

МИОМА МАТКИ: К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОМОРФОГЕНЕЗЕ

Лейомиома матки (ЛМ, она же миома, фибромиома) является наиболее распространенной опухолью женских половых органов. Учитывая высокую частоту данной патологии, иногда говорят, что «наличие миомы матки к 40 годам – это скорее норма, а не исключение». Несмотря на значительные достижения современной науки и множество исследований, посвященных этой доброкачественной опухоли, инициирующие ее факторы по-прежнему остаются неизвестными.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ МИОМЫ

Распространенность миомы: раса и этническая принадлежность

Частоте и распространенности ЛМ было посвящено множество исследований. Так, в исследовании, проведенном в США [1], были обследованы с применением УЗИ 1364 женщины в возрасте от 35 до 49 лет. Кумулятивная частота миомы в возрасте 50 лет составила почти 70% для белых и 80% – для афроамериканок. Поразительно высокая распространенность заболевания среди афроамериканских женщин поставила вопрос: настолько ли распространена миома в популяциях в Африке и может ли это отражать генетическую предрасположенность данной расы к миоме, или наоборот – большее влияние имеют особенности питания или другие воздействия окружающей среды? Этому вопросу специально было посвящено несколько исследований. В нигерийском исследовании было рассмотрено количество госпитализаций, которые могли быть отнесены к миоме матки. Несмотря на то, что в Нигерии нет контроля заболеваемости, 13,4% новых гинекологических госпитализаций в ней были следствием ЛМ [2].

Одно из наиболее интересных исследований по распространенности миомы матки в Европе было проведено в Германии. Согласно его результатам, более 40% женщин старше 30 лет страдают от этого заболевания, и у более 50% немецких женщин ЛМ может развиваться в течение определенного периода жизни [3].

Несмотря на то, что распространенность заболевания среди населения конкретно не учитывается, японское исследование [4] изучало распространенность ЛМ у родственников первой степени женщин, перенесших операцию по поводу миомы матки. 31% пациенток, перенесших операцию по поводу миомы, сообщили о первой степени родства с женщинами, страдающими фибромиомой, в отличие от 15% в контрольной группе. Несмотря на ограниченность анкетного опроса насчет состояния здоровья родственников, данное исследование предоставляет информацию о распространенности миомы матки у японского населения и подтверждает семейную связь.

В одном из исследований среди афроамериканок миомы матки были диагностированы в более раннем возрасте, чаще были множественными и имели тенденцию к более крупному размеру, причем совокупная заболеваемость превышала 80% к 50 годам.

В литературе по эпидемиологии миома матки определяется как одно заболевание. Клинически же ЛМ демонстрирует, по крайней мере, три несколько отличающихся фенотипа, которые, хотя и не имеют четкого разграничения, влекут за собой различные прогнозы. В частности, вариант первый – миома может быть одиночной; вариант второй – множественной, при которой матка практически «наполнена» узлами различного размера; и третий – миома в сочетании с аденомиозом.



Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Контакты:

Косей Наталья Васильевна
ГУ «ИПАГ им. академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»,
отделение эндокринной гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.40.23-32>

Например, в одном из исследований [1] определяли клинический вариант течения миомы в зависимости от того, были ли опухоли множественными или одиночными. В результате выявлено, что множественные опухоли миомы имели 73% чернокожих женщин против 45% белых.

Существуют данные наблюдений результатов миомэктомий, свидетельствующие о том, что после удаления одиночных узлов опухоли рецидивируют редко. В противоположность этому, после удаления более чем одной опухоли может быстро развиться еще несколько миом в течение нескольких месяцев.

Возраст

Частота диагностики миомы матки постоянно растет с возрастом [5]. Согласно исследованиям, в период от 25 до 30 лет заболеваемость миомами составляет всего 0,31 на 1000 женщин в год, но к возрасту от 45 до 50 лет она увеличивается в 20 раз и составляет 6,20 на 1000 женщин в год. С увеличением возраста повышается риск выявления миомы, что отражает понимание ее «биологического развития»: большинство из них растет во времени. Небольшая выборка пациенток с последующим УЗ обследованием миомы [6] показала средний рост 1,2 см за 2,5 года. Шанс диагностировать миому увеличивается с возрастом до 50 лет, а затем резко снижается [4].

Скорость развития или рецидивирования миомы матки изучалась в исследовании, в котором приняли участие 145 женщин после абдоминальной миомэктомии [7]. Рецидив миомы диагностировался с помощью ультразвука, учитывались миомы диаметром не менее 2 см. Пятилетний риск рецидива составил 62%, при этом был зафиксирован 9% риск повторной крупной операции – важный показатель, который следует учитывать при консультировании пациенток перед миомэктомией. Риск рецидивов был ниже у пациенток с одиночной миомой, меньшим общим размером матки и у тех, у кого впоследствии была успешная беременность.

Миома и беременность

Несколько исследований показали защитный эффект беременности на развитие миомы [8], связанный с паритетом, пятикратно уменьшающим риск ее развития.

Повышенное артериальное давление

Недавнее исследование продемонстрировало интригующую связь между диастолическим артериальным давлением (АД) и миомами [9]. В соответствии с теориями, которые показывают градуированную реакцию диастолического АД на атерогенез, было высказано предположение, что повышенное кровяное давление может вызвать повреждение или выделение цитокинов в гладкомышечной клетке матки, что способствует росту в ней фибромиомы. В 10-летнем анализе более 100 000 медсестер было выявлено 7466 диагнозов фибромиомы матки при помощи УЗИ или в результате морфологического исследования маток после гистерэктомии. После корректировки по возрасту, расе, индексу массы тела и другим факторам был обнаружен независимый риск, связанный с диастолическим АД. Гипертензивные женщины на 24% чаще сообщали о фибромиомах матки, а риск возрастал

с увеличением степени выраженности артериальной гипертензии. При каждом увеличении диастолического показателя АД на 10 мм риск развития миомы возрастал на 8–10%. Авторы пришли к заключению, что повышенное АД может оказывать влияние на гладкомышечные клетки матки, вызывая повреждение с помощью аналогичного механизма, как и в гладкомышечных клетках сосудов при гипертонии.

Курение, алкоголь и кофеин

Было высказано предположение, что курение сигарет может снизить риск возникновения миомы, поскольку в некоторых исследованиях он связан с более низким уровнем эстрогенов. Данные литературы относительно этого противоречивы: в исследовании Chen и др. (2001) был выявлен повышенный риск развития опухоли с показателем относительного риска (ОР) 1,6 при курении более одной пачки сигарет в день [8]. В качественном исследовании здоровья афроамериканских женщин (Black Women's Health Study) с участием почти 22 000 женщин не было выявлено связи курения табака с риском развития ЛМ. Вместе с тем оно показало отсутствие изменения данного риска при потреблении кофеина и выявило небольшое (ОР 1,57) увеличение риска возникновения опухоли при употреблении более семи стаканов пива в неделю [10].

Особенности питания и миома

В одном из исследований [11] пристально рассматривался вопрос о влиянии диеты на распространенность миомы. Исследование проводили в Италии: 843 женщины с миомами матки сравнивались с 1557 женщинами без данной патологии. Диета с большим количеством зеленых овощей оказывала протекторное действие (ОР 0,5), тогда как более высокий уровень потребления мяса был связан с большей частотой миомы (ОР 1,7). Учитывая, что стиль питания является важным компонентом образа жизни, существует множество пересекающихся экзогенных факторов, трудно отделимых друг от друга. Однако это исследование показывает, что образ жизни и воздействие окружающей среды, по-видимому, влияет на заболеваемость миомой матки.

Воспаление и стрессорный фактор

В некоторых исследованиях была показана роль воспалительного фактора в патогенезе миомы матки. В проведенных нами ранее исследованиях было выявлено, что при изолированном развитии ЛМ в большинстве случаев пациентки имели воспалительные заболевания гениталий в анамнезе, в то время как при варианте, сочетанном с дисгормональными заболеваниями молочных желез (ДЗМЖ), развитие опухоли чаще всего происходит на фоне хронического стресса, патологии печени, сердечно-сосудистой системы, повышенной массы тела и сопровождается сопутствующей патологией щитовидной железы [12].

При этом для клинически изолированного клинико-патогенетического варианта ЛМ характерен бессимптомный медленный рост до больших размеров, в то время как развитие сочетанной миомы сопровождается быстрым ростом и выраженной клинической манифестацией, прежде всего в виде аномальных маточных кровотечений [12, 13].

