

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА Д НА РАЗВИТИЕ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Азизова Г.Д.,

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр акушерства и гинекологии.

✓ Резюме

Широкая распространенность миомы матки с тенденцией к "омоложению" заболевания и сложностью выбора лечебной тактики представляет серьезную проблему для практического здравоохранения. Ранняя профилактика, а также лечение миомы матки на ранней стадии у женщин высокого риска являются приоритетными действиями.

Ключевые слова: витамин D, миома матки, лейомиома, рецептор витамина D.

THE EFFECT OF VITAMIN D ON THE DEVELOPMENT OF UTERINE FIBROIDS (LITERATURE REVIEW)

Azizova G.D.,

State Institution Republican specialized scientific-practical medical center
of obstetrics and gynecology.

✓ Resume

The widespread prevalence of uterine fibroids with a tendency to "rejuvenate" the disease and the complexity of the choice of treatment tactics is a serious problem for practical health care. Early prevention as well as early treatment of uterine fibroids in high-risk women are priority actions.

Key words: vitamin D, uterine myoma, leiomyoma, vitamin D receptor

ВИТАМИН D-НИНГ БАЧАДОН МИОМАСИ РИВОЖЛАНИШИГА ТАЪСИРИ (АДАБИЁТ ШАРҲИ)

Азизова Г.Д.,

Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази.

✓ Резюме

Касалликни "ёшариши" тенденциясига эга бачадон миомаси кенг тарқалиши ва даволаш тактикасини танлашнинг мураккаблиги амалий соғлиқни сақлаш учун жиддий муаммо ҳисобланади. Эрта олдини олиш ва юқори хавф аёлларда эрта босқичда бачадон миомаси даволаш энг устувор ҳаракатлардан биридир.

Калит сўзлар: витамин D, бачадон миомаси, лейомиома, витамин D рецепторлари.

Актуальность

Миома матки (ММ)- наиболее распространенная доброкачественная опухоль у женщин репродуктивного возраста. Она встречается в любом возрасте, но чаще в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах. Был проведен анализ по данным архивных материалов больных, прооперированных в условиях "Республиканского специализированного научно-практического центра акушерства и гинекологии республики Узбекистан" с 2015 по 2016 год поступивших в отделение оперативной гинекологии. Ретроспективный анализ показал, что средний возраст женщин, поступивших на оперативное лечение составил 43,1 ±3,8 лет, из них старше 50 лет -24%, от 40-49лет-43,6%, от 30-39 лет-24%, младше 29 лет- 8,4%. Гистерэктомия обеспечивает окончательное излечение для женщин с симптомной миомой, которые не хотят сохранять фертильность, что приводит к полному разрешению симптомов, эта операция была выполнена 67,5 % женщинам, консервативная миомэктомия- является предпочтительной хирургической процедурой для женщин, которые хотят сохранить свою матку или фертильность была проведена 32,4 %

женщин. В большинстве случаев ММ протекает бессимптомно, но они также могут вызывать широкий спектр тяжелых и хронических симптомов, наиболее распространенные симптомы включают: аномальные и чрезмерные маточные кровотечения, вторичную железодефицитную анемию, абдоминальные и тазовые боли, расстройства желудочно-кишечного тракта, такие как вздутие живота и запор, симптомы опорожнения кишечника, бесплодие и акушерские патологии (включая выкидыш и преждевременные роды) [1]. Также существенна финансовая нагрузка на бюджет здравоохранения, включающая затраты на предоперационную диагностику, хирургическое лечение, время госпитализации, прогулы на работе, медикаменты, заработную плату медицинских работников, расходы на контрольные визиты [2]. Ежегодные прямые и косвенные расходы при миоме матки в США оцениваются примерно в \$4,1-9,4 млрд и \$1,6-17,2 млрд соответственно [2]. Симптомная миома матки чаще всего лечат хирургическим путем [1]. Существуют различные виды хирургических методов, как открытых, так и эндоскопических (гистерэктомии, миомэктомии, гистероскопические резекции) [6,7]. ММ являются ведущей причиной гистерэктомии. Оптимальное

лечение должно уменьшить кровопотерю и опухолевую нагрузку, сохраняя при этом фертильность [9,10]. Женщинам, желающим сохранить свою матку, могут быть предложены менее инвазивные методы. Тем не менее, многие из них потребуют повторного вмешательства в будущем. В связи с доброкачественным характером опухолей лечение первой линии должно приводить к снижению заболеваемости и риска побочных эффектов [8].

