

Роль генетичних порушень у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу та ендометріом

П.М. Прудников

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: визначення ролі поєднаних варіантів генотипів у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу та ендометріом яєчників.

Матеріали та методи. Обстежено 100 жінок з генітальним ендометріозом і 50 жінок без даного захворювання. Групу 1 склали 50 жінок з аденоміозом, середній вік – $44,9 \pm 0,7$ року, групу 2 склали 50 жінок з ендометріомами яєчників, середній вік – $32,6 \pm 0,8$ року (з них 10 хворих з рецидивом ендометріоми яєчника після комбінованого лікування). Діагноз у всіх хворих верифікований інтраопераційно і за результатами гістологічного дослідження. Контрольна група була сформована з 50 жінок, при обстеженні яких був виключений генітальний ендометріоз, без клінічних проявів порушень оваріально-менструальної функції, у віці від 17 до 35 років.

Результати. Не було виявлено асоціації нульових генотипів за окремими генами GSTT1 і GSTM1 з ендометріомами яєчників і аденоміозом, тоді як під час аналізу поєднаних «функціонально ослаблених» генотипів за вивченими генами виявлена чітка кореляція між розвитком аденоміозу і наявністю генотипу GSTT1 0/0 + GSTM1 0/0. Відзначена також кореляція делецій генів GSTT1 і GSTM1 з деякими клінічними проявами захворювання, такими, як безплідність і порушення менструальної функції.

Заключення. Можливо, за відсутності активності ферментів другої фази системи детоксикації, таких, як глутатіон-S-трансфераза, виникає порушення балансу між першою і другою фазами, накопичення активних метаболітів, що зумовлює розвиток оксидативного стресу, призводить до пошкодження тканин і, як наслідок, до більш виражених клінічних проявів захворювання. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: аденоміоз, ендометріома, клініка, генетика.

Незважаючи на вікову історію вивчення різних аспектів проблеми ендометріозу це захворювання залишається однією з основних медико-соціальних проблем. Ендометріоз посідає 3-є місце у структурі гінекологічної захворюваності, і його діагноз приголошує більше 50% жінок у репродуктивному віці, негативно впливаючи на психоемоційний стан, знижуючи працездатність і репродуктивну функцію [1, 2].

Протягом останнього десятиліття відзначено зростання частоти захворювання на ендометріоз, а також «омолодження» контингенту хворих. Проте скільки-небудь точно визначити поширеність цього захворювання важко, оскільки немає чітких статистичних даних [3, 4].

Останніми роками генітальний внутрішній ендометріоз тіла матки (аденоміоз) прийнято розглядати як особливе захворювання, яке суттєво відрізняється від зовнішнього ендометріозу за патогенезом, епідеміологією і клінічною картиною [5–7].

Генітальний ендометріоз справедливо розглядається як типовий представник мультифакторіальних захворювань,

гена мережа якого складна і різна. Вона включає різні гени метаболізму (детоксикації), гени, відповідальні за імунний статус, ендокринні функції, гени міжклітинних взаємодій, проонкогени. Патологічні ефекти варіантів мутантів цих генів значною мірою провокуються дією несприятливих чинників навколишнього середовища [1–7]. У даній роботі передбачалося вивчити асоціацію генів GSTT1, GSTM1, CYP19, p53 з розвитком генітального ендометріозу. Вибір даного спектра генів був зумовлений їхньою важливою роллю у розвитку багатьох пухлинних захворювань.

Мета дослідження: визначення ролі поєднаних варіантів генотипів у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу та ендометріом яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 100 жінок з генітальним ендометріозом і 50 жінок без даного захворювання. Групу 1 склали 50 жінок з аденоміозом, середній вік – $44,9 \pm 0,7$ року; групу 2 склали 50 жінок з ендометріомами яєчників, середній вік – $32,6 \pm 0,8$ року (з них 10 хворих з рецидивом ендометріоми яєчника після комбінованого лікування). Діагноз у всіх хворих верифікований інтраопераційно і за результатами гістологічного дослідження. Контрольна група була сформована з 50 жінок, при обстеженні яких був виключений генітальний ендометріоз, без клінічних проявів порушень оваріально-менструальної функції, у віці від 17 до 35 років.

