

**ФУНДАМЕНТАЛ ва
КЛИНИК ТИБИЁТ
АХБОРОТНОМАСИ**

**BULLETIN OF FUNDAMENTAL
AND CLINIC MEDICINE**

2025, №3 (17)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

BULLETIN OF FUNDAMENTAL
AND CLINIC MEDICINE
**ФУНДАМЕНТАЛ ВА КЛИНИК
ТИББИЁТ АХБОРОТНОМАСИ
ВЕСТНИК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Научный журнал по фундаментальных и клинических
проблем медицины
основан в 2022 году

Бухарским государственным медицинским институтом
имени Абу Али ибн Сино
выходит один раз в 2 месяца

Главный редактор – Ш.Ж. ТЕШАЕВ

Редакционная коллегия:
*С.С. Давлатов (зам. главного редактора),
Р.Р. Баймурадов (ответственный секретарь),
М.М. Амонов, Г.Ж. Жарилкасинова,
А.Ш. Иноятов, Д.А. Хасанова, Е.А. Харирова,
Ш.Т. Уроков, Б.З. Хамдамов*

*Учредитель Бухарский государственный
медицинский институт имени Абу Али ибн Сино*

2025, № 3 (17)

Адрес редакции:

Республика Узбекистан, 200100, г.
Бухара, ул. Гиждуванская, 23.

Телефон (99865) 223-00-50

Факс (99866) 223-00-50

Сайт <https://bsmi.uz/journals/fundamenial-va-klinik-tibbiyot-ahborotnomasi/>

e-mail baymурадовravshan@gmail.com

О журнале

Журнал зарегистрирован
в Управлении печати и информации
Бухарской области
№ 1640 от 28 мая 2022 года.

Журнал внесен в список
утвержденный приказом № 370/6
от 8 мая 2025 года реестром ВАК
в раздел медицинских наук.

Редакционный совет:

Абдурахманов Д.Ш. (Самарканд)

Абдурахманов М.М. (Бухара)

Баландина И.А. (Россия)

Бахронов Ж.Ж. (Бухара)

Бернс С.А. (Россия)

Газиев К.У. (Бухара)

Деев Р.В. (Россия)

Ихтиярова Г.А. (Бухара)

Казакова Н.Н. (Бухара)

Калашникова С.А. (Россия)

Каримова Н.Н. (Бухара)

Курбонов С.С. (Таджикистан)

Маматов С.М. (Кыргызстан)

Мамедов У.С. (Бухара)

Мирзоева М.Р. (Бухара)

Миршарапов У.М. (Ташкент)

Набиева У.П. (Ташкент)

Наврузов Р.Р. (Бухара)

Нуралиев Н.А. (Бухара)

Орипов Ф.С. (Самарканд)

Раупов Ф.С. (Бухара)

Рахмонов К.Э. (Самарканд)

Рахметов Н.Р. (Казахстан)

Удочкина Л.А. (Россия)

Хамдамова М.Т. (Бухара)

Ходжаева Д.Т. (Бухара)

Худойбердиев Д.К. (Бухара)

