

8. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 314 с.

9. Торшин И. Ю., Громова О. А. Молекулярные механизмы магния и дисплазии соединительной ткани // Рос. мед. журнал. – 2008. – С. 263–269.

10. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 health survey. Manual and interpretation guide // The health institute, new england medical center. – Boston, Mass, 1993. – P. 136.

Поступила 14.10.2014

В. А. ХОРОЛЬСКИЙ¹, И. М. ОРДИЯНЦ², В. В. КАРДАНОВА³, Я. О. СТЫКИН²

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТКИ

¹*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. +79882486199. E-mail: vadim23_67@mail.ru;*

²*кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО РУДН, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8; тел. 8 (495) 321-41-85. E-mail: ordiyantc@mail.ru;*

³*медицинский центр женского здоровья, Россия, 127282, г. Москва, Заревый проезд, 10; тел. +8 (499) 478-20-19. E-mail: womanmed@mail.ru*

Изучено репродуктивное здоровье 200 женщин в возрасте от 18 до 48 лет, из них 64 – с миомой матки, 33 – с миомой матки в сочетании с аденомиозом и 103 – без миомы матки и аденомиоза. Проведено генотипирование шести молекулярно-генетических маркеров (полиморфизмов -351A/G и -397 T/C гена ESR α , полиморфных маркеров генов фактора некроза опухоли α , рецептора фактора некроза опухоли 1-го и 2-го типов и лимфотоксина α) для изучения роли отягощенной наследственности в формировании миоматозных узлов в матке у женщин. Женщины с генотипами GG, GA, AA полиморфизма +36 A/G рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа и GG полиморфизма +250 G/A лимфотоксина α являются группой риска по развитию миомы матки и аденомиоза.

Ключевые слова: миома матки, аденомиоз, молекулярно-генетические маркеры.

V. A. KHOROLSKY¹, I. M. ORDIYANTS², V. V. KARDANOVA³, Y. O. STYKIN²

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES OF THE UTERUS

¹*Department of obstetrics, gynecology and perinatology of Kuban state medical university, state institution of higher professional education, Ministry of health of the Russian Federation, Russia, 350063, Krasnodar, 4, Sedin street; tel. +79882486199. E-mail: vadim23_67@mail.ru;*

²*department of obstetrics and gynecology with the course of perinatology peoples' friendship university of Russia, Russia, 117198, Moscow, Miklouho-Maclay str., 8; tel. 8 (495) 321-41-85. E-mail: ordiyantc@mail.ru;*

³*Medical center women's health, Russia, 127282, Moscow, Zarevy passage, 10; tel. +8 (499) 478-20-19. E-mail: womanmed@mail.ru*

Were studied reproductive health of 200 women aged from 18 to 48 years, of which 64 with fibroids, 33 – with fibroids in combination with adenomyosis and 103 – without fibroids and adenomyosis. Performed genotyping of six molecular genetic markers (SNPs-351A/G and -397 T/S ESR α gene, a polymorphic marker genes of tumor necrosis factor α receptor tumor necrosis factor 1-St and 2-nd type and lymphotoxin α) to study the role of family history in the formation of fibroids in the uterus in women. Women with genotypes GG, GA, AA polymorphism +36 A/G receptor tumor necrosis factor 1 and type GG polymorphism +250 G/A lymphotoxin α are increased risk of developing uterine fibroids and adenomyosis.

Key words: uterine fibroids, adenomyosis, molecular genetic markers.

Введение

Миома матки и аденомиоз относятся к наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям, причем многие авторы отмечают высокую частоту сочетания этих болезней, и данное сочетание не случайно, а обусловлено общими молекулярными звеньями патогенеза. Миомой матки страдают 25–30% женщин старше 35 лет, а в последние годы заболевание все чаще обнаруживается в более молодом возрасте (Т. А. Смирнова, 2008; В. А. Линде, 2010). Наряду с тенденцией к омоложению контингента заболевших привлекает внимание и рост заболевания миомой матки в постменопаузальном периоде (Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, 2008). Частота эндометриоза варьирует от 12% до 50% у женщин репродуктивного возраста (А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, 2011), а в сочетании с миомой матки достигает 80% (И. С. Сидорова, А. Л. Унанян и др., 2008).