Для встановлення діагнозу застосовували загальноклінічні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні методи обстеження. У ході виконаної роботи проведені спеціальні методи досліджень: визначення рівня CA-125 у сироватці крові, молекулярно-генетичне дослідження генів GSTM1, GSTT1, P53, CYP19 за загальноприйнятими методиками [6, 7].

Визначення достовірності відмінностей між порівнюваними групами або підгрупами щодо частоти генотипів і алелів виконували за допомогою критерію χ^2 -квадрат ((2) за стандартною формулою з урахуванням поправки Йетса для парних порівнянь і поправки Бонферроні для множинних порівнянь з контрольною групою. У разі наявності достовірних відмінностей між контролем (або вибіркою популяції) і досліджуваною групою обчислювали коефіцієнт співвідношення шансів (odds ratio – OR). Значення OR стосовно даних цього дослідження свідчить, у скільки разів вірогідність наявності даного генотипу у хворих перевищує вірогідність його наявності в контрольній групі або ж у скільки разів вище вірогідність виникнення того або іншого захворювання у хворих, які мають певний генотип [6, 7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження проведено вивчення клінічних характеристик двох форм генітального ендометріозу: аденоміозу і ендометріом яєчників. При порівнянні клінічних проявів захворювання були виявлені достовірні відмінності

у досліджуваних групах. Відзначено, що у хворих з аденоміозом майже у 2 рази частіше спостерігалися рясні менструації у порівнянні з пацієнтками з ендометріомами яєчників ($70,0 \pm 6,2\%$ і $36,0 \pm 5,9\%$ відповідно; $p < 0,001$). Перименструальні кров'яні виділення спостерігалися достовірно частіше у $64,0 \pm 6,5\%$ хворих з аденоміозом у порівнянні з $40,0 \pm 6,1\%$ пацієнток з ендометріомами яєчників ($p < 0,01$). Нерегулярний менструальний цикл був діагностований майже у половини жінок з аденоміозом і лише в $1/3$ хворих з ендометріомами яєчників.

За даними літератури, серед клінічних проявів генітального ендометріозу больовий синдром є найбільш частим симптомом (у $41,4$ – $88,4\%$ випадків) [1, 4]. Згідно зі спостереженням больовий синдром різного ступеня вираженості виявляли більш ніж у половини пацієнток з аденоміозом і з ендометріомами яєчників. Напередодні менструації відзначали відчуття тяжкості в нижніх відділах живота $88,0 \pm 4,3\%$ жінок з аденоміозом, що майже у 4 рази частіше, ніж у хворих з ендометріомами яєчників ($p < 0,001$). Майже у половини пацієнток з аденоміозом були скарги на іррадіацію болю у поперекову область і пряму кишку, що достовірно частіше, ніж у пацієнток з ендометріомами яєчників ($26,0 \pm 5,4\%$; $p < 0,05$). Біль під час статевих контактів (диспареунія) відзначено у 2 рази частіше у хворих з аденоміозом ($56,0 \pm 6,7\%$), ніж у пацієнток з ендометріомами ($22,0 \pm 2,15\%$; $p < 0,01$). Лише у пацієнток з ендометріомами яєчників біль локалізувався у клубовій області на боці пошкодження придатків і носили ниючий характер ($p < 0,001$).

