

И.В. Пономаренко, М.И. Чурносов

**Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска  
лейомиомы матки**

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет», Белгород, Россия

Лейомиома матки – это доброкачественная моноклональная опухоль из гладкомышечных клеток миометрия, которая является наиболее распространенным новообразованием женских репродуктивных органов [1]. Частота встречаемости лейомиомы матки варьирует от 30 до 77% среди женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Лейомиома матки оказывает негативное влияние на фертильность: с ней связано 5 - 10% случаев бесплодия и она является единственной причиной бесплодия у 1 - 2% женщин [3]. Лейомиома матки является самым частым показанием к гистерэктомии во многих странах мира. Так, например, в США по поводу лейомиомы матки ежегодно выполняют более 200 000 гистерэктомий [4]. При этом общие экономические затраты на лечение данной патологии составляют 5,9 – 34,4 млрд. долларов в год [5]. В Российской Федерации лейомиома матки является причиной гистерэктомии в 50-70% случаев [1].

В настоящее время, несмотря на результаты многочисленных исследований, нет единого представления об этиопатогенетических механизмах развития и роста миоматозных узлов. Согласно данным литературы, выделяют три этиологические гипотезы инициации формирования лейомиомы матки: 1) генетические аномалии, 2) стероидные гормоны, 3) факторы роста и нарушение восстановления при инфекции и повреждении матки [1, 2, 6, 7].

Считается, что опухоль растёт из одной первичной (материнской) клетки, имеющей генетический дефект на хромосомном или генном уровне. Однако, механизмы, которые служат толчком к началу роста опухоли остаются неясными. Предполагается, что генетические и эпигенетические

изменения, происходящие в клетках миометрия, обуславливают повышение их чувствительности к действию гормонов и факторов роста [7]. Следует отметить, что клетки миоматозных узлов в сравнении с тканями нормального миометрия имеют значимые эпигенетические изменения. В работе Navarro A. et al. (2012) в миоматозных клетках установлены изменения в уровне метилирования промоторов и сопутствующие им изменения в экспрессии мРНК в 55 генах [8]. В исследовании Maekawa R. et al. (2013) выявлены различия в уровне метилирования и экспрессии РНК в 120 генах между клетками лейомиомы и нормальными клетками миометрия [9].

По данным цитогенетического анализа образцов тканей опухоли около 40% миоматозных узлов имеют различные хромосомные абберации: транслокация  $t(12;14)(q14-15;q23-24)$ , трисомия по 12 хромосоме, делеция в 7 хромосоме  $del(7)(q22-q32)$ , хромосомные перестройки в локусах 6p21 и 10q22, делеции в локусах 1p и 3q [6, 7, 10]. Эти хромосомные аномалии могут обуславливать нарушение экспрессии генов *MED12*, *HGMA1*, *HGMA2*, *FH*, *BHD*, *TSC2*, *PCOLCE*, *ORC5L*, *LHFPL3*, *ESR2* и *RAD5.1* в матке [2]. Следует отметить, что множественные миоматозные узлы в одной и той же матке могут иметь разные генетические дефекты, что свидетельствует о том, что каждый миоматозный узел развивается независимо [6]. Таким образом, цитогенетическая гетерогенность лейомиомы матки лежит в основе фенотипических различий (размер, локализация миоматозного узла) и указывает на то, что генетические факторы играют фундаментальную роль в формировании данного заболевания.

Лейомиома матки является эстроген-зависимой опухолью и ведущую роль в фенотипическом проявлении цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений в клетках миометрия принадлежит половым гормонам. Об этом свидетельствуют следующие факты: миоматозные узлы не возникают до полового созревания, имеют тенденцию к росту в течение репродуктивного периода и регрессируют после менопаузы [1, 2, 6, 11]. Согласно общепризнанным представлениям, основной причиной развития

лейомиомы является гиперэстрогения – повышенная продукция эстрогенов и/или повышенная чувствительность миометрия к эстрогенам в том числе локальная; недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла, прогестероновая недостаточность, хроническая ановуляция и повышенная продукция гонадотропных гормонов [12].

