

Статья поступила в редакцию 1.07.2019 г.

Шрамко С.В., Бондарев О.И., Коваль Е.Ю., Лоскутова А.Ю., Подтуркина Т.К., Шишея Е.Ю.,
Станков А.И., Елдинова О.Г.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
Новокузнецкая городская клиническая больница № 1,
г. Новокузнецк, Россия

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КЛЕТЧНОГО ЦИКЛА KI-67 И BCL-2 ПРИ МИОМЕ, АДЕНОМИОЗЕ И ЛЕЙОМИОСАРКОМЕ МАТКИ

Проведено сравнительное изучение экспрессии антител к маркеру пролиферативной клеточной активности Ki-67 и антиапоптотическому белку Bcl-2 в тканях лейомиосаркомы, простой и клеточной миомы матки в изолированных формах и в сочетании с аденомиозом.

Предмет исследования. 113 пациенток (32 с простой и 26 с клеточной изолированной миомой, 12 с изолированным аденомиозом, 33 с миомой матки в сочетании с аденомиозом, 10 с лейомиосаркомой матки).

Цель исследования – изучение экспрессии маркера пролиферативной клеточной активности Ki-67 и антиапоптотического белка Bcl-2 в тканях лейомиосаркомы, простой и клеточной миомы матки в изолированных формах и в сочетании с аденомиозом.

Методы исследования. Выполнено иммунопатогистохимическое исследование тканей матки с определением экспрессии антител к белкам Ki-67 и Bcl-2 в тканях матки прооперированных больных.

Основные результаты. Очаги изолированного аденомиоза и узлы простой миомы матки характеризовались преобладанием экспрессии антител к Bcl-2 над уровнем экспрессии к Ki-67. В лейомиосаркоме матки показатели экспрессии антител к Ki-67 превышали уровень активности Bcl-2. В клеточных узлах и при сочетании миомы с аденомиозом показатели экспрессии маркеров пролиферативной и антиапоптотической активности были равнозначны.

Выводы. Рост простых миоматозных узлов и прогрессирование изолированного аденомиоза обусловлены подавлением апоптоза, рост лейомиосаркомы матки – повышением пролиферативной клеточной активности. Равнозначность процессов пролиферации и апоптоза в клеточных узлах и миоме, ассоциированной с аденомиозом, скорее свидетельствует о многофакторных и малоизученных механизмах регуляции тканевого роста, что можно рассматривать одной из причин сложного лекарственного и хирургического управления данных состояний и склонности к рецидивированию заболеваний.

Ключевые слова: миома матки; аденомиоз; лейомиосаркома; Ki-67; Bcl-2

Shramko S.V., Bondarev O.I., Koval E.Yu., Loskutova A.Yu., Podturkina T.K., Shisheya E.Yu., Stankov A.I., Eldinova O.G.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia

BIOLOGICAL MARKERS OF THE KI-67 CELL CYCLE AND BCL-2 IN MYOMA, ADENOMYOSIS, AND LEIOMYOSARCOMA UTERI

A comparative study of the expression of antibodies to the cell proliferative activity marker Ki-67 and antiapoptotic protein Bcl-2 in the tissue of leiomyosarcoma, ordinary uterine fibroids and cell uterine fibroids in isolated and associated with adenomyosis variants.

Objective. 113 patients (32 patients with ordinary uterine fibroids, 26 patients with cell isolated uterine fibroids, 12 patients with isolated adenomyosis, 33 patients with uterine fibroids associated with adenomyosis, 10 patients with leiomyosarcoma of uterus).

Methods. Pathohistological and immunohistochemical research into the tissue of uterus with determination of expression of antibodies to proteins Ki-67 and Bcl-2.

Results. Spots of isolated adenomyosis and nodes of ordinary uterine fibroids are characterised by predominance of expression of antibodies to Bcl-2 over the level of expression to Ki-67. Predominance of Ki-67 indicators over Bcl-2 is determined in the tissue of leiomyosarcoma. The expression of markers of proliferative and antiapoptotic activity is determined as equal in spots of combined pathology and cell myomatous nodes.