В последнее время все больше исследований направлено на выявление роли генетических факторов в развитии миомы матки и аденомиоза. Одним из направлений является изучение ассоциаций генетических полиморфизмов, которые могут быть вовлечены в патогенез заболевания. Согласно материалам работы Н. William et al., опубликованной в 2007 г. в журнале «Fertility and Sterility», в формировании миомы матки может быть задействовано более чем 100 генов, многие из которых участвуют в регуляции клеточного роста, дифференцировки, пролиферации. Клинико-генетические работы, направленные на изучение молекулярно-генетических аспектов миомы матки, в России немногочисленны и затрагивают в основном гены HLA-системы, факторов роста и ангиогенеза (О. В. Егорова и др., 2007), интегринов (М. Л. Полина, 2008; Н. Ю. Прудникова, 2008; И. М. Ордянец, 2010), каталитической субъединицы теломеразы (Л. В. Адамян и др., 2009), ферментов биотрансформации (О. В. Егорова и др., 2006) и хемокинов (Л. В. Кулагина и др., 2010). Изучению генетических основ эндометриоза посвящен ряд работ (В. С. Баранов и др., 2009; Г. Т. Сухих и др., 2009; Е. С. Dun et al., 2010; K. V. Lakshmi et al., 2010).

Одними из генов – кандидатов формирования миомы матки являются гены, кодирующие рецепторы стероидных гормонов, оказывающие влияние на процессы пролиферации. Усиление процессов пролиферации и непосредственное генотоксическое действие эстрогенов является важным патогенетическим звеном в онкогенезе, развитии первичной опухоли, дальнейшей опухолевой прогрессии. Вместе с тем локальный синтез эстрогенов в миоматозном узле может поддерживать его рост независимо от яичниковых гормонов, т. е. обеспечивать своего рода автономность миоматозного узла (А. Л. Тихомиров, 2013). Некоторые ученые в своих

работах показали связь гена эстрогенового рецептора альфа с риском возникновения миомы матки и аденомиоза (О. В. Егорова, 2007; Y.-Y. Hsieh et al., 2007; Y. Feng et al., 2013). Однако работы других исследователей не выявили достоверной связи эстрогеновых рецепторов с риском формирования миомы матки (F. Massart et al., 2003; D. Denschlag et al., 2006).

Таким образом, роль эстрогенового рецептора альфа и цитокинов в патогенезе развития миомы матки и эндометриоза до конца не ясна. Полученные разными исследователями результаты немногочисленны, противоречивы и не дают однозначного ответа на вопрос о роли стероидных гормонов и цитокинов в патогенезе заболевания.

Цель исследования – определить прогностическую значимость генетических факторов в развитии пролиферативных заболеваний матки.

Материалы и методы исследования

В соответствии с целью исследования изучено репродуктивное здоровье 200 женщин в возрасте от 18 до 48 лет, из них 64 – с миомой матки (I группа), 33 – с миомой матки в сочетании с аденомиозом (II группа) и 103 – без миомы матки и аденомиоза, контрольная (III) группа.

Критерии включения: наличие миомы матки и аденомиоза, верифицированных эхографически, гистероскопически и/или гистологически. Критерии исключения: беременность, злокачественные заболевания женских половых органов. Все клинические исследования проводились с информированного согласия пациенток на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, проводимых за период госпитализации и после, связанной с заболеванием, для научно-исследовательских целей.