Согласно литературным данным, эстрогены могут инициировать развитие лейомиомы и стимулировать ее рост через цитокины, факторы роста и апоптоз [11, 13]. Показано, что в миоматозных клетках по сравнению с нормальным миометрием наблюдается повышенная экспрессия рецепторов стероидных гормонов, факторов роста и их рецепторов, опосредованная эстрогенами [7]. Также в миоматозном узле регистрируется повышенная экспрессия таких ферментов как ароматаза и 17-гидроксистероиддегидрогеназа (17 $\beta$ -HSD), обуславливающих локальное преобразование циркулирующего андростендиона в эстрон (ароматаза), а затем и в эстрадиол (17 $\beta$ -HSD) [11]. Таким образом, в клетках лейомиомы матки формируется локальная гиперэстрогения. Эстрогены, в частности 17 $\beta$ -эстрадиол, оказывают свое биологическое действие на клетки-мишени, включая клетки миометрия, через мембранные эстрогеновые рецепторы (ER- $\alpha$  и ER- $\beta$ ) и ядерно-ER-опосредованные сигнальные пути [13], основными из которых являются сигнальные каскады рецептора к тирозинкиназе (RTKs), сигнал-регулируемых внеклеточных киназ (ERK), митоген-активированных протеинкиназ (МАРК), фосфатидилинозитид 3-киназы (PI3K), фосфолипазы С (PLC), протеинкиназы С (PKC), протеинкиназы А (PKA) и др. [13]. Таким образом, эстрогены стимулируют клеточную пролиферацию и образование большого количества внеклеточного матрикса, что обуславливает рост опухоли [11].

Наряду с эстрогенами значимая роль в формировании миоматозных узлов отводится прогестерону [11]. Об этом свидетельствует тот факт, что митотическая активность в миоматозных клетках значительно выше в лютеиновую фазу менструального цикла, когда уровень прогестерона

является самым высоким. Также выявлено повышение экспрессии прогестероновых рецепторов в клетках лейомиомы по сравнению с нормальным миометрием. Прогестерон через свои рецепторы (PR-A и PR-B) влияет на экспрессию факторов роста [14]. Кроме этого, прогестерон, в миоматозных клетках, повышает антиапоптотическую активность прото-онкогена bcl-2, экспрессию ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), которые являются известными регуляторами клеточной пролиферации [10].

Литературные данные свидетельствуют о важной патогенетической роли при возникновении лейомиомы матки процессов гормон-независимой клеточной пролиферации и апоптоза [12]. Одним из центральных звеньев в реализации этих процессов являются факторы роста. К основным факторам роста, играющим важную роль в развитии лейомиомы матки, относятся трансформирующий фактор роста альфа и бета (TGF-  $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), факторы роста фибробластов (FRF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и их рецепторы [2, 13, 15]. Так, VEGF способствуют ангиогенезу в лейомиоме матки. EGF и PDGF регулируют скорость пролиферации клеток миометрия и миоматозных клеток. TGF- $\beta$  индуцирует повышенную экспрессию генов, связанных с внеклеточным матриксом и снижает экспрессию генов, связанных с деградацией внеклеточного матрикса. Кроме того, TGF- $\beta$  через активацию киназных путей (MAPK / ERK / Smad) может регулировать экспрессию различных типов генов, влияющих на рост и ремиссию лейомиомы матки. IGF контролирует экспрессию прото-онкогена Bcl-2 в клетках лейомиомы, а так же путем активации MAPK пути, может стимулировать клеточную пролиферацию в миоматозных клетках [16]. Экспрессия данных факторов роста в ткани опухоли значимо выше по сравнению с нормальным миометрием [2].

Важное значение в развитии лейомиомы матки отводится инфекциям и повреждению миометрия при инвазивных внутриматочных вмешательствах [6; 7]. Эти факторы вызывают воспалительный процесс в матке, который, в свою очередь, активируя факторы роста, интерлейкины, хемокины, приводит к увеличению пролиферации клеток, внеклеточного матрикса, подавлению апоптоза, нарушению иммунного ответа [7]. Цитокины, включая фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15), интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) играют центральную роль в регуляции воспаления, ангиогенеза и ремоделирования тканей [16]. Хемокины и их рецепторы (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, эотаксин, эотаксин-2, IL-8, CCR1, CCR3, CCR5, CXCR1 и CXCR2 мРНК) являются медиаторами клеточного роста. Кроме того, хемокины также принимают участие в регуляции ангиогенеза, гемопозза, инфекционного ответа и фиброза [16].