Conclusions. The growth of ordinary myomatous nodes and isolated adenomyosis is connected with suppression of apoptosis, progression of leiomyosarcoma of uterus is connected with increased proliferation. Equivalence of proliferation and apoptosis in cell nodes and uterine fibroids associated with adenomyosis testifies to multifactorial and little studied mechanisms of tissue growth, which can be considered as one of the reasons of complicated drug and surgical treatment and tendency to recurrence.

Key words: uterine fibroids; adenomyosis; leiomyosarcoma; Ki-67; Bcl-2

Миома матки занимает второе место в структуре гинекологической заболеваемости и наиболее часто встречается среди женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. В большинстве случаев (50-80 %) миома матки имеет асимптомное течение, в связи с чем истинная распространенность заболевания остается неизвестной [1]. При наличии жалоб (кровотечения, диспареуния, болевой синдром) болезнь с трудом поддается лечению, в ряде случаев характеризуется прогрессирующим ростом на фоне стабилизирующей терапии, в том числе после выполнения миомэктомии. В 85 % случаях миома матки сочетается с аденомиозом, что еще больше затрудняет лечение и в 75 % случаев приводит к гистерэктомии [2]. До настоящего времени патогенез миомы матки и аденомиоза остается неуточненным, как и факторы, приводящие к безудержной прогрессии заболеваний. Это делает выбор лечебной программы трудной задачей и требует дальнейшего изучения [3].

Известно, что клеточный гомеостаз обеспечивается равновесием между фундаментальными биологическими процессами — апоптозом и пролиферацией. В свою очередь, нарушение соотношения между ними лежит в основе пролиферативных заболеваний как ведущего механизма, управляющего темпом и особенностями прогрессирования патологического процесса. Установлено, что белок Ki-67 отражает количество митотически активных клеток, что используется в качестве оценки пролиферативной клеточной активности. При этом истинная роль белка в регуляции клеточного цикла остается до конца не уточненной [4].

Белкам Bcl-2 принадлежит главная роль в регуляции апоптоза, при этом в семействе насчитывают около 17 его членов [5]. Часть белков отвечает за подавление апоптоза (A1, Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w, Mcl-1, Bcl-2o), другая часть протеинов (Bax и Bad), напротив, запускают клетку в апоптоз [6]. Считается, что снижение концентрации белка Bcl-2 способствует усилению апоптоза, тогда как сверхэкспрессия белка защищает клетки от запрограммированной гибели [7]. В настоящее время доказана способность прогестерона индуцировать экспрессию Bcl-2, замедляя апоптоз. Именно за счет подавления апоптоза увеличивается объем клеточных узлов миомы матки, тогда как прогрессивный рост простых узлов обусловлен вторичными изменениями, за счет отека и воспаления [8, 9]. В свою очередь, прогрессирование аденомиоза обеспечивается высокой скоростью пролиферации эпителиальных клеток эндометрия при чрезвычайно низком уровне апоптоза [10].

На наш взгляд, сравнительное изучение соотношения процессов пролиферации и апоптоза при доброкачественных пролиферативных заболеваниях

матки в изолированных и сочетанных вариантах было бы чрезвычайно полезно для понимания механизмов медикаментозного управления заболеваниями. Литературные данные, касаемые экспрессии Ki-67 и Bcl-2 при доброкачественных заболеваниях матки и злокачественной лейомиосаркоме, значительно разнятся [11, 12]. Все вышеперечисленное явилось поводом для проведения нашего исследования.

Цель исследования — сравнительное изучение экспрессии белков Bcl-2 и Ki-67 иммуногистохимическим методом при миоме матки различных гистотипов в изолированных и ассоциированных с аденомиозом вариантах и узлах лейомиосаркомы матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 113 пациенток, прооперированных в гинекологическом отделении Новокузнецкой городской клинической больницы № 1 и Новокузнецком онкологическом клиническом диспансере за период 2011-2016 гг. Группу с простой изолированной миомой составили 32 женщины ($43,52 \pm 8,7$ лет), с клеточной изолированной миомой — 26 ($41,92 \pm 7,03$ года), с изолированным аденомиозом — 12 ($47,66 \pm 7,29$ лет), с миомой матки в сочетании с аденомиозом — 33 ($47,38 \pm 6,38$ лет), с лейомиосаркомой матки — 10 пациенток ($55,31 \pm 9,16$ лет). Было выполнено патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование материала, полученного в ходе оперативного вмешательства.

