

© КОВАЛЬ М. В., КУДРЯВЦЕВА Е. В., КОНДРАШОВА Ю. К., ТАГОЕВ Ю. Ш.

УДК 618.141

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-16-24

Генетика миомы матки

М. В. Коваль, Е. В. Кудрявцева, Ю. К. Кондрашова, Ю. Ш. Тагоев

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург 620028, Российская Федерация

Резюме. Миома матки (ММ) – это доброкачественный, гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия. Большой интерес представляет генетическая природа этого заболевания.

Цель исследования. На основании анализа научной литературы выделить генетические механизмы развития и роста ММ и наиболее частые генетические варианты, встречающиеся при этих опухолях.

Материал и методы. Для поиска анализируемых источников литературы использовались сайты PubMed, Elibrary, КиберЛенинка. Отбирались статьи за период с 2017 по 2022 год. Для поиска использовались комбинации ключевых слов: uterine fibroids, leiomyoma, genetics of uterine fibroids, генетика миомы матки, лейомиома, патогенез миомы матки.

Результаты. На сегодняшний день имеются сведения о генах (гены факторов роста, метаболизма и рецепции женских половых гормонов, цитокинов, матриксных металлопротеиназ, ферментов метаболизма ксенобиотиков), полиморфизм которых ассоциирован с повышенным риском развития ММ. Однако в современной генетике при выявлении генетической предрасположенности к заболеваниям анализ конкретных генетических полиморфизмов отходит на второй план. В настоящее время проводится много научных работ с применением полногеномных методов исследования. Полногеномные методы исследования выявили три основных генетических триггера миомы матки: мутации в гене субъединицы 12 медиаторного комплекса (MED12); мутации в гене АТ-крючка 2 группы высокой мобильности (HMG2); инактивация гена фумарагидратазы (FH). Кроме того, при ММ в клетках опухоли имеются цитогенетические изменения. На этом основана «многоэтапная» гипотеза развития опухолей, согласно которой функция (или дисфункция) ряда генов в множественных локусах приводит к опухолевому росту.

Заключение. Генетическая предрасположенность играет важную роль в развитии миомы матки. Однако несмотря на успехи современной медицины в диагностике и лечении ММ, проблема еще недостаточно решена и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: миома матки, лейомиома, MED12, генетический полиморфизм, ESR1, гены цитокинов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Коваль МВ, Кудрявцева ЕВ, Кондрашова ЮК, Тагоев ЮШ. Генетика миомы матки. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):16-24. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-16-24

Genetics of uterine fibroids

M. V. Koval, E. V. Kudryavtseva, Yu. K. Kondrashova, Yu. Sh. Tagoev

Ural State Medical University, Yekaterinburg 620028, Russian Federation

Abstract. Uterine fibroid is a benign hormone-sensitive proliferating tissue consisting of phenotypically altered smooth muscle cells of the myometrium. The genetic nature of this disease is of great interest.

The aim of the research. Based on analysis of scientific literature, to identify the role of genetic mechanisms in formation and growth of uterine fibroids and the most common genetic variants of these tumours.

Material and methods. Such websites as PubMed, eLibrary and CyberLeninka were used to search for the literatures to analyse. The articles selected were published within the period from 2017 to 2022. The combinations of keywords used for the search were: uterine fibroids, leiomyoma, genetics of uterine fibroids.

Results. Currently, there is information regarding genes (genes of growth factors, of metabolism and reception of female sex hormones, cytokine genes, matrix metalloproteinase genes, genes of xenobiotic metabolism enzymes) the polymorphism of which is associated with an increased risk of uterine fibroids. However, in modern genetics, while identifying genetic predisposition to diseases, the analysis of individual specific genetic polymorphisms fades into the background. Currently, many studies are conducted using genome-wide research methods. Genome-wide research methods revealed three main genetic triggers of uterine fibroids: mutations in the gene of the mediator complex subunit 12 (MED12); mutations in the high-mobility group AT-hook 2 (HMG2) gene; inactivation of the fumarate hydratase (FH) gene. In addition, against the background of uterine fibroids, there are cytogenetic changes in tumour cells. This is the basis of the “multi-stage” hypothesis of tumour development, according to which the function (or dysfunction) of a number of genes in multiple loci leads to tumour growth.

Conclusion. Genetic predisposition plays an important role in development of uterine fibroids. Despite the significant progress of modern medicine in diagnosis and treatment of uterine fibroids, the problem has not been solved yet requiring further investigation.

Key words: uterine fibroids, leiomyoma, MED12, genetic polymorphism, ESR1, cytokine genes.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Koval MV, Kudryavtseva EV, Kondrashova YuK, Tagoev YuSh. Genetics of uterine fibroids. *Siberian Medical Review.* 2023;(6):16-24. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-16-24

Введение

Миома матки (далее – ММ) – это доброкачественный, моноклональный, гормоночувствительный пролиферат, образованный фенотипически измененными гладкомышечными клетками миометрия. Эти опухоли представляют из себя образования округлой формы, размеры которых могут быть от нескольких миллиметров до массивных узлов диаметром несколько десятков сантиметров. ММ редко встречается до менархе, у женщин старше 30 лет частота встречаемости миомы составляет 35-40 % [1,2]. На фоне дефицита половых стероидных гормонов, который начинается в менопаузе, рост миомы матки, как правило, прекращается, что говорит о значимой роли гормонов яичников в патогенезе этого заболевания.

Хотя ММ матки имеет доброкачественное течение, она может являться причиной различных гинекологических нарушений у женщин репродуктивного возраста, вызывать маточные кровотечения, тазовые боли, осложнения беременности и бесплодие. Это образование является наиболее распространенной причиной гистерэктомии [2, 3, 4].