Відомості про поєднання генітального ендометріозу з безплідністю досить суперечливі. Частота безплідності при генітальному ендометріозі коливається від 30 – 40% до 70 – 80% [1–7]. За нашими даними, у більшості пацієнток з ендометріозом безплідність не пов'язана з пошкодженням маткових труб. У $94,0\%$ пацієнток з ендометріомами яєчників двостороння проходність маткових труб була збережена. Отримані дані дозволяють передбачити, що у більшості пацієнток з ендометріозом це є чинником, який зумовлює ретроградну занедбаність менструальної крові, що згідно з теорією імплантації Sampson може бути причиною виникнення і прогресу захворювання.

Безплідність у хворих з ендометріомами яєчників ($58,0\%$) діагностована достовірно частіше, ніж у хворих з аденоміозом (13% ; $p < 0,001$). Первинну безплідність мали $78,0 \pm 5,1\%$ пацієнток з ендометріомами яєчників, що у 3,5 рази частіше у порівнянні з жінками з аденоміозом ($22,0 \pm 2,6\%$; $p < 0,001$). Тоді як вторинна безплідність діагностували у 2,5 рази частіше у хворих з аденоміозом, ніж у пацієнток з ендометріомами яєчників ($70,0 \pm 6,2\%$ і $28,0 \pm 2,6\%$ відповідно; $p < 0,01$).

Первинна безплідність тривалістю 7–9 років зареєстрована у $50,0\%$ всіх хворих, тоді як вторинна безплідність мала подібну тривалість в $4,0\%$ випадків ($p < 0,01$). Вторинну безплідність достовірно частіше виявляли з тривалістю 4–6 років ($p < 0,01$). Отримані дані ще раз підкреслюють необхідність більш раннього направлення пацієнток з безплідністю на обстеження, у тому числі лапароскопічне, для виявлення її причин і своєчасної діагностики генітального ендометріозу.

При зіставленні даних акушерського анамнезу в групі хворих з аденоміозом було зареєстровано 100 вагітностей, з них пологами закінчилися лише 30 ($30,0 \pm 2,4\%$), тоді як в групі пацієнток з ендометріомами яєчників число вагітностей було в 2 рази менше ($16,0\%$), але при цьому майже половина з них закінчилася пологамі ($42,0 \pm 3,6\%$). Велику частоту вагітностей в групі хворих з аденоміозом можна пояснити тим, що середній вік початку захворювання при цій формі ендометріозу був вищий і період «здорового репродуктивного віку» у пацієнток з аденоміозом тривав довше.

Частота штучних абортів, мимовільних абортів достовірно не відрізнялася у жінок двох досліджуваних груп. Згідно з даними літератури, ризик розвитку аденоміозу зростає у жінок з частими внутрішньоматковими втручаннями і хірургічними операціями на статевих органах [1, 3]. Проведений порівняльний аналіз акушерського статусу хворих і відсутність суттєвих відмінностей в частотах внутрішньоматкових втручань у пацієнток різних груп не підтвердили той факт, що часті внутрішньоматкові втручання і хірургічні операції на статевих органах є чинником ризику виникнення аденоміозу.

На сьогодні найбільш раціональним підходом до лікування ендометріом яєчників є комбіноване (хірургічне, гормональне й імунологічне) лікування, причому хірургічне видалення ендометрію є першим і обов'язковим етапом терапії. Одним із сучасних методів слід вважати лапароскопію, яка відіграє важливу роль як в об'єктивній діагностиці, так і в малоінвазивному хірургічному лікуванні ендометрію.

Лапароскопічні операції були виконані лише пацієнткам з ендометріомами яєчника ($p < 0,001$), тоді як операції череворозтину були виконані у 2 рази частіше у хворих з аденоміозом, ніж у жінок з ендометріомами ($56,0 \pm 6,7\%$ і $24,0 \pm 5,3\%$ відповідно; $p < 0,01$).