В литературе имеются данные о значимой роли витамина D в развитии лейомиомы матки [17]. Считается, что дефицит витамина D повышает риск развития заболевания. В ряде работ показано, что витамин D снижает пролиферацию клеток лейомиомы *in vitro* и рост опухоли *in vivo* на животных моделях [18]. В основе этого могут лежать следующие биологические эффекты витамина D: регуляция клеточной пролиферации и дифференцировки, подавление онкогенеза, индукция апоптоза. Следует отметить, что дефицит витамина D, характерный для афроамериканцев, является и фактором риска развития у них лейомиомы матки [6, 17, 18].

Согласно данным литературы факторами риска развития лейомиомы матки являются возраст, этническая принадлежность, возраст менархе, ожирение, искусственные аборты, использование оральных контрацептивов, образ жизни и др. [1, 2, 6, 7, 10, 14, 16, 19, 20].

Риск развития лейомиомы матки напрямую коррелирует с возрастом женщины. Миома матки, как правило, не возникает до полового созревания,

чаще диагностируется в позднем репродуктивном возрасте и регрессирует в постменопаузальном периоде [7, 20].

Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что риск развития лейомиомы матки в три раза выше у представительниц негроидной расы по сравнению с женщинами европеоидного происхождения [6, 7, 10, 16]. Согласно статистике, у афроамериканок лейомиома матки выявляется на 10-15 лет раньше, чем у женщин других этнических групп [7]. При этом у них заболевание проявляется более выраженной клинической симптоматикой, количество миоматозных узлов в несколько раз больше и они имеют высокие темпы роста [6]. Частота гистерэктомий по поводу лейомиомы матки у афроамериканок (60-70%) в 2 раза выше, чем у женщин европеоидного происхождения (30%) и при этом оперативные вмешательства у них осуществляются в более раннем возрасте. Также, у афроамериканок чаще регистрируются и послеоперационные осложнения (боли, анемия и др.) [21]. Основными причинами высокой распространенности лейомиомы матки у афроамериканских женщин в сравнении с другими этническими группами, согласно литературных данных, являются различия в полиморфизме ряда генов (*COMT*, *CYP17*), участвующих в синтезе и/или метаболизме эстрогенов, уровнях экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и ретиноевой кислоты (ядерные рецепты  $\alpha$  ретиноеидной кислоты и ретиноида X), уровнях ароматазы, измененной экспрессии miRNAs [21], а также гиповитаминоз витамина D (темная кожа подавляет выработку биологически активного витамина D) [18].

Одним из модифицируемых факторов риска развития лейомиомы матки является ожирение [2, 22, 23]. Установлена прямая зависимость между индексом массы тела и развитием миомы матки: риск развития заболевания возрастает более чем на 20% на каждые 10 кг прибавки в массе тела [2]. Данную закономерность можно объяснить тем, что в жировой ткани андрогены, синтезируемые в надпочечниках и яичниках, конвертируются под действием ароматаз в эстрогены. Избыточный жир приводит к развитию

инсулинорезистентности, снижению синтеза глобулина, связывающего половые гормоны [6,16]. В результате этого, у женщин, страдающих ожирением, увеличивается биодоступность циркулирующих эстрогенов, что может быть причиной развития лейомиомы матки и/или роста миоматозного узла. Кроме того, гиперинсулинемия, которая является одним из основных компонентов метаболического синдрома, связана с повышением уровней в сыворотке крови инсулиноподобного фактора роста-1 и эпидермального фактора роста, которые, в свою очередь, усиливают секрецию эстрогенов в яичниках или непосредственно оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток миометрия [22].

Согласно результатам ряда исследований, раннее менархе является фактором риска развития лейомиомы матки [10, 16, 24, 25]. Более того, у женщин с ранним менархе повышен риск развития нескольких миоматозных узлов [25]. В основе повышенного риска развития лейомиомы матки у женщин с ранним началом менструальной функции может лежать следующий механизм. Ранний возраст менархе приводит к увеличению числа менструальных циклов в течение жизни женщины, что обуславливает повышенный уровень эстрогенных влияний на миометрий, которые в свою очередь активизируют митотическую активность клеток миометрия, в том числе и миоматозных клеток [7, 25]. Следует отметить, что раннее менархе чаще встречается у афроамериканок (для них характерна и более высокая частота миомы матки) по сравнению с женщинами других этнических групп [6]. Наряду с этим, в ряде работ, не выявлено значимых связей возраста менархе с развитием миомы матки [26]. Кроме того, есть данные о том, что поздняя менопауза также увеличивает риск возникновения миомы матки вследствие более продолжительного воздействия половых гормонов на миометрий в течение жизни женщины [6].