ПРОИСХОЖДЕНИЕ МИОМЫ

Миома матки – это моноклональная опухоль, демонстрирующая в 40–50% случаев кариотипичные хромосомные аномалии. Точные иницирующие ее возникновение факторы по-прежнему не определены; при этом эстрогены и прогестерон считаются промоторами роста миомы матки.

Несмотря на множество посвященных данному вопросу исследований, достоверное клеточное происхождение ЛМ пока остается неизвестным.

Проведенные ранее генетические исследования свидетельствуют о том, что миома матки является моноклональной опухолью [14]. Ряд публикаций подтверждают мнение о том, что каждая миома происходит от трансформации одной соматической стволовой клетки миометрия под влиянием половых гормонов.

Известно, что как нормальная ткань миометрия, так и миоматозная ткань содержат пулы полипотентных недифференцированных соматических клеток, способных к самообновлению. Эти популяции называются стволовыми клетками.

Стволовые клетки обладают уникальной способностью одновременно поддерживать собственную популяцию и давать начало клеткам, встающим на путь дифференцировки (например, будущим нейронам, мышечным клеткам или сперматозоидам). Это достигается путем асимметричного деления, в результате которого одна из дочерних клеток сохраняет все свойства материнской, то есть стволовой клетки, а другая начинает «специализироваться». Американские ученые обнаружили, что при асимметричном делении происходит сортировка гистонов – белков, на которые наматывается ДНК в клеточном ядре. «Старые» молекулы гистона H3, синтезированные родительской клеткой до начала асимметричного деления, попадают в ту из дочерних клеток, которая останется стволовой, а новые молекулы того же белка попадают в дифференцирующуюся клетку. Обнаруженный механизм, по-видимому, непосредственно связан с перепрограммированием клеток в ходе асимметричного деления. С помощью асимметричного деления под влиянием гормонов яичников это подмножество стволовых тканевых клеток может подвергаться самообновлению и продуцировать дочерние клетки [15–17]. Популяция стволовых клеток отвечает за пролиферацию нормальных гладкомышечных клеток миометрия (рис. 1, панель А). Этот процесс частично объясняет физиологическое увеличение матки во время беременности, а также регенерацию миометрия при повреждении.

Зрелые клетки миометрия экспрессируют гораздо более высокие уровни рецепторов эстрогена α (ER α) и прогестерона (PR), чем стволовые клетки. Поэтому вполне вероятно, что эстрогено- и прогестеронозависимая клеточная пролиферация в основном опосредуется ER α и PR, которые находятся в зрелых миоцитах миометрия. Последние, в свою очередь, осуществляют регуляцию стволовых клеток паракринным путем. Такие паракринные факторы, как WNT-лиганды, продуцируемые зрелыми клетками, могут воздействовать на стволовые клетки, чтобы побудить их к самообновлению и пролиферации.

Ткань миомы матки содержит меньшее количество стволовых клеток по сравнению с нормальным миометрием [18, 19]. Однако стволовые клетки, полученные из ткани ЛМ, в отличие от таковых в миометрии, несут мутации гена MED12. Предполагают, что подобное генетическое поражение первоначально трансформирует стволовую клетку миометрия, которая впоследствии взаимодействует с окружающей тканью миометрия, и под влиянием паракринных факторов начинает делиться и дает начало возникновению опухоли [19].

Генетическое поражение, такое как мутация гена MED12 или хромосомная перегруппировка, влияющая на ген HMGA2, может трансформировать стволовые клетки миометрия в стволовые клетки миомы (рис. 1, панель В). Эта клетка-предшественник миомы может самообновляться и начинать делиться неконтролируемым образом до тех пор, пока она не дифференцируется в зрелую гладкомышечную клетку миомы. Во время этого процесса гладкомышечные клетки миомы приобретают большое количество эпигенетических и фенотипических аномалий. Зрелая клетка ЛМ приобретает рецепторы ER α и PR, передавая эстрогенные или прогестагенные сигналы в стволовые клетки путем паракринных механизмов. Единственная трансформированная миоматозная стволовая клетка в конечном итоге приводит к возникновению доброкачественной фиброзной опухоли, четко отграниченной от здорового миометрия, которая в дальнейшем растет, раздвигая его ткани (рис. 1, панель С). Насыщение ее в дальнейшем экстрацеллюлярным матриксом в значительной степени способствует увеличению опухоли.

Следовательно, за репродуктивный период жизни женщины под влиянием половых гормонов или гормонов беременности гладкомышечные клетки миометрия подвергаются множественным циклам роста с последующей инволюцией. Эти циклы делают стволовые клетки уязвимыми для образования мутаций. Точечная мутация, влияющая на функцию MED12, хромосомная перегруппировка, увеличивающая экспрессию HMGA2, или какой-либо другой дефект гена в соматической стволовой клетке в миометрии может быть иницирующим событием опухолевого генеза. Это оригинальное, единственное генетическое повреждение может изменить ключевые сигнальные пути, в том числе связанные с белками бета-катенином и трансформирующим фактором роста бета (TGF- β), которые регулируют клеточную пролиферацию, выживание и старение клеток, а также образование внеклеточного матрикса, что приводит к клонированному росту стволовых клеток внутри генетически нормального миометрия. Большинство клеток этого увеличивающегося клона будут дифференцироваться с фенотипом, аналогичным фенотипу гладкомышечных клеток миометрия, но сохраняя исходную мутацию или хромосомную перегруппировку и аномальную эпигенетическую сигнатуру, благоприятствующую дальнейшему росту опухоли. Такой рост может быть опосредован высокими уровнями рецепторов эстрогена и прогестерона в нормальных миоцитах миометрия или в дифференцированной популяции миоматозных клеток, которые посылают паракринные сигналы для самообновления к стволовым клеткам миомы, характеризующимся дефицитом рецепторов. По неизвестным причинам мио-

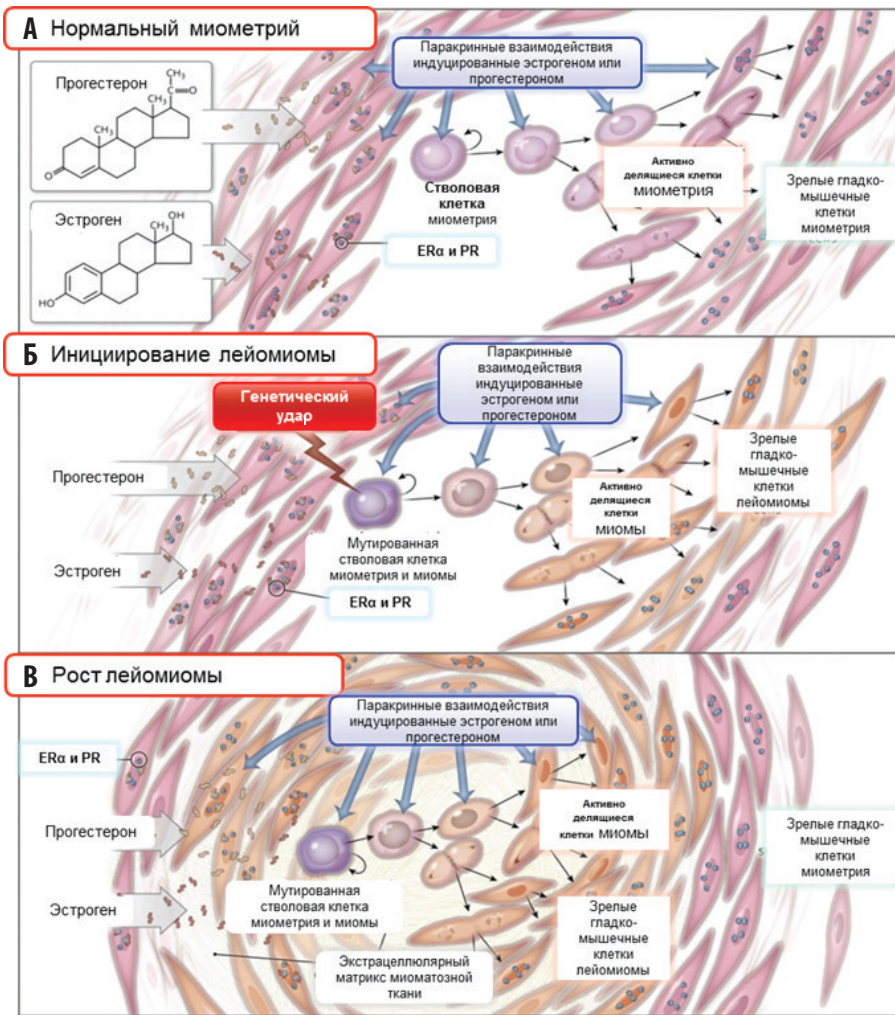


Рисунок 1 А–В. Инициация и морфогенез лейомиомы матки:

А. Популяция стволовых клеток отвечает за пролиферацию гладкомышечных клеток нормального миометрия.
 Б. Генетические изменения, такие как мутации MED12 или хромосомные перестройки, влияющие на HMGGA2, могут привести к трансформации стволовых клеток миометрия в стволовые клетки ЛМ.
 В. Отдельная трансформированная стволовая клетка ЛМ в конечном итоге приводит к развитию доброкачественной опухоли миомы, которая четко отграничена от нормального миометрия и растет, раздвигая ткани матки. Существенный вклад в рост опухоли вносит формирование экстрацеллюлярного матрикса.