Солиев А.У. Маточное молочко как источник биологически активных веществ и минеральных элементов: потенциал для функционального питания и профилактической медицины	269	Soliev A.U. Royal jelly as a source of biologically active substances and mineral elements: potential for functional nutrition and preventive medicine
Saidova L.B. Dastlabki natijalar: uzoq yashovchi insonlarda arterial gipertenziya va ortostatik gipotenzija	274	Saidova L.B. Preliminary results: arterial hypertension and orthostatic hypotension in supercentenarians
Солиева К.И. Значение эндотелиальных нарушений в патогенезе гломерулонефрита	278	Solieva K.I. The importance of endothelial disorders in the pathogenesis of glomerulonephritis
Саттаров Ш.Х. Дифференцированный подход к лечению больных с распространенным гнойным перитонитом	282	Sattarov Sh.Kh. Differentiated approach to the treatment of patients with widespread purulent peritonitis
Soliyev A.A. Sil kasalligi bo'yicha global epidemiologik holat va O'zbekiston tajribasining taqqlaslama tahlili: muammolar, yutuqlar va istiqbollar	288	Soliyev A.A. Global epidemiological situation of tuberculosis and a comparative analysis of Uzbekistan's experience: challenges, achievements, and prospects
Сохивова З.Р., Фармонова М.В. Эффективность ультразвукового исследования при выявлении мастопатии у женщин репродуктивного возраста	296	Sokhibova Z.R., Farmonova M.V. Efficiency of ultrasound examination in detecting mastopathy in women of reproductive age
Tilavov T.B., Xasanova D.A. Surunkali buyrak yetishmovchiligi bilan kasallangan 3, 6 va 9 oylik erkak kalamushlarda sumbul ildizining moyak o'zgarishlariga nisbatan terapevtik ta'siri	300	Tilavov T.B., Khasanova D.A. Therapeutic effects of ferula moschata root on testicular changes in male rats aged 3, 6, and 9 months with chronic kidney disease
Turdiyev M.R. Turli patogen omillar ta'sirida timus morfofunktional xususiyatlarining o'zgarishi (Adabiyotlar sharhi)	308	Turdiyev M.R. Changes in the morphofunctional properties of the thymus under the influence of various pathogenic factors (literature review)
Турсунов Ф.У., Исакулова М.М., Кодирова М.Ж., Ирматавида З.А. Возрастные особенности анемии у пожилых: роль лабораторных показателей в диагностике и мониторинге терапии	313	Tursunov F.U., Isakulova M.M., Kodirova M.Zh., Irmamatova Z.A. Age-related features of anemia in the elderly: the role of laboratory indicators in diagnosis and therapy monitoring
Турсунова Ю.Ж. Гипертония касаллиги билан оғриған беморларда касаллук кечишида иқлим омилларининг таъсир хусусиятлари	316	Tursunova Yu.J. Characteristics of climate factors on the current illness in patients with hypertension
Умаров Ф.Х. Морфологические изменения печеночных клеток у лабораторных животных моделированным адьювантым артритом	321	Umarov F.Kh. Morphological changes of hepatic cells in laboratory animals modeled adjuvant arthritis
Umidova N.N. Genital endometrioz bilan kasallangan reproduktiv yoshdagi ayollarda tashxislashning zamnaviy histologik usullaridan foydalanish	326	Umidova N.N. The use of modern histological methods of diagnosis in women of reproductive age with genital endometriosis
Хайдарова Ф.А., Рахматуллаева М.М. Молекулярные основы развития лейомиомы матки	332	Khaidarova F.A., Rakhamatullayeva M.M. The molecular basis of the development of uterine leiomyoma
Xayriyeva D.U. Odam organizmida glyukoza almashinushi: morfologik va fiziologik mexanizmlari, reguliyatsiyasi hamda klinik ahamiyati	338	Khayriyeva D.U. Glucose metabolism in the human body: morphological and physiological mechanisms, regulation, and clinical significance

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ
Хайдарова Ф.А., Рахматуллаева М.М.

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, г. Бухара, Узбекистан
rahmatullayeva.mahfuza@bsmi.uz

Резюме. В обзоре представлен анализ публикаций, посвященных изучению механизмов роста и развития лейомиомы матки. Рассмотрены наиболее популярные концепции патогенеза данного заболевания, в соответствии с которыми развитию лейомиомы матки способствуют повышение уровня половых гормонов, усиление экспрессии их рецепторов, воздействие факторов роста, избыточное отложение внеклеточного матрикса, длительная гипоксия и воспалительный стресс, которые могут приводить к генетически обусловленному нарушению дифференцировки клеток миометрия из популяций стволовых клеток. Отмечается, что сложность патогенеза данной патологии требует дальнейшего детального изучения, что будет способствовать улучшению терапии и профилактики развития миомы.

Ключевые слова: лейомиома матки, половые стероиды, миофибробласт, внеклеточный матрикс, факторы роста.

THE MOLECULAR BASIS OF THE DEVELOPMENT OF UTERINE LEIOMYOMA
Khaidarova F.A., Rakhmatullayeva M.M.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan
rahmatullayeva.mahfuza@bsmi.uz

Resume. The review presents an analysis of publications devoted to the study of the mechanisms of growth and development of uterine leiomyoma. The most popular concepts of the pathogenesis of this disease are considered, according to which an increase in the level of sex hormones, increased expression of their receptors, exposure to growth factors, excessive deposition of extracellular matrix, prolonged hypoxia and inflammatory stress, which can lead to a genetically determined disruption of differentiation of myometrial cells from stem cell populations, contribute to the development of uterine leiomyoma. It is noted that the complexity of the pathogenesis of this pathology requires further detailed study, which will contribute to improving the therapy and prevention of fibroids.

