3. В 2020 г правительством РФ подписан указ, направленный на снижение смертности и осложнений после перенесенного ИМ на период 2020-2021 гг. В динамике это может привести к улучшению ситуации как в ХМАО, так и по всей России.
4. Однако не всем пациентам можно оказать помощь, даже при наличии соответствующего оборудования и высококвалифицированных специалистов, это можно объяснить индивидуальным развитием человека, или поздним обращением в медицинскую организацию (МО).
5. Смертность от инфаркта миокарда в ОКБ города Ханты-Мансийска в несколько раз превышает заболеваемость, что связано с поздним обращением за медицинской помощью населения города.
6. За промежуток с 2016 года по 2020 год заметна тенденция к снижению уровня смертности от инфаркта миокарда в городе Ханты-Мансийске (на 47%).

1. Абдурашитова Ш. А. Пропаганда здорового образа жизни — одно из главных направлений гигиенического обучения и воспитания населения // Молодой ученый. 2017. №7. С. 128-131.
2. Акназаров Р.К. Здоровье населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и деятельность медицинских организаций в 2017 году: статистические материалы: Т.1, 2018. 163 с.
3. Акназаров Р.К. Здоровье населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и деятельность медицинских организаций в 2017 году: статистические материалы: Т.2. 2018. 146 с.
4. Данные предоставленные отделом статистики ОКБ ХМАО.
5. Какорина Е.П., Максимова М.В., Мишнев О.Д. Методическое пособие «Использование Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины». 2012. С. 22-25.
6. Международная классификация болезней МКБ-10. Электронная версия.] URL:<http://www.mkb10.ru/?class=10&bloc=101&diag=4266> (дата обращения 10.08.2019)
7. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (с изменениями на 6 марта 2019 года) Статья №79.
8. Отчет по исполнению плана основных мероприятий, реализуемых Департаментом здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа - Югры за 2018 год С. 15-17.
9. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Леонов С.А., Голубев Н.А., Зайченко Н.М., Шелепова Е.А. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения. 2018. С. 11-26.
10. Чумарина В.Ж. Общая смертность по отдельным причинам на 100 000 населения (декабрь), пересчет результатов к 1 году. 2019. 206 с.
11. Чумарина В.Ж. Смертность населения по полу и возрастным группам, 2017. 12 с.
12. Школьников В.М., Андреев Е.М. Российская база данных по рождаемости и смертности. 2017. С. 4-6.
13. Achar S. A., Kundu S., Norcross W. A. 2005. P. 26-119.
14. Сборник «Сердечно-сосудистая хирургия 2018». НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Леваков С.А., Азадова Г.Я., Мамедова А.Э., Ильина О.В., Лучин И.А.

Современный взгляд на этиопатогенез миомы матки

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)
(Россия, Москва)*

doi: 10.18411/sr-10-08-2021-03

Аннотация

В современном мире миома матки оказывает значительное влияние на здоровье женщин. Клиническими проявлениями данного заболевания являются нарушение менструальной функции по типу гиперполименореи, мено и менометрорргии, дисменорея, нарушение функций смежных органов (такие как ощущение вздутия живота, учащенное мочеиспускание и расстройство кишечника). Кроме того, у пациенток наблюдается нарушение репродуктивной функции, что может способствовать снижению фертильности, прерыванию беременности на ранних сроках и более поздним осложнениям беременности. Несмотря на многочисленное количество исследований и большую распространенность этиопатогенез миомы матки остается

неясным. Развитие миомы матки может быть связано как с предрасполагающими факторами риска, так и с инициаторами и генетическими механизмами, промоторами и эффекторами.

Ключевые слова: миома матки, этиология, патогенез.