Литературные данные свидетельствуют о том, что среди рожавших женщин риск развития лейомиомы матки ниже (на 20-50%) по сравнению с нерожавшими. Кроме того, риск формирования миоматозного узла

значительно снижается с увеличением числа родов [6, 7, 16, 20]. Следует отметить, что, чем больше интервал между родами, тем выше риск развития опухоли [7]. Это может быть связано с тем, что во время беременности уменьшается воздействие эстрогенов на миометрий, а также в процессе ремоделирования внеклеточного матрикса матки, вызванного беременностью и родами, может осуществляться избирательный апоптоз мелких миоматозных поражений [16]. Кроме того, фиброзная ткань является более восприимчивой к ишемии во время родов [20].

В ряде работ указывается на значимую роль искусственных абортов в формировании лейомиомы матки [27, 28]. При чем с увеличением количества абортов риск развития миомы матки возрастает (с OR=1,42 для двух медицинских абортов до OR=2,71 для трех и более) [27]. Следует отметить, что в России частота медицинских абортов является наиболее высокой среди всех стран Восточной Европы [29]. При этом за последние 20 лет в России показатель индуцированных абортов (на 1000 женщин в возрасте 15-49 лет) снизился в гораздо меньшей степени (в 3,6 раза), чем в соседних странах – Белоруссии (в 7,9 раза) и Украине (в 5,5 раза) [30]. Показано, что среди женщин России репродуктивного возраста искусственные аборты в первом триместре беременности обуславливают развитие гиперпролактинемии, синдрома поликистозных яичников, ановуляторной менструации, нарушений лютеиновой фазы менструального цикла, постабортного эндометрита, иммунологических нарушений [31].

Литературные данные о влиянии оральных контрацептивов на риск развития миомы матки неоднозначны и противоречивы. В обзорной статье Wise L.A. et al. (2016) представлены материалы свидетельствующие о том, что использование комбинированных оральных контрацептивов может обуславливать снижение риска, отсутствие ассоциаций и повышение риска развития лейомиомы матки. Кроме того, следует отметить, что применение гормональной терапии в постменопаузальном периоде в 6 раз увеличивает риск развития лейомиомы матки [7].



Факторы образа жизни, такие как диета, употребление кофеина и алкоголя, курение, физическая активность, стресс, потенциально могут влиять на формирование и рост миоматозного узла [2, 6, 7, 16]. Так, риск развития лейомиомы матки несколько выше у женщин, употребляющих пищу с более высоким гликемическим индексом (красное мясо, в том числе говядина и ветчина) [7]. Прием зеленых овощей и фруктов, напротив, уменьшает риск формирования миоматозного узла [32]. Витамины А и D являются протективными факторами развития опухоли [6]. Модифицирующее влияние кофеина и алкоголя может быть связано их способностью повышать эндогенный уровень эстрогенов [33].

Имеются сведения о том, что курение может снижать риск возникновения лейомиомы матки [7]. Одним из возможных объяснений данного факта является то, что никотин подавляет ароматазу и снижает конверсию андрогенов в эстрогены. Кроме того, никотин оказывает мощное модифицирующее влияние на метаболизм эстрадиола путем гидроксирования, что приводит к снижению биодоступности эстрогенов в тканях-мишенях [10, 16].

В основе связи стрессовых факторов с развитием лейомиомы матки может лежать повышенная секреция стероидов яичниками и надпочечниками под действием гормонов стресса [7, 20]. Кроме того, стрессовые гормоны влияют на синтез факторов роста, цитокинов, матриксных металлопротеиназ, имеющих важное значение при развитии лейомиомы матки.

В ряде исследований обнаружен повышенный риск развития лейомиомы матки у женщин с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [32]. Считается, что артериальная гипертензия имеет проатерогенное значение и инициирует рост гладкомышечных клеток матки и развитие миоматозных узлов по аналогичному механизму атеросклеротических изменений в гладкой мускулатуре артерий [34]. Подъем артериального давления может вызывать повреждение гладкомышечных клеток и обуславливать повышенную продукцию цитокинов, имеющих

важное значение в формировании лейомиомы матки. В отдельных исследованиях показано, что сахарный диабет и гиперинсулинемия, приводя к развитию сосудистой дисфункции, имеют протективное значение для развития лейомиомы матки [6]. Опухоль имеет меньшую васкуляризацию, чем нормальный миометрий, а системная сосудистая дисфункция может ингибировать ее развитие [7].