Key words: uterine leiomyoma, sex steroids, myofibroblast, extracellular matrix, growth factors.

BACHADON LEYOMIOMASI RIVOJLANISHINING MOLEKULYAR ASOSLARI
Haydarova F.A., Rahmatullayeva M.M.

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro sh., O'zbekiston
rahmatullayeva.mahfuza@bsmi.uz

Rezyume. Sharhda bachadon leyomiyomasining o'sishi va rivojlanish mexanizmlarini o'rganishga bag'ishlangan nashrlar tahlili keltirilgan. Ushbu kasallikning patogenezining keng talqin qilinadigan jihatlari ko'rib chiqiladi, unga ko'ra bachadon leyomiyomasining rivojlanishiga jinsiy gormonlar darajasining oshishi, ularning reseptorlari ekspressiyasining kuchayishi, o'sish omillarining ta'siri, hujayra tashqarisidagi matriksning ortiqcha to'planishi, uzoq muddatli gipoksiya va yallig'lanish stressi tufayli o'zak hujayralari populyatsiyasidan miyometriy hujayralari shakllanishining genetik buzilishi olib kelishi mumkin. Ushbu patologiya patogenezining murakkabligi batatsil o'rganishni talab qiladi, bu miomani davolash va oldini olishni yaxshilashga yordam beradi, deb ta'kidlanadi.

Kalit so'zlar: bachadon leyomiyomasi, jinsiy steroidlar, miofibroblast, hujayradan tashqari matriitsa, o'sish omillari.

Лейомиома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью матки в репродуктивном возрасте [1] и встречается у более чем 70% женщин, а примерно у 25% женщин наблюдаются клинически значимые симптомы заболевания. Симптомы, связанные с лейомиомой, включают аномальное маточное кровотечение, тазовую боль или давление, бесплодие и осложнения беременности [4]. Из-за отсутствия эффективных неинвазивных методов лечения хирургическое вмешательство стало основным выбором для лечения лейомиомы. Однако оперативное лечение миомы матки рискованно, чревато интра- и постоперационными осложнениями и отрицательно влияет на качество жизни пациенток [2].

Предполагается, что лейомиома возникает в результате клональной пролиферации одной клетки миометрия из-за первоначального генетического повреждения. Однако исследованиями последних лет было показано, что этих ранних цитогенетических изменений недостаточно для развития опухоли. Развитию миомы матки способствуют более сложные механизмы, включающие отклонения в нескольких сигнальных путях, где точками взаимодействия являются стероидные гормоны, факторы роста, молекулы внеклеточного матрикса, цитокины и др. [16, 20]. Предполагается, что интеграция этих сигнальных молекул и их суммарное влияние может определять состояние миоматозного узла, его размеры, скорость роста, образование новых узлов и подверженность к лечению.

Целью данного исследования является обзор, имеющихся на сегодняшний день новых сведений о молекулярном патогенезе миомы матки.

Материал и методы исследования. Анализ данных периодических источников литературы в отношении патогенеза миомы матки.

Результаты и их обсуждение. Лейомиома матки представляет собой моноклональную опухоль, которая возникает из гладкомышечных клеток миометрия [13, 14]. Гистологически лейомиома состоит из неупорядоченных гладкомышечных клеток, гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов, миофибробластов и богаты внеклеточным матриксом (ВКМ) [33].

Предполагается, что лейомиома возникает из-за соматических мутаций в стволовых клетках миометрия, которые преобразуются в стволовые клетки лейомиомы. Несмотря на то, что лейомиома матки является гормонально-зависимой опухолью, стволовые клетки лейомиомы составляют 1% всех клональных клеток и содержат очень низкие уровни рецепторов половых стероидных гормонов [25]. Интересно, что стволовые клетки лейомиомы приобретали пролиферирующий характер под влиянием эстрогена и прогестерона только при совместном культивировании с дифференцированными клетками миометрия, что демонстрирует непрямой паракринный эффект стероидных гормонов на стволовые клетки лейомиомы посредством окружающих дифференцированных клеток миометрия и лейомиомы [25].