Комплекс лабораторных и инструментальных исследований включал: ультразвуковое исследование органов малого таза, аспирационную биопсию эндометрия, гистероскопию, отдельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и слизистой матки с последующим гистологическим исследованием полученного соскоба (по показаниям), генотипирование шести молекулярно-генетических маркеров (полиморфизмов -351A/G и -397 T/C гена ESR α , полиморфных маркеров генов фактора некроза опухоли α , рецептора фактора некроза опухоли 1-го и 2-го типов и лимфотоксина α).

Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществлялось в лаборатории молекулярной генетики человека медицинского факультета ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ БелГУ). Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8–9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Забор венозной

крови производили в пробирки с консервантом, содержащим 0,5 М раствора ЭДТА (pH=8,0). Анализ всех локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. ПЦР локусов проводилась на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) для ПЦР в режиме real time с использованием готовых наборов реагентов производства ФГУП «ГосНИИ генетика».

Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью пакета статистических программ «Statistica v.6.0» и программы «Microsoft Office Excel 2007». С целью оценки соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга, использовали критерий χ . При изучении взаимосвязей генетических полиморфизмов с количественными признаками вначале оценивали характер распределения исследуемых признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. Последующий статистический анализ проводили в соответствии с характером распределения исследуемых количественных признаков. При нормальном распределении признака для его описания использовали среднее арифметическое значение и ошибку среднего арифметического значения, а для сравнительного анализа – критерий Стьюдента. При несоответствии закону нормального распределения для описания признака применяли медиану (М) и интерквартильный размах (Q25-Q75), а для сравнительного анализа – критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования

Все обследованные женщины вошли в возрастную категорию от 18 до 48 лет. Средний возраст пациенток с миомой матки (I группа) составил $40,1 \pm 0,8$ года и с миомой матки в сочетании с аденомиозом (II группа) – $43 \pm 0,9$ года. То есть каждая третья пациентка с миомой матки и аденомиозом была в позднем репродуктивном возрасте (46–48 лет). Средний возраст женщин в контрольной группе (III группа) составил $30,5 \pm 0,6$ года ($p < 0,05$).

Нами выявлена высокая частота наследственного «груза» (учитывали женщин, у которых родственники 1–2-й степени родства по материнской линии имели миому матки) в отношении миомы матки. Каждая вторая женщина с миомой матки, а также с ее сочетанием с аденомиозом имела отягощенную наследственность по данному заболеванию. В контрольной группе отягощенная наследственность встречалась в 5 раз реже.

Анализ характеристик менструального цикла показал, что для женщин в контрольной группе средний возраст наступления менархе был более ранним ($12,4 \pm 0,1$ года и $13,6 \pm 0,2$ года соответственно), а более длительные менструации отмечались у женщин, имеющих сочетание миомы матки и аденомиоза.

Оценивая возраст начала половой жизни и репродуктивную функцию обследованных женщин, отметили тенденцию к увеличению в 2 раза частоты выявления миомы матки и аденомиоза у женщин с ранним началом половой жизни (до 18 лет), а также имеющих большое количество официальных аборт (3 и более в анамнезе).

Наибольшей популярностью среди обследуемого контингента пользовалась внутриматочная и барьерная контрацепция. ВМК как средство от нежелательной беременности в 4–5 раз чаще применялась у пациенток с миомой матки – 18 (28,1%), а также у пациенток, имеющих миому матки в сочетании с аденомиозом – 6 (18,2%) по сравнению с женщинами из контрольной группы – 5 (4,9%). Барьерную контрацепцию использовала каждая третья женщина во II и III группах и каждая четвертая в I группе. Обращает на себя внимание низкая частота применения оральных контрацептивов. Использованию гормональной контрацепции отдавали предпочтение в основном представительницы контрольной группы – 20 (19,4%). По этим показателям они превосходят I группу исследования в 3 раза – 4 (6,3%). Во II группе гормональная контрацепция не применялась. Таким образом, низкая частота применения гормональной контрацепции в репродуктивном периоде и многократное использование ВМК свидетельствует о нерациональном контрацептивном поведении.

