Проблемы репродукции
2026, Т. 32, №3, с. 41–47
https://doi.org/10.17116/repro20263203141

Russian Journal of Human Reproduction
2026, vol. 32, no. 3, pp. 41–47
https://doi.org/10.17116/repro20263203141

Встречаемость и разнообразие соматических мутаций в гене *MED12* при множественной миоме матки

© Мария Владимировна Кузнецова[1], Нарине Марзпетуновна Тоноян[1], Александра Сергеевна Рогожина[1], Ася Арнольдовна Степанян[2], Валерия Юрьевна Серёгина[1], Джулиетта Сергеевна Аветисян[1], Виктория Евгеньевна Карягина[1, 3], Лейла Владимировна Адамян[1, 4]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]Академия женского здоровья и эндоскопической хирургии, Атланта, США;
[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки России, Москва, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить частоту выявления различных типов соматических мутаций в гене *MED12* при множественной миоме матки.

Материал и методы. Исследована выборка, включающая 62 пациентки с множественной миомой матки (от 2 до 14 оперативно удаленных миоматозных узлов, всего 264 узла). После выделения ДНК, проведения полимеразной цепной реакции и секвенирования ампликонов полученные нуклеотидные последовательности проанализированы на наличие однонуклеотидных замен, а также делеций и вставок нуклеотидов в экзоне 2 гена *MED12*.

Результаты. Общая частота выявленных соматических мутаций в гене *MED12* в исследованной выборке составила 56%. Полученные показатели частоты мутаций во множественных узлах сопоставлены с данными в крупных выборках миом и данными о наличии таких мутаций в клетках интактного миометрия. Выявлено соответствие частот различных вариантов мутаций.

Заключение. Полученные данные о распределении соматических мутаций в экзоне 2 гена *MED12* при множественной миоме матки свидетельствуют в пользу частого спонтанного мутагенеза в клетках миометрия, ведущего к развитию миоматозных узлов с различными типами мутаций в узлах одной пациентки. Распределение частот мутаций в гене *MED12* разных типов в узлах множественных миом практически не отличается от распределения в общих выборках, как в нашей работе, так и при сравнении с ранее опубликованными данными. Данные о детекции таких мутаций в миометрии также в целом повторяют распределение по типам мутаций. Это позволяет сделать вывод, что спонтанный мутагенез постоянно происходит именно в экзоне 2 в клетках нормального миометрия. Согласно нашим данным, делеции в этом регионе возникают с частотой около 20%. Мутации в гене *MED12* являются самым распространенным триггером, вызывающим перерождение клеток миометрия. В российской популяции распространенность таких мутаций в узлах лейомиомы матки составляет 50—60%, при множественной миоме у пациенток встречаются узлы с различными мутациями (как однонуклеотидными, так и делециями) наряду с узлами, в которых таких мутаций нет.

Ключевые слова: *миома матки, мутации MED12, молекулярный механизм патогенеза.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Кузнецова М.В. — https://orcid.org/0000-0003-3790-0427
Тоноян Н.М. — https://orcid.org/0000-0002-1631-1829
Рогожина А.С. — https://orcid.org/0009-0009-6244-1219
Степанян А.А. — e-mail: astep@migsurgery.com
Серёгина В.Ю. — https://orcid.org/0000-0003-1163-2874
Аветисян Д.С. — https://orcid.org/0000-0002-3750-7054
Карягина В.Е. — https://orcid.org/0009-0001-3484-9577
Адамян Л.В. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512
Автор, ответственный за переписку: Кузнецова М.В. — e-mail: mkarja@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Кузнецова М.В., Тоноян Н.М., Рогожина А.С., Степанян А.А., Серёгина В.Ю., Аветисян Д.С., Карягина В.Е., Адамян Л.В. Встречаемость и разнообразие соматических мутаций в гене *MED12* при множественной миоме матки. *Проблемы репродукции*. 2026;32(3):41–47. https://doi.org/10.17116/repro20263203141

The occurrence and diversity of somatic mutations in the *MED12* gene in multiple uterine fibroids

© M.V. Kuznetsova[1], N.M. Tonoyan[1], A.S. Rogozhina[1], A.A. Stepanian[2], V.Yu. Seregina[1], Ju.S. Avetisyan[1], V.E. Karyagina[1, 3], L.V. Adamyan[1, 4]

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;
[2]Academy of Women's Health and Endoscopic Surgery, Atlanta, USA;
[3]Patrice Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russia;
[4]Russian University of Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

Backgraund. In order to analyze the diversity of somatic mutations in the *MED12* gene in the myomatous nodes of patients with multiple fibroids, to compare the occurrence of various types of such mutations in multiple nodes with data on the frequency of mutations in fibroids in general and the results of studies on the detection of such mutations in the myometrium.