ма матки в большинстве случаев не приобретает дополнительных критических генетических повреждений и поэтому остается доброкачественной опухолью. Множество разнообразных молекулярных и клеточных аномалий может приводить к возникновению ЛМ необычного фенотипа. Таким образом, в зависимости от их генетического и эпигенетического состава, а также природы окружающей среды (молекулярной и эндокринной) эти опухоли различаются по своему потенциалу для дальнейшего роста, покоя и регрессии. Разнообразные механизмы, способствующие развитию опухоли и росту миомы матки, также определяют их гетерогенный ответ на медикаментозную терапию.

Итак, гистологически миома матки является хорошо инкапсулированной тканью, которая состоит из гладкомышечных клеток и фибробластов соединительной ткани. Недавние молекулярные данные подтверждают также важную роль генов, участвующих в образовании фиброза и внеклеточного (экстрацеллюлярного) матрикса (ЭЦМ) в патофизиологии этого заболевания, поскольку на них приходится 30% изменений экспрессии генов между ЛМ и нормальным миометрием [20]. Несмотря на то, что миомы являются клональными по своей природе, отмечается их значительная гетерогенность, и различные миоматозные узлы существенно различаются по размеру, расположению и внешнему

виду даже в пределах одной и той же матки. Кроме того, ЛМ у одной и той же женщины растут различными темпами и обладают разной способностью к регрессу, несмотря на единообразную гормональную и паракринную среду [21]. Более того, такие характеристики, как размер, локализация и выраженность васкуляризации, определяемая ультразвукографически, не коррелируют с ростом миомы, маточным кровотоком или другой симптоматикой [21, 22]. Необходимы дальнейшие исследования для выявления других биологических или молекулярных факторов, которые определяют поведение миомы.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛМ

В проведенных нами электронно-микроскопических исследованиях ультраструктурной организации ЛМ в случаях ее изолированного развития и сочетанного с дисгормональной патологией молочных желез клинико-патогенетического варианта было выявлено, что при изолированном варианте развития ЛМ преобладал соединительнотканый компонент, миоциты характеризовались средней степенью гипертрофии [23]. Почти во всех наблюдениях в большей или меньшей доле миоцитов отмечались дегенеративные явления (рис. 2).

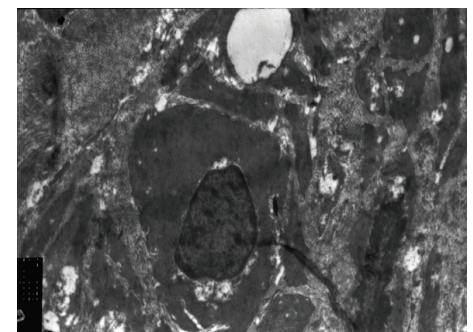


Рисунок 2. Изолированная ЛМ. Дистрофия и деструкция миофибрилл гладкомышечных клеток
 Электронограмма. Увеличение x 4800.

Одним из проявлений подобных изменений миоцитов можно считать обнаруженное увеличение количества и расширение цистерн комплекса Гольджи, а также образование большого количества лизосом. Выявлялись клетки с уменьшенным количеством, слипанием или отсутствием сократительных миофиламентов, которые,

возможно, были разрушены в процессе лизиса после высвобождения протеолитических ферментов лизосом. Также выявлялись миоциты увеличенных размеров за счет общего отека, в которых органеллы были оттеснены на периферию клетки. Кроме того, были обнаружены двоякие изменения гранулярной эндоплазматической сети: с одной стороны отмечались клетки с гиперплазией цистерн, с другой – очаги разрыва стенок, деструкция, уменьшение количества рибосом. Одиночные рибосомы при этом располагались отдельно друг от друга без создания соответствующих скоплений их в гранулярной сетке. Наблюдались также гладкомышечные клетки с отеком и увеличением объема митохондрий с редукцией их крист и просветлением матрикса, а также миоциты с уменьшенным количеством митохондрий и разрывом их оболочек.

Следует отметить, что в 50% наблюдений отмечались изменения ядерных структур: нарушение их конфигурации, пикноз, апоптоз, уменьшение их размеров, увеличение количества ядрышек, фрагментация ядра. При наличии изолированной миомы преобладали процессы дегенерации и деструкции как в гладкомышечных клетках и фибробластах, так и в стромальном компоненте.

В таких миомах значительно чаще по сравнению с другими исследователями группами встречался перичеллюлярный фиброз (рис. 3А). Нередко изменения экстрацеллюлярного пространства характеризовались деструкцией и разволокнением коллагеновых и эластичных волокон (рис. 3Б), диффузным отеком стромы с увеличением жидкостных бесструктурных участков и очагов гиалиноза.

Изменения сосудистой стенки характеризовались выраженным фиброзом. По периферии миом определялись бесклеточные участки коллагеновых волокон, которые, по-видимому, характеризуют наличие именно псевдокапсулы (рис. 4), существованию которой сегодня уделяется особое внимание.

Сочетанному клиничко-патогенетическому варианту развития миомы на ультраструктурном уровне были присущи изменения сосудистых структур с гиалинозом, плазморрагией стенки сосудов и их утолщением (рис. 5).

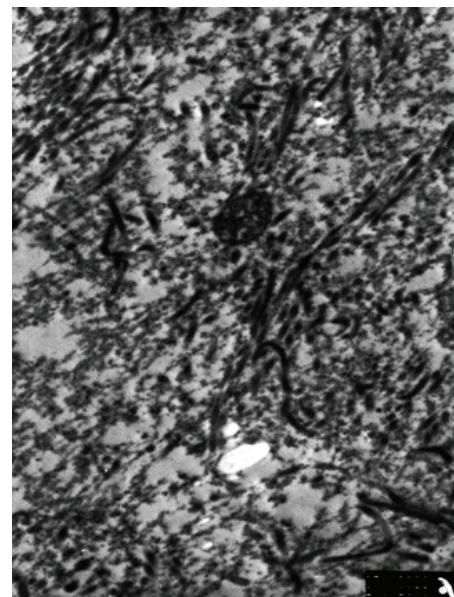
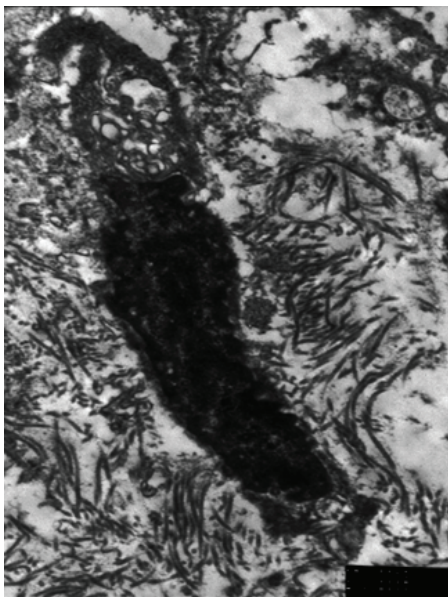


Рисунок 3 А, Б. Изолированная ЛМ

А – выраженный перичеллюлярный фиброз;
Б – бесклеточные области с разволокнением коллагеновых и эластических волокон.
Электроннограмма. Увеличение x 6000.

