

## ПОДХОДЫ К ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ МИОМЫ МАТКИ

## APPROACHES TO HORMONAL REGULATION OF UTERINE FIBROIDS

Yu. Guley  
Yu. Sidorova

*Summary.* Uterine fibroids is a common disease characterized by symptomatic uterine fibroids significantly reduce a woman's standard of living and cause problems with conception and childbearing, up to the development of infertility. Most fibroids are asymptomatic, but 30 % of women experience severe symptoms of the disease, such as abnormal uterine bleeding, iron deficiency anemia, the development of arterial hypertension, pelvic pain and pressure, infertility, back pain, urinary symptoms (frequent urination, nocturia, urinary retention), gastrointestinal symptoms (diarrhea or constipation), which require medical intervention. At the same time, the issues of effective regulation of the formation and growth of uterine fibroids still remain unexplored. The purpose of this theoretical study was to analyze possible approaches to the hormonal correction of uterine fibroids. The results of the review of studies showed that hormone therapy is currently a promising treatment for uterine fibroids. This is a non-invasive method that alleviates the symptoms of the disease, which can also ensure the regression of uterine fibroids while preserving the uterus, improve the quality of life of a woman. Hormonal drugs are prescribed as a preoperative treatment for uterine fibroids, to stabilize the patient's condition and reduce the severity of possible side effects. Hormonal therapy includes hormonal contraceptives, tranexamic acid, and non-steroidal anti-inflammatory drugs, which reduce the amount of menstrual bleeding. Periodic control of the size of uterine fibroids, along with the use of hormonal regulation of uterine fibroids, is believed to be an effective way to reduce the health burden of this disease.

*Keywords:* Uterine Fibroids, Treatment, Hormonal Regulation.

Гулей Юлия Викторовна

Аспирант,

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

uliagulej@gmail.com

Сидорова Юлия Дмитриевна

Аспирант,

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Yulisik2008@yandex.ru

*Аннотация.* Миома матки является распространенным заболеванием, характеризующимся, в случае симптоматического течения заболевания, симптомокомплексом, значительно снижающим уровень жизни женщины и вызывающим проблемы с зачатием и деторождением, вплоть до развития бесплодия. Большинство миом протекает бессимптомно, в то время как у 30 % женщин возникают тяжелые симптомы заболевания, включающие аномальное маточное кровотечение, железодефицитную анемию, риск развития артериальной гипертензии, тазовую боль и давление, бесплодие, боль в спине, мочевые симптомы (учащенное мочеиспускание, никтурия, задержка мочи), желудочно-кишечные симптомы (диарея или запор), что требует медицинского вмешательства. При этом в настоящее время до сих пор остаются неизученными вопросы эффективного регулирования образования и роста миомы матки. Целью данного теоретического исследования являлся анализ возможных подходов к гормональной коррекции миомы матки. Согласно результатам выполненного анализа современных литературных данных, в настоящее время гормональная терапия миомы матки рассматривается в качестве перспективного метода ее лечения, основные достоинства которого заключаются в неинвазивности, облегчении симптомов, возможности регрессии маточных узлов при сохранности матки, улучшении качества жизни. Также актуально назначение гормональных препаратов в качестве предоперационного лечения миомы матки, для стабилизации состояния пациентки и снижения выраженности возможных побочных эффектов. Гормональная терапия включает гормональные контрацептивы, транексамовую кислоту и нестероидные противовоспалительные препараты, снижающие обильность менструальных кровотечений. Предполагается, что периодический контроль размеров миомы матки, наряду с использованием гормональной регуляции миомы матки, является эффективным способом снижения бремени здравоохранения данного заболевания.

*Ключевые слова:* миома матки, лечение, гормональная регуляция.

## Введение

**М**иома матки, или лейомиома, является наиболее распространенной солидной доброкачественной опухолью матки, возникающей в результате клональной экспансии клеток миометрия [1, 2]. Гистологически миома матки представляет собой новообразование, состоящее из неупорядоченных клеток миометрия, расположенных во внеклеточном матриксе, чрезмерное образование которого также является причиной значительной части опухолевой экспрессии. Это всегда доброкачественные опухоли, которые могут развиваться в очаги значительных размеров (от 10 мм

до 20 см). Данный вид опухолей поражает женщин, находящихся в большинстве случаев в репродуктивном возрасте и диагностируется, по разным оценкам, у 70–90 % женщин в возрасте до 50 лет, причем распространенность миомы матки увеличивается с возрастом [3, 4, 5, 30]. При этом частота заболевания до настоящего времени остается недооцененной, поскольку у многих женщин заболевание протекает бессимптомно, а появление симптомов постепенное.