Materials and methods. samples of 62 patients with multiple uterine fibroids (from 2 to 14 operatively removed myomatous nodes, 264 nodes in total) were studied. After DNA isolation, PCR and amplicon sequencing, the obtained nucleotide sequences were analyzed for the presence of single nucleotide substitutions, as well as deletions and insertions of nucleotides in exon 2 of the *MED12* gene.

Results. The total frequency of detected somatic mutations in the *MED12* gene in the studied sample was 56%. The obtained mutation rates in multiple nodes were compared with data on large samples of fibroids and data on the presence of such mutations in intact myometrial cells. The correspondence of the frequencies of different mutation variants was revealed. The data obtained on the distribution of somatic mutations in exon 2 of the *MED12* gene in multiple uterine fibroids indicate frequent spontaneous mutagenesis in myometrial cells and a high probability of developing myomatous nodules with various mutations in multiple fibroids. The distribution of mutation frequencies in the *MED12* gene of different types in the nodes of multiple fibroids practically does not differ from the distribution in the general samples obtained both in our work and taken from published data. The data on the detection of such mutations in the myometrium also generally repeat the distribution by type of mutations, which allows us to conclude that deletions occur with the same frequency in myometrial cells.

Conclusions. Mutations in the *MED12* gene are the most common trigger that causes myometrial cell degeneration. In the Russian population, the prevalence of such mutations in uterine leiomyoma nodules is 50—60%, while with multiple fibroids, patients have nodes with various mutations (both single-nucleotide and deletions), along with nodes that do not have such mutations.

Keywords: *uterine fibroids, MED12 mutations, molecular mechanism of fibroids pathogenesis.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kuznetsova M.V. — https://orcid.org/0000-0003-3790-0427
Tonoyan N.M. — https://orcid.org/0000-0002-1631-1829
Rogozhina A.S. — https://orcid.org/0009-0009-6244-1219
Stepanian A.A. — e-mail: astep@migsurgery.com
Seregina V.Yu. — https://orcid.org/0000-0003-1163-2874
Avetisyan Ju.S. — https://orcid.org/0000-0002-3750-7054
Karyagina V.E. — https://orcid.org/0009-0001-3484-9577
Adamyan L.V. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512
Corresponding author: Kuznetsova M.V. — e-mail: mkarja@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kuznetsova MV, Tonoyan NM, Rogozhina AS, Stepanian AA, Seregina VYu, Avetisyan JuS, Karyagina VE, Adamyan LV. The occurrence and diversity of somatic mutations in the *MED12* gene in multiple uterine fibroids. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2026;32(3):41–47. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20263203141

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки — наиболее распространенная доброкачественная опухоль у женщин большинства стран мира. Считается, что миому матки диагностируют у 30—35% женщин репродуктивного возраста, чаще в позднем репродуктивном возрасте, а у каждой третьей пациентки она становится симптомной [1]. Лейомиома матки часто встречается в репродуктивном возрасте, и 60% случаев заболевания приходится на женщин в возрасте около 45 лет. В наиболее тяжелых случаях миомы вызывают боль в животе, нарушение менструального цикла, а также гиперменорею и вторичную анемию. Факторами риска развития лейомиомы матки считаются гормональные нарушения, ранняя менопауза, а также целый ряд патофизиологических и генетических предпосылок [2, 3].

Согласно современным представлениям о генетических детерминантах, вызывающих развитие миомы матки, описано четыре типа генетических изменений в клетках узлов. Наиболее распространенным (первым) типом является наличие в узлах соматических мутаций в гене *MED12* (*MED12*-зависимые узлы), на долю которых приходится примерно 70% всех случаев. Соматические мутации в гене *MED12* тесно связаны с фибромиомами без первичных кариотипических изменений [4]. Второй тип генетических изменений характеризуется гиперэкспрессией генов *HMGA1/2*. На миомы с гиперэкспрессией этих генов приходится примерно 50% узлов, не имеющих соматических мутаций в гене *MED12*. Относительно редким (третьим) типом является биаллельная инактивациия гена фумаратгидратазы (FH): это, как правило, обусловливает появление атипичных вариантов лейомиомы, их доля не превышает 1% всех узлов. Четвертым, достаточно редким типом являются варианты отсутствия перечисленных изменений генома, но с наличием делеции участка 22-й хромосомы с генами *COL4A5-COL4A6* [5].