Патоморфологическое исследование проводилось на микроскопе Olympus CX 31 с цифровой видеокamerой Nikon digital sight — Fi 1. При изучении материала использовались стандартные и дополнительные методики исследования. Размеры удаленных препаратов соответствовали от 12 до 32 условных недель беременности, при этом узлы были представлены как одиночными, так и первично-множественными образованиями бело-розового цвета, диаметром от 1,5 до 7-9 см, тяжистого вида с четкими границами. Изучались узлы как в центральных, так и в периферических зонах, включая исследование псевдокапсулы вместе с сосудами. Ткань лейомиосаркомы матки исследовалась наряду с неизменным миометрием, эндометрием, периметрием и сосудами с целью определения инвазии и возможной раковой эмболии.

Исследование выполняли с использованием основных и дополнительных красителей (гематоксилин-эозин, по Ван Гизону, Гейдейгану, Вейгерту, Касону). С целью изучения роли процессов пролиферации и апоптоза в механизмах пролиферативных заболеваний матки выполнялось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с использованием антител, направленных на выявление антиапоптотической (Bcl-2) и пролиферативной активности (Ki-67). При этом применялась мультимерная безбиотиновая система детекции — REVEAL Biotin

Корреспонденцию адресовать:

ШРАМКО Светлана Владимировна,
654057, г. Новокузнецк, пр. Бардина, д. 34
Тел.: +7-961-714-00-13; E-mail: shramko_08@mail.ru

Free Polyvalent DAB. Иммуногистохимическая реакция оценивалась с использованием компьютерного анализа изображений с автоматизированной морфометрической счетной программой (West Medica HandelsgmbH – Bio Vision 4.0 серии).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «InStat 2,0»; статистически значимым считали $p < 0,05$. Значимость различий между двумя параметрами рассчитывали по критерию Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

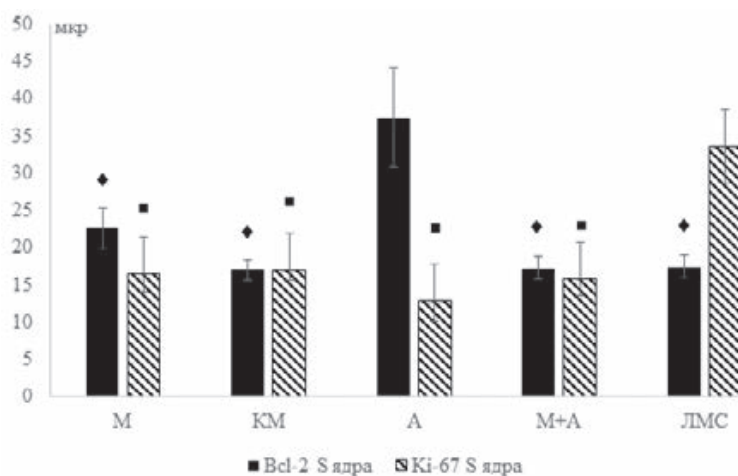
Нами установлены различия антиапоптотической и пролиферативной активности в группах обследованных больных (рис. 1). Узлы простой миомы матки и очаги изолированного аденомиоза характеризовались повышенной экспрессией антител к антиапоптотическому белку Bcl-2, при этом в очагах аденомиоза установлен значимо высокий уровень экспрессии антител, в сравнении с показателями в других группах больных (рис. 2).

Соотношение показателей Bcl-2 и Ki-67 в простых узлах и очагах изолированного аденомиоза характеризовалось преобладанием экспрессии антител к Bcl-2 над экспрессией антител к Ki-67, что подтверждает данные других авторов о торможении апоптоза, как ведущего механизма роста простых узлов и прогрессирования аденомиоза [13]. Значимых различий показателей экспрессии антител к Bcl-2 в узлах изолированной миомы матки, независимо от морфотипа узла, и миомы в сочетании с аденомиозом нами не выявлено. Кроме того, уровень экспрессии антител к белку Bcl-2 в миоматозных узлах и тка-

нях лейомиосаркомы были сопоставимы между собой.

В свою очередь, экспрессия антител к маркеру клеточной пролиферативной активности Ki-67 в тканях лейомиосаркомы матки имела максимальные и значимо высокие показатели, в сравнении с таковой в других группах обследованных женщин (рис. 2). При этом соотношение экспрессии антител к Ki-67 и Bcl-2 в тканях злокачественной мышечной опухоли продемонстрировало преобладание процессов пролиферации над подавлением апоптоза, что согласуется с литературными данными и закономерно по сути при опухолях [14].