Лейомиома чаще встречается у женщин репродуктивного возраста и не наблюдаются у девочек пубертатного возраста, что указывает на зависимость происхождения опухоли от гормональных изменений [1]. В недавно опубликованном систематическом обзоре Stewart et al., подчеркнуты факторы, повышающие заболеваемость ММ, а именно: черная раса, повышенный индекс массы тела (ИМТ), возраст, пременопаузальный возраст, артериальная гипертензия, семейный анамнез, потребление пищевых добавок и соевого молока [2]. Помимо вышеперечислен-

ных факторов риска, недавние исследования показали, что гиповитаминоз D играет определенную роль в развитии ММ [3]. Исследование образа жизни окружающей среды и миомы (SELF) было проведено с целью описания фактического вклада гиповитаминоза D и других факторов в развитие миомы [4]. Большая часть исследований в этой области сосредоточена на афроамериканских женщинах, которые подвергаются повышенному риску возникновения ММ [5]. Среди афроамериканских женщин дефицит витамина D из-за более высоких концентраций меланина приводит к снижению уровня витамина D в сыворотке крови и сниженной экспрессии рецептора витамина D (VDR) в миометрии [6], по сравнению с белыми женщинами [7].

Витамин D-это название группы стероидных соединений, растворимых в жирах, которые оказывают мощное воздействие на организм человека и рецепторы которых находятся в различных органах, включая миометрий и опухолевую ткань ММ [10] (Рис.1).

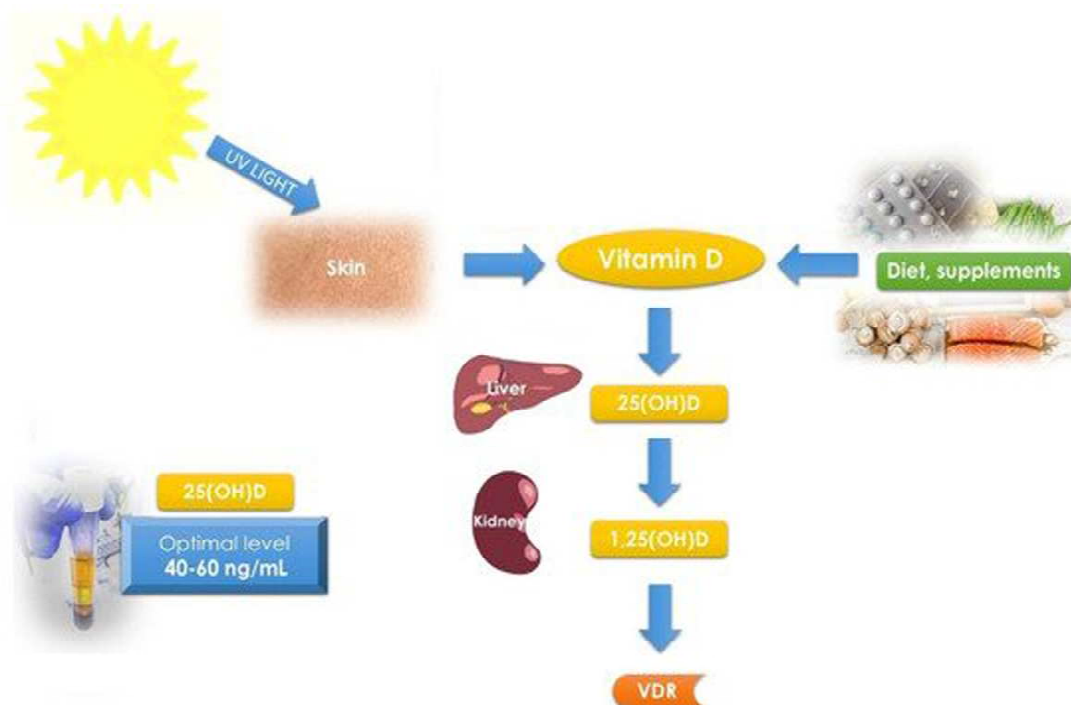


Рисунок 1. Метаболизм витамина D и схематические пути. Диета, пищевые добавки и солнечный свет являются основным источником витамина D в организме человека. Витамин D синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерина. На последующих этапах печень преобразует его в 25(OH)D, а затем почки-в 1,25(OH)D. оптимальный уровень витамина D в сыворотке крови был описан как 25(OH)D 40-60 нг/мл [10].