Дальнейший рост и пролиферация стволовых клеток лейомиомы осуществляется паракринной активацией пути Wnt/β-катенина (приводящее к стабилизации цитоплазматического белка β-катенина и регулирующего процессы поддержания клеточного гомеостаза), индуцированной эстрогеном и прогестероном [25]. Стероидные гормоны стимулируют секрецию лигандов Wnt из дифференцированных клеток миометрия или лейомиомы. Это вызывает ядерную транслокацию β-катенина в стволовых клетках лейомиомы, что приводит к экспрессии генов, определяющих рост и развитие лейомиомы матки. Последующая пролиферация и клональное размножение клеток лейомиомы зависит от паракринной сигнализации, исходящей от окружающих дифференцированных клеток миометрия и лейомиомы [16].

Высказывается мнение, что лейомиома матки является следствием неправильной воспалительной реакции, которая способствует усиленному образованию фиброза миофибробластами в пораженных тканях [27]. Миофибробласт является клеткой, имеющей качества как фибробласта, так и миобласта, способной экспрессировать α-гладкомышечный актин (α-SMA), и следовательно, обладать сократительной функцией [9]. Миофибробlastы активируются воспалением, повреждением тканей, механическим воздействием, гипоксией и окислительным стрессом. Их основной функцией при этом является синтезирование белков ВКМ, необходимых для восстановления тканей. После завершения репаративных процессов эти клетки снижают экспрессию α-SMA и исчезают в результате апоптоза [17]. Однако при длительном, локальном хроническом воспалении баланс между трансформацией и апоптозом этих клеток может нарушаться, и трансформация гладкомышечных клеток в миофибробластический фенотип сохраняется, что усиливает процессы фиброгенеза [11]. Это и может создать условия для прогрессирования роста миомы матки.

Рассмотрение хронического воспаления, как важное звено патогенеза развития лейомиомы обосновывается наличием высокой экспрессии провоспалительных цитокинов в них, включая интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-13, IL-15, фактор некроза опухоли (TNF)-α, колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF) и эритропоэтин [26]. Более того, Protic O. et al. [27] выявили присутствие большого числа макрофагов, нейтрофильных и базофильных лейкоцитов в миоматозной и близлежащей ткани в отличие от интактного миометрия.

Трансформация клеток в миофибробласты может быть опосредована различными сигнальными молекулами, включая цитокины, стероидные гормоны и факторы роста [17]. При механическом или воспалительном стрессе факторы роста высвобождаются во ВКМ, связываются с мембранными рецепторами, переносятся в ядро и способствуют экспрессии генов, участвующих в транскрипции белков ВКМ [11].

Регулирующую роль в миофибробластической трансформации играет трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). TGF- β 1 активирует фибробласты, запуская синтез α -SMA, что приводит к образованию фенотипа клеток с качествами сократительных свойств – миофибробластов [35]. Экспрессия α -SMA является строго регулируемым процессом и зависит от присутствия TGF- β 1 и активина-А [28].

Выявлена связь с патогенезом миомы матки сверхэкспрессии нескольких факторов роста и их рецепторов или сигнальных путей, таких как TGF- β , активин-А, миостатин, эпидермальный фактор роста (EGF), гепарин-связывающий EGF (HB-EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов 1 (FGF-1) и фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) [3].

TGF- β вырабатывается многими типами клеток, включая макрофаги и миофибробласты в ответ на механический стресс, индуцированной экспрессией α -SMA. TGF- β имеет три различные изоформы (TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3), и все они участвуют в регуляции ремоделирования ВКМ [10]. TGF- β контролирует пролиферацию клеток двойным действием, вызывая с одной стороны повышенную экспрессию генов, связанных с продукцией белков ВКМ, и с другой, снижая продуктивность генов, отвечающих за деградацию излишнего фиброзирования [16, 32].

В исследованиях было показано, что экспрессия рецепторов TGF- β типа 2 и 1 (TGF β R2 и TGF β R1 соответственно) была повышена в лейомиоме по сравнению с миометрием [5]. Также уровень TGF- β 3 в лейомиоме был в три-пять раз выше, чем в нормальном миометрии. Было показано, что TGF- β 3 индуцирует экспрессию коллагена и версикана в клетках лейомиомы и напрямую стимулирует пролиферацию клеток миометрия и лейомиомы [10]. Хотя большинство исследований определили роль TGF- β в патогенезе лейомиомы, как регулирующего фиброз путем индукции синтеза белков ВКМ, существенным также является его влияние на рост миомы через ангиогенные эффекты [4]. Такие симптомы миомы матки, как дефектная децидуализация эндометрия, нарушение рецептивности эндометрия, аномальное маточное кровотечение были связаны именно с TGF- β 3 и подавлением им экспрессии местных антикоагулянтных факторов (активатор ингибитора плазминогена 1, антитромбин III и тромбомодулин) [10].