Abstract

Uterine fibroids have a significant impact in the modern world on women's health. Clinical manifestations of this disease are menstrual dysfunction such as hyperpolymenorrhea, meno and menometrorrhea, dysmenorrhea, dysfunctions of adjacent organs (such as a feeling of bloating, frequent urination and intestinal upset). In addition, patients have reproductive disorders, which can contribute to reduced fertility, early termination of pregnancy and later complications of pregnancy. Despite the large number of studies and the high prevalence, the etiopathogenesis of uterine fibroids remains unclear. The development of uterine fibroids can be associated with both predisposing risk factors and initiators and genetic mechanisms, promoters and effectors.

Keywords: uterine fibroid, etiology, pathogenesis.

Миома матки (ММ) представляет собой моноклональную опухоль, состоящая из гладкомышечных клеток матки. Она занимает ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости. Клетки миоматозных узлов состоят из большого количества внеклеточного матрикса (ВКМ), содержащего коллаген, фибронектин и протеогликаны [1].

Хотя миома матки считается доброкачественной, она является источником серьезных проблем, связанных с качеством жизни примерно 25% всех женщин [2]. Несмотря на высокую распространенность, об этиологии этого заболевания известно не так много.

Помимо наследственности, несомненную роль в этиопатогенезе миомы матки определяют эпигенетические факторы. Все основные механизмы регуляции активности генов (метилование ДНК, ацетилование и метилирование гистонов, регуляторная микро-РНК, гетерохроматизация и укорочение теломер) часто нарушаются в ее патогеномике [3]. Существенную роль в эпигенетическом контроле развития ММ играют регуляторные miRNA. По данным исследования Ванг Т. и др, были выявлены значительные нарушения в профиле синтеза регуляторных микроРНК семейств let7, miR-21, miR-93, miR-106b и miR-200 [4].

Установлено, что клетки дополнительной популяции в условиях гипоксии активно делятся и экспрессируют гены стволовых клеток, типичные для эмбриональных / предшественников миометриальных клеток: OCT-4, NANOG, DNMT3B и GDF3 [5].

Согласно обновленным данным, стволовые клетки миометрия, несущие антигены CD45 (-), CD31 (-), гликофорин А (-), CD49f (+) и CD34 (+), участвуют в возникновении и развитии ЛМ, а гены OCT-4 и NANOG экспрессируются и способны дифференцироваться в миобласты, остеобласты, липоциты, хондроциты и другие производные мезенхимы [6,7].

Кариотипические аномалии встречаются в 40-50% случаев УЛ, а опухоли из одной и той же матки часто показывают разные хромосомные изменения. Наиболее частыми аномалиями являются транслокации на хромосоме 12; делеция на хромосомах 3q и 7q; трисомия 12; и перестройки на хромосомах 6, 10 и 13 [8]. Эти хромосомные аномалии могут способствовать нарушению генов, aberrантно экспрессируемых в миоме матки, включая HGM2, ESR2 и RAD5 [9].

Недавно внимание привлекли исследования соматической мутации в субъединице 12 медиаторного комплекса (MED12), так как это важный фактор в

этиологии миомы матки. MED12 - это высококонсервативный белок массой 250 кДа, который участвует в регуляции транскрипции комплекса РНК-полимеразы II. MED12 является частью модуля CDK8, который при активации циклином С фосфорилирует С-концевой домен большой субъединицы РНК-полимеразы II и ингибирует образование комплекса инициации транскрипции [10]. Мутации в экзоне 2 MED12 специфически присутствуют примерно в 70% миом матки, а не в окружающей ткани миометрия [11]. Большинство миом матки содержат специфические генетические мутации в MED12, предполагая, что трансформация нормальных миоцитов в аномальные миоциты требуется в какой-то момент во время генезиса миомы матки. MED12 кодирует субъединицу медиаторного комплекса, который состоит по крайней мере из 26 субъединиц и регулирует инициацию и удлинение транскрипции, соединяя регуляторные элементы в промоторах генов с комплексом инициации РНК-полимеразы II [12].