Несмотря на накопленные данные по лейомиоме, сведения об участии витамина D в их патофизиологии ограничены.

Генетические исследования миомы матки. Генетические исследования доказали, что ММ является моноклональным гормонозависимым заболеванием [13]. Развитие опухоли начинается с создания патологически измененной и трансформированной первичной клетки миометрия. Впоследствии все вторичные клетки делятся, заставляя опухоль расти дальше [14]. Модифицированные клетки нуждаются в надлежащей стимуляции для того, чтобы делиться и производить внеклеточный матрикс [15]. Механизмы, контролирующие рост ММ, сложны и до сих пор недостаточно изучены. Основными гормонами, моделирующими

ми развитие и рост ММ, являются эстроген [16] и прогестерон [8]. Эстроген [16] и прогестерон индуцируют образование и рост ММ, воздействуя на них прямо и косвенно через различные факторы роста. Многие специалисты считают прогестерон основным стероидом, инициирующим дифференцировку маточных мышц и их последующий аномальный рост [13,17]. Влияние прогестерона на рост миоматозных узлов было подтверждено широким использованием его антагонистов (SPRMs) в лечении ММ [18]. Эстрогены, играющие меньшую роль в патофизиологии ММ, подготавливают опухоль к стимуляции прогестероном, повышая регуляцию его рецепторов [16]. Миома матки в значительной степени подвержена влиянию генетических аномалий [19,20]. Специфические мутации

в гене MED12, кодирующие субъединицу медиаторного комплекса 12 (MED12), выявляются почти в 80% образцов ММ [19]. До настоящего времени мутации MED12 в здоровом миометрии исследуемых женщин не были обнаружены [20].

Витамин D и его рецептор. Витамин D относится к группе стероидных соединений, оказывающих мощное воздействие на многие части человеческого организма, включая опорно-двигательный аппарат, нервную и иммунную системы, а также половые пути [21]. Основная активность витамина D связана с контролем кальциево-фосфатного баланса, а также правильным строением и функцией скелета. Хотя он традиционно входит в состав витаминов, витамин D также отвечает требованиям, предъявляемым к классификации в качестве гормона [22]. Витамин D может встречаться в нескольких формах-витамин D1, или кальциферол (чаще всего встречается в рыбьем жире), витамин D2-эргокальциферол (встречается в растениях) и витамин D3-холекальциферол (вырабатывается в коже). Витамин D превращается в 25-гидроксивитамин D [25(ОН)D] ферментом 25 α -гидроксилазы в печени, а затем гидроксилируется в почках до 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(ОН)D] [22]. Наиболее активная форма этого витамина-1,25 (ОН)D-проявляет свою активность практически в каждой ткани человеческого организма [7].

Витамин D переносится специфическим транспортным белком-витамин D-связывающим белком, который относится к семейству генов альбумина. Этот белок транспортирует различные формы витамина D, включая эргокальциферол, холекальциферол, кальцифедиол и кальцитриол, между кожей, печенью и почками, а затем к различным тканям-мишеням. Существуют некоторые исследования, которые уже продемонстрировали полезность витамин D-связывающего белка в клинической диагностике. Он может быть использован в качестве биомаркера для некоторых заболеваний, например, рака молочной железы. Кроме того, в своем исследовании, проведенном в 2012 году, Lin et al., указал, что витамин D-связывающий белок может быть использован в качестве потенциального маркера для ММ. Считается, что витамин D регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, ингибирует ангиогенез и стимулирует апоптоз [21]. Витамин D работает по определенному типу рецепторов-VDR. Он является медиатором плейотропного действия этого витамина. Витамин D опосредует свои метаболические функции через стероидные транскрипционные механизмы [22]. Этот витамин может модулировать экспрессию различных генов в ткани специфическим образом, а затем может привести к ингибированию клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Эти процессы могут принимать участие как в ингибировании неопластической трансформации, так и в опухолевом росте, например, при МКБ [7].