Еще один из факторов роста – активин-А связан с патогенезом миомы матки. Было показано, что активин-А более высоко экспрессируется в лейомиомах, чем в нормальном миометрии, тогда как уровни его рецепторов остаются неизменными [17]. Кроме того, было показано, что локальный синтез активина-А клетками миометрия и эндометрия благоприятствует провоспалительному фенотипу макрофагов, которое может поддерживать воспалительную среду внутри ткани лейомиомы [28]. Была выдвинута гипотеза, что активин-А играет центральную роль в координации воспаления и миофибробластического перехода в развитии и росте миомы. Активин-А повышает уровни мРНК нескольких компонентов ВКМ, включая коллаген I типа, фибронектин и версикан, в лейомиомах по сравнению с прилегающим миометрием. Кроме того, активин-А активирует сигнальный путь Smad 2/3, регулирующий транскрипцию генов и способствующий фиброзу [28].

В клетках лейомиомы отмечается повышенная экспрессия еще одного фактора роста, именуемый как FGF, по сравнению с неизмененным миометрием. FGF-1 (кислый фактор роста фибробластов (aFGF)) и FGF-2 (основной фактор роста фибробластов (bFGF)), концентрирующиеся во ВКМ обусловливают усиленный рост лейомиомы путем индукции ангиогенеза [17]. Выявлен синергизм действия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) с FGF [7].

В последние годы активно исследуется роль ВКМ в росте и прогрессировании лейомиомы матки. Избыточное накопление ВКМ в ткани миомы может определять объемность и жесткость ее структуры, которая в свою очередь, еще больше стимулирует процесс фиброгенеза. Большинство компонентов ВКМ вырабатываются фибробластами и миофибробластами; этот процесс зависит от факторов роста (TGF- β , активин-А и PDGF), цитокинов (TNF- α), стероидных гормонов (эстроген и прогестерон) и микроРНК [17]. Сам ВКМ служит резервуаром для факторов роста и цитокинов, и часто активация этих факторов происходит во ВКМ.

В плотном ВКМ происходит процесс механотрансдукции, которая подразумевает собой процесс преобразования механического напряжения в биохимические сигналы клеток [29, 37]. Механотрансдукция представляет важный процесс, регулирующий сигнальные пути и экспрессию генов в эмбриогенезе, однако она считается и движущей силой опухолеобразования [29]. ВКМ и клетка взаимодействуют друг с другом и адаптируются к механическим стимулам с помощью непрерывного двунаправленного процесса, известного как динамическая реципрокность. Этот процесс осуществляется с помощью специализированных молекул, таких как ионные каналы, поверхностные рецепторы, интегрины и цитоскелет [29, 37]. Активация нижестоящих механических сигнальных путей может

изменять экспрессию генов, что приводит к изменениям в составе и организации ВКМ, которые в конечном итоге влияют на форму и сократимость клеток. Таким образом, повышенная жесткость ВКМ в ткани лейомиомы обусловливает усиленную активацию сигнальных путей, что приводит к еще большему отложению фиброза, усилению роста и сложному поведению миомы при воздействии различными методами терапии [17].

Другим фактором, обусловливающим рост лейомиомы, является процесс ремоделирования ВКМ. Этот процесс контролируется взаимодействием матриксных металлопротеиназ (ММР), которые регулируют деградацию ВКМ, и тканевых ингибиторов ММР (ТИМР), которые регулируют действия ММР. Нарушение взаимоотношения между ММР и ТИМР может определять излишнюю плотность ВКМ в ткани лейомиомы, в частности было показано дифференциальная экспрессия ММР и ТИМР в лейомиоме и нормальном миометрии [17]. Кроме регуляции консистенции ВКМ ММР участвуют в ряде других физиологических процессах, таких как дифференцировка клеток, ангиогенез и апоптоз, могут влиять на функции различных цитокинов, включая интерферон- β (IFN- β) и TGF- β 1, обеспечивают синтез факторов роста с митогенными характеристиками, среди которых FGF и TGF- β [20]. Несмотря на изучении природы ВКМ при лейомиомах, сигнальных путей, приводящих к ремоделированию матрикса, точные причины запуска процесса фиброзирования остаются невыясненными. Предполагается, что гипоксия тканей может спровоцировать переход стволовых клеток нормального миометрия в стволовые клетки лейомиомы.