Рисунок 1
Площадь экспрессии антител в ядре клетки к Bcl-2 и Ki-67 в группах обследованных больных (мкр)
Picture 1
Area of antibody expression in the cell nucleus to Bcl-2 and Ki-67 in the groups of patients examined (mcr)



Примечание (Note):

- ◆ – статистически значимые различия с группой А (statistically significant differences with group A);
- – статистически значимые различия с группой ЛМС (statistically significant differences with the LMS group).

Сведения об авторах:

ШРАМКО Светлана Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: shramko_08@mail.ru

БОНДАРЕВ Олег Иванович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, зав. НИЛ патанатомии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

КОВАЛЬ Елена Юрьевна, зам. главного врача по акушерству и гинекологии, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: covolan@mail.ru

ЛОСКУТОВА Анна Юрьевна, зав. гинекологическим отделением № 1, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ay_losk@mail.ru

ПОДТУРКИНА Татьяна Карловна, врач, гинекологическое отделение № 1, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: tanyar1955@mail.ru

ШИШЕЯ Евгения Юрьевна, врач, гинекологическое отделение № 1, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: Shisheya@mail.ru

СТАНКОВ Алексей Иванович, врач анестезиолог, отделение анестезиологии и реанимации, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: stankov67@mail.ru

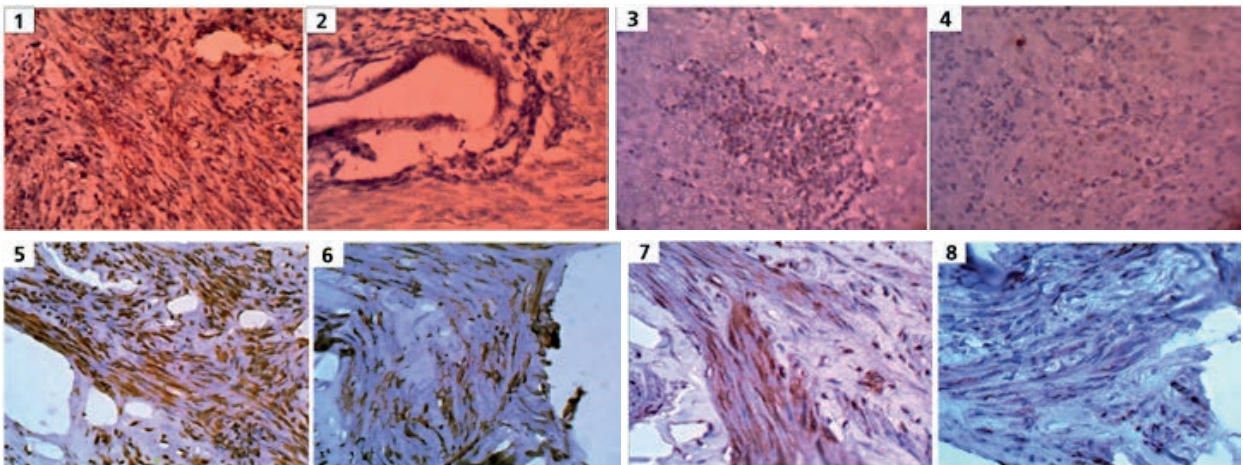
ЕЛДИНОВА Ольга Геннадьевна, зам. главного врача по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: eldinova@mail.ru

Рисунок 2

Экспрессия антител к Ki-67 и Bcl-2 в группах сравнения

Picture 2

Expression of anti-bodies to Ki-67 and Bcl-2 in comparison groups



Примечание: 1 – выраженная экспрессия антител к Bcl-2 в простой миоме матки (ув. $\times 40/0.65$); 2 – выраженная экспрессия антител к Bcl-2 узлах изолированного аденомиоза (ув. $\times 40/0.65$); 3 – экспрессия антител к Ki-67 в узлах лейомиосаркомы (ув. $\times 40/0.65$); 4 – экспрессия антител к Bcl-2 в узлах лейомиосаркомы (ув. $\times 40/0.65$); 5 – экспрессия антител к Ki-67 в клеточной миоме матки (ув. $\times 40/0.65$); 6 – экспрессия антител к Bcl-2 в пролиферирующей миоме (ув. $\times 40/0.65$); 7 – экспрессия антител к Bcl-2 в простой миоме матки в сочетании с аденомиозом (ув. $\times 40/0.65$); 8 – экспрессия антител к Ki-67 в простой миоме матки в сочетании с аденомиозом (ув. $\times 40/0.65$).