Считается, что соматические мутации в гене *MED12* возникают спонтанно в недифференцированных (иногда используется термин «стволовые») клетках миометрия, при этом вопрос о том, как быстро после возникновения мутации клетка приступает к неконтролируемому делению с последующим формированием миоматозного узла, остается открытым [6—8].

Ряд исследований показали, что соматическая мутация в гене *MED12* меняет транскрипционную работу клетки в целом. Искусственное внесение такой мутации в клетки миометрия с помощью CRISPR-CAS-инженерии мутаций *MED12* Gly44 показало, что в таких клетках происходит ряд транскрипционных и метаболических изменений, сходных с изменениями в клетках миом, включая, например, изменение метаболизма триптофана/кинуренина. На клеточном уровне такие искусственные мутантные клетки увеличивают скорость пролиферации и формируют крупные очаги поражения *in vivo* с повышенной выработкой коллагена и отложением внеклеточного матрикса [9]. Кроме того, исследования показали связь соматических мутаций *MED12* с активацией передачи сигналов по Wnt/β-катениновому пути [10]. Проведен также ряд исследований по оценке роли некодирующих РНК в патогенезе миомы матки и связи наличия соматических мутаций в гене *MED12* с активацией таких РНК [11, 12].

Исследователи интенсивно изучают различные варианты соматических мутаций в гене *MED12* [13]. Ранее нами установлено, что при множественной миоме в узлах у пациенток обнаруживаются разные однонуклеотидные замены, а также делеции и вставки участков последовательностей длиной от трех до нескольких десятков нуклеотидов [14]. Однако частота выявления разных типов мутаций в узлах одних и тех же пациенток ранее подробно не исследовалась. Согласно полученным нами данным [13], у пациенток с несколькими узлами часто встречаются разные соматические мутации, поэтому сбор данных о молекулярных характеристиках узлов при множественной миоме имеет научно-практический смысл для дальнейшего понимания патогенеза миомы матки.

Цель исследования — оценить частоту выявления различных типов соматических мутаций в гене *MED12* при множественной миоме матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего обследованы 62 пациентки с множественной миомой матки, прооперированные в гинекологическом отделении отдела оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2016 по 2024 г.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Сбор образцов тканей миом производился непосредственно во время операций по миомэктомии или гистерэктомии, объем изымаемых тканей зависел от размера и количества узлов (от каждой пациентки взяты образцы от 2 до 14 миоматозных узлов). Всего собраны фрагменты 264 миоматозных узлов. Фрагменты тканей помещали в физиологический раствор, отправляли в биобанк ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, где замораживали при температуре –70°С для последующего хранения в коллекции. Сбор образцов периферической крови проводили на следующие сутки после операции в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) для предотвращения свертывания. В качестве материала для исследований использовалась венозная кровь, собранная по стандартной методике в вакутейнеры. Выделение ДНК проводилось набором ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия).

Из всех образцов ДНК с помощь полимеразной цепной реакции (ПЦР) получали фрагмент экзона 2 гена *MED12* (общая длина ампликона 320 н.п.), который затем секвенировали по Сэнгеру. Полученные последовательности анализировали на наличие соматических мутаций. Амплификацию ДНК проводили на приборе «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Последовательности нуклеотидов определены путем секвенирования методом Сэнгера на приборе ABI PRISM 3500 («Life Technologies Corporation», США, регистрационное удостоверение на медицинское изделие ФСЗ 2010/07007). Полученные хроматограммы анализировались на однонуклеотидные замены, а также делеции и вставки участков последовательностей в экзоне 2 гена *MED12*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Различные варианты соматических мутаций в экзоне 2 гена *MED12* обнаружены в подавляющем большинстве исследованных миоматозных узлов **(табл. 1)**, в целом в нашей выборке выявлено 56% узлов с мутацией. Всего обнаружено 148 мутаций, при этом у 59 из 62 обследованных пациенток соматическая мутация определена минимум в одном из узлов.

У нескольких пациенток с максимальным количеством узлов (более 10) выявлены идентичные мутации в нескольких узлах, наиболее часто встречались варианты 130G/A и 131G/A. В **табл. 1** представлены варианты обнаруженных мутаций, их количество и частота в общей выборке узлов.

