women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2014; 5: 28–31.
8. Carlson K.J., Miller B.A., Fowler F.J.Jr. The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 1994; 83(4): 556–65.
9. Duhan N., Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 2010; 152: 2: 119–125.
10. Leigh A. Solomon, Veronical L. Schimp, Rouba Ali-Fehmi. *J Minim Inv Gynecol* 2005; 25: 9: 1034–1039.
11. Okolo S.O., Gentry C.C., Perrett C.W., Maclean A.B. Familial prevalence of uterine fibroids is associated with distinct clinical and molecular features. *Hum Reprod* 2005; 20: 8: 2321–2324.
12. Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта. Пер. с англ. Женева: ВОЗ 1996.
13. Fukuyama A., Yokoyama Y., Futagami M. A case of uterine leiomyoma with intravenous leiomyomatosis-histological investigation of the pathological condition. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 1: 171–174.
14. Christman G.M., McCarthy J.D. Gene therapy and uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynec* 2001; 44: 2: 425–435.
15. Christman G.M., McCarthy J.D. Gene therapy and uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol* 2001 Jun; 44(2): 425–35.
16. Park D.W., Yang K.M. Hormonal regulation of uterine chemokines and immune cells. *Clin Exp Reprod Med* 2011; 38: 4: 179–185.
17. Chayka K.V. Modern views on the etiology, pathogenesis and morphogenesis of uterine leiomyoma. Medical and social problems of the family in 2012.
18. Shilyaev A.Y. Uterine leiomyoma (to help the novice doctor). *Consilium-Medicum. Gynecology* 2005; 7: 20
19. Buianova S.N., Iudina N.V., Gukasian S.A. Rehabilitation of reproductive function in women with uterine myoma, infertility, and miscarriage // *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2012; 5: 67–71.
20. Mladenovic-Mihailovic A., Mladenovic-Bogdanovic Z., Mitrovic P. Immunocytochemical characteristics of submucosal uterine myomas. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67: 12: 977–982.
21. Rein M.S. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 5: 791–793.
22. Spitz I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators. *Exp Opin Invest Drugs* 2003; 12: 10: 1693–1707.
23. Healy D.L., Vollenhoven B., Weston G. Uterine fibroids. In: Shaw R.W., Soutter W.P., Stanton S.L., eds. *Gynecology*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2003: 479–494.
24. Петренко Е. Міома матки і беременність. 3 турботою про жінку, 2011; 4: 14–17.
25. Steinauer J., Pritts E., Jackson R. Systematic review of Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *J Obstet Gynecol* 2004; 103: 6: 1331–1336.
26. Dixon D., Flake G.P., Moore A.B. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virchows Arch* 2002; 441: 53–62.
27. Martel K.M., Ko A.C., Christman G.M. Apoptosis in Human Uterine Leiomyomas. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 2.
28. Sidorova IS, Hunanian AL, Kogan EA, Guriev ETC. Uterine cancer in young patients: clinical and pathogenetic features. *Obstet. and reprod* 2010; 4: 1.
29. Nomura M., Shimizu S., Sugiyama T, Narita M., Ito T, Matsuda H., Tsujimoto Y. Interacts directly with and negatively regulates pro-apoptotic Bax. *J Biol Chem* 2003; 278: 3: 2058–2065.
30. Cook J.D., Walker C.L. Treatment strategies for uterine leiomyoma: the role of hormonal modulation. *Reprod Med* 2004; 22: 2.
31. Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Uterine fibroids. M., 2006 MIA.
32. Игнатова В.Е. Морфологические и иммуногистохимические особенности разных гистологических типов лейомиомы матки: Дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.15 – Москва, 2005. – 101 с.

Статья поступила в редакцию 28.08.2015