Note: 1 – expression of anti-bodies to Bcl-2 in ordinary uterine fibroids (increased by 40/0.65); 2 – expression of anti-bodies to Bcl-2 in nodes of isolated adenomyosis (increased by 40/0.65); 3 – expression of anti-bodies to Ki-67 in nodes of leiomyosarcoma (increased by 40/0.65); 4 – expression of anti-bodies to Bcl-2 in nodes of leiomyosarcoma (increased by 40/0.65); 5 – expression of anti-bodies to Ki-67 in cell isolated uterine fibroids (increased by 40/0.65); 6 – expression of anti-bodies to Bcl-2 in proliferating fibroids (increased by 40/0.65); 7 – expression of anti-bodies to Bcl-2 in ordinary uterine fibroids associated with adenomyosis (increased by 40/0.65); 8 – expression of anti-bodies to Ki-67 in ordinary uterine fibroids associated with adenomyosis (increased by 40/0.65).

Нами установлено, что в тканях матки при доброкачественных пролиферативных заболеваниях показатели пролиферативной активности Ki-67 не имели значимых отличий в группах, как сочетанных, так и в изолированных вариантах и независимо от морфотипа узла. Но соотношение регуляторов клеточной активности Ki-67 и Bcl-2 демонстрировало подавление апоптоза, как ведущих механизмов

прогрессирования заболевания и роста узлов. Что вполне ожидаемо, ибо аденомиоз и миома матки не являются истинными опухолевыми процессами, хотя вопрос о причислении миомы матки к опухолям либо к опухолевидному образованию – «регенераторному пролиферату» – является дискуссионным [15]. Результаты нашего исследования показывают, что в прогрессии доброкачественных

Information about authors:

SHRAMKO Svetlana Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: shramko_08@mail.ru

BONDAREV Oleg Ivanovich, candidate of medical sciences, docent, department of pathological anatomy and forensic medicine, the head of the scientific research laboratory of patanatomy, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

KOVAL Elena Yuryevna, deputy chief physician for obstetrics and gynecology, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: covolan@mail.ru

LOSKUTOVA Anna Yuryevna, head of the gynecological department N 1, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: AY_Losk@mail.ru

PODTURKINA Tatiana Karlovna, the doctor, gynecology of the gynecological department № 1, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: tanyap1955@mail.ru

SHISHEYA Evgeniya Yuryevna, the doctor, gynecology of the gynecological department N 1, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: shisheya@mail.ru

STANKOV Aleksey Ivanovich, anesthesiologist, department of anesthesiology and intensive, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: stankov67@mail.ru

ELDINOVA Olga Gennadievna, deputy chief, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: eldinova@mail.ru

пролиферативных заболеваний матки ведущим механизмом следует считать подавление апоптоза, что не позволяет причислять заболевания к истинным опухолевым процессам.

В свою очередь, в узлах клеточной миомы и тканях сочетанной патологии экспрессия антител к Ki-67 и Bcl-2 определялась равнозначной (рис. 2). Необходимо подчеркнуть, что именно клеточные миомы и миомы в сочетании с аденомиозом характеризуются склонностью к рецидивирующему течению, в том числе на фоне стабилизирующей терапии, что представляет особый интерес не только для научных исследований, но и является важным аспектом практического здравоохранения [16].

ВЫВОДЫ

1. Прогрессирование изолированного аденомиоза матки и рост простых узлов обусловлены подавлением апоптоза.

2. Ведущим механизмом роста лейомиосаркомы матки выступает усиленная пролиферация.