Наиболее часто в узлах выявлялась однонуклеотидная замена 131G/A (41%), тогда как второй по частоте мутацией были делеции различной длины (19%), на третьем месте — однонуклеотидная замена 130G/A (14%).

В третьем столбце приведены полученные нами ранее данные в большой выборке узлов, куда входили как одиночные, так и множественные миомы (537 узлов). Сопоставление показывает, что частота различных мутаций практически одинакова, существенных различий нет, и абсолютно совпадает порядок частот по возрастанию. Помимо сопоставления частоты выявления мутаций в миомах проведен сравнительный анализ наших данных и результатов исследования ча-

Таблица 1. **Частота выявления соматических мутаций в узлах множественной миомы (включая делеции)**

Table 1. **Frequency of detection of somatic mutations in multiple myoma nodes (including deletions)**

Замена в *MED12*	Количество мутаций (264 узла)		Общая частота мутаций в миомах (537 узлов)*, %
	n	%	
130G/A	21	14	14
130G/C	7	5	4
130G/T	6	4	4
131G/A	61	41	37
131G/C	7	5	6
131G/T	12	8	10
128C>A	2	1,3	1,2
122T>A	4	2,7	1,8
Делеции	27	19	22
Всего	148	100	100

Примечание. * — собственные данные.

Таблица 2. **Частота выявления однонуклеотидных мутаций в миометрии и миоматозных узлах**

Table 2. **Frequency of detection of single nucleotide mutations in the myometrium and myomatous nodes**

Координаты замены в *MED12*	Частота замен, %	
	в узлах миом выборки	в миометрии [14]
130G/A	21	17
130G/C	7	6,9
130G/T	6	6,9
131G/A	61	38
131G/T	12	21

стоты однонуклеотидных мутаций в миометрии [14]. Результаты анализа представлены в **табл. 2** и включают только данные в отношении 5 однонуклеотидных замен (из нашей выборки мы также убрали делеции и часть замен), поскольку методика NGS в исследовании коллег не позволяла достоверно выявлять делеции, а также редко встречающиеся однонуклеотидные замены.

Сопоставление данных о соматических мутациях в узлах показывает, что, несмотря на совпадения в основном, значения частоты двух мутаций, 131G/A и 131G/T, различаются существенно. Замена 131G/A — наиболее частая из соматических мутаций, найденных в миомах, согласно всем опубликованным исследованиям. Однако в миометрии ее частота ниже примерно на 20%. Обратная ситуация с заменой 131G/T в этом же сайте: в миомах она встречается реже, тогда как в миометрии — чаще на 9%.

В **табл. 3** представлены данные о размерах и частоте обнаружения делеций в области экзона 2 гена *MED12*. Большинство обнаруженных делеций по протяженности кратны трем, то есть такая делеция в последовательности экзона не нарушает считывание аминокислотной последовательности. Наиболее часто встречались делеции длиной 9 и 15 нуклеотидов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Генетические триггеры, ответственные за формирование лейомиом, можно разделить на две группы. Первую из них формируют более редкие и малоизученные генетические варианты, которые наследуются в ряду поколений и ответственны за предрасположенность конкретного индивидуума к развитию опухолей (в нашем случае — к развитию лейомиом у женщин). Вторая группа генетических аберраций, связанных с развитием лейомиом, представляет собой соматические мутации в геноме клеток миометрия. В результате клетка становится «родоначальницей», то есть исходной клеткой, из которой в дальнейшем развивается миома, тогда как в обычных дифференцированных клетках окружающего миоматозные узлы интактного миометрия и во всех других тканях организма таких мутаций нет. За 10—15 лет достигнут значительный прогресс в понимании причин наследуемости лейомиомы и вариантов спонтанных аберраций соматического генома таких опухолей. Отчасти это связано

Таблица 3. **Распределение делеций по длинам в нуклеотидах**

Table 3. **Distribution of deletions by length in nucleotides**

Длина и последовательность делеции (наиболее частый вариант)	Количество узлов с делецией
Делеция 9 н.п. TAAAACAAG	4
Делеция 12 н.п. TTCAATAACCAG	5
Делеция 15 н.п. TGAATGTAAAACAAA	4
Делеция 18 н.п. AACCAGCCTGCTGTCTCT	2
Делеция 21 н.п. TGAATGTAAAACAAA	3
Делеция 30 н.п. GAGCATGGCAGTGCCAAGAACGTCAGCTTC	2
Делеция 39 н.п. GGGGATGAGCATGGCAGTGCCAAGAACGTCAGCTTCAAT	4
Делеция 45 н.п. ACGCCGCTTTCCTGCCTCAGGATGAACTGACGGCCTTGAATGTAA	2
Делеция 48 н.п. ATGTAAAACAAGGTTTCAATAACCAGCCTGCTGTCTCTGGGGATGATG	1

с применением новых генетических технологий, таких как исследования по выявлению однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), а также полногеномное секвенирование (NGS), выполненные на больших выборках пациенток с установленными фенотипами по миоме матки [15—17].