ММ считается мультифакторным заболеванием, причины ее возникновения разнообразны: нарушение метаболизма половых гормонов, наличие хронических инфекционных заболеваний, воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, аборт и кюретаж полости матки в анамнезе, а также генетические мутации. Патогенетические механизмы развития ММ до конца не известны. В настоящее время все больший интерес представляет генетическая природа этого заболевания. На сегодняшний день в медицину широко внедряются молекулярно-генетические методы исследования, в результате чего появляются принципиально новые данные о причинах возникновения и развития ММ и об особенностях генома, что подтверждает роль наследственности в развитии этой болезни [5, 6].

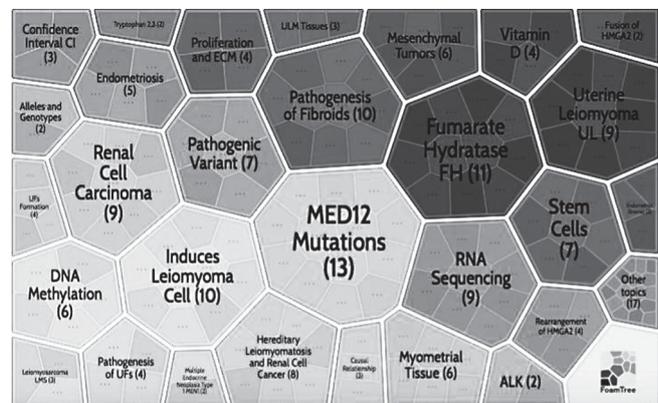
В пользу генетической предрасположенности к ММ говорит тот факт, что ее распространенность неодинакова среди женщин различных этнических групп. Частота ММ непропорционально выше у женщин афроамериканского происхождения. Даже с учетом индекса массы тела, паритета, социально-экономического статуса и других факторов риска для афроамериканок характерна более высокая заболеваемость, более крупные размеры опухоли, более тяжелые клинические проявления и более ранний возраст возникновения заболевания, чем для женщин латиноамериканского, европейского или азиатского происхождения. К 50 годам ММ обнаруживается более чем у 80 % афроамериканок (по сравнению с 70 % среди женщин европеоидной расы) [7, 8].

Детальный анализ механизмов развития и роста ММ поможет сделать вывод о взаимосвязи с генетическими факторами, дальнейшее исследование которых позволит обнаружить маркеры для выявления заболевания на ранних этапах. Данная работа направлена на выделение генетических механизмов развития ММ, которые могут быть использованы в практической медицине с целью выявления групп риска и проведения в них профилактических мероприятий.

Цель: на основании анализа научной литературы выделить генетические механизмы развития и роста ММ и наиболее частые генетические варианты, встречающиеся при этих опухолях.

Задачи: проанализировать научную литературу, посвященную генетическим механизмам развития миомы матки; выявить основные генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием миомы матки; определить основные триггеры опухоли, выявляемые при геномном секвенировании; выявить цитогенетические мутации, встречающиеся в клетках данной опухоли.

Поиск источников литературы для анализа проводился на сайтах PubMed, Elibrary, КиберЛенинка. Отбирались статьи за период с 2017 по 2022 год. Были использованы комбинации ключевых слов: uterine fibroids, leiomyoma, genetics of uterine fibroids, генетика миомы матки, лейомиома, патогенез миомы матки (рис. 1).



высокую конкордантность, чем дизиготные; распространенность ММ зависит от этнической принадлежности женщины [4, 9, 10].

На данный момент проведен ряд исследований по функциональному картированию, в которых удалось подтвердить связь ММ более чем со 100 генами, продукты которых участвуют в различных метаболических путях [5].

Анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов, патогенетически ассоциированных с развитием миомы матки

В ходе множества исследований были определены генетические варианты, которые могут быть непосредственной причиной развития ММ. Кроме того, удалось выявить гены, связанные с конкретными формами, тяжестью и особенностями клинических проявлений заболевания. Генная сеть ММ представлена на рис. 2.

Заболеваемость ММ среди женщин репродуктивного возраста и регрессия узлов после менопаузы являются доказательствами зависимости миомы от стероидных гормонов яичников. Это позволяет предположить, что определенную роль в развитии генетической предрасположенности к ММ могут играть гены половых гормонов и их рецепторов, поэтому им было уделено особое внимание исследователей при поиске генов-кандидатов миомы матки [11].

Ген рецептора эстрогена – *ESR1* локализован в локусе 6q25.1. Самыми изученными вариантами данного гена являются Т397С и А351G в интронной области. Полиморфизм *ESR1* вызывает изменение гормональной чувствительности клеток, вплоть до ее полной утраты. Японские авторы в своем исследовании показали,

что полиморфизм интронной области *ESR1* (PvuII) ассоциирован с повышенным риском развития ММ [12]. По данным О.Б. Алтухова 2020 года частота аллеля А гена рецептора эстрогена *ESR1* (С453-351А>G) была в 1,13 раза выше в группе женщин с ММ по сравнению с группой контроля [11, 12]. Помимо этого, данные литературы говорят о том, что аллель Т гена *ESR1* (1029 Т>С), входящий в состав комбинации полиморфизмов, связан с изменением уровня эстрогена в плазме крови и служит фактором риска возникновения изолированной ММ [13]. Генетический вариант Т -397Т>С *ESR1* является фактором риска развития ММ среди женщин, принадлежащим к разным этническим группам [11]. Выявлено, что аллель Т в -397 положении гена *ESR1* связан с повышением экспрессии гена и количества эстрогена за счет изменения связывания транскрипционных факторов [19]. Связь трех полиморфных локусов гена *ESR1* с формированием ММ согласуется с функциональным значением этого гена в организме. Следует отметить, что в матке преобладающей формой эстрогеновых рецепторов является именно продукт гена *ESR1*, известна его связь с активной пролиферацией [11, 12, 13].