В своем исследовании Wang et al. в 2007 году показали, что 45 miRNA, включая семейство let-7, miR-21, miR-23b, miR-29b и miR-197, значительно нерегулируются в клетках миоматозных узлов по сравнению со здоровой тканью миометрия. Кроме того, было обнаружено значительное различие в экспрессии miRNA между клетками миомы матки от кавказских и афроамериканских женщин, особенно miR-21, miR-23b и miR-197 [13]. Исследование Marsh et al. также выявило 46 miRNA, дифференциально экспрессируемых между миомой матки и миометрием, многие из которых не регулируются в других опухолях [14]. Поскольку миома матки является опухолью, чувствительной к стероидным гормонам, особый интерес представляли miRNA, связанные с половыми стероидными гормонами при раке груди и простаты, которые также были увеличены в клетках миомы матки, включая miR-21, miR-34a, miR-125b и miR-150. Исследование Luo и Chegini идентифицировало 91 miRNA, дифференциально экспрессирующуюся в UL, и обнаружило, что 27 из них имеют аналогичную дисрегуляцию по крайней мере в одном из двух исследований Marsh et al или Wang et al, описанных ранее [15]. Решающее доказательство *in vivo* супрессорной функции опухоли miR29b было недавно предоставлено Qiang et al. С использованием модели трансплантата капсулы почки при UL [16].

Путь PI3K / АКТ-mTOR был идентифицирован как один из наиболее регулируемых сигнальных путей при UL на основании данных белкового и транскрипционного профилей миомы матки, а также на модели крыс Eker на животных [17]. На уровне белка повышенная активация белков и мишеней пути PI3K / АКТ, включая белки PTEN, p-AKT, p-GSK3 и CD2, в UL по сравнению с миометрием показывает участие передачи сигналов PI3K / АКТ в патогенезе миомы матки [18, 19]. Кроме того, есть доказательства того, что PI3K и mTOR необходимы для эстроген-зависимого роста клеток в культурах клеток UL и миометрия [20]. Исследования показали, что потеря опухолевого супрессора NRSF / REST и последующая экспрессия GPR10, нейрон-специфического рецептора, связанного с G-белком, активируют путь PI3K / АКТ-mTOR в миоме матки [21].

Имеются некоторые свидетельства передачи сигналов WNT в этиологии миомы матки. В канонической передаче сигналов WNT β -катенин накапливается в ядре и приводит к активации специфических факторов транскрипции [22]. Сигнальный ген WNT, включая Wnt5b, сверхэкспрессируется в клетках миоматозных узлов [23]. Экспрессия WNT11 и WNT16 специфически повышается в клетках миомы матки после лечения эстрогеном [24]. Исследования Ono et al показали, что ингибиторы WNT и β -catenin могут блокировать рост и пролиферацию миомы матки, предполагая, что каноническая передача сигналов WNT может играть роль в ее развитии [22]. Наконец, исследования Tanwar et al. показали, что конститутивно активный β -catenin управляет миоматозно-подобными опухолями в матке мышей и может способствовать активации передачи сигналов TGF- β и mTOR в этих опухолях [25].

Уровни EGF, PDGF и VEGF-A были обнаружены на значительно более высоких уровнях в ткани миомы матки по сравнению с тканью нормального миометрия, хотя рецептор EGF (EGFR) экспрессируется на аналогичных уровнях в обеих тканях [26]. Сверхэкспрессия PDGF в клетках миоматозных узлов была связана с увеличением коллагена $\alpha 1$ и ядерным антигеном пролиферирующих клеток (PCNA), оба из которых также увеличиваются в ткани миомы матки [24]. EGF стимулирует синтез ДНК и увеличивает митогенез через сигнальные пути MAPK исключительно в ткани миомы матки [27]. Важно отметить, что экспрессия EGF, по-видимому, сильно регулируется стероидными гормонами, особенно прогестероном, и уровни EGF резко снижаются при лечении агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона [28].