Эндогенное производство витамина D ограничено такими факторами, как географическое положение, экологические и индивидуальные особенности (например, широта, сезон, погодные условия, одежда), а также использование солнцезащитных кремов и других косметических средств [23]. Считается, что основными причинами дефицита витамина D в белом женском населении являются ненормальное потребление пищевых добавок и недостаточное воздействие

солнечной радиации из-за проведения большей части времени в помещении. Люди с темной кожей, особенно чернокожие, должны проводить на улице в 5-10 раз больше времени, чтобы вырабатывать ту же порцию витамина D, по сравнению с людьми со светлым цветом лица, что является причиной того, что, например, афроамериканцы чаще имеют низкий уровень витамина D [21].

Уровни витамина D, определенные как "дефицитные", являются предметом жарких дискуссий среди экспертов [10]. Согласно практическим рекомендациям Эндокринного общества по статусу витамина D, "дефицит" определяется как уровень 25 (ОН) D <20 нг/мл, недостаточность-как 21-29 нг/мл и достаточность-как минимум 30 нг/мл (Для лучшего общего опорно-двигательного эффекта). Фактические рекомендации предполагают предпочтительный диапазон от 40 до 60 нг/мл при сосредоточении внимания на плейотропном эффекте витамина D [10,21,23] (Рис.1).

Витамин D в биологии миомы матки.

Считается, что витамин D снижает риск хронических заболеваний и новообразований [21]. Согласно обзору Гранта, имеющиеся научные данные подтверждают концепцию добавок витамина D, как метода профилактики рака [24]. Снижение уровня витамина D в сыворотке крови уже подтверждено при некоторых гинекологических и акушерских патологиях, таких как бесплодие или синдром поликистозных яичников [25,26]. Известно также, что витамин D влияет на регулярность цикла через его влияние на гормоны, такие как инсулин или андрогены. Различные исследования подтвердили, что более низкие уровни 25(ОН)D в сыворотке крови были связаны с нерегулярными менструальными циклами [27]. Витамин D также может влиять на овариальный резерв и обратно связан с уровнем ФСГ, что было продемонстрировано Jukic et al. [28]. Культурные и экологические различия также могут играть определенную роль в развитии ММ, Oskovi Kaplan et al., предположил, что традиционный стиль одежды (покрывающий тело), низкое образование или быть домохозяйкой также являются факторами риска дефицита витамина D, которые в какой-то момент жизни могут привести к ММ [29]. Эпидемиологические исследования продолжают подчеркивать роль дефицита витамина D в развитии ММ.

Витамин D-потенциальный способ профилактики или лечения миомы матки.

Наименее изученные факторы, влияющие на риск возникновения ММ, связаны с образом жизни, питанием или местом жительства. Особенно питание и диета могут быть воротами к эффективной профилактике ММ [9]. Поскольку новые руководящие принципы от 2018 года определили оптимальную концентрацию витамина D на уровне 40-60 нг/мл (Рис. 1)[10], добавки витамина D и воздействие солнечного света могут быть двумя основными ключами к профилактике ММ. В случаях дефицита витамин D может быть повышен до правильного уровня путем приема дополнительной дозы-7000 международных единиц (МЕ)/день или 50 000 МЕ/неделя, в зависимости от выбора пациента [10]. Хроническое введение высоких доз витамина D может привести к его токсическому воздействию, проявляющемуся выраженной гиперкальциемией и функциональным гипопаратиреозом, приводящим к переломам и остеоартрозным болям [32]. По-

видимому, нежелательные эффекты витамина D можно обойти с помощью кратковременной высокодозной терапии вместо хронического введения.

В 2016 году в исследовании, проведенном Ciavattini et al., 53 женщины получали добавки витамина D, которые восстанавливали правильную концентрацию витамина D в сыворотке крови у женщин с небольшими размерами миоматозных узлов. У этих женщин лечение витамином D уменьшало прогрессирование заболевания. Насколько нам известно, это первое исследование, показывающее полезные результаты использования витамина D с целью профилактики развития миомы матки у женщин.

По нашему мнению, витамин D, по-видимому, предлагает многообещающую, эффективную и недорогую профилактику или лечение ММ и их клинических симптомов. Если дальнейшие результаты будут положительными, витамин D добавки / лекарства могут стать новым оружием в борьбе с лейомиомой, с дополнительным полезным плеiotропным эффектом [9].