Большинство миом протекает бессимптомно, и лишь у 30 % женщин возникают тяжелые симптомы заболевания, включающие аномальное маточное кровотечение,

железодефицитную анемию, риск развития артериальной гипертензии, тазовую боль и давление, бесплодие, боль в спине, мочевые симптомы (учащенное мочеиспускание, никтурия, задержка мочи), желудочно-кишечные симптомы (диарея или запор), что требует медицинского вмешательства [3, 8, 12, 28].

Высокая распространенность миомы оказывает глубокое влияние на расходы на здравоохранение во всем мире. По оценкам исследований, ежегодные прямые и косвенные расходы, связанные с миомой матки, в США достигают 34,4 миллиарда долларов, а общие ежегодные расходы, связанные с госпитализацией, составляют 348 миллионов долларов в Германии, 120 миллионов долларов во Франции и 86 миллионов долларов в Англии [6, 7]. Кроме того, наличие миомы матки определяет повышенный риск развития рака яичников [12, 13]. Миома матки также связана с бесплодием и другими осложнениями беременности, которые могут длиться не менее десяти лет лечения и составлять от 4 % до 23 % ежегодных затрат на здравоохранение [11]. Все перечисленное определяет актуальность активного поиска эффективных методов регулирования данной патологии.

*Цель исследования* — анализ возможных подходов к применению гормональной коррекции в регуляции миомы матки.

### Материалы и методы исследования

Для анализа подходов к гормональной регуляции миомы матки был выполнен анализ статей из журналов российских и иностранных изданий в базах eLibrary, PubMed Национальной медицинской библиотеки США, Google Scholar. Запрос для поиска формулировался таким образом, чтобы в поисковую выдачу попадали источники, в которых встречались термины «миома матки», «лейомиома» и термины «этиология», «патогенез», «лечение», «гормональная терапия». Результаты поисковой выдачи тщательно просматривались, из результатов мы отбирали оригинальные и обзорные статьи, соответствующие критериям включений в систематический обзор. Всего было обнаружено 122 публикации, из которых для анализа было отобрано 73 источника, релевантных теме нашего исследования.

### Результаты и обсуждение

#### *Этиология и патогенез миомы матки*

Миомы представляют собой доброкачественные опухоли, развивающиеся из гладкомышечной ткани матки (миометрия), рост которых определяется комплексным действием эстрогена и прогестерона, регулирующих большинство генов, кодирующих факторы роста. Так, эстрогены способны регулировать экспрессию факто-

ров роста, воздействуя на ряд сигнальных путей. Прогестерон и его рецепторы ответственны за пролиферацию клеток, накопление внеклеточного матрикса и клеточную гипертрофию. Гипотетически предполагается, что прогестерон может стимулировать рост клеток миомы матки за счет повышения экспрессии белка В-клеточной лимфомы 2 и подавления экспрессии TNF-α [25].

Миомы достаточно редко встречаются в период до полового созревания, их распространенность увеличивается в репродуктивном возрасте и уменьшается в размерах после наступления менопаузы [15]. Большинство случаев диагностируется в возрасте от 28 до 52 лет [25]. Пременопаузальный возраст, черная раса, отсутствие родов, а также большое время, прошедшее после родов, являются основными факторами риска миомы матки [8]. Раннее менархе как фактор риска объясняется ранним воздействием гормонов в онтогенезе, вызывающим эпигенетические изменения, сохраняющиеся впоследствии во взрослом возрасте и приводящие к возникновению или прогрессированию заболевания. У чернокожих женщин миомы встречаются чаще, развиваются в более раннем возрасте и имеют более тяжелое течение, чем у женщин со светлой кожей. Другие факторы риска включают ожирение, бесплодие, гипертонию, позднюю менопаузу, раннее менархе, семейный анамнез миомы и пожилой возраст. Влияние диеты, физических упражнений, курения, алкоголя, стресса и других факторов окружающей среды на патогенез миомы матки остается менее ясным [20, 21, 22, 23, 29]. Обнаружены также множественные наследственные синдромы (синдром почечно-клеточного рака, наследственный лейомиоматоз, синдром Риды и др.), при которых происходит развитие миомы матки. При этом механизмы, задействованные в росте лейомиомы, практически неизвестны, что обуславливает медленный прогресс в разработке эффективных вариантов лечения [18, 19, 24, 26].