Анализ мРНК и белка в тканях миомы матки показывает, что примерно одна треть образцов пациентов имеет повышенные уровни IGF-1, который, как было показано, стимулирует митогенез путем активации передачи сигналов MAPK [24, 27]. Peng et al. обнаружили корреляцию между повышенным IGF-1 и повышенной активацией p-AKT в клетках миоматозных узлов, уровни которой также коррелировали с увеличением размеров миомы матки [29]. По данным исследования Eker, проведенного на крысах, также указывают на возможное участие IGF-1 в патогенезе миомы матки. Исследование Burroughs et al. показало семикратное увеличение уровней IGF-1 в лейомиоме, а также значительное увеличение белка ниже IGF-1, субстрата-1 рецептора инсулина (IRS-1) в UL [30]. Наконец, было показано, что IGF-1 увеличивается в культивируемых клетках миомы матки после лечения эстрогеном [31]. Таким образом, измененная сигнализация IGF-1 может играть роль в значительной части миом матки.

Несколько исследований изучали распределение генотипов ряда генов, связанных с метаболизмом эстрогенов, среди различных этнических групп, чтобы увидеть, может ли это объяснить наблюдаемые различия в фенотипе заболевания. Так к примеру, активность фермента COMT значительно выше в ткани лейомиомы по сравнению с окружающим нормальным миометрием [32]. Этот фермент важен для метаболизма эстрогенов, и эта наблюдаемая ассоциация предполагает возможную причинную роль COMT в формировании миомы матки. Исследователи Al-Hendy et al. обнаружили, что аллель COMT-ген (Val158), продуцирующий высокоактивный белок, значительно чаще встречается у афроамериканок по сравнению с женщинами европеоидной расы, что усиливает предполагаемую причинную связь [33]. Кроме того, эксперименты на культуре клеток *in vitro* показывают, что существует связь между высокоактивным генотипом COMT и клеточной пролиферацией и что этот эффект не зависит от этнической принадлежности. В отличие от результатов последнего культурального эксперимента, несколько исследований случай-контроль не обнаружили различий в распределении генотипов COMT-гена у афроамериканок, европеоидов, японок, бразильянок и турчанок. В популяциях Бразилии и Турции наблюдалась значительная связь между наличием крупных миомы и полиморфизмом Val158 COMT [34, 35]. Примечательно, что недавний метаанализ, включающий вышеупомянутые исследования случай-контроль, показал, что существует значительная связь между конкретным полиморфизмом гена COMT и миомой матки [36].

По данным Folkerd et al. было показано, что локальная активность ароматазы, мРНК и экспрессия белка CYP19 в миоме матки значительно выше по сравнению с соседним нормальным миометрием у женщин разных этнических групп [37]. Однако уровень экспрессии мРНК у афроамериканок примерно в 2 раза выше, чем у белых и японских женщин [38]. Ароматаза, кодируемая геном CYP19A1, является ключевым ферментом, необходимым для синтеза эстрогенов из андрогенов. Высокие локальные уровни ароматазы связаны с местным повышением выработки эстрогена и, как

предполагается, являются частью положительной аутокринной петли обратной связи при фиброидных опухолях [39]. Это подтверждается наблюдением, что у женщин, которых лечили аналогом ГнРГ ацетатом лейпролида в течение 12-24 недель, наблюдается значительное снижение мРНК ароматазы, белка и функции в фиброидной ткани [40]. Аналоги GnRH могут также ингибировать продукцию местных факторов роста, таких как эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста и TGF- β [41].

Заключение

Проблема миомы матки заставляет медицинскую науку и практику сосредоточиться на выявлении этиологических факторов, звеньев патогенеза и закономерностей течения заболевания. Из-за широкого распространения данное заболевание по-прежнему остается причиной номер один хирургических вмешательств среди гинекологических больных. Кроме того, эта распространенная женская патология отрицательно сказывается на качестве жизни.

В последние годы существенно поменялись взгляды на развитие миомы матки. Было установлено, что важнейшую роль в этиопатогенезе миомы матки играют такие процессы, как апоптоз, клеточная пролиферация, неоангиогенез. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение данных процессов и поиск новых биомаркеров.

1. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Jul 25; 358(2):223-31. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.044. Epub 2011 Jun 6. PMID: 21672608; PMCID: PMC3184215.
2. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Semin Reprod Med*. 2017; 35(2):181-189. doi:10.1055/s-0037-1599090.
3. Mas A., Cervello I., Gil-Sanchis C., Simon C. Current understanding of somatic stem cells in leiomyoma formation. *Fertil. Steril*. 2014; 102:613–620. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.051
4. Wang T., Zhang X., Obijuru L., Laser J., Aris V., Lee P., Mittal K., Soteropoulos P., Wei J.J. A Micro-RNA Signature Associated with Race, Tumor Size, and Target Gene Activity in Human Uterine Leiomyomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007; 46:336–347. doi: 10.1002/gcc.20415
5. Ciavattini A., Giuseppe D.J., Storton P., Montik N., Giannubilo S.R., Litta P., Islam S., Tranquilli A.L., Reis F.M., Ciarmela P. Uterine Fibroids: Pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endomyometrial Junction. *Obstet Gynecol Int*. 2013;1–11. doi: 10.1155/2013/173184
6. Ono M., Kajitani T., Uchida H., Arase T., Oda H., Uchida S., Ota K., Nagashima T., Masuda H., Miyazaki K., et al. CD34 and CD49f Double-Positive and Lineage Marker-Negative Cells Isolated from Human Myometrium Exhibit Stem Cell-Like Properties Involved in Pregnancy-Induced Uterine Remodeling. *Biol. Reprod*. 2015; 93:1–9. doi: 10.1095/biolreprod.114.127126
7. Yin P., Ono M., Moravek M.B., John S., Coon V., Navarro A., Monsivais D., Dyson M.T., Druschitz S.A., Malpani S.S., et al. Human Uterine Leiomyoma Stem/Progenitor Cells Expressing CD34 and CD49b Initiate Tumors In Vivo. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2015; 100:601–606. doi: 10.1210/jc.2014-2134
8. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1344–1355
9. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*. 2005;308(5728):1589–1592
10. Wang H, Shen Q, Ye LH, Ye J. MED12 mutations in human diseases. *Protein Cell*. 2013;4(9):643–646
11. Makinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science*. 2011;334(6053):252–255
12. Makinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen HJ, Gentile M, Yan J, Enge M, Taipale M, Aavikko M, Katainen R, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science*. 2011;334:252–255
13. Wang T, Zhang X, Obijuru L, et al. A micro-RNA signature associated with race, tumor size, and target gene activity in human uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46(4):336–347
14. Marsh EE, Lin Z, Yin P, Milad M, Chakravarti D, Bulun SE. Differential expression of microRNA species in human uterine leiomyoma versus normal myometrium. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1771–1776
15. Luo X, Chegini N. The expression and potential regulatory function of microRNAs in the pathogenesis of leiomyoma. *Semin Reprod Med*. 2008;26(6):500–514
16. Qiang W, Liu Z, Serna VA, et al. Down-regulation of miR-29b is essential for pathogenesis of uterine leiomyoma. *Endocrinology*. 2014;155(3):663–669