Имеются данные, подтверждающие благотворное действие витамина D в виде добавок у женщин с небольшими миоматозными узлами [32], но необходимы дальнейшие обширные исследования, чтобы полностью понять точную роль витамина D в биологии ММ. Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований по применению витамина D в профилактике или лечении ММ остается серьезной проблемой. По нашему мнению, основной причиной этого является отсутствие единых порогов отсечения дефицита витамина D-они различаются в разных странах [10]. Консенсус в этой области может принести ощутимую пользу женщинам с ММ. В настоящее время пациенты высокого риска, те, кто имеет генетическую предрасположенность к развитию миомы матки, афроамериканцы и те, кто имеет повышенный ИМТ, должны быть обследованы и предложены добавки, если это необходимо [3].

Дополнительным аспектом, который должен быть реализован при построении последующих клинических испытаний и определении рекомендаций по добавлению витамина D, является индивидуально дифференцированный ответ на прием витаминных добавок. По имеющимся данным, до 25% человечества можно рассматривать как низкоресцепторов витамина D (медленная реакция после стандартных доз добавок) [33]. Например, аналогичные дозы витамина D в группе с высоким уровнем ответа могут привести к высокому повышению уровня 25(ОН)D в сыворотке крови и последующему удержанию роста опухоли, тогда как у низкоресцепторных пациентов будет только очень низкое повышение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови и небольшой плеiotропный эффект [33]. Поэтому представляется, что следующим шагом в построении качественных исследований влияния витамина D как лекарственного средства в терапии ММ должно стать использование индекса реакции витамина D при создании групп пациентов.

Поскольку коррекция концентрации витамина D оказывает положительное влияние на ингибирование роста ММ, мы должны также рассмотреть другие методы лечения (кроме добавок), которые увеличат уровень витамина D в сыворотке крови. Harmon et al. сообщалось, что применение эстрогенсодержащих контрацептивов было связано с 20%-ным увеличением

концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови. Наши исследования также недавно показали, что использование комбинированной оральной контрацепции (КОК) с дроспиреноном приводит к повышению уровня витамина D в сыворотке крови [34]. Точные механизмы, вызывающие это увеличение, до сих пор неизвестны, поэтому исследования должны быть продолжены. Использование выбранной формы оральной контрацепции в отдельных группах может уменьшить симптомы, связанные с ММ, а также помочь поддерживать правильную концентрацию витамина D. Следует подчеркнуть, что использование КОК не должно приводить к уменьшению объема опухоли. При краткосрочном лечении КОК может быть использован для уменьшения менструальных кровотечений, связанных с ММ. Следует подчеркнуть, что по имеющимся данным применение КОК незначительно повышает общий риск развития рака молочной железы происхождения. С другой стороны, этот риск уравнивается более низким риском развития рака эндометрия, яичников и колоректального рака в будущем у женщин, которые использовали КОК [35].

В связи с редкими побочными эффектами и относительно высокой безопасностью витамина D мы также могли бы рассмотреть комбинированную терапию-препараты с дополнительным одновременным добавлением витамина D. Согласно очень недавнему исследованию Ali et al., УПА и витамин D обладают синергической анти-фиброзной активностью [33]. В этом исследовании комбинированная терапия УПА и витамином D приводила к значительному ингибированию роста миоматозных клеток (самая низкая скорость пролиферации из всех исследованных групп) [33]. Это исследование является важной вехой и может принести совершенно новые перспективы в отношении того, как лечить ММ. Мы считаем, что такое лечение было бы полезным для отдельных групп населения. Возможно, он мог бы быть более эффективным, чем традиционный подход, у пациентов с наиболее тяжелыми симптомами, такими как ожирение афроамериканцев с дефицитом витамина D. Он также может рассматриваться как тип дополнительной терапии во время аналогового лечения гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ), например, для предотвращения потери костной массы [34] или негативного влияния на настроение или когнитивной способности вызванное дефицитом эстрогена. Аналогичные исследования, проведенные на других веществах, таких как аналоги ГнРГ, например, лейпролид, гoserelin, элаголикс или релуголикс, могут представлять собой следующий шаг. Если безопасность такой терапии будет подтверждена, то исследования должны быть перенесены на следующие этапы клинических испытаний на людях.

Ранняя профилактика, соответствующая профилактика, а также лечение ММ на ранней стадии у женщин высокого риска являются приоритетными действиями. Возможно, решение на будущее будет заключаться в выявлении групп повышенного риска до появления миоматозных узлов, а затем в осуществлении профилактических мероприятий. Идеальные методы профилактики и ранней терапии должны быть недорогими и относительно свободными от риска [7]. Можно также рассмотреть высоко индивидуализированную и персонализированную мультилекарственную терапию с использованием витамина D.