Патогенез миомы матки является многофакторным и включает генетические, эпигенетические, гормональные, экологические, провоспалительные и ангиогенетические факторы. Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* выявили несколько путей и механизмов, которые, как считается, участвуют в патогенезе миомы, включая половые гормоны, стволовые клетки, глюкокортикоиды, факторы роста, передачу сигналов цитокинов, внеклеточный матрикс, ремоделирование и эпигенетические факторы.

#### *Основные подходы к лечению миомы матки*

Тактика лечения миомы матки зависит от ее размера и локализации, а также от возраста пациентки, присутствующих симптомов, намерения женщины иметь детей в будущем и опыта гинеколога. Варианты лечения улучшают симптоматику, связанную с миомой, за счет умень-

шения размера миомы или ее радикального удаления. Доступные методы лечения включают медикаментозную терапию, интервенционные радиологические методы и хирургические процедуры. Варианты лечения миомы матки определяются исходя из личных целей пациенток, а также от эффективности лечения и необходимости повторных вмешательств.

В настоящее время единственным радикальным методом лечения женщин с симптоматической миомой матки является гистерэктомия, исключающая впоследствии возможность деторождения и имеющая долгосрочные последствия для общего состояния здоровья [9, 10]. Примерно одна треть всех гистерэктомий во всем мире выполняется при миоме матки. Однако, при этом виде вмешательства может наблюдаться тяжелая дезадаптация женщин и проявление «синдрома послеоперационной усталости» после операции, что приводит к более длительному периоду реабилитации, нарушению психоэмоционального состояния и напряженности защитных механизмов.

К консервативным методам лечения миомы матки относят медикаментозную терапию, эмболизацию маточных артерий и фокусированную ультразвуковую абляцию миомы под МРТ-контролем. Консервативное лечение направлено на облегчение симптомов заболевания, а также регрессию миоматозных узлов при сохранении матки.

Медикаментозное лечение миомы, в первую очередь, направлено на уменьшение массивного кровотечения, вызванного миомой. Медикаментозное лечение рассматривается в качестве одного из наиболее перспективных методов облегчения состояния пациенток с симптоматической миомой матки.

Эмболизация маточных артерий представляет собой интервенционную радиологическую процедуру, при которой в одну или обе маточные артерии вводятся эмболы, ограничивающие кровоснабжение матки, а также миом. Это альтернативный вариант лечения для женщин с миомами, которым невозможно провести хирургическое вмешательство или которые хотят сохранить матку. В то же время, данный метод имеет ряд осложнений, наиболее распространенным из которых является постэмболизационный синдром, который проявляется в виде легкой лихорадки, боли и выделения из влагалища.

Фокусированная ультразвуковая абляция опухоли под МРТ-контролем при лечении миомы матки характеризуется эффективностью (в том числе экономической) и безопасностью лечения. Это органосохраняющее вмешательство, характеризующееся короткими сроками реабилитации пациента и отсутствием необходимости длительного пребывания в стационаре. С другой стороны,

среди побочных эффектов отмечается умеренная боль в области абляции. В некоторых случаях (1–2 % случаев) возможны ожоги, транзиторная лихорадка.

#### *Современные аспекты гормональной фармакотерапии миомы матки*

Доступные методы лечения включают антифибринолитические средства, нестероидные противовоспалительные препараты, комбинированные гормональные контрацептивы, лечение только прогестероном, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, антипрогестины, ингибиторы ароматазы и агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. В ходе исследований на животных ученые пришли к выводу, что стволовые клетки имеют огромный биологический потенциал, с точки зрения коррекции структурных и 8 функциональных повреждений матки, сопряженных с дефицитом тканей, что способствует восстановлению фертильности.

В последние годы появляются клинические инновации в использовании модуляторов рецепторов прогестерона в качестве медикаментозной терапии [14]. Медикаментозная терапия для снижения интенсивности обильных менструальных кровотечений включает использование гормональных контрацептивов, транексамовой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов [15].

Средства гормональной контрацепции часто используются для уменьшения выраженности симптомов, вызванных обильным кровотечением, сопровождающим миому матки. Основным механизмом гормональных контрацептивов заключается в блокировании овуляции за счет антигонадотропного эффекта. Отмечено также, что гормональная контрацепция является защитным фактором развития и роста миомы матки.