В результате клинических, биохимических, гистологических и фармакологических исследований роли прогестерона и его рецепторов отводится все более важная роль в развитии и росте ММ [14]. Ген рецептора прогестерона – *PGR* картирован на хромосоме 11q22. Возникновение таких генетических мутаций как, например, Alu-инсерция в интроне 7, ведет к появлению неполноценных форм *PGR* с измененными свойствами лиганд- и гормон-связывающих областей, что вызывает нарушение действия прогестерона

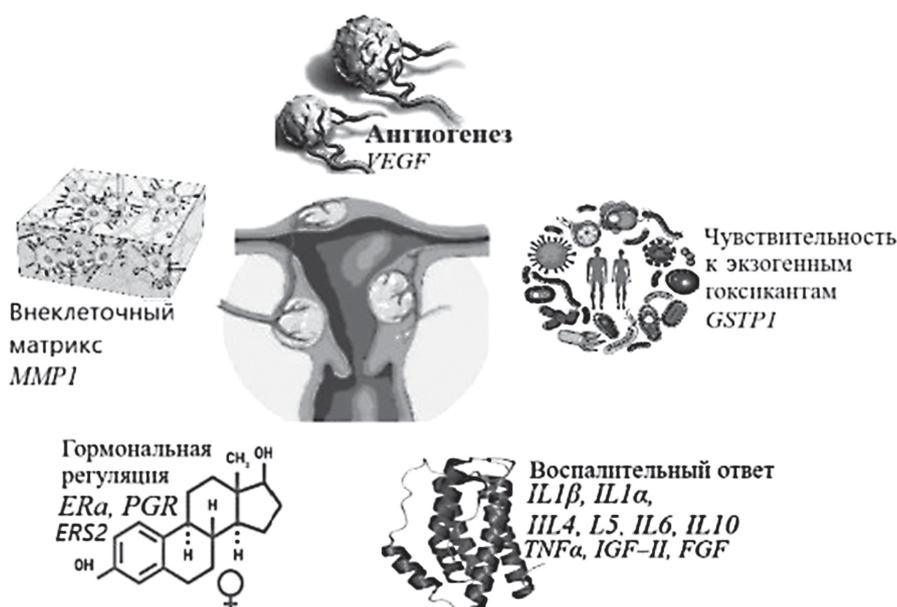


Рисунок 2. Гены-кандидаты миомы матки.
Figure 2. Candidate genes for uterine fibroids.

в тканях. Появление этого полиморфизма ведет к избыточному образованию В-изоформы рецептора, которая служит более мощным фактором транскрипции. В ходе ряда исследований было выявлено, что аллель G полиморфизма 1415-11113G>T PGR связан со сниженным риском заболеваемости ММ. Аллель G ассоциирован с уменьшением количества рецепторов прогестерона в клетках молочной железы, что минимизирует ее ответ на действие этого гормона. Наряду с молочной железой, прогестерон оказывает антипролиферативное действие и на матку, что объясняет протективный эффект аллеля G в формировании ММ. Ген рецептора прогестерона PGR регулирует индукцию дифференцировки клеток и отвечает за торможение эстроген-зависимой клеточной пролиферации [11, 12, 13].

Важное место среди гипотез о патогенезе развития заболевания занимает возможное влияние иммунологических и воспалительных механизмов на мышечные и соединительнотканые клетки матки, развивающихся в результате действия провоспалительных цитокинов. Цитокины – это группа гормоноподобных белковых соединений, участвующих в формировании воспаления и иммунного ответа [15, 16]. Ген *IL6*, расположенный на коротком плече 7-й хромосомы (7p15) и отвечающий за синтез интерлейкина-6, имеет сложную регуляцию транскрипции. На данный момент обнаружена взаимосвязь полиморфизма *IL6* -174G>C с развитием ММ [15, 16]. В результате функциональных генетических исследований было обнаружено, что у носителей генотипа CC уровень интерлейкина-6 более высокий, что может быть причиной развития неспецифического воспалительного процесса в тканях матки [15]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в том числе и интерлейкина-6, влияет на образование сосудистых факторов роста и ангиогенез в тканях матки, стимулируя экспрессию гена *VEGF* (фактора роста эндотелия сосудов), влияющего на процесс неоангиогенеза. Кроме того, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов способно угнетать апоптоз, создавая благоприятные условия для роста опухоли. В других исследованиях также показана роль других генов интерлейкинов в развитии миомы матки: *IL10* (-592C>A), *IL5* (-746 T>C), *IL4* (-590C>T), *IL1β* (-511T>C), *IL1α* (T889C) [9, 15, 17, 18, 19, 20].

Фактор роста сосудистого эндотелия (Vascular endothelial growth factor, *VEGF*) – гликопротеин с гепаринсвязывающей способностью, который продуцируется эпителиальными и интерстициально-стромальными клетками в верхнем слое эндометрия. Функция данного фактора заключается в связывании с тирозинкиназными рецепторами и стимуляции клеточного иммунного ответа. Экспрессия гена *VEGF*

является важным триггером, определяющим уровень *VEGF* в плазме крови. Имеющиеся данные указывают на роль 5-*UTR-460* полиморфизма гена *VEGF* в патогенезе ММ [20, 21].

Еще одной возможной причиной развития ММ является воздействие генов факторов роста опухоли, когда под их действием происходит избыточный синтез внеклеточного матрикса. Обнаружены популяционные особенности распределения частот аллелей и генотипов гена фактора некроза опухоли α (*TNF α*) [26, 35]. В ряде исследований наблюдалось различное распределение генотипов гена *TNF α* -308 A/G, при этом частота генотипа AA была выше в более молодой (≤ 35 лет) группе пациенток с ММ. [9, 15, 17, 18, 19, 20, 21].