У 42 пацієнток ($84,0 \pm 4,5\%$) з ендометріомами яєчника об'єм хірургічного втручання обмежився цистектомією, у 8 пацієнток цієї самої групи ($16,0 \pm 1,6\%$) – аднексектомією. Екстирпація матки виконана у 32 ($64,0\%$) пацієнток з 50 з аденоміозом, що зумовлено тяжкістю даного захворювання. Висока частота розширеного хірургічного втручання свідчить про пізню діагностику і поєднання аденоміозу з іншими гінекологічними захворюваннями.

У групі пацієнток з аденоміозом у 3 рази частіше спостерігалася міома матки, ніж у групі хворих з ендометріомами яєчників ($42,0 \pm 6,7\%$ і $16,0 \pm 4,6\%$ відповідно; $p < 0,01$). Поліпи ендометрія діагностували у кожній третій пацієнтки з аденоміозом і лише в кожній десятій з ендометріомами яєчника ($p < 0,01$). Пухлиноподібні утворення яєчників виявляли достовірно частіше у групі жінок з аденоміозом у порівнянні з групою пацієнток з ендометріомами яєчників ($20,4 \pm 5,5\%$ і $1,5 \pm 1,5\%$ відповідно; $p < 0,01$). Відзначено велику частоту ($46,2\%$ – майже у кожній другій пацієнтки) двосторонніх ендометріюїдних кіст яєчників.

Оскільки ендометріоз належить до класу мультифакторіальних захворювань, то в розвитку настільки складного захворювання велику роль відіграють як окремі алелі генів, так і їхнє поєднання.

Під час аналізу поєднаних генотипів за генами глутатіон-S-трансфераза зафіксовано, що розподіли генотипів GSTT1 0/0 + GSTM1 0/0; GSTT1 0/0 + GSTM1 «+»; GSTM1 0/0 + GSTT1 «+»; GSTT1 «+» + GST M1 «+» в цілому достовірно не відрізнялися в групах пацієнток з аденоміозом, з ендометріомами яєчників і в контрольній групі ($p > 0,05$, df3). Проте слід зазначити, що делеції в двох генах – GSTT1 і GSTM1 у порівнянні з останніми генотипами фіксували достовірно частіше у пацієнток з аденоміозом, ніж в контрольній групі ($16,0\%$ і $6,0\%$ відповідно; $p < 0,05$, df1). Згідно з розрахованим коефіцієнтом співвідношення шансів ризик розвитку аденоміозу вище майже в 3,5 рази при генотипі GSTT10/0+GST M1 0/0 (OR=3,4; CI:1,04–11,09).

Під час аналізу даних групи пацієнток з ендометріомами яєчників також відзначено підвищення делеції в двох генах – GSTT1 і GSTM1 у порівнянні з контрольною вибіркою ($16,0\%$ і $6,0\%$ відповідно). Проте отримані дані статистично не достовірні.

Ураховуючи можливість експериментальної індукції ендометріозу у мавп за допомогою малих доз діоксину, можна вважати, що саме поліморфізм генів системи детоксикації є тим несприятливим генетичним фоном, на якому розвиваються найбільш пухлинних захворювань, у тому числі й ендометріоз.

Згідно з проведеними дослідженнями у порівнюваних групах клінічна картина захворювання варіювалася в досить широких межах. У деяких пацієнток основними клінічними проявами була безплідність, в інших – ПМЦ (гіперполіменорея, перименструальні кров'яні виділення), виражений больовий синдром.