В настоящее время все большее количество исследований посвящено возможности гормональной терапии при миоме матки. Рассматривается перспективность проведения исследований в отношении определения эффективности и безопасности применения прогестагенов и внутриматочных систем, высвобождающих прогестин, у женщин в предменопаузе с миомой матки. Отмечается значительное снижение кровопотери у женщин, использующих внутриматочную спираль, высвобождающую левоноргестрел (до 90 %), что рассматривается как возможность снизить интенсивность обильных маточных кровотечений и улучшить качество жизни пациенток по сравнению с другими видами медикаментозной терапии. Рассматривается возможность использования селективных модуляторов рецепторов прогестерона при симптоматической миоме матки.

Гормональная терапия включает гормональные контрацептивы, транексамовую кислоту и нестероидные противовоспалительные препараты, снижающие обильность менструальных кровотечений. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона или селективные модуляторы рецепторов прогестерона назначаются главным образом до операции [16].

Современные антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (релуголикс, элаголикс, линзаголикс) и вилаприсан имеют подтвержденную терапевтическую эффективность (уменьшение кровотечения, дискомфорта, снижение размеров лейомиомы, улучшение качества жизни), мягкий профиль побочных эффектов, вследствие чего рассматриваются в качестве предпочтительных вариантов перорального лечения миомы матки. Так, в результате лечения женщин с симптоматической миомой матки релуголиксом на протяжении 24 недель было зафиксировано значительное улучшение качества жизни, связанного с состоянием здоровья, включая эмоциональное благополучие, физическую и социальную активность и сексуальную функцию, наряду со существенным снижением общего бремени симптомов и дискомфорта, вызванных ключевыми симптомами, связанными с миомой матки. Для лечения обильных менструальных кровотечений, связанных с миомой матки, в США, и для лечения умеренных и тяжелых симптомов миомы матки в странах Европейского Союза одобрено применение пероральной комбинации релуголикса (антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона), ацетата эстрадиола/норэтистерона (снижают потерю костной массы и приливы, вызванные релуголиксом).

Естественный регресс миомы в менопаузе обусловлен более низкими уровнями циркулирующих эстрогенов и прогестерона. Многие врачи с осторожностью назначают гормональную терапию из-за опасений прогрессирования размеров миоматозных новообразований. Исследования по этому вопросу остаются безрезультатными. Несколько проспективных клинических исследований показали, что рост миомы достигает максимума в течение первых двух лет гормонотерапии, а после третьего года — снижается. В других исследованиях показано, что трансдермальный эстроген и высокие дозы ацетата медроксипрогестерона (5 мг) могут подвергать пациенток большому риску увеличения размера миоматозных узлов. Следовательно, если гормональная терапия включает прогестин, следует использовать меньшую дозу, чтобы избежать роста опухоли. Имеющиеся данные противоречивы, но предполагается, что заместительная гормональная терапия может влиять на прогрессирование миомы матки, не являясь абсолютным противопоказанием к заместительной гормональной терапии. Рекомендуется периодически обследовать женщин с миомой матки, использующих заместительную гормональную терапию, и прекращать гормональное

лечение в случае увеличения лейомиомы. Так же, рекомендуется использовать минимальную эффективную дозу прогестина.

Ингибиторы ароматазы, такие как летрозол, представляют собой класс препаратов, обладающих антиэстрогенным действием, которые в основном используются при лечении эндометриоза, бесплодия, рака молочной железы и рака эндометрия. Способность ароматазы подавлять уровни эндогенного эстрогена может оказаться полезной при лечении маточных кровотечений, связанных с миомой, у женщин с ожирением в постменопаузе. Эффекты летрозола сравнивают с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона, который является распространенным средством лечения маточных кровотечений у женщин в постменопаузе. И все-таки, летрозол обладает наименьшим количеством побочных эффектов по сравнению с группой гонадотропин-рилизинг-гормона.

Тамоксифен и Ралоксифен являются селективными модуляторами рецепторов эстрогенов, классом лекарств с тканеспецифическим действием, благодаря смешанному действию агониста и антагониста на рецепторы эстрогенов. Тамоксифен используется для лечения рака молочной железы, особенно после хирургической резекции, из-за его антиэстрогенных свойств в ткани молочной железы. Однако в костях и эндометрии тамоксифен действует как сильный агонист одновременно с повышенным риском гиперплазии эндометрия при использовании его свыше 5 лет. Ралоксифен используется для лечения остеопороза. У женщин в постменопаузе ралоксифен подавляет тяжесть кровотечения и уменьшает размеры миомы.