Высокие дозы витамина D и его аналогов сами по себе или в качестве сопутствующих препаратов рано или поздно могут стать оптимальными, эффективными, безопасными препаратами для консервативного лечения ММ. Однако сначала они должны пройти передовые клинические испытания, где они могут подтвердить свою эффективность.

Выводы

Витамин D играет существенную роль в развитии миомы матки. Витамин D и его аналоги, по-видимому, являются перспективными, эффективными и недорогими соединениями в лечении миомы матки и их клинических симптомов. В случае дальнейших положительных наблюдений и рандомизированных контрольных исследований препараты витамина D могли бы стать новым инструментом в борьбе с ММ. Необходимы дальнейшие исследования о биологическом влиянии витамина D на развитие миомы матки. Синергизм между витамином D и некоторыми препаратами применяемые при лечении является очень интересным вопросом, который требует дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 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.
2. Al-Hendy, A.; Myers, E.R.; Stewart, E. Uterine fibroids: Burden and unmet medical need. *Semin. Reprod. Med.* 2017, 35, 473-480.
3. Ciebiera, M.; Włodarczyk, M.; Ślabuszevska-Jozwiak, A.; Nowicka, G.; Jakiel, G. Influence of vitamin D and transforming growth factor beta3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil. Steril.* 2016, 106, 1787-1792.
4. Wise, L.A. Study of environment lifestyle and fibroids (self): Advancing the field of fibroid epidemiology. *J. Women's Health* 2015, 24, 862-864.
5. Baird, D.D.; Harmon, Q.E.; Upson, K.; Moore, K.R.; Barker-Cummings, C.; Baker, S.; Cooper, T.; Wegienka, G. A prospective, ultrasound-based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: Methods and results of recruitment. *J. Women's Health* 2015, 24, 907-915.
6. Halder, S.K.; Osteen, K.G.; Al-Hendy, A. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reduces extracellular matrix-associated protein expression in human uterine fibroid cells. *Biol. Reprod.* 2013, 89, 150.
7. Brakta, S.; Diamond, J.S.; Al-Hendy, A.; Diamond, M.P.; Halder, S.K. Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil. Steril.* 2015, 104, 698-706.
8. Kim, J.J.; Sefton, E.C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012, 358, 223-231.
9. Ciebiera, M.; Lukaszuk, K.; Meczekalski, B.; Ciebiera, M.; Wojtyła, C.; Ślabuszevska-Jozwiak, A.; Jakiel, G. Alternative oral agents in prophylaxis and therapy of uterine fibroids-an up-to-date review. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18.
10. Pludowski, P.; Holick, M.F.; Grant, W.B.; Konstantynowicz, J.; Mascarenhas, M.R.; Haq, A.; Povorozyuk, V.; Balatska, N.; Barbosa, A.P.; Karonova, T.; et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018, 175, 125-135.
11. Protic, O.; Toti, P.; Islam, M.S.; Occhini, R.; Giannubilo, S.R.; Catherino, W.H.; Cinti, S.; Petraglia, F.; Ciavattini, A.; Castellucci, M.; et al. Possible involvement of inflammatory/ reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell Tissue Res.* 2016, 364, 415-427.
12. Halder, S.; Al-Hendy, A. Hypovitaminosis D and high serum transforming growth factor beta-3: Important biomarkers for uterine fibroids risk. *Fertil. Steril.* 2016, 106, 1648-1649.
13. Elkafas, H.; Qiwei, Y.; Al-Hendy, A. Origin of uterine fibroids: Conversion of myometrial stem cells to tumor-initiating cells. *Semin. Reprod. Med.* 2017, 35, 481-486.
14. Holdsworth-Carson, S.J.; Zaitseva, M.; Vollenhoven, B.J.; Rogers, P.A. Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues. *Mol. Hum. Reprod.* 2014, 20, 250-259.
15. Islam, M.S.; Ciavattini, A.; Petraglia, F.; Castellucci, M.; Ciarmela, P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: A potential target for future therapeutics. *Hum. Reprod. Update* 2018, 24, 59-85.