Согласно данным литературы, у женщин, имеющих синдром поликистозных яичников, риск развития лейомиомы матки на 65% выше [7]. Это можно объяснить тем, что синдром поликистозных яичников характеризуется гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, увеличением уровней IGF-I и лютеинизирующего гормона в сыворотке, гиперандрогенизмом, что имеет важное значение для развития миомы матки. Следует отметить, повышенный риск развития лейомиомы матки при увеличении уровня лютеинизирующего гормона [7].

Таким образом, согласно современным представлениям, лейомиома матки является многофакторным и полиэтиологическим заболеванием, в развитие которого вовлечены генетические и эпигенетические механизмы, гормон-зависимая и гормон-независимая пролиферация гладкомышечных клеток миометрия, детерминируемая ростовыми факторами, апоптическими механизмами, реакциями на повреждение и воспаление.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### **Литература:**

1. Адамян Л.В., ред. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации по ведению больных. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белоцерковцева Л.Д., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А. и др. Москва.: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова; 2015. 100с.

2. *McWilliams M.M., Chennathukuzhi V.M.* Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Seminars in reproductive medicine.* 2017;35(2):181-189. doi:10.1055/s-0037-1599090.
3. *Carranza-Mamane B., Havelock J., Hemmings R.* The Management of Uterine Fibroids in Women With Otherwise Unexplained Infertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2015; 37(3): 277-285.doi: 10.1016/S1701-2163(15)30318-2.
4. *Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S., et al.* Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Human Reproduction Update.* 2014;20(3):309-333. doi:10.1093/humupd/dmt058.
5. *Cardozo E.R., Clark A.D., Banks N.K., Henne M.B., Stegmann B.J., Segars J.H.* The Estimated Annual Cost of Uterine Leiomyomata in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2012;206(3):211.e1-211.e9. doi:10.1016/j.ajog.2011.12.002.
6. *Sparic R., Mirkovic L., Malvasi A., Tinelli A.* Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *International Journal of Fertility & Sterility.* 2016;9(4):424-435. doi: 10.22074/ijfs.2015.4599
7. *Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K.* Epidemiology of Uterine Fibroids – From Menarche to Menopause. *Clinical obstetrics and gynecology.* 2016;59(1):2-24. doi:10.1097/GRF.0000000000000164.
8. *Navarro A., Yin P., Monsivais D., Lin S.M., Du P., Wei J.-J., Bulun S.E.* Genome-Wide DNA Methylation Indicates Silencing of Tumor Suppressor Genes in Uterine Leiomyoma. *Palit Deb S, ed. PLoS ONE.* 2012;7(3):e33284. doi:10.1371/journal.pone.0033284.
9. *Maekawa R., Sato S., Yamagata Y., Asada H., Tamura I., Lee L., et al.* Genome-Wide DNA Methylation Analysis Reveals a Potential Mechanism for the Pathogenesis and Development of Uterine Leiomyomas. *Suzuki H, ed. PLoS ONE.* 2013;8(6):e66632. doi:10.1371/journal.pone.0066632.

10. *Manta L., Suci N., Toader O., Purcărea R., Constantin A., Popa F.* The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *Journal of Medicine and Life.* 2016;9(1):39-45.
11. *Moravek M.B., Yin P., Ono M., Coon J.S., Dyson M.T., Navarro A., et al.* Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Human Reproduction Update.* 2015;21(1):1-12. doi:10.1093/humupd/dmu048.
12. *Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л.* Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2010, 468с.
13. *Katz T.A., Yang Q., Treviño L.S., Walker C.L., Al-Hendy A.* Endocrine disrupting chemicals and uterine fibroids. *Fertility and sterility.* 2016;106(4):967-977. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.023.
14. *Тихомиров А.Л. ред.* Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М.; 2013. 319с.
15. *Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б., Ведерникова Н.В., Жолобова М.Н.* Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2012; 4: 22-28.
16. *Ciavattini A., Di Giuseppe J., Stortoni P., Montik N., Giannubilo S.R., Litta P., et al.* Uterine Fibroids: Pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endomyometrial Junction. *Obstetrics and Gynecology International.* 2013;2013:173184. doi:10.1155/2013/173184.
17. *Ciavattini A., Delli Carpini G., Serri M., Vignini A., Sabbatinelli J., Tozzi A., et al.* Hypovitaminosis D and “small burden” uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine.* 2016;95(52):e5698. doi:10.1097/MD.0000000000005698.
18. *Brakta S., Diamond J.S., Al-Hendy A., Diamond M.P., Halder S.K.* The Role of Vitamin D in Uterine Fibroid Biology. *Fertility and sterility.* 2015;104(3):698-706. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.05.031.