Ряд исследований показали, что лейомиома матки имеет меньшую плотность сосудистой сети по сравнению с окружающим миометрием, и это вероятно объясняет тяжелую гипоксию в ткани лейомиомы [24]. В отличие от самой лейомиомы, окружающая ее перикапсулярная ткань содержит плотную сосудистую сеть, что соответствует сосудистому периферическому ободу, наблюдаемому при ультразвуковом исследовании [15]. Указывается, что наличие богато васкуляризованной капсулы вместе с аваскулярной толстой узла миомы связана с ангиогенным дисбалансом. Показано, что экспрессия нескольких ангиогенных факторов (EGF, HB-EGF, VEGF, bFGF, PDGF, TGF- β и адреномедуллин) нарушена в миоматозной ткани [24].

Высказывается мнение, что несмотря на высокое присутствие ангиогенных факторов, низкая васкуляризованность лейомиомы может быть результатом извращенной реакции на гипоксию, отсутствием ответа на ангиогенные стимулы или повышенной экспрессией ангиогенных ингибиторов [19]. Было показано, что в ткани лейомиомы снижен гипоксия-индуцируемый фактор I α (HIF-I α), который управляет экспрессией ангиогенных факторов и организует адаптацию тканей к гипоксии [18]. При этом дефицит HIF-I α не был связан с замедлением роста лейомиомы, а наоборот отмечалось его ускорение в результате снижения апоптоза, вызванного гипоксией, и увеличения пролиферации, вызванной стрессом. Таким образом, сниженная экспрессия HIF-I α в лейомиоме может объяснить уменьшение васкуляризации ткани несмотря на гипоксию. С другой стороны, отсутствие реакции на гипоксию со стороны ангиогенных регуляторов может быть связано с генетическими аберрациями или аномальным метилированием ДНК, наблюдаемым при миоме матки [31], а также повышением экспрессии антиангиогенных генов по сравнению с прилегающим миометрием [36].

Многочисленными исследования подтверждена ведущая роль половых стероидов в патогенезе миомы матки [30]. Хотя уровень циркулирующих гормонов яичников в крови не превышает показатели у здоровых женщин, тем не менее уровни локальных стероидов выше у женщин с миомой матки [8]. Эффекты эстрадиола и прогестерона взаимосвязаны и зависят от их рецепторов, факторов транскрипции, белков киназы, факторов роста и множества аутоактивных и паракринных факторов [30]. Как было указано выше, стволовые клетки миомы содержат очень мало рецепторов эстрогена и прогестерона; поэтому для поддержания роста стволовым клеткам необходимы паракринные факторы из соседних нормальных клеток миометрия, которые способны экспрессировать большое число рецепторов половых стероидов (перекрестная связь с Wnt- β -катенином) [8, 25].

Было показано, что эстрогеновые рецепторы α (ER α) после связывания эстрогена индуцируют экспрессию факторов роста, что может стимулировать путь МАРК (митоген-активируемая протеинкиназа) и в последующем активировать ER α аутоактивным образом. Эта обратная связь МАРК на ER является примером сложности и взаимосвязанности сигнальных путей при миоме матки [8, 21]. Активирование пути МАРК эстрогеном была связана с наличием PDGF в клетках миомы, что показывает на него, как основного фактора роста отдельно или совместно с другими ростовыми факторами, участвующими в пролиферации клеток лейомиомы в ответ на стимуляцию эстрогеном [21].

Эстроген повышает экспрессию генов, связанных с патогенезом лейомиомы матки (факторов роста – VEGF, PDGF, IGF-I, TGF- β и рецепторов эстрогена) [8]. Эстроген сенсибилизирует ткань миометрия к прогестерону, способствуя экспрессии рецепторов прогестерона, что обеспечивает

условия для реализации митогенных эффектов прогестерона [8, 21, 30]. И наоборот, эстроген подавляет экспрессию активина-А и миостатина [16].

Эстроген подавляет экспрессию нескольких генов-супрессоров опухолей, включая p53 [8]. Исследования выявили, что этнически обусловленные полиморфизмы, затрагивающие эстрогеновые рецепторы [22], метаболизм эстрогена, такие как ароматаза (CYP19A1) [12] и катехол-О-метилтрансфераза (COMT) [23], связаны с повышенным риском лейомиомы в различных этнических группах. Интересно, что клетки лейомиомы матки под влиянием ароматазы могут преобразовать из андрогенов эстрогены внутри опухоли и таким образом поддержать свой автономный рост [12].