Инсулиноподобные факторы роста представляют собой низкомолекулярные белки, которые имеют структурное сходство с проинсулином. Они участвуют в стимуляции пролиферации и дифференцировки клеток разных тканей. Инсулиноподобный фактор роста II типа (*IGF-II*) регулирует процессы активации митотической активности клеток и играет медиаторную роль, что говорит о его важном значении в патогенезе ММ. Выявлено, что частоты аллелей и генотипов генов этой генной сети различаются у пациенток с ММ и без нее. В частности, Биличенко М.В. и соавт. (2013) исследовали полиморфизм гена *IGF II*, и показали, что А-аллель в 3123 положении гена (3123 G/A) у женщин с ММ встречался значительно реже, что указывает на его возможную роль в качестве протектора при развитии этой опухоли. Носители AA-генотипа имеют сниженный уровень инсулиноподобного фактора роста II типа. Это приводит к понижению активности митоза в клетках, имеющих мезодермальное происхождение [19, 22].

Многими авторами роль в прогрессии ММ отводится повышенной экспрессии гена *FGF* (ростового фактора фибробластов) и гена *FGFR* (ген рецептора ростового фактора фибробластов). *FGF* повышает экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста и проявляет синергизм с ним в процессе ангиогенеза, локализуется во внеклеточном матриксе и участвует в регуляции продукции коллагеназы, активатора плазминогена, оказывает влияние на экспрессию молекул клеточной адгезии [1, 3].

При изучении частотного распределения генотипов полиморфизма гена *FGFII* 754 C/G выявлено следующее: в группе женщин с ММ много чаще встречается гомозиготный CC-генотип, а GG-генотип преобладает у здоровых женщин. То есть генотип CC увеличивает риск развития ММ, а генотип GG обладает протективным действием относительно риска развития данного заболевания [1, 2, 19, 20, 23, 24].

Гладкомышечные клетки и фибробласты имеют моноклональную природу, растут из одной материнской клетки и участвуют в образовании миоматозного узла. По мере деления происходит формирование клетками-предшественницами «зоны роста», которая состоит из незрелых гладкомышечных клеток. Вследствие гиперплазии «зон роста» запускаются процессы образования коллагеновых волокон и гладкомышечных пучков с дальнейшей их гипертрофией и активным прорастанием сосудов.

Матриксные металлопротеазы (Matrix metalloproteinases, MMPs) активно участвуют в процессах распада и ремоделирования тканей коллагенового матрикса. MMPs – представляют собой семейство цинксодержащих эндопептидаз, состоящих из 28 ферментов, которые катализируют реакции деградации внеклеточного матрикса [25]. Важное значение имеют матриксные металлопротеиназы 1-го типа (MMP1). Они характеризуются субстратной специфичностью к коллагену, осуществляют первичную деградацию молекул и запускают каскад их распада. Полиморфный участок -1607dupG (-1607 1G/2G) локализуется в промоторной области гена *MMP1*, в котором участвует в создании сайта связывания фактора транскрипции Ets с помощью инсерции гуанина. Фактор Ets – это сайт конвергенции сигналов, который действует как транскрипционный репрессор и активатор транскрипции. Исходя из полученных данных, у пациенток с ММ частота аллеля 1G статистически значимо выше по сравнению с женщинами без данной патологии, что может говорить о роли полиморфизма гена *MMP1* в патогенезе миомы [26].

В развитие ММ, как и при других мультифакториальных заболеваниях, определенный вклад вносят техногенные факторы, степень чувствительности которых определяется наследственностью. Неполноценные в функциональном плане аллели генов, отвечающие за кодировку ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков, играют большую роль в развитии эндометриоза, рака яичников, внутриэпителиальной неоплазии и ММ. Также ученые выявили влияние полиморфизма гена *GSTP1* (глутатион-S-трансферазы P1) в развитии ММ. Анализ полиморфизма Ile105Val гена *GSTP1* показал следующее: у женщин с ММ наблюдалась тенденция увеличения частоты полиморфного аллеля Val105 [27].

Результаты полногеномных методов исследования

В современной генетике при анализе генетической предрасположенности к определенным заболеваниям выявление отдельных конкретных генетических полиморфизмов отходит на второй план [28]. Все больше исследований проводится с применением секвенирования нового поколения (NGS) и полногеномных

методов исследования. Используя данный подход можно получить совершенно новые сведения о патогенезе искомой патологии [29, 30].

Экзомное секвенирование серии тканей ММ выявило высокую частоту соматических мутаций в гене X-сцепленном гене *MED12* (субъединица 12 медиаторного комплекса). *MED12* кодирует субъединицу 12 медиаторного комплекса, играющего ключевую роль в регуляции транскрипции и являющегося важным элементом канонической передачи сигналов в сигнальном пути, регулирующем дифференцировку клеток (WNT) и взаимодействующем с β -катенином. Мутации *MED12* являются относительно специфичными при ММ [1, 2, 7, 31].

Было проведено исследование, в котором изучались зависимости между статусом мутации *MED12*, характеристиками опухоли и различными клиническими факторами в большой выборке. В результате было выявлено, что опухоли, положительные по мутации *MED12*, были связаны с субсерозным типом ММ. В то же время, при наличии мутационно-отрицательных опухолей в анамнезе чаще были отмечены патологии органов малого таза воспалительного характера. Помимо этого, было определено, что ММ, положительные по мутации *MED12*, меньше по размеру. Небольшой размер мутационно-положительных миом может быть результатом сосуществования нескольких опухолей, которые в совокупности приводят к более раннему клиническому проявлению, в то время как одиночные, обычно интрамуральные, мутационно-отрицательные опухоли должны увеличиваться в размерах, чтобы проявились симптомы [8, 32, 33, 34].