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона представляют собой класс синтетических стероидов, которые оказывают агонистическое и/или антагонистическое действие на рецепторы прогестерона. Улипристала ацетат традиционно использовался в качестве посткоитального контрацептивного препарата. Он проявляет антагонистические свойства в отношении матки, шейки матки, яичников и гипоталамуса. В то время как прогестерон способствует росту миомы, блокирование рецепторов прогестерона уменьшает размер миомы, что доказано исследованиями PEARL. Влияние на эндометрий является основной проблемой для этого препарата, поскольку это может привести к несбалансированной стимуляции эстрогенами, предрасполагающей к утолщению эндометрия.

Использование трипторелина, синтетического аналога гонадотропин-рилизинг-гормона, в исследовании российских ученых показало значимое увеличение индекса резистентности и пульсационного индекса для крупных сосудов миомы матки, с одновременным значительным снижением уровня эстрадиола после 1, 2 и 3

месяцев от момента введения трипторелина. Вследствие подавления пролиферации клеток под действием трипторелина, согласно результатам исследования, наблюдались снижение объема матки и узлов миомы.

Согласно официальному заявлению Североамериканского общества, занимающегося здоровьем женщин в менопаузальном периоде, гормонотерапия имеет значительные преимущества у женщин, которые начинают терапию в возрасте моложе 60 лет или в течение 10 лет после появления первых симптомов менопаузы. Это наиболее эффективное лечение вазомоторных симптомов, мочевого синдрома, а также профилактическая мера при потере костной массы или переломах. Для женщин, которые начинают гормональную терапию в возрасте после 60 лет или через 10 лет от начала менопаузы, соотношение пользы и риска менее благоприятно из-за более высокого риска ишемической болезни сердца, инсульта и венозной тромбоэмболии. Поскольку риск различается в зависимости от типа, дозы, продол-

жительности и способа введения, гормональную терапию следует подбирать индивидуально, чтобы найти наиболее подходящий вариант для каждой пациентки.

#### Заключение

Исходя из выполненного анализа современных исследований, в настоящее время гормональная терапия миомы матки рассматривается в качестве перспективного метода ее лечения, основные достоинства которого заключаются в неинвазивности, облегчении симптомов, улучшении качества жизни. Также используется назначение гормональных препаратов в качестве предоперационного лечения миомы матки, для стабилизации состояния пациентки и снижения выраженности возможных побочных эффектов. Предполагается, что периодический контроль размеров миомы матки, наряду с использованием гормональной регуляции миомы матки, является эффективным способом снижения бремени здравоохранения данного заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart E.A. Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2015;372:1646–1655.
2. Шамарин С. В., Наумова И. В., Волкова И. Г., Кузнецова Н. В. Миома (лейомиома) матки (литературный обзор). *Многопрофильный стационар.* 2018;5(2):144–149.
3. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(1):3–9. doi: 10.1002/ijgo.13102.
4. Grube M., Neis F., Brucker S.Y., Kommos S., Andress J., Weiss M., Hoffmann S., Taran F.A., Krämer B. Uterine Fibroids — Current Trends and Strategies. *Surg Technol Int.* 2019;34:257–263.
5. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. *BJOG.* 2017;124:1501–1512.
6. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):211.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.002.
7. Soliman A.M., Yang H., Du E.X., Kelkar S.S., Winkel C. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(2):141–60. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.019.
8. Lou Z., Huang Y., Li S., Luo Z., Li C., Chu K., Zhang T., Song P., Zhou J. Global, regional, and national time trends in incidence, prevalence, years lived with disability for uterine fibroids, 1990–2019: an age-period-cohort analysis for the global burden of disease 2019 study. *BMC Public Health.* 2023;23(1):916. doi: 10.1186/s12889-023-15765-x.
9. Fortin C., Flyckt R., Falcone T. Alternatives to hysterectomy: The burden of fibroids and the quality of life. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* 2018; 46.
10. Cohen S.L., Ajao M.O., Clark N.V., Vitonis A.F., Einarsson J.I. Outpatient hysterectomy volume in the United States. *Obstetrics and gynecology.* 2017; 130:1.
11. Shih V., Banks E., Bonine N.G., Harrington A., Stafkey-Mailley D., Yue B., Gillard P. Healthcare resource utilization and costs among women diagnosed with uterine fibroids compared to women without uterine fibroids. *Current medical research and opinion.* 2019;35(11):1925–1935.
12. Tseng J.J., Huang C.C., Chiang H.Y., Chen Y.H., Lin C.H. Prior uterine myoma and risk of ovarian cancer: a population-based case-control study. *Journal of gynecologic oncology.* 2019;30(5):11. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e72>
13. Koushik A., Grundy A., Abrahamowicz M., Arseneau J., Gilbert L., Gotlieb W.H., Lacaille J., Mes-Masson A.M., Parent M.É., Provencher D.M., Richardson L., Siemiatycki J. Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control.* 2017;28(5):393–403. doi: 10.1007/s10552-016-0848-9.
14. Stewart E.A., Laughlin-Tommaso S.K., Catherino W.H., Lalitkumar S., Gupta D., Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16043. doi: 10.1038/nrdp.2016.43.
15. De La Cruz M. S., Buchanan E. M. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(2):100–107.
16. Ivanova Y., Dimitrov D., Dimitrova K., Shanker A., Yordanov A. The use of ultrasound guided high intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of uterine fibroids: an overview. *Wiad Lek.* 2022;75(2):545–550.
17. Baranov V.S., Osinovskaya N.S., Yarmolinskaya M.I. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6151. doi: 10.3390/ijms20246151.
18. Commandeur A.E., Styer A.K., Teixeira J.M. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):593–615. doi: 10.1093/humupd/dmv030.
19. Mlodawska O.W., Saini P., Parker J.B., Wei J.J., Bulun S.E., Simon M.A., Chakravarti D. Epigenomic and enhancer dysregulation in uterine leiomyomas. *Hum Reprod Update.* 2022;28(4):518–547. doi: 10.1093/humupd/dmac008.