Молекулярно-генетические исследования миоматозных узлов показали, что примерно в 40—50% миом выявляются хромосомные аномалии [18—21]. Такие цитогенетические аберрации весьма разнообразны, но обычно включают делеции в хромосомных областях 6p21, 7q, 1p и 1q, а также в миомах встречаются трисомии по хромосоме 12 и различные транслокации между хромосомами 12 и 14 с участием гена *HMGA2*, расположенного в области 12q15. В результате такой перестройки происходит слияние фрагментов генов *HMGA2* и *RAD51L1*, начинается синтез патобиологически значимых гибридных транскриптов [22].

Общая нестабильность генома присуща целому ряду других опухолей, но для миом в целом выявлен характерный паттерн наиболее частых хромосомных перестроек. Хаотические множественные перестройки (хромотрипсис) в миомах встречаются крайне редко и, возможно, только в узлах, которые склонны к злокачественному перерождению [23].

Помимо хромосомных перестроек в клетках миом известно о шести наиболее частых однонуклеотидных заменах в экзоне 2 гена *MED12* в миоматозных узлах, затрагивающих две конкретных пары оснований (координаты 130 и 131). Именно к таким мутациям относится большинство (около 70%) определяемых в миомах соматических мутаций. Во всех случаях такие однонуклеотидные мутации являются гетерозиготными (обнаруживаются только в одной из двух копий гена в клетке) и локализуются только в ткани миоматозного узла, тогда как в ткани псевдокапсулы опухоли и окружающего миометрия этих мутаций нет [24].

В нашей выборке мутации обнаружены в 56% узлов, тогда как во многих опубликованных ранее работах их количество оценивается как 70% и более, причем максимальная частота таких мутаций (73,2%) обнаружена в миомах женщин афроамериканского происхождения, у которых и сами опухоли возникают гораздо чаще, чем у женщин других рас [25].

Помимо восьми наиболее часто встречающихся однонуклеотидных замен в 19% миоматозных узлов обнаружены делеции различной длины (от 3 до 49 н.п.) экзона 2 гена *MED12*, в подавляющем большинстве эти делеции включают в себя область наиболее частых однонуклеотидных замен — кодоны 130 и 131. Большинство обнаруженных делеций по протяженности кратны трем, то есть такая делеция в последовательности экзона не нарушает считывание аминокислотной последовательности. Однако в базе данных GenBank содержатся данные и о делециях, которые нарушают считывание генетического кода (длиной, например, 5, 17 или 41 нуклеотид). Вместе с тем экспериментальные данные показывают, что белок MED12 в клетках лейомиом с соматической мутацией синтезируется и функционирует [26].

Мутации в гене *MED12* с одинаковой частотой обнаруживаются как в кариотипически нормальных лейомиомах, так и в опухолях с хромосомными перестройками [17].

Основной вопрос после открытия соматических мутаций в *MED12* в миомах: в какой именно момент возникают эти мутации — до того, как клетка встанет на путь перерождения в опухолевую, или само возникновение такой мутации сразу же «переключает» работу генома клетки на превращение в клетку-предшественник миоматозного узла, каждый из которых является клоном одной единственной клетки-предшественника.

Недавно опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о неслучайном появлении мутаций в последовательности экзона 2 гена *MED12* в клетках неизмененного здорового миометрия. Полученные в этой работе данные свидетельствуют о том, что соматические мутации в клетках миометрия появляются заранее, еще до начала перерождения клетки в предшественника опухоли [14]. Для того чтобы получить данные об отдельных клетках, потребовался сложный высокотехнологичный анализ результатов высокопроизводительного секвенирования. Поскольку ни секвенирование по Сэнгеру, ни стандартная методика NGS не могут выявить соматическую мутацию, если в тестируемом образце доля аллели с заменой составляет менее 0,1%, использован дуплексный анализ с глубоким секвенированием (DDS), чтобы преодолеть это ограничение.