Самыми часто встречаемыми экстрагенитальными заболеваниями в исследуемых группах были заболевания желудочно-кишечного тракта, гипертоническая болезнь и нарушение жирового обмена. Гипертоническая болезнь выявлялась у каждой четвертой пациентки с миомой матки (I группа) и у каждой пятой женщины с миомой матки и аденомиозом (II группа). В то же время у женщин из контрольной группы (III группа) ГБ встречалась крайне редко. В момент обследования среди женщин с миомой матки, а также при ее сочетании с аденомиозом в 2–3 раза чаще выявлена избыточная масса тела по сравнению с контрольной группой. На заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как хронический гастрит и панкреатит в анамнезе, указывала каждая 5-я пациентка из I и каждая 4-я из II группы.

При анализе перенесенных и сопутствующих гинекологических заболеваний выявлена высокая частота встречаемости гиперпластических процессов эндометрия, особенно у пациенток с миомой матки и аденомиозом – у 26 (78,8%), в группе с миомой матки – у 17 (26,6%), в группе контроля гиперпластические процессы вообще не встречались. Обращает на себя внимание тот факт, что во II группе исследования с одинаковой частотой обнаруживались полипы эндометрия – 15 (45,5%) и простая гиперплазия эндометрия – 15 (45,5%), в

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний

Гинекологические заболевания	Генетические полиморфизмы
Гиперпластические процессы эндометрия	GG (-351 A/G), AG (-351 A/G), TT (-397 T/C), CT (-397 T/C), GG (-308 G/A), GA (-308 G/A), AA (+250 A/G), AA (+36 A/G), AG (+36 A/G) и GG (+36 A/G), 2/2 (-322 VNTR)
Хронический эндометрит	AA (-351 A/G), TT (-397 T/C), GA (-308 G/A), GA (+250 A/G), GG (+36 A/G)
Кисты яичников	AA (-351 A/G), AG (-351 A/G), CT (-397 T/C), GA (+250 A/G), AG (+36 A/G)
Доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ)	GG (-351 A/G), TT (-397 T/C), CC (-397 T/C), AA (+36 A/G), AG (+36 A/G) и GG (+36 A/G)
Экстрагенитальные заболевания	Генетические маркеры
Гипертоническая болезнь	AG (-351 A/G), GG (-308 G/A), AA (+250 A/G), GG (+250 A/G), 2/1 (-322 VNTR)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	AA (-351 A/G), AG (-351 A/G), TT (-397 T/C), CT (-397 T/C), 2/1 (-322 VNTR)
Метаболический синдром	AA (+250 A/G), GG (+250 A/G), GG (-308 G/A), 2/2 (-322 VNTR)

то время как в I группе гиперплазия встречалась в 1,5 раза чаще, чем полипы эндометрия. Высокая частота встречаемости гиперплазии и полипов эндометрия у пациенток с миомой матки, а также ее сочетанием с аденомиозом может свидетельствовать об имеющихся общих патогенетических механизмах. Хронический эндометрит в 2 раза чаще выявлялся у пациенток I и II групп по сравнению с III группой. Кисты яичников во II группе исследования встречались у каждой 4-й женщины, несколько реже – в I группе (у каждой 6-й пациентки) и довольно редко в группе контроля. Выявлена высокая частота встречаемости фоновых заболеваний шейки матки в группе с миомой матки (I группа) и ее сочетанием с аденомиозом (II группа): 27 (42,2%) и 19 (57,6%) соответственно. По этим показателям они в 2–3 раза превосходят пациенток из группы контроля. Наружный генитальный эндометриоз встречался у каждой 5-й пациентки, имеющей миому матки в сочетании с аденомиозом, что в 2 раза превосходит показатели I группы исследования.

Каждая третья женщина из II группы имела фиброзно-кистозную мастопатию. В I группе фиброзно-кистозной мастопатией страдала каждая шестая пациентка. Достоверно реже (в 2–3 раза) заболевания молочных желез наблюдались в контрольной (III) группе.