Другим значимым геном, ассоциированным с ММ при проведении NGS оказался ген *HMGA2*, кодирующий негистоновый белок хроматина, относящийся к белкам группы высокой подвижности. *HMGA2* регулирует процессы транскрипции и относится к драйверам развития ММ. Этот ген содержит три ДНК-связывающих домена (АТ-крючок 2 группы высокой мобильности), посредством которых белок связывается с ядерной ДНК в локусах, богатых АТ-динуклеотидами. С помощью количественной ПЦР в реальном времени было обнаружено, что ММ с перестройками локуса *HMGA2* экспрессируют значительно более высокие уровни *FGF2*, то есть выявлена линейная зависимость между экспрессией *FGF2* и уровнем сверхэкспрессии *HMGA2* [2, 30, 33, 35].

В редких случаях возникновение ММ может быть связано с семейным наследственным миоматозом и синдромом почечно-клеточного рака. Синдром вызван гетерозиготными мутациями зародышевой линии в гене фумаратгидратазы (*FH*). *FH* является классическим геном-супрессором опухолей. Мутации в гене *FH* стимулируют развитие опухолевой ММ

в случае ее биаллельной инактивации. Частота мутаций этого гена у пациентов, страдающих ММ, составляет 10,5 % [1, 20].

Цитогенетические аномалии в клетках ММ

Внимание ряда ученых было направлено на наличие хромосомных аномалий в клетках ММ.

Согласно данным А.Г. Ящука (2019) наиболее часто встречающиеся цитогенетические аномалии при ММ – это транслокация $t(12;14)(q15;q23-24)$, делеция $del(7)(q22q32)$ и локуса 3q, трисомия 12, а также перестройки хромосом, которые вовлекают локусы 6p21 и 10q [36].

Специфическая связь с ММ имеет транслокацию $t(12;14)$, являющуюся наиболее часто выявляемой абберацией хромосом и первой цитогенетической аномалией, для которой была показана взаимосвязь с ММ. Помимо этого, с меньшей частотой, определяется делеция в области седьмой хромосомы $del(7)(q22q32)$. Потеря на длинном плече седьмой хромосомы генетического материала, в частности, перестройки участка q22 в опухолевой ткани при ММ, выявляется намного чаще в сравнении с другими солидными опухолями. Установление данной аномалии как единственного повреждения в ММ является указателем самого раннего генетического события в развитии ММ. Возникновение этой делеции выявляется вместе с $t(12;14)$ -аномалией, что говорит о вовлеченности седьмой хромосомы в ступенчатый процесс кариотипической эволюции ММ. Еще одной отличительной и многофункциональной хромосомной патологией при ММ являются перестройки в хромосомной области 6p21. Встречаемость данных аномалий составляют до 5 % и включают транслокации $t(1;6)(q32;p21)$, $t(6;14)(p21;q24)$ и $t(6;10)(p21;q22)$, инверсии, а также транслокации других участков хромосом. Также описаны структурные перестройки первой хромосомы – $r(1)(p34q32)$ (кольцевая хромосома). При этом в данный момент на первой хромосоме не выявлено генов-кандидатов, оказывающих влияние на формирование ММ. В единичных случаях ММ описаны следующие патологии кариотипа опухолевой ткани – моносомия 10, делеции участков 10q, перестройки третьей хромосомы [37, 38].

Большинство из перечисленных аномалий хромосом приводят к нарушению экспрессии генов, которые абберантно выражены в ММ, например, *HGMA2* и *ESR2* [36].

Предполагается вторичное возникновение хромосомных аббераций. Возможно это благодаря множественным эпигенетическим факторам, способным приводить к изменениям в генах, участвующих в регуляции физиологических процессов миоцитов. «Включать» или «выключать» гены могут также условия внешней среды гены [2].

Цитогенетическое исследование множественных ММ, развитие которых происходило в одной матке, обнаружило наличие разных изменений в хромосомах и в различных узлах. Данное наблюдение говорит о независимом клональном характере множественных ММ [38].

Заключение

Важную роль в развитии ММ играет генетическая предрасположенность – у большого количества женщин наблюдается «семейная форма» [1, 4, 8, 39, 40].

Вовлеченные в патогенез заболевания ассоциации полиморфных локусов генов – это один из векторов молекулярно-генетических исследований [4, 28]. Определены полиморфные гены, которые имеют связь с повышенным риском развития ММ. К ним относятся гены рецепции женских половых гормонов, факторов роста и метаболизма, а также гены цитокинов, матриксных металлопротеиназ, ферментов обмена ксенобиотиков.

Секвенирование всего генома выявило три основных генетических триггера этих опухолей: мутации в гене субъединицы 12 медиаторного комплекса (*MED12*); мутации в гене АТ-крючка 2 группы высокой мобильности (*HGMA2*); инактивация гена фумарагидратазы (*ФГ*). Мутации *MED12* являются наиболее распространенными и встречаются с большей частотой среди пациентов с ММ [31, 32, 41, 42, 43].

При ММ в клетках опухоли имеются определенные цитогенетические изменения [36, 37, 38]. Множественные ММ объясняются гипотезой «многоступенчатого» опухолевого развития: функция или, наоборот, дисфункция генов в нескольких локусах способствует опухолевому росту. Это было выявлено благодаря открытию аббераций гетерогенных хромосом. Наличие генетической (хромосомной) гетерогенности опухолей достаточно полно объясняет клинические и патологоанатомические различия, выявляемые при миомах, а также различия размеров миомы и вариации в реакции на терапию гормонами. Рост и малигнизация ММ зависят не только от конкретной мутационной последовательности в критически значимых локусах, но и от комбинированного действия ряда независимых генов и накопления неблагоприятных вариантов, как описано для большого количества злокачественных опухолей.