Полученные в данной работе результаты показали, что мутации во втором экзоне гена *MED12* определяются в тканях миометрия, образцы которых взяты после гистерэктомии. Это открытие дает нам представление о роли таких «заранее возникающих» соматических мутаций как генетического триггера развития лейомиомы. В клетках интактного миометрия обнаружены неслучайные мутации в экзоне 2 гена *MED12*, максимальное число которых затрагивало позиции 130 и 131 н.п. Это первое исследование, в ходе которого выявлены соматические мутации в неопухолевых клетках миометрия из свежесобранных образцов ткани. Его результаты позволяют глубже понять мутационное давление в ткани миометрия, действующее еще до начала роста миоматозных узлов. Таким образом, мутации в гене *MED12* возникают заранее в клетках миометрия и ждут благоприятного момента для начала развития опухоли. В настоящее время нет данных о том, происходят ли такие мутации в клетках других тканей.

Согласно современным представлениям, рост каждого единичного узла начинается с единственной клетки, в которой произошла драйверная мутация (или в гене *MED12*, или хромосомная перестройка,

затрагивающая ген *HMGA2*, или несколько более редких изменений соматического генома). Для поддержания и дальнейшего роста миомы матки решающее значение имеет популяция гладкомышечных клеток-предшественников, обладающих повышенной пролиферативной активностью, при этом такая популяция клеток составляет около 5% всех клеток миомы. Образование внеклеточного матрикса является ключевым компонентом миоматозного узла, несущего мутацию в *MED12*, но ни одна из опухолей не выжила бы и не росла без активно пролиферирующей популяции неопластических стволовых клеток. Установлено, что эти 5% стволовых клеток в лейомиомах экспрессируют очень низкие уровни рецептора эстрогена (ESR1) и при этом очень высокие уровни рецепторов инсулиноподобных факторов роста (IGF), таких как рецептор инсулина-A, а также рецепторов сайтов интеграции MMTV (WNTs), таких как frizzled-6 (FZD6), и цитокинов, таких как активатор рецептора ядерного фактора κ-B (RANCL). Эти рецепторы служат частью дополнительной паракринной системы для приема сигналов роста (например, WNT4, IGF-1, IGF-2 и лиганда-активатора рецептора ядерного фактора κ-B — RANKL) от промежуточных или полностью дифференцированных популяций клеток лейомиомы, которые экспрессируют высокие уровни ESR1 и PGR, стимулируемых прогестероном [27—31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутации в гене *MED12* являются самым распространенным триггером, вызывающим перерождение клетки миометрия. В российской популяции распространенность таких мутаций в узлах лейомиомы матки составляет 50—60%. При множественной миоме у пациенток встречаются узлы с разными мутациями (как однонуклеотидными, так и делециями) наряду с узлами, в которых таких мутаций нет. Это ставит под сомнение наследственную природу повышенной вероятности таких мутаций, поскольку затрагиваемый ими регион гена *MED12*, очевидно, является «горячей точкой» соматического мутагенеза и спонтанные мутации в нем, по-видимому, происходят постоянно. Однако механизмы, запускающие развитие и рост миоматозного узла, могут иметь наследственный компонент и должны быть предметом дальнейшего изучения. Кроме того, как ранее указано в наших работах [32], необходимо более глубокое изучение генетических и эпигенетических аспектов механизмов развития и рецидивирования миомы матки у женщин с множественной формой заболевания, что оказывает сильное влияние на реализацию репродуктивной функции.

Финансирование: *проект РНФ 23-15-00069 «Разработка профилактической вакцины для предотвращения развития лейомиомы матки у пациенток, планирующих беременность».*