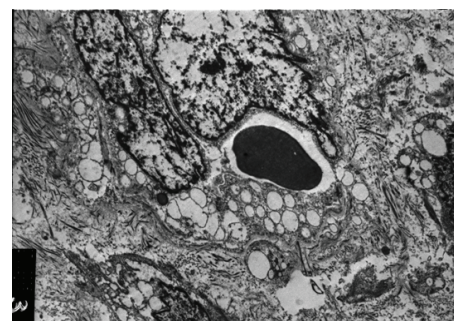


Рисунок 4. ЛМ, сочетанная с ДЗМЖ. Очаги коллагеновых фибрилл

Электроннограмма. Увеличение x 10000.

Рисунок 5. Сочетанный вариант ЛМ. Сосуды с утолщенной стенкой

Электроннограмма. Увеличение x 8000.

Более выразительными были изменения гладкомышечных клеток в виде нарушения архитектоники миофибрилл. Кое-где в саркоплазме миоцитов обнаруживались липидные включения. В некоторых миомах встречались очаги адипоцитов. Нередко попадались миоциты и фибробласты с крупными, богатыми хроматином ядрами. Фибробласты характеризовались наличием хорошо развитого пластинчатого комплекса Гольджи и эндоплазматического ретикулума с большим количеством рибосом на мембранах его цистерн, а также крупных по размерам митохондрий.

В условиях сочетания ЛМ с дисгормональной патологией молочных и щитовидной желез наблюдалась большая часть клеточных лейомиом с пролиферацией. Встречались разные по форме и размеру клетки. Изменения ядер в

миомах с пролиферацией в основном характеризовались увеличением их размера и наличием множественных складок и инвагинаций ядерной мембраны, вследствие чего увеличивалась активная поверхность ядра.

Кое-где были ядра повышенной электронной плотности за счет увеличения количества хроматина. Встречались клетки с полиморфизмом ядерных структур. Наличие миоцитов с несколькими ядрами свидетельствовало о незавершенности отдельных митозов клеток, иногда наблюдалось увеличение количества ядрышек. Вышеупомянутые изменения могут характеризовать активизацию ядерных структур и увеличение пролиферативного потенциала. Отмечалась также гиперкооперация клеток с созданием десмосомоподобных контактов в виде выпячиваний плазмолеммы и плотных

контактов (рис. 6), в результате чего граница соприкосновения миоцитов имела зигзагообразный вид. Иногда выявлялись многочисленные расширенные цистерны эндоплазматического ретикулума и появление комплекса Гольджи в виде сетки вокруг ядра с большим количеством пиноцитозных пузырьков (кавеол) по периферии саркоплазмы миоцитов.

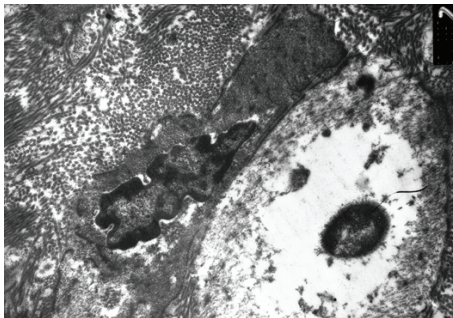


Рисунок 6. Сочетанный вариант ЛМ. Межклеточные контакты между «темным» и «светлым» миоцитами. Пикноз ядра и деструкция гладкомышечной клетки наряду с лизисом перинуклеарных фибрилл
Электроннограмма. Увеличение x 6000.

Характерной особенностью клеточных полиморфизмов с пролиферацией было увеличение количества митохондрий с выраженными кристами, что указывало на активизацию энергетических процессов клетки. При этом в условиях быстрого роста опухоли на фоне увеличения клеточного компонента было обнаружено незначительное количество соединительной ткани, в частности, коллагеновых волокон, что указывало на преобладание пролиферативной функции над синтетической. Итак, пролиферация гладкомышечных клеток в этих опухолях не сопровождалась адекватным развитием соединительной ткани. В строме проявлялась выраженная сетка разветвленных мелких кровеносных сосудов.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что развитие изолированной миомы матки на ультраструктурном уровне характеризуется выраженными изменениями органелл дегенеративно-деструктивного характера, а также общим отеком миоцитов и деструкцией клеточной мембраны на фоне выраженного перицеллюлярного фиброза. Для сочетанной ЛМ характерны активизация ядерных структур и увеличение коли-

чества энергетических и пластических органелл (митохондрий, рибосом, примембранных пиноцитозных кавеол наряду с расширением цистерн эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи), что указывает на интенсификацию в них обменных процессов и увеличение пролиферативного потенциала.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МИОМЫ

В последние годы в качестве решающих факторов, контролирующих рост опухолей, рассматриваются ангиогенез и васкуляризация [24]. Классические исследования показывают, что миомы матки имеют аномальную сосудистую сеть и, как правило, гораздо менее васкуляризованы, чем окружающий миометрий [25, 26, 27]. Такая уменьшенная сосудистая сеть, вероятно, объясняет тяжелую гипоксию, которая наблюдается в фиброматозной ткани опухоли [28]. Более того, накопление молекулярных данных свидетельствует о том, что экспрессия множественных ангиогенных факторов имеет нарушенную регуляцию в ткани узла миомы. Понимание этой сосудистой аномалии поможет выявить патофизиологию миомы матки и может привести к инновационным целенаправленным методам лечения, а иногда – к пониманию механизмов эффективности уже имеющихся в арсенале методов терапии.

Ангиогенез в матке

Ангиогенез, то есть образование новых кровеносных сосудов из ранее существовавших, является важным процессом для роста и развития тканей. Ангиогенез у взрослых обычно связан с патологическими состояниями, такими как заживление ран, ретинопатия, ишемия и образование опухолей [29]. Женский репродуктивный тракт (т. е. яичник, матка и плацента) уникален, поскольку эти ткани у женщин репродуктивного возраста подвергаются физиологическому ангиогенезу. Эти ткани характеризуются циклическими изменениями ангиогенеза, необходимыми для обеспечения питательными веществами и гормонами развивающихся тканей, что особенно важно во время беременности [30, 31]. Для поддержания их быстрого периодического роста и регрессии происходит одинаково динамичный рост и развитие микрососудов, сопровождающиеся резкими изменениями кровотока в этих тканях [32, 33]. Возможные механизмы образования кровеносных сосудов представлены на рисунке 7.

Половые стероиды – эстрогены и прогестерон являются первичными регуляторами ангиогенеза матки у всех видов млекопитающих [34–36]. На сегодняшний день известно множество факторов роста с ангиогенной активностью, которые экспрессируются

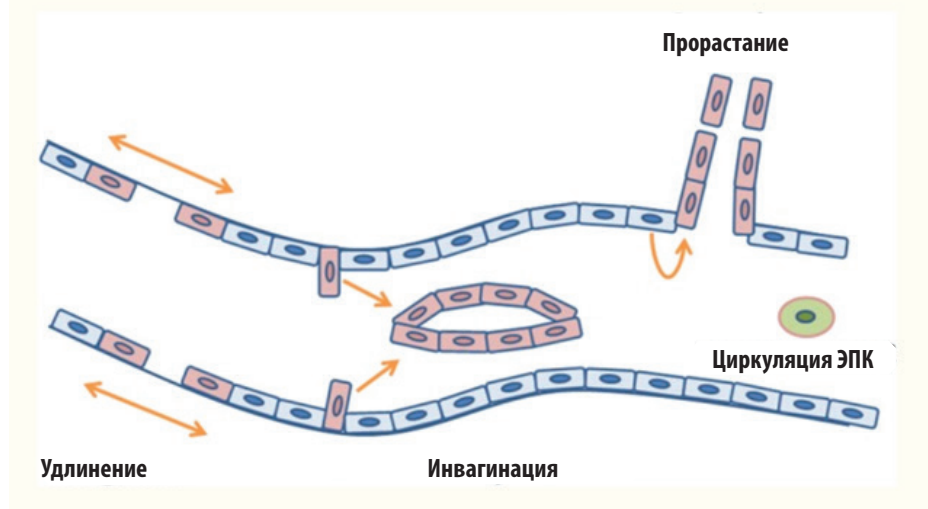


Рисунок 7. Механизмы образования кровеносных сосудов

Схематическое изображение четырех механизмов формирования кровеносных сосудов: ангиогенез путем прорастания, инвагинации, удлинения и включения циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (ЭПК) путем васкулогенеза. Неподвижные (находящиеся в покое) эндотелиальные клетки изображены синим цветом, пролиферирующие эндотелиальные клетки – розовым, ЭПК – зеленым цветом.