Митогенный эффект прогестерона реализуется через рецепторы прогестерона А и В (PR-A и PR-B) [34]. Геномный путь регуляции роста охватывает связь PR с лигандом и далее с ДНК, что приводит к транскрипции нескольких целевых генов. Негеномный путь эффектов прогестерона связано активацией PR сигнальных путей MAPK/ERK (внеклеточная сигнально-регулируемая киназа) и PI3 (фосфоинозитид-3-киназа)/Akt (протеинкиназа B), участвующих в регулировании клеточного роста, пролиферации и метаболизма [6]. Прогестерон регулирует рост миомы путем взаимодействия с факторами роста и другими генами, участвующими в пролиферации клеток, включая повышение экспрессии TGF- β 1, TGF- β 3, EGF [3, 34] и ингибирование экспрессии IGF-I, TNF- α в клетках миомы [17].

Заключение. Рост лейомиомы матки характеризуется клональной пролиферацией измененных мутаций стволовых клеток миометрия и избыточным накоплением в нем внеклеточного матрикса. При этом внеклеточный матрикс действует как резервуар факторов роста, а стероидные гормоны повышают экспрессию и активность факторов роста. Эти процессы контролируются сложной сетью взаимосвязанных сигнальных путей. Триггерными факторами индукции генетических повреждений и мутаций стволовых клеток могут быть воспаление и гипоксия ткани миометрия. Сложность патогенеза развития лейомиомы матки требует его детального изучения, что улучшит поиск наиболее эффективных мер терапии и профилактики данной патологии.

Список литературы:

1. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Шило М.М. Миома матки: современные практические аспекты заболевания // Проблемы репродукции. – 2022. – №28(4). – С.97-105.
2. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Максимова О.В. и др. Преимущества, недостатки и оптимизация органосохраняющих методов лечения миомы матки // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2024. – №18(5). – С.635-647.
3. Тюрина А.А., Ящук А.Г., Имельбаева А.Г., Яковлева О.В. Роль прогестерона и тканевых факторов роста в патогенезе миомы матки // Практическая медицина. – 2018. – Т.16, № 6. – С. 124-129.
4. Aimagambetova G, Bapayeva G, Ukybassova T, Zemlyanskiy V, Gusmanov A, Terzic M. The role of VEGF and TGF- β blood levels for fibroid shrinkage, menorrhagia score, and quality of life improvement after uterine artery embolization for uterine fibroids: a study protocol. Front. Med. 2024;11:1382822.
5. Al Kinani MJH, Al-Badri AMS. The potential of transforming growth factor-beta1 (TGF β 1) in fibrotic tissue of leiomyoma specimens. South Eastern European Journal of Public Health. 2024;587-596.
6. Ali M, Ciebiera M, Vafaei S, Alkhraif S, Chen H-Y, Chiang Y-F, et al. Progesterone signaling and uterine fibroid pathogenesis: molecular mecha-
- isms and potential therapeutics. Cells. 2023;12(8):1117.
7. Boichuk S, Dunaev P, Galembikova A, Valeeva E. Fibroblast growth factor 2 (FGF2) activates vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in gastrointestinal stromal tumors (GIST): an autocrine mechanism contributing to imatinib mesylate (im) resistance. Cancers. 2024;16(17):3103.
8. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, Adam S, Kilic GS, Al-Hendy A. Estrogen receptors and signaling in fibroids: role in pathobiology and therapeutic implications. Reprod Sci. 2017;24(9):1235-1244.
9. Cialdai F, Risaliti C, Monici M. Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space. Front Bioeng Biotechnol. 2022;10:958381.
10. Ciebiera M, Włodarczyk M, Wrzosek M, Męczekalski B, Nowicka G, Łukaszuk K, et al. Role of transforming growth factor β in uterine fibroid biology. Int J Mol Sci. 2017;18(11):2435.
11. Dolmans MM, Petraglia F, Catherino WH, Donnez J. Pathogenesis of uterine fibroids: current understanding and future directions. Fertil Steril. 2024;122(1):6-11.
12. Emrahi L, Behroozi J, Shahbazi S. Expression study of CYP19A1 gene in a cohort of Iranian leiomyoma patients. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2018;19(3):197-200.

13. Goad J, Rajkovic A. Uterine fibroids at single-cell resolution: unveiling cellular heterogeneity to improve understanding of pathogenesis and guide future therapies. *Am J Obstet Gynecol*. 2025;232(4S):S124-S134.