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Кузнецова М.В., Тоноян Н.М., Адамян Л.В.
Сбор и обработка материала — Аветисян Д.С., Серёгина В.Ю., Карягина В.Е.
Написание текста — Кузнецова М.В.
Редактирование — Карягина В.Е., Тоноян Н.М., Адамян Л.В., Рогожин А.С., Степанян А.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Миома матки. Клинические рекомендации. *Акушерство и гинекология*. 2025;8 (Приложение).
Uterine fibroids. Clinical recommendations. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2025;8 (Prilozhenie).
https://doi.org/10.18565/aig.2025.234
2. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2008:4(22):571-588.
https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.04.002
3. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(17):1646-1655.
https://doi.org/10.1056/NEJMcp1411029
4. Markowski DN, Bartnitzke S, Löning T, Drieschner N, Helmke BM, Bullerdiek J. *MED12* mutations in uterine fibroids — their relationship to cytogenetic subgroups. *International Journal of Cancer*. 2012;131(7):1528-1536.
https://doi.org/10.1002/ijc.27424
5. Berta DG, Kuisma H Välimäki N, Räisänen M, Jäntti M, Pasanen A, Karhu A, Kaukomaa J, Taira A, Cajuso T, Nieminen S, Penttinen RM, Ahonen S, Lehtonen R, Mehine M, Vahteristo P, Jalkanen J, Sahu B, Ravantti J, Mäkinen N, Rajamäki K, Palin K, Taipale J, Heikinheimo O, Bützow R, Kaasinen E, Aaltonen LA. Deficient H2A.Z deposition is associated with genesis of uterine leiomyoma. *Nature*. 2021;7872(596):398-403. Epub 2021 Aug 04. PMID: 34349258.
https://doi.org/10.1038/s41586-021-03747-1
6. Makinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen HJ, Gentile M, Yan J, Enge M, Taipale M, Aavikko M, Katainen R, Virolainen E, Bohling T, Koski TA, Launonen V, Sjoberg J, Taipale J, Vahteristo P, Aaltonen LA. *MED12*, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science*. 2011;334:252-255. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21868628.
https://doi.org/10.1126/science.1208930
7. Heinonen HR, Pasanen A, Heikinheimo O, Tanskanen T, Palin K, Tolvanen J, Vahteristo P, Sjöberg J, Pitkänen E, Bützow R, Mäkinen N, Aaltonen LA. Multiple clinical characteristics separate *MED12*-mutation-positive and -negative uterine leiomyomas. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1015.
https://doi.org/10.1038/s41598-017-01199-0