16. Borahay, M.A.; Asoglu, M.R.; Mas, A.; Adam, S.; Kilic, G.S.; Al-Hendy, A. Estrogen receptors and signaling in fibroids: Role in pathobiology and therapeutic implications. *Reprod. Sci.* 2017, 24, 1235-1244.
17. Chill, H.H.; Safrai, M.; Reuveni Salzman, A.; Shushan, A. The rising phoenix-progesterone as the main target of the medical therapy for leiomyoma. *Biomed. Res. Int.* 2017.
18. Chwalisz, K.; Taylor, H. Current and emerging medical treatments for uterine fibroids. *Semin. Reprod. Med.* 2017, 35, 510-522.
19. Heinonen, H.R.; Sarvilinna, N.S.; Sjöberg, J.; Kampjarvi, K.; Pitkanen, E.; Vahteristo, P.; Makinen, N.; Aaltonen, L.A. Med12 mutation frequency in unselected sporadic uterine leiomyomas. *Fertil. Steril.* 2014, 102, 1137-1142.
20. Halder, S.K.; Laknaur, A.; Miller, J.; Layman, L.C.; Diamond, M.; Al-Hendy, A. Novel med12 gene somatic mutations in women from the southern united states with symptomatic uterine fibroids. *Mol. Genet. Genom.* 2015, 290, 505-511.
21. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017, 18, 153-165.
22. Pike, J.W.; Christakos, S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2017, 46, 815-843.
23. Pilz, S.; Trummer, C.; Pandis, M.; Schwetz, V.; Aberer, F.; Grubler, M.; Verheyen, N.; Tomaschitz, A.; Marz, W. Vitamin D: Current guidelines and future outlook. *Anticancer Res.* 2018, 38, 1145-1151.
24. Grant, W.B. A review of the evidence supporting the vitamin D-cancer prevention hypothesis in 2017. *Anticancer Res.* 2018, 38, 1121-1136.
25. Skowronska, P.; Pastuszek, E.; Kuczyński, W.; Jaszczol, M.; Kuc, P.; Jakiel, G.; Wocławek-Potocka, I.; Lukaszuk, K. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women-A systematic review. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2016, 23, 671-676.
26. Whynott, R.M.; Vaught, K.C.C.; Segars, J.H. The effect of uterine fibroids on infertility: A systematic review. *Semin. Reprod. Med.* 2017, 35, 523-532.
27. Jukic, A.M.; Steiner, A.Z.; Baird, D.D. Lower plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with irregular menstrual cycles in a cross-sectional study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015, 13, 20.
28. Jukic, A.M.; Steiner, A.Z.; Baird, D.D. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and ovarian reserve in premenopausal women. *Menopause* 2015, 22, 312-316.
29. Oskovi Kaplan, Z.A.; Tasci, Y.; Topcu, H.O.; Erkaya, S. 25-hydroxy vitamin D levels in premenopausal Turkish women with uterine leiomyoma. *Gynecol. Endocrinol.* 2018, 34, 261-264.
30. Ciebiera, M.; Włodarczyk, M.; Wrzosek, M.; Ślabuszevska-Jozwiak, A.; Nowicka, G.; Jakiel, G. Ulipristal acetate decreases transforming growth factor beta3 serum and tumor tissue concentrations in patients with uterine fibroids. *Fertil. Steril.* 2018, 109, 501-507.
31. Ciebiera, M.; Włodarczyk, M.; Wrzosek, M.; Meczekalski, B.; Nowicka, G.; Lukaszuk, K.; Ciebiera, M.; Ślabuszevska-Jozwiak, A.; Jakiel, G. Role of transforming growth factor beta in uterine fibroid biology. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18.
32. Tebben, P.J.; Singh, R.J.; Kumar, R. Vitamin d-mediated hypercalcemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr. Rev.* 2016, 37, 521-547.
33. Ali, M.L.A.; Shaheen, S.; Sabri, M.; Al-Hendy, A. Vitamin D synergizes the antiproliferative, apoptotic, antifibrotic and anti-inflammatory effects of ulipristal acetate against human uterine fibroids. *Fertil. Steril.* 2017, 108, e66.
34. Ciebiera, M.W.M.; Ślabuszevska-Jozwiak, A.; Ciebiera, M.; Nowicka, G.; Jakiel, G. Vitamin D serum levels in women using contraception containing drospirenone-A preliminary study. *Arch. Med. Sci.* 2017.
35. Iversen, L.; Sivasubramaniam, S.; Lee, A.J.; Fielding, S.; Hannaford, P.C. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The royal college of general practitioners' oral contraception study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017, 216, 580.e1-580.e9.

Поступила 09.10. 2020