Обсуждение

На основании проведенного исследования выяснилось, что факторами риска развития и рецидивирования миомы матки и аденомиоза являются: поздний репродуктивный возраст, раннее начало половой жизни, многочисленные аборт, наследственная отягощенность, неприятие современных гормональных методов контрацепции с многократным использованием ВМК, высокая

частота перенесенных воспалительных заболеваний гениталий, метаболические нарушения, заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Ретроспективная оценка клинических показателей в сопоставлении с результатами генетических исследований позволила выявить рост соматических мутаций клеток и нарушение экспрессии генов – индукторов и ингибиторов апоптоза и клеточной пролиферации. Сравнительный анализ генетических полиморфизмов в зависимости от наличия наследственной отягощенности в анамнезе свидетельствует о том, что все изученные нами генетические полиморфизмы, особенно генотипы TT (-397 T/C), AA и GG (-351 A/G), +250 AA и +250 AG (+250 G/A Lta), -308GG, +36 AA играют важную роль в формировании миоматозных узлов в матке у женщин с наследственной отягощенностью по данной патологии. Почти все носители гетеро- и гомозиготных генотипов в I и II группах имели избыточную массу тела. Вышеперечисленные данные позволяют предположить, что генетические полиморфизмы +250AA, +250 GG (гена Lta), -308 GG (гена TNFα), а также гомозиготный полиморфизм 2/2 (гена VNTR) ассоциированы с риском развития метаболического синдрома.

Проведенный анализ структуры сопутствующей и перенесенной экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости в зависимости от генетической принадлежности (таблица) выявил различия в распределении генотипов изученных полиморфизмов. Гомозиготные генотипы GG (-351 A/G), CC (-397 T/C) эстрогенового рецептора α и GG (+36 A/G) рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа, а также гетерозиготные генотипы GA (+250 A/G) лимфотоксина α, GA (-308 G/A) фактора некроза опухоли α, AG (+36 A/G) рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа часто встречаются у женщин с сопутствующими

гинекологическими заболеваниями (особенно при гиперпластических процессах эндометрия и хроническом эндометрите) как в группе с миомой матки, так и при ее сочетании с аденомиозом. Вместе с тем вышеперечисленные генотипы отсутствуют при наиболее часто встречаемых у женщин с миомой матки и аденомиозом экстрагенитальных заболеваний, что позволяет считать их факторами риска развития миомы матки и аденомиоза. Генотипы AA и AG (-351 A/G), TT и CT (-397 T/C) эстрогенового рецептора α , GG (-308 G/A) фактора некроза опухоли α , AA (+250 A/G) лимфотоксина α и 2/2 (-322 VNTR) рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа встречались у пациенток с экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями, что позволяет исключить их как факторы риска развития миомы матки и аденомиоза.

Пациентки с генотипами GG, GA, AA полиморфизма +36 A/G рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа и GG полиморфизма +250 G/A лимфотоксина α являются группой риска по развитию миомы матки и аденомиоза. Выявленные у каждой второй пациентки с миомой матки и аденомиозом перенесенные и сопутствующие экстрагенитальные (гипертоническая болезнь, НЖО) и гинекологические (хронический эндометрит, гиперпластические процессы, кисты яичников, ДДМЖ) заболевания, возможно, связаны с накоплением факторов соматической мутации клеток, что, по видимому, не только снижает иммунологическую и противоопухолевую защиту, но и повышает риск возникновения активных пролиферативных процессов и опухолевой трансформации клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Гусаева Х. З., Марченко И. А. Ген каталитической субъединицы теломеразы (HTERT) и сочетанные заболевания матки // Вестник ВолгГМУ. – 2009. – Выпуск 1 (29). – С. 84–87.
2. Баранов В. С., Баранова Е. В. Генетический паспорт – основа активного долголетия и максимальной продолжительности жизни // Успехи геронтологии. – 2009. – № 1. – С. 84–91.
3. Дикарева Л. В. Возрастные, структурные и биохимические особенности эндометриального секрета больных с миомой матки / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев // Успехи геронт. – 2008. – Т. 21. № 4. – С. 596–601.
4. Егорова О. В., Бермишева М. А., Хуснутдинова Э. К. Современные представления о молекулярно-генетических основах миомы матки // Мед. генетика. – 2007. – № 9. – С. 11–15.
5. Егорова О. В. Роль полиморфизма генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, в развитии миомы матки / О. В. Егорова, М. А. Бермишева, Э. К. Хуснутдинова // Генетика в России и мире: Сб. тр. междунар. конф., посв. 40-летию Ин-та общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН. – М., 2006. – С. 67.
6. Кулагина, Н. В. Консервативное лечение гиперпластических процессов органов репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 82–86.