14. Holdsworth-Carson SJ, Zaitseva M, Vollenhoven BJ, Rogers PA. Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues. *Mol Hum Reprod*. 2014;20(3):250-259.

15. Idowu BM, Ibitoye BO. Doppler sonography of perifibroid and intrafibroid arteries of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(3):395-403.

16. Islam MS, Protic O, Stortoni P, Grechi G, Lamanna P, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertil Steril*. 2013;100(1):178-193.

17. Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):59-85.

18. Ishikawa H, Xu L, Sone K, Kobayashi T, Wang G, Shozu M. Hypoxia induces hypoxia-inducible factor 1 α and potential HIF-responsive gene expression in uterine leiomyoma. *Reprod Sci*. 2019;26(3):428-435.

19. Konarska M, Wrona AN, Aleksandrovych V, Bereza T, Sajewicz M, Gach-Kuniewicz B, et al. Angiogenesis and pro-angiogenic factors in uterine fibroids - facts and myths. *Folia Med Cracov*. 2016;56(2):37-43.

20. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8483.

21. Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS, Dyson MT, Navarro A, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):1-12.

22. Narwal S, Vashist M, Kaushik R, Siwach K, Hooda R. Prediction, prevention, susceptibility of estrogen receptor alpha gene polymorphism towards uterine leiomyoma development. *Journal of Cancer Science and Clinical Therapeutics*. 2024;8:232-238.

23. Niauri D, Dzhemlikhanova L, Gzgzyan A, Osinovskaya N, Gorovaya E, Ivashchenko T, et al. Catechol-O-methyltransferase polymorphism (VAL158MET) in women with uterine leiomyoma and adenomyosis. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2016;11(3):103-110.

24. Olson SL, Akbar RJ, Gorniak A, Fuhr LI, Borahay MA. Hypoxia in uterine fibroids: role in pathobiology and therapeutic opportunities. *Oxygen (Basel)*. 2024;4(2):236-252.

25. Ono M, Yin P, Navarro A, Moravek MB, Coon JS, Druschitz SA, et al. Paracrine activation of WNT/ β -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(42):17053-8.

26. Orciani M, Caffarini M, Biagini A, Lucarini G, Delli Carpini G, Berretta A, et al. Chronic inflammation may enhance leiomyoma development by the involvement of progenitor cells. *Stem Cells International*. 2018;2018:1716246.

27. Protic O, Toti P, Islam MS, Occhini R, Giannubilo SR, Catherino WH, et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell and Tissue Research*. 2016;364(2):415-427.

28. Protic O, Islam MS, Greco S, Giannubilo SR, Lamanna P, Petraglia F, et al. Activin A in inflammation, tissue repair, and fibrosis: Possible role as inflammatory and fibrotic mediator of uterine fibroid development and growth. *Semin Reprod Med*. 2017;35(6):499-509.

29. Rafique S, Segars JH, Leppert PC. Mechanical signaling and extracellular matrix in uterine fibroids. *Semin Reprod Med*. 2017;35(6):487-493.

30. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:13-24.

31. Sato S, Maekawa R, Yamagata Y, Tamura I, Lee L, Okada M, et al. Identification of uterine leiomyoma-specific marker genes based on DNA methylation and their clinical application. *Sci Rep*. 2016;6:30652.

32. Shen Y, Lu Q, Zhang P, Wu Y, Ren M. The effect of TGF- β signaling on regulating proliferation of uterine leiomyoma cell via ER α signaling activated by bisphenol A, octylphenol and nonylphenol *in vitro*. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(2):S276-S281.

33. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16043.

34. Szucio W, Bernaczyk P, Ponikwicka-Tyszko D, Milewska G, Pawelczyk A, Wołczyński S, et al. Progesterone signaling in uterine leiomyoma biology: Implications for potential targeted therapy. *Adv Med Sci*. 2024;69(1):21-28.

35. Vallée A, Lecarpentier Y. TGF- β in fibrosis by acting as a conductor for contractile properties of myofibroblasts. *Cell Biosci*. 2019;9:98.

36. Upadhyay S, Dubey PK. Gene variants polymorphisms and uterine leiomyoma: an updated review. *Front. Genet*. 2024;15:1330807.

37. Yang Q, Al-Hendy A. Update on the role and regulatory mechanism of extracellular matrix in the pathogenesis of uterine fibroids. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5778.