8. Bulun SE, Yin P, Wei J, Zuberi A, Iizuka T, Suzuki T, Saini P, Goad J, Parker JB, Adli M, Boyer T, Chakravarti D, Rajkovic A. Uterins fibroids. *Physiological Reviews*. 2025;105(4):1947-1988. https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2024
9. Al-Hendy A, Laknaur A, Diamond MP, Ismail N, Boyer TG, Halder SK. Silencing *Med12* Gene Reduces Proliferation of Human Leiomyoma Cells Mediated via Wnt/β-Catenin Signaling Pathway. *Endocrinology*. 2017;158(3):592-603. https://doi.org/10.1210/en.2016-1097
10. Chuang TD, Rysling S, Ton N, Baghdasarian D, Khorram O. Comparative Analysis of Differentially Expressed Long Non-Coding RNA in Pre- and Postmenopausal Fibroids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(14):6798. https://doi.org/10.3390/ijms26146798
11. Boos D, Chuang TD, Khorram O. The Roles of Non-Coding RNAs in the Pathogenesis of Uterine Fibroids. *Cells*. 2025;14(16):1290. https://doi.org/10.3390/cells14161290
12. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(24):6151. https://doi.org/10.3390/ijms20246151
13. Кузнецова М.В., Трофимов Д.Ю., Тихончук Е.Ю., Согоян Н.С., Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Молекулярные механизмы патогенеза миомы матки: анализ мутаций гена *MED12* в российской популяции. *Акушерство и гинекология*. 2016;10:73-79. Kuznetsova MV, Trofimov DYu, Tikhonchuk EYu, Sogoyan NS, Adamyan LV, Sukhov GT. Molecular mechanisms of pathogenesis of uterine fibroids: analysis of mutations of the *MED12* gene in the Russian population. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;10:73-79. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2016.10.73-9
14. Li Y, Asif H, Feng Y, Kim JJ, Wei JJ. Somatic *MED12* Mutations in Myometrial Cells. *Cells*. 2024;13(17):1432. https://doi.org/10.3390/cells13171432
15. Mäkinen N, Vahteristo P, Bützow R, Sjöberg J, Aaltonen LA. Exomic landscape of MED12 mutation-negative and -positive uterine leiomyomas. *International Journal of Cancer*. 2014;134(4):1008-1012. https://doi.org/10.1002/ijc.28410
16. Guire MM, Yatsenko A, Hoffner L, Jones M, Surti U, Rajkovic A. Whole exome sequencing in a random sample of North American women with leiomyomas identifies *MED12* mutations in majority of uterine leiomyomas. *PLoS One*. 2012;7(3):e33251. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033251
17. Осиновская Н.С., Иващенко Т.Э., Долинский А.К., Султанов И.Ю., Гимбовская С., Хоффман Э., Беженарь В.Ф., Баранов В.С. Мутации гена *MED12* у женщин с миомой матки. *Генетика*. 2013;49(12):1426-1431. Osinovskaya NS, Ivashchenko TE, Dolinskii AK, Sultanov IYu, Ghimbovschi S, Hoffman E, Bezhenar' VF, Baranov VS. *MED12* gene mutations in women with uterine myoma. *Genetika*. 2013;49(12): 1426-1431. (In Russ.). https://doi.org/10.7868/S0016675813120084
18. Nibert M, Heim S. Uterine leiomyoma cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer*. 1990;2:3-13. https://doi.org/10.1002/gcc.2870020103
19. Mark J, Havel G, Dahlenfors R, Wedell B. Cytogenetics of multiple uterine leiomyomas, parametrial leiomyoma and disseminated peritoneal leiomyomatosis. *Anticancer Research*. 1991;11:33-39.
20. Rein MS, Friedman AJ, Barbieri RL, Pavelka K, Fletcher JA, Morton CC. Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstetrics and Gynecology*. 1991;77:923-926.
21. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2005;158(1):1-26. https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2004.08. 025
22. Quade BJ, Weremowicz S, Neskey DM, Vanni R, Ladd C, Dal Cin P, Morton CC. Fusion transcripts involving *HMGA2* are not a common molecular mechanism in uterine leiomyomata with rearrangements in 12q15. *Cancer Research*. 2003;63(6):1351-1358.
23. Pérot G, Croce S, Ribeiro A, Lagarde P, Velasco V, Neuville A, Coindre JM, Stoeckle E, Floquet A, MacGrogan G, Chibon F. *MED12* alterations in both human benign and malignant uterine soft tissue tumors. *PLoS One*. 2012;7(6):e40015. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040015
24. Mehine M, Kaasinen E, Heinonen HR, Makinen N, Kampjarvi K, Sarvilinna N, Aavikko M, Vaharautio A, Pasanen A, Butzow R, Heikinheimo O, Sjoberg J, Pitkanen E, Vahteristo P, Aaltonen LA. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113:1315-1320. https://doi.org/10.1073/pnas.1518752113
25. 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 Genetics*. 2018;222-223:1-8. https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2018.01.001
26. Mittal P, Shin YH, Yatsenko SA, Castro CA, Surti U, Rajkovic A. *Med12* gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(8):3280-3284. https://doi.org/10.1172/JCI81534
27. Mas A, Nair S, Laknaur A, Simón C, Diamond MP, Al-Hendy A. Stro-1/CD44 as putative human myometrial and fibroid stem cell markers. *Fertility and Sterility*. 2015;104:225-234.e3. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert. 2015.04.021
28. Mas A, Cervello I, Gil-Sanchis C, Faus A, Ferro J, Pellicer A, Simon C. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells. *Fertility and Sterility*. 2012;98:741-751.e6. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.044
29. Moravek MB, Yin P, Coon JS 5th, Ono M, Druschitz SA, Malpani SS, Dyson MT, Rademaker AW, Robins JC, Wei JJ, Kim JJ, Bulun SE. Paracrine pathways in uterine leiomyoma stem cells involve insulinlike growth factor 2 and insulin receptor A. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102:1588-1595. https://doi.org/10.1210/jc.2016-3497
30. Ikhena DE, Liu S, Kujawa S, Esencan E, Coon JS 5th, Robins J, Bulun SE, Yin P. RANKL/RANK pathway and its inhibitor RANK-Fc in uterine leiomyoma growth. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103:1842-1849. https://doi.org/10.1210/jc.2017-01585
31. Liu S, Yin P, Dotts AJ, Kujawa SA, Coon VJ, Wei JJ, Chakravarti D, Bulun SE. Activation of protein kinase B by WNT4 as a regulator of uterine leiomyoma stem cell function. *Fertility and Sterility*. 2020;114:1339-1349. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.045
32. Адамян Л.В., Кузнецова М.В., Тоноян Н.М., Шаповаленко Р.А., Пивазян Л.Г., Трофимов Д.Ю. Генетические аспекты миомы матки: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции*. 2023;29(4-2):29-39. Adamyan LV, Kuznetsova MV, Tonoyan NM, Shapovalenko RA, Pivazyan LG, Trofimov DYu. Genetic aspects of uterine fibroids: a modern view of the problem. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(4-2):29-39. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20232904229

Поступила 04.11.2025
Received 04.11.2025
Принята к печати 12.12.2025
Accepted 12.12.2025