7. Миома матки и миомэктомия / В. А. Линде, М. С. Добровольский, Н. И. Волков, А. В. Иванов – Sweet Group, 2010. – 96 с.

8. Ордиянц И. М., Айрапетов Д. Ю., Побединская О. С. Репродуктивное здоровье женщин с невынашиванием беременности, связанное с гомологией генов HLA класса II у супругов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 1. – С. 64–66.

9. Полина М. Л., Аракелов С. Э., Павлова Е. А., Карданова В. В. Генетические детерминанты гинекологических и маммологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста // Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине «Проблемы репродукции». – 2012. – С. 43–44.

10. Прудникова Н. Ю., Гаспарян А. М., Ордиянц И. М., Аракелов С. Э. Состояние эндометрия у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе до и в процессе заместительной гормонотерапии // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя» (Москва, 12–15 октября. 2004 г.). – М., 2004. – С. 326–327.

11. Сидорова И. С., Унанян А. Л., Карасева Н. В. Возможности применения индинола и эпигаллата при сочетании миомы матки и аденомиоза // Фарматека. – 2008. – № 11. – С. 72–78.

12. Смирнова Т. А. Современные взгляды на лечение миомы матки / Т. А. Смирнова, В. В. Лобунова // Мед. журн. – 2008. – № 2. – С. 15–19.

13. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Пашков В. М., Лебедев В. А. Доброкачественные заболевания матки. – ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 288 с.

14. Сухих Г. Т и др. Исследование генетического полиморфизма HLA II класса у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 89–92.

15. Тихомиров А. Л. Алгоритм консервативного лечения миомы матки // Гинекология. – 2013. – № 5. – С. 92–94.

16. Denschlag D. et al. Genotype distribution of estrogen receptor-alpha, catecho-O-methyltransferase, and cytochrome P450 17 gene polymorphisms in Caucasian women with uterine leiomyomas // Fertil. steril. – 2006. – № 85. – P. 462–467.

17. Dun E. C. Advances in the genetics of endometriosis Text. / E. C. Dun, R. N. Taylor, F. Wieser // Genome. med. – 2010. – Vol. 2. № 10. – P. 75.

18. Feng Y., Singleton D., Guo C., Gardner A., Pakala S. et al. (2013) DNA Homologous Recombination Factor SFR1 Physically and Functionally Interacts with Estrogen Receptor Alpha. PLoS ONE 8 (7): e 68075. doi:10. 1371/journal. pone. 0068075.

19. Hsieh Y. Y., Wang Y. K., Chang C. C., Lin C. S. Estrogen receptor alpha-351 XbaI*G and -397 PvuII*C-related genotypes and alleles are associated with higher susceptibilities of endometriosis and leiomyoma // Mol. hum. reprod. – 2007. – Feb. № 13 (2). – P. 117–122.

20. Massart F. et al. Analysis of estrogen receptor (ERalpha and ERbeta) and progesterone receptor (PR) polymorphisms in uterine leiomyomas // Med. sci. monit. – 2003. – Jan. № 9 (1). – P. 25–30.

21. William H. Parker. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas // Fertility and sterility. – Vol. 87. № 4. – P. 725–736.

Поступила 06.10.2014