3. Механизмы роста клеточной миомы и миоматозных узлов, ассоциированных с аденомиозом, не представляется возможным объяснить с позиции соотношения процессов пролиферации и апоптоза. Вероятнее всего, прогрессия данных патологических субстратов имеет сложную природу, которая не может рассматриваться с позиции общих представлений патоморфологии и регуляции клеточного цикла, чем и объясняется неуспешность медикаментозного и хирургического управления клеточной миомой и миомой в сочетании с аденомиозом.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Puchar A, Feyeux C, Luton D, Koskas M. Therapeutic management of uterine fibroid tumors. *Minerva Gynecol.* 2016; 68(4): 466-476.
- Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Masuzaki H, Nakashima M, Kitawaki J. Biological differences between functionalis and basalis endometria in women with and without adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 203: 49-55. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.012.
- Nezhat C, Li A, Abed S, Balassiano E, Soliemannjad R, Nezhat A et al. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas. *JSLs.* 2016; 20(3): e2016.0005. doi: 10.4293/JSLs.2016.00053.
- Liao XH, Li JY, Dong XM, Wang X, Xiang Y, Li H et al. ER α inhibited myocardin-induced differentiation in uterine fibroids. *Exp Cell Res.* 2017; 350(1): 73-82. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.11.007.
- Vachhani P, Bose P, Rahmani M, Grant S. Rational combination of dual PI3K/mTOR blockade and Bcl-2/-xL inhibition in AML. *Physiol Genomics.* 2014; 46(13): 448-456. doi:10.1152/physiolgenomics.00173.2013
- Edlich F. BCL-2 proteins and apoptosis: recent discoveries and unknown. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 500(1): 26-34. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.190
- Davids MS, Letai A. Targeting the B-cell lymphoma/leukemia 2 family in cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(25): 3127-3135. doi: 10.1200/JCO.2011.37.0981 30.
- Plewka A, Plewka D, Madej P, Nowaczyk G, Sieron-Stoltny K, Jakubiec-Bartnik B. Processes of apoptosis and cell proliferation in uterine myomas originating from reproductive and perimenopausal women. *Folia Histochem Cytobiol.* 2011; 49(3): 398-404.
- Kogan EA, Zharkov NV, Askol'skaya SI, Popov YuV, Krot MA, Demura TA. Mechanisms of growth and morphological structure of large uterine leiomyoma. *Archives of pathology.* 2018; 80(5): 16-22. Russian (Коган Е.А., Жарков Н.В., Аскольская С.И., Попов Ю.В., Крот М.А., Демур Т.А. Механизмы роста и особенности морфологического строения лейомиомы матки большого размера // Архив патологии. 2018. Т. 80, № 5. С. 16-22.) doi: 10.17116/ptol20188005116
- Orazov MR, Sulaeva EN, Nosenko ON. Some pathomorphological changes in the myometrium of women with adenomyosis, accompanied by chronic pelvic pain syndrome. *Moscow Surgical Journal.* 2015; 3(43): 20-23. Russian (Оразов М.Р., Сулаева Е.Н., Носенко О.Н. Некоторые патоморфологические изменения в миометрии женщин с аденомиозом, сопровождающимся синдромом хронической тазовой боли // Московский хирургический журнал. 2015. № 3(43). С. 20-23.)
- Manxhuka-Kerliu S, Kerliu-Saliu I, Sahatciu-Meka V, Bodner K, Shahini L. Atypical uterine leiomyoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2016; 10: 22. doi: 10.1186/s13256-016-0800-3
- Lusby K, Savannah KB, Demicco EG, Zhang Y, Ghadimi MP, Young ED et al. Uterine leiomyosarcoma management, outcome, and associated molecular biomarkers: a single institution's experience. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(7): 2364-2372. doi: 10.1245/s10434-012-2834-0.
- Taniguchi F, Kaponis A, Izawa M, Kiyama T, Deura I, Ito M et al. Apoptosis and endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011; 3:648-62.
- Stănescu AD, Nistor E, Sajin M, Stepan AE. Immunohistochemical analysis in the diagnosis of uterine myometrial smooth muscle tumors. *Rom J Morphol Embryol.* 2014; 55(3 Suppl): 1129-1136.
- Boricheva DA, Macarskaya MD, Shepvalova NS. Uterine fibroids as a consequence of hormonal imbalance. *Synergy of Sciences.* 2018; 20: 650-663. Russian (Боричева Д.А., Мацарская М.Д., Шепвалова Н.С. Миома матки как следствие гормонального дисбаланса // Синергия Наук. 2018. № 20. С. 650-663.)
- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath RB. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *JOG.* 2017; 124(10): 1501-1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640