19. *Радзинский В.Е., Архипова М.П.* Миома матки: проблемы и перспективы начала века. *Медицинский совет.* 2014. 9: 30-33.
20. *Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K.* Uterine fibroids: current perspectives. *International Journal of Women's Health.* 2014;6:95-114. doi:10.2147/IJWH.S51083.
21. *Catherino W.H., Eltoukhi H.M., Al-Hendy A.* Racial and Ethnic Differences in the Pathogenesis and Clinical Manifestations of Uterine Leiomyoma. *Seminars in reproductive medicine.* 2013;31(5):370-379. doi:10.1055/s-0033-1348896.
22. *Tak Y.J., Lee S.Y., Park S.K., Kim Y.J., Lee J.G., Jeong D.W., et al.* Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: A case-control study. *Grewal. P, ed. Medicine.* 2016;95(46):e5325. doi:10.1097/MD.00000000000005325.
23. *Yang Y., He Y., Zeng Q., Li S.* Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women. *J Womens Health.* 2014 Jul;23(7):619-26. doi: 10.1089/jwh.2013.4690.
24. *Dragomir A.D., Schroeder J.C., Connolly A., Kupper L.L., Hill M.C., Olshan A.F., et al.* Potential risk factors associated with subtypes of uterine leiomyomata. *Reprod Sci.* 2010;17(11):1029–1035. doi: 10.1177/19337191110376979.
25. *Velez Edwards D.R., Baird D.D., Hartmann K.E.* Association of Age at Menarche With Increasing Number of Fibroids in a Cohort of Women Who Underwent Standardized Ultrasound Assessment. *American Journal of Epidemiology.* 2013;178(3):426-433. doi:10.1093/aje/kws585.
26. *Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C., Schaeffers M., Geppert K.* Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Women's Health.* 2012;12:6. doi:10.1186/1472-6874-12-6

27. *Shen Q., Shu L., Luo H., Hu X., Zhu X.* The use of mifepristone in abortion associated with an increased risk of uterine leiomyomas. *Ma. Y, ed. Medicine.* 2017;96(17):e6680. doi:10.1097/MD.00000000000006680.
28. *Song L., Shen L., Mandiwa C., Yang S., Liang Y., Yuan J., Wang Y.* Induced and Spontaneous Abortion and Risk of Uterine Fibroids. *Journal of Womens Health.* 2017;26(1):76-82. doi: 10.1089/jwh.2016.5913.
29. *Sedgh G., Singh S., Shah I.H., Åhman E., Henshaw S.K., Bankole A.* Induced abortion: incidence and trends worldwide from 1995 to 2008. *Lancet.* 2012; 379(9816):625-32. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61786-8.
30. *Denisov B.P., Sakevich V.I., Jasilioniene A.* Divergent Trends in Abortion and Birth Control Practices in Belarus, Russia and Ukraine. *Baradaran HR, ed. PLoS ONE.* 2012;7(11):e49986. doi:10.1371/journal.pone.0049986.
31. *Douglas N.I., Pavlova T.U., Burtseva T.E., Rad Y.G., Petrova P.G., Odland J.Ø.* Women's reproductive health in the Sakha Republic (Yakutia). *International Journal of Circumpolar Health.* 2014;73:10.3402/ijch.v73.25872. doi:10.3402/ijch.v73.25872.
32. *He Y., Zeng Q., Li X., Liu B., Wang P.* The Association between Subclinical Atherosclerosis and Uterine Fibroids. *Biondi-Zoccai G, ed. PLoS ONE.* 2013;8(2):e57089. doi:10.1371/journal.pone.0057089.
33. *Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K.* Uterine leiomyomata. In: *Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, editors. Women and Health.* San Diego: Academic Press; 2013. pp. 285–306.
34. *Radin R.G., Rosenberg L., Palmer J.R., Cozier Y.C., Kumanyika S.K., Wise L.A.* Hypertension and risk of uterine leiomyomata in US black women. *Human Reproduction (Oxford, England).* 2012;27(5):1504-1509. doi:10.1093/humrep/des046.