Основной целью данного обзора было изучить генетическую предрасположенность к развитию ММ. Проанализировав литературу отечественных и иностранных авторов, мы обобщили данные исследований по теме работы. Несмотря на успехи современной медицины в диагностике и лечении ММ, проблема еще недостаточно решена и требует дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Williams ARW. Uterine fibroids – what's new? 2017;(6):1-7. DOI: 10.12688/f1000research.12172.1
2. Каторкина ЕС, Шатунова ЕП. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки. *Наука и инновации в медицине*. 2017;1(5):6-12. [Katorkina ES, Shatunova EP. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of uterine fibroids. *Science and Innovations in Medicine*. 2017;1(5):6-12. (In Russian)] DOI: 10.35693/2500-1388-2017-0-1-6-12
3. Jamaluddin MFB, Ko YA, Kumar M, Brown Y, Bajwa P, Nagendra PB, Skerrett-Byrne DA, Hondermarck H, Baker MA, Dun MD, Scott RJ, Nahar P, Tanwar PS. Proteomic Profiling of Human Uterine Fibroids Reveals Upregulation of the Extracellular Matrix Protein Periostin. *Endocrinology*. 2018;159(2):1106–1118. DOI: 10.1210/ru.2017-03018
4. Свирепова КА, Кузнецова МВ, Согоян НС, Зеленский ДВ, Лоломадзе ЕА, Михайловская ГВ, Мишина НД, Донников АЕ, Трофимов ДЮ. Наследственные факторы риска развития миомы матки: поиск маркерных однонуклеотидных полиморфизмов. *Вестник РГМУ*. 2020;1:29-35. [Svirepova KA, Kuznetsova MV, Sogoyan NS, Zelensky DV, Lolomadze EA, Mikhailovskaya GV, Mishina ND, Donnikov AE, Trofimov DYU. Hereditary risk factors for the development of uterine fibroids: the search for marker single nucleotide polymorphisms. *Bulletin of the RSMU*. 2020;1:29-35. (In Russian)] DOI: 10.24075/vrgmu.2020.011
5. Исанбаева ЛМ. Некоторые иммунологические аспекты патогенеза миомы матки. *Российский иммунологический журнал*. 2021;1:53-55. [Isanbayeva LM. Some immunological aspects of the pathogenesis of uterine fibroids. *Russian Immunological Journal*. 2021;(1):53-55. (In Russian)]
6. Алтухова ОБ, Радзинский ВЕ, Полякова ИС, Сиротина СС, Чурносов МИ. Роль генов фолатного цикла в развитии миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2021;(12):96-101. [Altukhova OB, Radzinsky VE, Polyakova IS, Sirotnina SS, Churnosov MI. The role of the folate cycle genes in development of uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology*. 2021;(12):96-101. (In Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2021.12.96-101
7. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;(22):1-21. DOI: 10.3390/ijms22168483
8. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Seminars of Reproduction Medicine*. 2017; 35(2):181–189. DOI: 10.1055/s-0037-1599090
9. Аганезова НВ, Аганезов СС, Шило ММ. Миома матки: современные практические аспекты заболевания. *Проблемы репродукции*. 2022;28(4):97-105. [Aganezova NV, Aganezov SS, Shilo MM. Uterine fibroids: modern practical aspects of the disease. *Problems of Reproduction*. 2022;28(4):97-105 (In Russian)] DOI: 10.17116/repro
10. Штыкалова СВ, Егорова АА, Маретина МА, Фрейд СА, Баранов ВС, Киселев АВ. Молекулярно-генетические основы и перспективы генной терапии миомы матки. *Генетика*. 2021;57(9):995–1010. [Shtykalova SV, Egorova AA, Maretina MA, Freind SA, Baranov VS, Kiselev AV. Molecular genetic foundations and prospects of gene therapy of uterine fibroids. *Genetics*. 2021;57(9):995–1010. (In Russian)] DOI: 10.31857/S0016675821090113
11. Тюрина АА, Ящук АГ, Имельбаева АГ, Яковлева ОВ. Роль прогестерона и тканевых факторов роста в патогенезе миомы матки. *Практическая медицина*. 2018;6(18):124-129. [Tyurina AA, Yashchuk AG, Imelbaeva AG, Yakovleva OV. The role of progesterone and tissue growth factors in the pathogenesis of uterine fibroids. *Practical Medicine*. 2018;6(18):124-129. (In Russian)] DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-124-129
12. 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 Sciences*. 2017;24(9):1235-1244. DOI: 10.1177/1933719116678686
13. Алтухова ОБ, Радзинский ВЕ, Полякова ИС, Чурносов МИ. Вовлеченность полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в развитие миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2020;(3):127-132. [Altukhova OB, Radzinsky VE, Polyakova IS, Churnosov MI. Involvement of polymorphism of estrogen and progesterone receptor genes in the development of uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology*. 2020;(3):127-132. (In Russian)] DOI: DOI: 10.18565/aig.2020.3.127-132
14. Liu S, Yin P, Kujawa SA, Coon JS 5th, Okeigwe I, Bulun SE. Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. *Oncogene*. 2019;38(15): 2722-2735. DOI: 10.1038/s41388-018-0612-6
15. Алтухова ОБ, Радзинский ВЕ, Сиротина СС, Чурносов МИ, Ефремова ОА, Батлуцкая ИВ, Орлова ВС. Полиморфизм генов интерлейкинов и риск развития миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2022;(7):12-19. [Altukhova OB, Radzinsky VE, Sirotnina SS, Churnosov MI, Efremova OA, Batlutskaya IV, Orlova VS. Polymorphism of interleukin genes and the risk of uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology*. 2022;(7):12-19. (In Russian)] DOI: 10.18565/aig.2022.7.12-19
16. Konenkov VI, Koroleva EG, Orlov NB, Prokof'ev VF, Shevchenko AV, Novikov AM, Dergacheva TI. Blood Serum Levels of Proinflammatory Cytokines (IL-1 β , IL-6,