в миометрії: епідермальний фактор росту (EGF), гепарин-зв'язувальний EGF (HB-EGF), VEGF, basic FGF (bFGF), PDGF, TGF- β і аденомедулін (ADM) [37–48].

Walocha і др. виявили, що мелкі міоми (1–3 мм) майже позбавлені васкуляризації, вони оточені відносно щільною судинною сіткою міометрія, що складається в основному з капілярів [49]. З збільшенням розміру (більше 1 см) в міомах з'являється хаотична мережа кровоносних судин, головним чином капілярів – артеріол і венул з зазвичай нижчою судинною щільністю порівняно зі здоровим міометрієм. Ще більш крупні міоми були оточені щільною «судинною капсулою» [49]. Використовуючи стереологічний аналіз, Aitken і др. (2006) продемонстрували, що міоми матки відносно аваскуляризовані, в контрасті з гіперваскуляризованою тканиною, що оточує міому, так званою «псевдокапсулою» [50, 51]. Автори припустили, що ця область судинної капсули, ймовірно, відповідає периферическому краю добре васкуляризованих судин, спостережуваних при УЗД, і використовується як площина розмежування тканин при міомектомії. Недавно також повідомлялося, що область «псевдокапсули» має збільшений кровоток порівняно з міомою, вимірюваний доплерівським ультразвуком [52].

Унікальна архітектура васкуляризації міомы матки представляє собою аваскулярне ядро, оточене хорошо васкуляризованою капсулою, що походить, ймовірно, з-за ангиогенного дисбалансу. Хоча в більшості досліджень повідомлялося, що міоми мають підвищену експресію проангиогенних факторів, розвиток судин в кінцевому підсумку визначає баланс між ангиогенними промоторами і інгібіторами [53]. Існує декілька можливих пояснень слабо розвитої судинної мережі у міомы матки, незважаючи на підвищене присутність ангиогенних факторів: неадекватна аберрантна реакція на гіпоксію, відсутність реакції на ангиогенні промотори і надмірна експресія ангиогенних інгібіторів. Одним з найбільш потужних стимулів ангиогенезу в опухольях є гіпоксія, і, як можна очікувати, фіброматозна тканина дуже гіпоксична [54]. Тем не менше, експресія індукованого гіпоксією фактора-1 альфа (HIF-1 α), який зазвичай підвищується при гіпоксії в тканині, що призводить до стимулювання багатьох ангиогенних факторів і організує адаптацію тканин до гіпоксії [55], не визначається в тканині міомы, в відмінність від лейоміосаркоми, в якій він значно підвищується [56]. Це наводить на думку про аномальну реакцію міомы і адаптацію до гіпоксії тканин цієї доброякісної опухолі. Це дуже важливий результат, який може призвести до аномального ангиогенного відповіді і, як наслідок, до зменшення судинної мережі в міомах. Відповідно до цієї гіпотези було показано, що руйнування HIF-1 α запобігає утворенню великих кровоносних судин і погіршує судинну функцію, приводячи до гіпоксичного мікрооточення в опухольовій масі [57]. Примітно, що ріст HIF-1-дефіцитних опухольових не уповільнюється, а прискорюється в зв'язі зі зниженням апоптозу, індукованого гіпоксією, і підвищеною проліфера-

цією, індукованою стресом [53]. Знижена регуляція HIF-1 може пояснити деякі особливості біології міомы, включаючи зменшену судинну систему і неперервний ріст опухолі, незважаючи на це. Другим поясненням ослабленої васкуляризації всередині міомы може бути неадекватна реакція на стимулятори ангиогенних факторів. Це може бути пов'язано з різними генетичними відхиленнями, так як до 40% міом характеризуються генетичними аномаліями на клітинному рівні [58], а також з глобально аномальним статусом метилювання ДНК, притаманним міоме матки, порівняно з нормальним міометрієм [59]. Крім того, можливо, надмірна виробка ангиогенних інгібіторів може протидіяти дії ангиогенних промоторів, що в підсумку призводить до зменшення кількості мікросудин в міоме. Weston і др. показали, що колаген 4 α 2, який є попередником ангиогенного інгібітора canstatin [60, 61], надмірно експресується в фіброзній тканині порівняно з міометрієм [61]. На сьогоднішній день експресія інших інгібіторів ангиогенезу, таких як ангиопоетин-2, ангиостатин і ендостатин, не була досліджена при фібромах, що представляє інтерес для подальших досліджень [62–64].

Припускається, що васкуляризована псевдокапсула навколо аваскулярної міомы може бути обумовлена стимулюючими ефектами ангиогенного фактора, секретованого опухолью, на оточуючий нормальний міометрій [49].

В підтримку такої гіпотези Wei і др. (2006) описали градієнт концентрації VEGF в міоме з постійним збільшенням експресії VEGF від центральної зони до периферії міомы.

В доповнення Hague і др. (2000) показали збільшення експресії індукуюваних гіпоксією ангиогенних факторів ADM, VEGF і bFGF в міометрії матки з ЛМ порівняно з міометрієм матки в нормі. Крім того, ці автори продемонстрували, що експресія ADM корелює з щільністю судин міомы і міометрія в матці, що оточує міому, припускаючи, що цей ангиогенний фактор може грати важливу роль у розвитку судинної капсули міомы [49, 50]. Очевидне збільшення ангиогенезу і судинної щільності в оточуючій міому нормальній міометрії може пояснювати симптоми меноррагії, спостережувані у жінок з міомою матки, а також їх схильність до кровотечі в час міомектомії.

Псевдокапсула

В останні роки багато робіт було присвячено дослідженню псевдокапсули ЛМ як анатомічної структури, що оточує міому і відокремлює її від міометрія. ЛМ складається переважно з клітин гладкої мускулатури з різною кількістю волокнистої тканини. В час росту ЛМ викликає прогресуюче утворення свого роду оболонки – псевдокапсули – внаслідок тиску на оточуючі структури. На ультраструктурному рівні з допомогою просвічуваної електронної мікроскопії клітини псевдокапсули мають особливості гладком'язових клітин, подібних міоцитам здорового міометрія, що

указывает на то, что псевдокапсула является частью миометрия, сжатого ЛМ [65]. Эта псевдокапсула отграничивает миометрий от опухоли, но сохраняет жизнеспособность миоцитов, благодаря чему сохраняется целостность и сократимость структуры матки [66]. Поэтому при проведении миомэктоми одной из важных задач является сохранение псевдокапсулы миомы, являющейся видоизмененной частью миометрия и играющей важную роль в восстановлении его функциональности.

Tineli и др. (2015) проанализировали профайл экспрессии генов псевдокапсулы с помощью количественного анализа RT-PCR [67]. Специфический профиль экспрессии генов с более низкой экспрессией инсулиноподобного фактора роста (IGF-2), специфического маркера для фибромиомы матки, был обнаружен в псевдокапсуле миомы и в миометрии по сравнению с ЛМ, что указывает на структурную непрерывность псевдокапсулы с миометрием. В исследованиях было выявлено значительное увеличение в миоматозной псевдокапсуле уровня экспрессии эндоглина по сравнению с миомой и миометрием, что указывает на активный ангиогенез в псевдокапсуле миомы. Эндоглин (ENG) является мембранным гликопротеином типа I, который расположен на поверхности клеток, входит в комплекс рецепторов бета-рецепторов TGF, играет ключевую роль в ангиогенезе и является важным белком для роста опухоли, выживания и метастазирования раковых клеток в другие места в организме. Напротив, другие ангиогенные факторы, такие как фактор фон Виллебранда (vWF) и VEGF-A, видимо, имеют ограниченное влияние на ангиогенез псевдокапсулы [67]. Существует предположение, что ангиогенная активность в псевдокапсуле реализуется в процессе заживления ран после миомэктомии, поскольку эндоглин в основном экспрессируется в пролиферирующих эндотелиальных клетках, в то время как vWF и VEGF-A преимущественно экспрессируются в ранее существовавших эндотелиальных клетках. Ангиогенная активность псевдокапсул

также стимулируется повышенным уровнем экспрессии индуктора ангиогенеза 60, фактора роста соединительной ткани и коллагена 4a2. Результаты исследований показывают, что специфическая картина экспрессии отдельных факторов в псевдокапсуле может быть ответом клеток гладкой мускулатуры матки на растяжение (сдавливание) миоцитов ЛМ. Следовательно, миометрий генерирует неоваскулярную структуру, способную к последовательным регенеративным процессам.