20. Дикарева Л.В., Уханова Ю.Ю., Малышева И.П., Белявская С.А., Гаджиева П.Х. Значение фетальной макросомии, ожирения и маркера апоптоза TRAIL как ранних предикторов формирования миомы матки. Астраханский медицинский журнал. 2021;16(1):66–73.
21. Кичигин О.В., Арестова И.М., Занько И.М. Факторы риска развития миомы матки и качество жизни пациенток, оперированных по поводу миомы матки. Охрана материнства и детства. 2013;2(22):36–41.
22. Pavone D., Clemenza S., Sorbi F., Fambrini M., Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;46:3–11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.
23. Shen Y., Xu Q., Xu J., Ren M.L., Cai Y.L. Environmental exposure and risk of uterine leiomyoma: an epidemiologic survey. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(23):3249–56.
24. Drayer S. M., Catherino W. H. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. Int J Gynaecol Obstet. 2015;131(2):117–22. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.04.051.
25. Aleksandrovich V., Bereza T., Sajewicz M., Walocha J.A., Gil K. Uterine fibroid: common features of widespread tumor (Review article). Folia Medica Cracoviensia. 2015;IV(1):61–75.
26. Wollina U., Schönlebe J. Reed's syndrome: segmental piloleiomyomas type 1 and uterus myomatosis. J Dermatol Case Rep. 2014;8(3):67–9. doi: 10.3315/jdcr.2014.1178.
27. Ciavattini A., Di Giuseppe J., Stortoni P., Montik N., Giannubilo S. R., Litta P., Islam M. S., Tranquilli A. L., Reis F. M., Ciarmela P. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. Obstet Gynecol Int. 2013;2013:173184. doi: 10.1155/2013/173184.
28. Gong L., Liu M., Shi H., Huang Y. Uterine fibroids are associated with increased risk of pre-eclampsia: A case-control study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1011311. doi: 10.3389/fcvm.2022.1011311.
29. Edzie E. K. M., Dzefi-Tetty K., Brakohiapa E.K., Abdulai A.B., Kekessie K.K., Aidoo E., Amoah S., Boadi E., Kpobi J.M., Quarshie F., Edzie R.A., Kusodzi H., Asemah A.R. Assessment of the Clinical Presentations and Ultrasonographic Features of Uterine Fibroids in Adult Africans: A Retrospective Study. Oman Med J. 2023;38(1):e459. doi: 10.5001/omj.2023.36.
30. Liu X., Wang B., Zhang Q., Zhang J., Wang S. The long-term trend of uterine fibroid burden in China from 1990 to 2019: A Joinpoint and Age-Period-Cohort study. Front Physiol. 2023;14:1197658. doi: 10.3389/fphys.2023.1197658.

---

© Гулей Юлия Викторовна (uliagulej@gmail.com); Сидорова Юлия Дмитриевна (Yulisik2008@yandex.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»