TNF α , IL-8, IL-12p70, and IFN γ) in Patients with Uterine Myoma. *Bulletin Experimental Biology and Medicine*. 2018; 165(5):698-701. DOI:1007/s10517-018-4245-0

17. Gao LN, Ge LG, Zhu MZ, Yao XX. Association between tumor necrosis factor α and uterine fibroids: A protocol of systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(33):e21667. DOI:1097/MD.0000000000021667

18. Павлова АА, Павлова ИЕ, Бубнова ЛН, Бессмельцев СС, Карягина ЕВ. Взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма генов цитокинов и клинико-лабораторных показателей у больных множественной миеломой. *Медицинская иммунология*. 2019;21(4):703-714. [Pavlova AA, Pavlova IE, Bubnova LN, Bessmeltsev SS, Karyagina EV. The relationship of single-nucleotide polymorphism of cytokine genes and clinical and laboratory parameters in patients with multiple myeloma. *Medical Immunology*. 2019;21(4):703-714. (In Russian)] DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-703-714

19. Тайц АН, Рухляда НН, Матухин ВИ, Сомова АД, Дудова КА. Современные представления о патогенезе миомы матки. *Педиатр*. 2019;10(1):91-99. [Taits AN, Rukhlyada NN, Matukhin VI, Somova AD, Dudova KA. Modern ideas about the pathogenesis of uterine fibroids. 2019;10(1):91-99. (In Russian)] DOI: 10.17816/PED10191-99

20. Laganà AS, Vergara D, Favilli A, La Rosa VL, Tinelli A, Gerli S, Noventa M, Vitagliano A, Triolo O, Rapisarda AMC, Vitale SG. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease. *Archive of Gynecology and Obstetrics*. 2017;296(5):855-867. DOI: 10.1007/s00404-017-4515-5

21. Согоян НС, Кузнецова МВ, Свирепова КА, Никифорова АИ, Трофимов ДЮ. Полимеразная цепная реакция в реальном времени как метод быстрого генотипирования пациенток с миомой матки на примере трех генетических полиморфизмов. *Научно-практический медицинский рецензируемый журнал*; 20(8):1-7. [Sogoyan NS, Kuznetsova MV, Svirepova KA, Nikiforova AI, Trofimov DYU. Real-time polymerase chain reaction as a method for rapid genotyping of patients with uterine myoma on the example of three genetic polymorphisms. *Scientific and Practical Medical Peer-reviewed Journal*. 2021.20(8):1-7. (In Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-7-11

22. Тюрина АА, Ящук АГ, Имельбаева АГ, Яковлева ОВ. Роль прогестерона и тканевых факторов роста в патогенезе миомы матки. *Практическая медицина*. 2018;16(6):123-127. [Tyurina AA, Yaschuk AG, Imelbaeva AG, Yakovleva OV. The role of progesterone and tissue growth factors in the pathogenesis of uterine fibroids. *Practical Medicine*. 2018;16(6):123-127. (In Russian)] DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-124-129

23. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Wei JJ. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing. *Human Reproduction Update*. 2021;27(6):1086-1097. DOI: 10.1093/humupd/dmab017

24. Krsteski J, Gorenjak M, But I, Pakiž M, Potočnik U. Dysregulation of Synaptic Signaling Genes Is Involved in Biology of Uterine Leiomyoma. *Genes*. 2021;12(8):1-13. DOI: 10.3390/genes12081179

25. Governini L, Marrocco C, Semplici B, Pavone V, Belmonte G, Luisi S, Petraglia F, Luddi A, Piomboni P. Extracellular matrix remodeling and inflammatory pathway in human endometrium: insights from uterine leiomyomas. *Fertility Sterility*. 2021;116(5):1404-1414. DOI: 1016/j.fertnstert.2021.06.023

26. Ярмолинская МИ, Иващенко ТЭ, Кусевитцкая МБ, Осиновская НС. Анализ полиморфизма гена MMP1 в зависимости от клинических особенностей течения миомы матки. *Проблемы репродукции*. 2020;26(1):7382. [Yarmolinskaya MI, Ivashchenko TE, Koussevitskaya MB, Osinovskaya NS. Analysis of the polymorphism of the MMP 1 gene depending on the clinical features of the course of uterine fibroids. *Reproduction Problems*. 2020;26(1):7382. (In Russian)] DOI: 10.17116/repro20202601173

27. Согоян НС, Адамян ЛВ. Генетические механизмы развития миомы матки. *Проблемы репродукции*. 2016;22(1):28-34. [Sogoyan NS, Adamyan LV. Genetic mechanisms of uterine fibroids development. *Reproduction Problems*. 2016;22(1):28-34. (In Russian)] DOI: 10.17116/repro201622128-34

28. Баранов ВС. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия. *Медицинская генетика*. 2017;16(5):4-9. [Baranov VS Evolution of predictive medicine. Old ideas, new concepts. *Medical Genetics*. 2017;16(5):4-9. (In Russian)]

29. Ковалев ВВ, Кудрявцева ЕВ. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология. *Акушерство и гинекология*. 2020;(1):26-33. [Kovalev VV, Kudryavtseva EV. Molecular genetic deviations and obstetric pathology. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(1):26-33. (In Russian)] DOI: 10.18565/aig.2020.1.26-32