Псевдокапсула богата коллагеновыми волокнами, нейрофибриллами и кровеносными сосудами. Изредка коллагеновые волокна и сосудистые мостики, которые прикрепляют ЛМ к миометрию (рис. 8), пронизывают непрерывную поверхность псевдокапсулы. Эти явления приводят к формированию четкой плоскостной спайности между псевдокапсулой и ЛМ, а также между псевдокапсулой и окружающим миометрием [67]. Благодаря микроструктурным исследованиям архитектуры миометрия и внеклеточного матрикса было обнаружено, что ЛМ связана с псевдокапсулой соединительными мостиками, но не обладает собственной истинной сосудистой ножкой [67].

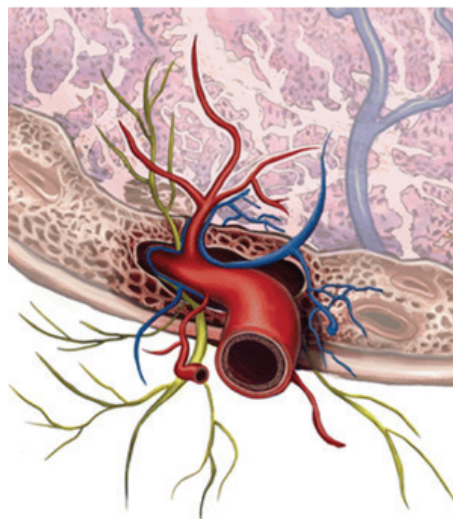


Рисунок 8. Реконструкция псевдокапсулы миомы как нейрососудистого пучка

Фибро-нейро-сосудистая сеть, окружающая миому, богата нейропептидами и нейротрансмиттерами.

Псевдокапсула ЛМ имеет твердую, скрученную или трабекулярную поверхность [64], которая при ультразвукографическом исследовании и цвет-

ном картировании определяется в виде экзогенной линии вокруг ЛМ с прозрачным слоем от 1 до 3 миллиметров толщиной, усилением дистальных эхосигналов и так называемым «огневым кольцом» доплерографических цветовых локусов, окружающих ЛМ.

Наличие псевдокапсулы подтверждают и работы Wei и др., свидетельствующие о том, что в крупных миомах матки наиболее биологически активной зоной является область, расположенная рядом с периферией с более высоким уровнем экспрессии генов, более высокой плотностью кровеносных сосудов, пролиферативной скоростью и более низким уровнем гиалиновой дегенерации. Эти исследования подтверждают предварительные данные о том, что псевдокапсулы вместе с входящими в них волокнами и сосудистой сетью содержат нейропептиды, нейротрансмиттеры и представляют собой нейрососудистый пучок [68–70]. При сравнении толщины псевдокапсулы миом различной локализации (гистологические и УЗ измерения) выявлено, что псевдокапсула миомы значительно толще вблизи полости эндометрия, то есть в случаях наличия субмукозной или интрамуральной локализации по сравнению с субсерозной [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая вышеизложенное, следует заключить, что частота ЛМ связана с этнической принадлежностью (выше у афроамериканок), стилем питания, артериальной гипертензией и увеличивается с возрастом. Частота рецидивирования опухоли достоверно выше при наличии множественных миом, что следует учитывать при планировании консервативной миомэктомии.

Развитие опухоли, вероятнее всего, происходит из одной стволовой клетки миометрия, которая после приобретения некоторых генетических и хромосомных аномалий (таких как нарушение экспрессии гена MED12) под воздействием паракринных сигналов от миоцитов, обладающих эстрогенными и прогестероновыми рецепторами, начинает делиться и превращается в зрелую клетку миомы. В дальнейшем опухоль растет, раздвигая ткани миометрия, не только благодаря делению клеток, но и вследствие