17. Crabtree JS, Jelinsky SA, Harris HA, et al. Comparison of human and rat uterine leiomyomata: identification of a dysregulated mammalian target of rapamycin pathway. *Cancer Res.* 2009;69(15):6171–6178
18. Kovács KA, Lengyel F, Környei JL, et al. Differential expression of Akt/protein kinase B, Bcl-2 and Bax proteins in human leiomyoma and myometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;87(04/05):233–240
19. Karra L, Shushan A, Ben-Meir A, et al. Changes related to phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling in leiomyomas: possible involvement of glycogen synthase kinase 3 α and cyclin D2 in the pathophysiology. *Fertil Steril.* 2010;93(8):2646–2651
20. Yin XJ, Wang G, Khan-Dawood FS. Requirements of phosphatidylinositol-3 kinase and mammalian target of rapamycin for estrogen-induced proliferation in uterine leiomyoma- and myometrium-derived cell lines. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(2):176.e1–176.e5.
21. Varghese BV, Koohestani F, McWilliams M, et al. Loss of the repressor REST in uterine fibroids promotes aberrant G protein-coupled receptor 10 expression and activates mammalian target of rapamycin pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(6):2187–2192.
22. Ono M, Yin P, Navarro A, et al. Inhibition of canonical WNT signaling attenuates human leiomyoma cell growth. *Fertil Steril.* 2014; 101(5):1441–1449. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Mangioni S, Viganò P, Lattuada D, Abbiati A, Vignali M, Di Blasio AM. Overexpression of the Wnt5b gene in leiomyoma cells: implications for a role of the Wnt signaling pathway in the uterine benign tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5349–5355
24. Signaling Pathways in Leiomyoma: Understanding Pathobiology and Implications for Therapy. Borahay MA, Al-Hendy A, Kilic GS, Boehning D *Mol Med.* 2015 Apr 13; 21():242-56
25. Tanwar PS, Lee HJ, Zhang L, et al. Constitutive activation of Beta-catenin in uterine stroma and smooth muscle leads to the development of mesenchymal tumors in mice. *Biol Reprod.* 2009;81(3):545–552
26. Ren Y, Yin H, Tian R, et al. Different effects of epidermal growth factor on smooth muscle cells derived from human myometrium and from leiomyoma. *Fertil Steril.* 2011;96(4):1015–1020
27. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. Parker WH *Fertil Steril.* 2007 Apr; 87(4):725-36.
28. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. Flake GP, Andersen J, Dixon D. *Environ Health Perspect.* 2003 Jun; 111(8):1037-54.
29. Peng L, Wen Y, Han Y, et al. Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2009;91(6):2664–2675
30. Burroughs KD, Howe SR, Okubo Y, Fuchs-Young R, LeRoith D, Walker CL. Dysregulation of IGF-I signaling in uterine leiomyoma. *J Endocrinol.* 2002;172(1):83–93
31. Swartz CD, Afshari CA, Yu L, Hall KE, Dixon D. Estrogen-induced changes in IGF-I, Myb family and MAP kinase pathway genes in human uterine leiomyoma and normal uterine smooth muscle cell lines. *Mol Hum Reprod.* 20 Synthesis of catechol estrogens by human uterus and leiomyoma.
32. Reddy VV, Hanjani P, Rajan R. *Steroids.* 1981 Feb; 37(2):195-203.05;11(6):441–450
33. Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with increased uterine leiomyoma risk in different ethnic groups. Al-Hendy A, Salama SA. *J Soc Gynecol Investig.* 2006 Feb; 13(2):136-44.
34. The catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and prevalence of uterine fibroids. de Oliveira E, de Aquino Castro R, Gomes MT, da Silva ID, Baracat EC, de Lima GR, Sartori MG, Girão MJ. *Maturitas.* 2008 Jul-Aug; 60(3-4):235-8.
35. Polymorphism of catechol-o-methyltransferase and uterine leiomyoma. Ates O, Demirturk F, Toprak M, Sezer S. *Mol Cell Biochem.* 2013 Mar; 375(1-2):179-83.
36. The associations between the Val158Met in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and the risk of uterine leiomyoma (ULM). Feng Y, Zhao X, Zhou C, Yang L, Liu Y, Bian C, Gou J, Lin X, Wang Z, Zhao X. *Gene.* 2013 Oct 25; 529(2):296-9
37. Aromatase activity in uterine leiomyomata. Folkard EJ, Newton CJ, Davidson K, Anderson MC, James VH. *J Steroid Biochem.* 1984 May; 20(5):1195-200.
38. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, Rademaker AW, Kasai T, Inoue M, Usui H, Shozu M, Bulun SE. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May; 94(5):1752-6
39. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, Inoue M *Endocrinology.* 2000 Oct; 141(10):3852-61
40. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang HJ, Murakami K, Inoue M. Inhibition of in situ expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuporelin acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5405–5411
41. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2010;10:89–102