30. Свирепова КА, Кузнецова МВ, Согоян НС, Зеленский ДВ, Лоломадзе ЕА, Михайловская ГВ, Мишина НД, Донников АЕ, Трофимов ДЮ. Наследственные факторы риска развития миомы матки: поиск маркерных однонуклеотидных полиморфизмов. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020;(1):29-35. [Svirepova KA, Kuznetsova MV, Sogoyan NS, Lolomadze EA, Mikhailovskaya GV, Mishina ND, Donnikov AE, Trofimov DY, Zelensky DV. Hereditary risk factors for uterine leiomyoma: A search for marker SNPs. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;(1):27-33. (In Russian)] DOI: 10.24075/BRSMU.2020.011

31. Kito M, Maeda D, Kudo-Asabe Y, Tamura D, Makino K, Sageshima M, Nanjo H, Terada Y, Goto A. Detection of MED12 mutations in mesenchymal components of uterine adenomyomas. *Human Pathology*. 2021;(109):31-36. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.11.013
32. Ferrero H. Growth disparities in uterine leiomyomas associated with MED12 mutation. *Fertility Sterility*. 2019;111(1):58-59. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.022
33. Galindo LJ, Hernández-Beefink T, Salas A, Jung Y, Reyes R, de Oca FM, Hernández M, Almeida TA. HMGA2 and MED12 alterations frequently co-occur in uterine leiomyomas. *Gynecologic Oncology*. 2018;(150):562-568. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.07.007
34. Li Y, Xu X, Asif H, Feng Y, Kohrn BF, Kennedy SR, Kim JJ, Wei J-J. Myometrial oxidative stress drives MED12 mutations in leiomyoma. *Cell and Bioscience*. 2022; 12(1):1-17. DOI: 10.1186/s13578-022-00852-0
35. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of Uterine Fibroids *Development. International Journal of Molecular Sciences*. 2019;(20):1-12. DOI: 10.3390/ijms20246151
36. Ящук АГ, Мусин ИИ, Гумерова ИА. Современные аспекты в изучении этиологии миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(3):49-56. [Yaschuk AG, Musin II, Gumerova AA. Modern aspects in the study of the etiology of uterine fibroids. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(3):49-56. (In Russian)] DOI: 10.17116/rosakush20191903149
37. Zehra O, Hongyan C, Gang P, Anna GM, Michele DN, Garcia-Fernandez E, David H, Jaime P, Peining L, Pei H, Esther O, Natalia B. Molecular and Clinicopathologic Characterization of Intravenous Leiomyomatosis. *Modern Pathology*. 2020;(9):1844-1860. DOI: 10.1038/s41379-020-0546-8
38. Hayden MA, Ordulu Z, Gallagher CS, Quade BJ, Anchan RM, Middleton NR, Srouji SS, Stewart EA, Morton CC. Clinical, Pathologic, Cytogenetic, and Molecular Profiling in Self-Identified Black Women with Uterine Leiomyomata. *Cancer Genet*. 2018;(222-223):1-8. DOI: 10.1016/j.cancergen.2018.01.001
39. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and risk factors of Uterine Fibroids. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018;(46):3-11. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
40. Välimäki N, Kuisma H, Pasanen A, Heikinheimo O, Sjöberg J, Bützow R, Sarvilinna N, Heinonen HR, Tolvanen J, Bramante S, Tanskanen T, Auvinen J, Uimari O, Alkods A, Lehtonen R, Kaasinen E, Palin K, Aaltonen LA. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *Elife*. 2018;(7):1-50. DOI: 10.7554/eLife.37110
41. Bao H, Sin T, Zhang G. Activin A induces leiomyoma cell proliferation, extracellular matrix (ECM) accumulation and myofibroblastic transformation of myometrial cells via p38 MAPK. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;504(2):447-453. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.171
42. Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyński S, Łoziński T, Walczak K, Czekierdowski A. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids—From Bench to Bedside. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):1-26. DOI: 10.3390/ijms2108301
43. Jamaluddin MFB, Nahar P, Tanwar PS. Proteomic Characterization of the Extracellular Matrix of Human Uterine Fibroids. *Endocrinology*. 2018;159(7):2656-2669. DOI: 10.1210/ru.2018-00151

Сведения об авторах

Коваль Марина Владимировна, к. м. н., доцент, Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; тел. +7(912)2620279; e-mail: marinakoval1203@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1321-6583>

Кудрявцева Елена Владимировна, д. м. н., доцент, Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 620024, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3; тел. +7(922)6164012; e-mail: elenavladpopova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Кондрашова Юлия Константиновна, студент, Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; тел. +7(922)1723490; e-mail: julikondrashova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9786-757X>

Тагоев Юсуф Шамсидинович, студент, Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; тел. +7(992)0266753; e-mail: yusuf_2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6088-3501>

Author information

Marina V. Koval, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Ural State Medical University; Address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620028; Phone: +7(912)2620279; e-mail: marinakoval1203@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1321-6583>

Elena V. Kudryavtseva, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Ural State Medical University; Address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620028; Phone: +7(922)6164012; e-mail: elenavladpopova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Yulia K. Kondrashova, student, Ural State Medical University; Address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620028; Phone: +7(922)1723490; e-mail: julikondrashova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9786-757X>

Yusuf Sh. Tagoev, student, Ural State Medical University; Address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620028; Phone: +7(992)0266753; e-mail: yusuf_2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6088-3501>

Дата поступления: 23.01.2023

Дата рецензирования: 27.10.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 23 January 2023

Revision Received 27 October 2023

Accepted 30 November 2023