розвитку екстрацелюлярного матрикса. Сжатый миометрий на границе здоровой ткани и миомы превращается в псевдокапсулу, представляющую собой слой миометрия, богатый коллагеновыми волокнами, нейрэфибриллами и кровеносными сосудами и обеспечивающий регенерацию и восстановление сократимости миометрия после миомэктомии. Понимание данной морфологической особенности ЛМ дает основания рекомендовать по возможности бережное вылущивание узлов миомы с сохранением ее псевдокапсулы при проведении миомэктомии, что может способствовать полноценному восстановлению целостности и функциональности миометрия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Baird, D., Dunson, D., Hill, M., et al. "High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence." *Am J Obstet Gynecol* 188 (2003): 100–7.
- Aboyeji, A., Ijaiya, M. "Uterine fibroids: a ten-year clinical review in Ilorin Nigeria." *Niger J Med* 11 (2002): 16–9.
- Ahrendt, H.-J., et al. "Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study." *Arch Gynecol Obstet* (2015). DOI: 10.1007/s00404
- Sato, F., Mori, M., Nishi, M., et al. "Familial aggregation of uterine myomas in Japanese women." *J Epidemiol* 12 (2002): 249–53.
- Ross, R., Pike, M., Vessey, M., et al. "Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives." *BMJ* 293 (1986): 359–61.
- DeWaay, D., Syrop, C., Nygaard, L., et al. "Natural history of uterine polyps and leiomyomata." *Obstet Gynecol* 100 (2002): 3–7.
- Hanafi, M. "Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy." *Obstet Gynecol* 105 (2005): 877–81.
- Chen, C., Buck, G., Courey, N., et al. "Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization." *Am J Epidemiol* 153 (2001): 20–6.
- Boynnton-Jarrett, R., Rich-Edwards, J., Malspeis, S., et al. "A prospective study of hypertension and risk of uterine leiomyomata." *Am J Epidemiol* 161 (2005): 628–38.
- Wise, L., Palmer, J., Harlow, B., et al. "Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol, and caffeine consumption in the Black Women's Health Study." *Hum Reprod* 19 (2004): 1746–54.
- Chiapparino, F., Parazzini, F., Vecchia, C., et al. "Diet and uterine myomas." *Obstet Gynecol* 94 (1999): 395–8.
- Косей, Н.В. Лейомиома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування): автореф. дис. на здобуття ступеня д. мед. н.: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Н.В. Косей. – Київ, 2009. – 36 с. Kosei, N.V. "Uterine leiomyoma (clinic, pathogenesis, diagnostics and treatment)." Thesis abstract for MD degree, specialty 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology". Kyiv (2009).
- Татарчук, Т.Ф. Ехогографічні та доплерографічні особливості різних клініко-патогенетичних варіантів лейомиоми матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевський // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2007. – №3 (32). – С. 125–129. Tatarchuk, T.F., Kosei, N.V., Mogilevskiy, D.M. "Echographic and dopplerographic features of various clinical and pathogenetic variants of uterine leiomyomas." *Reproductive health of a woman* 3.32 (2007): 125–9.
- Linder, D., Gartler, S.M. "Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas." *Science* 150 (1965): 67–9.
- Arango, N.A., Szotek, P.P., Manganaro, T.F., et al. "Conditional deletion of beta-catenin in the mesenchyme of the developing mouse uterus results in a switch to adipogenesis in the myometrium." *Dev Biol* 288 (2005): 276–83.
- Szotek, P.P., Chang, H.L., Zhang, L., et al. "Adult mouse myometrial label-retaining cells divide in response to gonadotropin stimulation." *Stem Cells* 25 (2007): 1317–25.
- Ono, M., Maruyama, T., Masuda, H., et al. "Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells." *Proc Natl Acad Sci USA* 104 (2007): 18700–5.
- Chang, H.L., Senaratne, T.N., Zhang, L., et al. "Uterine leiomyomas exhibit fewer stem/progenitor cell characteristics when compared with corresponding normal myometrium." *Reproductive Sci* 17 (2010): 158–67.
- Ono, M., Qiang, W., Serna, V.A., et al. "Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth." *PLoS One* 7.5 (2012): e36935.
- Leppert, P.C., Catherino, W.H., Segars, J.H. "A new hypothesis about the origin of uterine fibroids based on gene expression profiling with microarrays." *Am J Obstet Gynecol* 195 (2006): 415–20.
- Peddada, S.D., Laughlin, S.K., Miner, K., et al. "Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women." *Proc Natl Acad Sci USA* 105 (2008): 19887–92.
- Tsiligianni, S.E., Zaitseva, M., Coombs, P.R., et al. "Fibroid-associated heavy menstrual bleeding: correlation between clinical features, Doppler ultrasound assessment of vasculature, and tissue gene expression profiles." *Reprod Sci* 20 (2013): 361–70.
- Татарчук, Т.Ф. Клініко-морфологічні критерії лейомиоми матки у жінок пізнього репродуктивного віку / Т.Ф. Татарчук, Т.Д. Задорожня, Д.М. Могилевський, Н.В. Косей // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, №3. – С. 85–88. Tatarchuk, T.F., Zadorozhnyaya, T.D., Mogilevskiy, D.M., Kosei, N.V. "Clinical and morphological criteria of uterine leiomyoma in women of late reproductive age." *Ukrainian Morphological Almanac* 4.3 (2006): 85–8.
- Folkman, J. "Angiogenesis." *Annu Rev Med* 57 (2006): 1–18.
- Sampson, J.A. "The blood supply of uterine myomata." *Surg Gynecol Obstet* XIV (1912): 15–234.
- Faulkner, R.L. "The blood vessels of the myomatous uterus." *Am J Obstet Gynecol* 47 (1944): 185–97.
- Farrer-Brown, G., Beilby, J.O., Tarbit, M.H. "The vascular patterns in myomatous uteri." *J Obstet Gynaecol Br Common W* 77 (1970): 967–75.
- Mayer, A., Hockel, M., Wree, A., et al. "Lack of hypoxic response in uterine leiomyomas despite severe tissue hypoxia." *Cancer Res* 68 (2008): 4719–26.
- Torry, R.J., Rongish, B.J. "Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis." *Am J Reprod Immunol* 27.3–4 (1992): 171–9.
- Fraser, H.M., Lunn, S.F. "Angiogenesis and its control in the female reproductive system." *Br Med Bull* 56.3 (2000): 787–97.
- Smith, S.K. "Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and the endometrium." *Hum Reprod Update* 4.5 (1998): 509–19.
- Jaffe, R.B. "Importance of angiogenesis in reproductive physiology." *Semin Perinatol* 24.1 (2000): 79–81.
- Reynolds, L.P., Graziel-Bilska, A.T., Redmer, D.A. "Angiogenesis in the female reproductive organs: pathological implications." *Int J Exp Pathol* 83.4 (2002): 151–63.
- Hyder, S.M., Stancel, G.M. "Regulation of VEGF in the reproductive tract by sex-steroid hormones." *Histol Histopathol* 15.1 (2000): 325–34.
- Reynolds, L.P., Redmer, D.A. "Angiogenesis in the placenta." *Biol Reprod* 64.4 (2001): 1033–40.
- Fraser, H.M., Duncan, W.C.; SRB Reproduction, Fertility and Development Award Lecture 2008. "Regulation and manipulation of angiogenesis in the ovary and endometrium." *Reprod Fertil Dev* 21.3 (2009): 377–92.
- Yeh, J., Rein, M., Nowak, R. "Presence of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor demonstrable in monolayer cell cultures of myometria and leiomyomata." *Fertil Steril* 56.5 (1991): 997–1000.
- Dixon, D., He, H., Haseman, J.K. "Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium." *Environ Health Perspect* 108.5 (2000): 795–802.
- Mangrulkar, R.S., Ono, M., Ishikawa, M., et al. "Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium." *Biol Reprod* 53.3 (1995): 636–46.
- Nowak, R.A. "Novel therapeutic strategies for leiomyomas: targeting growth factors and their receptors." *Environ Health Perspect* 108.5 (2000): 849–53.
- Sanci, M., Dikis, C., Inan, S., et al. "Immunolocalization of VEGF, VEGF receptors, EGF-R and Ki-67 in leiomyoma, cellular leiomyoma and leiomyosarcoma." *Acta Histochem* 113.3 (2011): 317–25.
- Pekonen, F., Nyman, T., Rutanen, E.M. "Differential expression of keratinocyte growth factor and its receptor in the human uterus." *Mol Cell Endocrinol* 95.1–2 (1993): 43–9.
- Anania, C.A., Stewart, E.A., Quade, B.J., et al. "Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding." *Mol Hum Reprod* 3.8 (1997): 685–91.
- Boehm, K.D., Daimon, M., Gorodeski, I.G., et al. "Expression of the insulin-like and platelet-derived growth factor genes in human uterine tissues." *Mol Reprod Dev* 27.2 (1990): 93–101.
- Chegini, N., Zhao, Y., Williams, R.S., Flanders, K.C. "Human uterine tissue throughout the menstrual cycle expresses transforming growth factor-beta 1 (TGF beta 1), TGF beta 2, TGF beta 3, and TGF beta type II receptor messenger ribonucleic acid and protein and contains [125I]TGF beta 1-binding sites." *Endocrinology* 135.1 (1994): 439–49.
- Tang, X.M., Dou, Q., Zhao, Y., et al. "The expression of transforming growth factor-beta s and TGF-beta receptor mRNA and protein and the effect of TGF-beta s on human myometrial smooth muscle cells in vitro." *Mol Hum Reprod* 3.3 (1997): 233–40.

47. Hague, S., Zhang, L., Oehler, M.K., et al. "Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density." *Clin Cancer Res* 6.7 (2000): 2808–14.
48. Xu, Q., Ohara, N., Chen, W., et al. "Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells." *Hum Reprod* 21.9 (2006): 2408–16.
49. Walocha, J.A., Litwin, J.A., Miodonski, A.J. "Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy." *Hum Reprod* 18 (2003): 1088–93.
50. Aitken, E., Khaund, A., Hamid, S.A., et al. "The normal human myometrium has a vascular spatial gradient absent in small fibroids." *Hum Reprod* 21 (2006): 2669–78.
51. Lametschwandtner, A., Lametschwandtner, U., Weiger, T. "Scanning electron microscopy of vascular corrosion casts – technique and applications: updated review." *Scanning Microsc* 4 (1990): 889–941.
52. Tsiligiannis, S.E., Zaitseva, M., Coombs, P.R., et al. "Fibroid-associated heavy menstrual bleeding: correlation between clinical features, Doppler ultrasound assessment of vasculature, and tissue gene expression profiles." *Reprod Sci* 20 (2013): 361–70.
53. Carmeliet, P. "Angiogenesis in health and disease." *Nat Med* 9 (2003): 653–60.
54. Mayer, A., Hockel, M., Wree, A., et al. "Lack of hypoxic response in uterine leiomyomas despite severe tissue hypoxia." *Cancer Res* 68 (2008): 4719–26.
55. Vincent, K.A., Feron, O., Kelly, R.A. "Harnessing the response to tissue hypoxia: HIF-1 alpha and therapeutic angiogenesis." *Trends Cardiovasc Med* 12 (2002): 362–7.
56. Mayer, A., Hockel, M., von Wallbrunn, A., et al. "HIF-mediated hypoxic response is missing in severely hypoxic uterine leiomyomas." *Adv Exp Med Biol* 662 (2010): 399–405.
57. Carmeliet, P., Dor, Y., Herbert, J.M., et al. "Role of HIF-1alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis." *Nature* 394 (1998): 485–90.
58. Levy, G., Hill, M.J., Beall, S., et al. "Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances." *J Assist Reprod Genet* 29 (2012): 703–12.
59. Yamagata, Y., Maekawa, R., Asada, H., et al. "Aberrant DNA methylation status in human uterine leiomyoma." *Mol Hum Reprod* 15 (2009): 259–67.
60. Kamphaus, G.D., Colorado, P.C., Panka, D.J., et al. "Canstatin, a novel matrix-derived inhibitor of angiogenesis and tumor growth." *J Biol Chem* 275 (2000): 1209–15.
61. Weston, G., Trajstman, A.C., Gargett, C.E., et al. "Fibroids display an anti-angiogenic gene expression profile when compared with adjacent myometrium." *Mol Hum Reprod* 9 (2003): 541–9.
62. Maisonpierre, P.C., Suri, C., Jones, P.F., et al. "Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis." *Science* 277 (1997): 55–60.
63. O'Reilly, M.S., Holmgren, L., Shing, Y., et al. "Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma." *Cell* 79 (1994): 315–28.
64. O'Reilly, M.S., Boehm, T., Shing, Y., et al. "Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth." *Cell* 88 (1997): 277–85.
65. Resta, L. "Uterine myomas and histopathology." In: Tinelli A, Malvasi A. Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments. Springer, Berlin (2015): 27–38.
66. Ono, M., Qiang, W., Serna, V.A., et al. "Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth." *PLoS One* 7.5 (2012): e36935.
67. Tinelli, A., Malvasi, A. "Uterine fibroid pseudocapsule." In: Tinelli A, Malvasi A. Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments. Springer, Berlin (2015): 73–93.
68. Malvasi, A., Cavallotti, C., Nicolardi, G., et al. "NT, NPY AND PGP 9.5 presence in myometrium and in fibroid pseudocapsule and their possible impact on muscular physiology." *Gynecol Endocrinol* 29.2 (2013): 177–81.
69. Malvasi, A., Tinelli, A., Cavallotti, C., et al. "Distribution of substance P (SP) and vasoactive intestinal peptide (VIP) neuropeptides in pseudocapsules of uterine fibroids." *Peptides* 32.2 (2011): 327–32.
70. Tinelli, A., Minbaev, A.M., Sparic, R., et al. "Angiogenesis and Vascularization of Uterine Leiomyoma: Clinical Value of Pseudocapsule Containing Peptides and Neurotransmitters." *Current Protein and Peptide Science* 17 (2016).
71. Manjali Kumari Yadav and Yi CunJian. "Pseudocapsular based uterine fibroids." *IJSIT* 5.1 (2016): 075–87. □

МИОМА МАТКИ: К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОМОРФОГЕНЕЗЕ

Н.В. Косей, д. мед. н., гл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Лейомиома матки является наиболее распространенной опухолью женских половых органов. Несмотря на значительные достижения современной науки и множество исследований, посвященных этой доброкачественной опухоли, инициирующие ее факторы по-прежнему остаются неизвестными. С целью уточнения этиологических факторов и особенностей морфогенеза лейомиомы матки для дальнейшей разработки тактики ее профилактики и лечения проведен анализ литературных данных и результатов собственных исследований, в том числе данных электронной микроскопии. Выявлено, что среди этиологических факторов основную роль играют наследственность, принадлежность к афроамериканской этнической группе, особенности питания с большим количеством мяса, повышенное артериальное давление, возраст, воспаление и стресс. Определены различные клинико-патогенетические варианты развития миомы матки: изолированный и сочетанный с дисгормональными заболеваниями молочных желез. На ультраструктурном уровне развитие изолированной миомы матки сопровождалось выраженными изменениями органелл дегенеративно-деструктивного характера на фоне выраженного перичеллюлярного фиброза, в то время как для сочетанной лейомиомы матки характерны активизация ядерных структур и увеличение количества энергетических и пластических органелл, что указывает на интенсификацию в них обменных процессов и увеличение пролиферативного потенциала. Показано, что опухоль развивается из одной стволовой клетки миометрия и растет, раздвигая ткани матки и создавая вокруг себя псевдокапсулу – участок скато миометрия на границе здоровой ткани и миомы, богатый коллагеновыми волокнами, нейрофибриллами и кровеносными сосудами и обеспечивающий регенерацию и восстановление функциональности миометрия после миомэктомии. Частота рецидивирования опухоли достоверно выше при наличии множественных миом, что следует учитывать при планировании консервативной миомэктомии. При планировании лечения лейомиомы матки необходимо также учитывать клинико-патогенетический вариант ее развития. При наличии изолированного варианта первым этапом необходимо проводить противовоспалительную терапию и коррекцию локальных факторов, после чего возможно осуществить специфическое лечение миомы, а при ее сочетании с другой дисгормональной патологией – в первую очередь скорректировать системные нарушения, а затем планировать лечение миомы.

Ключевые слова: лейомиома матки, миома, этиология, морфогенез, ультраструктура, электронная микроскопия, клинико-патогенетические варианты, изолированная миома, сочетанная с дисгормональными заболеваниями молочных желез.

МИОМА МАТКИ: ДО ПИТАНИЯ ПРО ЭТИОМОРФОГЕНЕЗ

Н.В. Косей, д. мед. н., гол. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Лейомиома матки є найбільш поширеною пухлиною жіночих статевих органів. Незважаючи на значні досягнення сучасної науки і безліч досліджень, присвячених цій доброякісній пухлині, фактори, що її ініціюють, як і раніше, залишаються невідомими. З метою уточнення етіологічних чинників і особливостей морфогенезу лейомиоми матки для подальшої розробки тактики її профілактики і лікування проведено аналіз літературних даних та результатів власних досліджень, в тому числі даних електронної мікроскопії. Виявлено, що серед етіологічних чинників основну роль відіграють спадковість, приналежність до афроамериканської етнічної групи, особливості харчування з великою кількістю м'яса, підвищений артеріальний тиск, вік, запалення і стрес. Визначено різні клініко-патогенетичні варіанти розвитку міоми матки: ізольований і поєднаний з дисгормональними захворюваннями молочних залоз. На ультраструктурному рівні розвиток ізольованої міоми матки супроводжувався вираженими змінами органел дегенеративно-деструктивного характеру на тлі вираженого перичелюлярного фіброзу, в той час як поєднаний лейомиоми матки були притаманні активізація ядерних структур і збільшення кількості енергетичних і пластичних органел, що вказує на інтенсифікацію в них обмінних процесів і збільшення проліферативного потенціалу. Показано, що пухлина розвивається з однієї стовбурової клітини миометрія і росте, розсуваючи тканини матки і створюючи навколо себе псевдокапсулу – ділянку стисненого миометрія на межі здорової тканини і міоми, яка багата на коллагенові волокна, нейрофібрили та кровеносні судини та забезпечує регенерацію і відновлення функціональності миометрія після міомектомії. Частота рецидивування пухлини є достовірно вищою за наявності множинних міом, що слід враховувати при плануванні консервативної міомектомії. Плануючи лікування лейомиоми матки, необхідно також враховувати клініко-патогенетичний варіант її розвитку. За наявності ізольованого варіанту першим етапом необхідно проводити протизапальну терапію і корекцію локальних факторів, після чого можливо здійснити специфічне лікування міоми, а в разі її поєднання з іншою дисгормональною патологією – в першу чергу скорегувати системні порушення, а потім планувати лікування міоми.

Ключові слова: лейомиома матки, миома, етіологія, морфогенез, ультраструктура, електронна мікроскопія, клініко-патогенетичні варіанти, ізольована міома, поєднана з дисгормональними захворюваннями молочних залоз.

UTERINE MYOMA: ETIOLOGY AND MORPHOGENESIS

N.V. Kosei, MD, chief researcher at the Endocrine Gynecology Department, State Institution "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

Uterine myoma is the most common tumor of female genital organs. Despite the significant achievements of modern science and the many studies devoted to this benign tumor, its initiating factors remain unknown. To investigate etiological factors and features of the morphogenesis of uterine leiomyoma for further development of the tactics of its prevention and treatment, the literature data and the results of our original studies, including results of submicroscopic studies, were analyzed. It was revealed that among important etiological factors are African-American ethnic group, nutrition rich in meat, high blood pressure, age, inflammation and stress. Different clinical and pathogenetic variants of development of uterine myomas have been identified: isolated and combined with dysgormonal diseases of the mammary glands. At the ultrastructural level, the development of isolated uterine myoma was accompanied by significant changes in the organelles of a degenerative-destructive nature along with significant pericellular fibrosis, while the combined variant of uterine leiomyoma was characterized by activation of nuclear structures and an increase in the number of energy and plastic organelles, which indicates intensification of metabolic processes in them and an increase in the proliferative potential. It was shown that the tumor develops from a single stem cell of the myometrium and grows, moving aside normal uterine tissues and creating around itself pseudocapsule – a site of compressed myometrium at the border of healthy tissue and fibroids, rich in collagen fibers, neurofibrils and blood vessels, which provides regeneration and restoration of myometrium functionality after myomectomy. The frequency of recurrence of the tumor is significantly higher in the presence of multiple myomas, which should be taken into account when planning conservative myomectomy. When planning the treatment of uterine leiomyoma, it is also necessary to take into account the clinical and pathogenetic variant of its development. In the presence of an isolated variant, the first stage is necessary to perform anti-inflammatory therapy and correction of local factors, after which it is possible to perform specific treatment for fibroids, and in combination with other dysgormonal pathology – first of all to correct systemic disorders and then plan the treatment of fibroids.

Keywords: uterine leiomyoma, myoma, etiology, morphogenesis, ultrastructure, submicroscopic, clinic-pathogenetic variants, isolated myoma, combined with dysgormonal diseases of mammary glands.