Під час аналізу даних підгрупи хворих з аденоміозом і безплідністю виявлено достовірне зниження частоти делеції гена глотатіон-S-трансферази M1 (14,0%) у порівнянні з контрольною групою (42,0%) ($p < 0,01$, df_1). При порівнянні підгрупи хворих з аденоміозом і безплідністю і без неї також виявлені достовірні відмінності ($p < 0,05$, df_1) в частоті делеції гена GSTM1. У той самий час в підгрупі пацієнток з аденоміозом і безплідністю зареєстроване істотне підвищення частоти делеції гена глотатіон-S-трансферази T1 у порівнянні з підгрупою хворих з аденоміозом без наявності безплідності ($p < 0,05$, df_1). Цікаво відзначити, що при порівнянні частоти генотипу GSTT1 0/0 у групі хворих з аденоміозом і безплідністю і в контрольній групі також виявлені статистично значущі відмінності (72,0% і 22,0% відповідно; $p < 0,05$, df_1), тоді під час при аналізу даних групи з аденоміозом в цілому такі подібні відмінності виявлені не були. Згідно з розрахованим коефіцієнтом співвідношення шансів ризик розвитку безплідності у хворих з аденоміозом вище майже в 8,5 разу при генотипі GSTT1 0/0 (OR=7,08; CI:1,42–35,17).

Не виявлено достовірних відмінностей в частотах делеції генів глотатіон-S-трансферази T1 і глотатіон-S-трансферази M1 у підгрупі пацієнток з ендометріомами яєчників залежно від наявності безплідності і в контрольній групі.

При порівнянні двох груп хворих виявлено, що у пацієнток з ендометріомами яєчників і безплідністю частота делеції гена глотатіон-S-трансферази M1 складає 52,0%, що в 4 рази перевищує дані показники у хворих з аденоміозом (14,0%) ($p < 0,05$). Частота делеції гена глотатіон-S-трансферази T1 склала 72,0% у підгрупі хворих з аденоміозом і безплідністю, що перевищує майже в 3 рази таку частоту у пацієнток з ендометріомами яєчників і безплідністю (26,0%) ($p < 0,05$).

Можна передбачити, що природа безплідності при аденоміозі і ендометріомах яєчників різна. Це підтверджує і той факт, що у пацієнток з ендометріомами яєчників відзначена висока частота первинної безплідності (78,0±5,1%), тоді як вторинну безплідність діагностували частіше у пацієнток з аденоміозом (70,0±6,2%).

Під час аналізу поєднань генотипів за генами GSTT1 і GSTM1 у підгрупах хворих з аденоміозом і безплідністю і без такої виявлені статистично значущі відмінності в розподілах комбінованих генотипів як при порівнянні підгруп між собою,

так і при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$, df_3 , $p < 0,01$, df_3 відповідно). Установлено, що генотип GSTT1 0/0 + GSTM1 «+» виявляється у 8 разів частіше в підгрупі хворих з аденоміозом і безплідністю (71,4%) у порівнянні з групою хворих з аденоміозом без такої (8,5%) і в 4 рази частіше, ніж в контрольній групі (16,7%). Згідно з розрахованим коефіцієнтом співвідношення шансів ризик розвитку безплідності у хворих з аденоміозом вище майже у 27 разів при генотипі GSTT1 0/0+GSTM1 «+» (OR=26,88; CI:5,72–126,37).

У хворих з ендометріомами яєчників і безплідністю достовірно частіше, ніж в контрольній групі, виявляли генотип GST T1 0/0 + GSTM1 0/0 (18,0% і 6,0% відповідно; $p < 0,05$, df_1), проте ця величина була співставна з такою у підгрупі хворих з ендометріомами яєчників без наявності безплідності в анамнезі (14,0%).

Під час аналізу деяких інших клінічних проявів захворювань зареєстроване наступне: у хворих з аденоміозом і з ендометріомами яєчників з порушенням менструальної функції достовірно частіше виявляли генотип GST T10/0 + GSTM1 0/0, ніж в контрольній групі (22,0%, 28,0% і 6,0% відповідно; $p < 0,05$); у хворих з аденоміозом і з ендометріомами яєчників і гіперполіменореєю також достовірно частіше виявляли генотип GSTT1 0/0+GSTM1 0/0, ніж в контрольній групі (22,0%, 20,0% і 6,0% відповідно; $p < 0,05$); у хворих з аденоміозом і з ендометріомами яєчників з перименструальними виділеннями достовірно частіше виявляли генотип GSTT1 0/0 + GSTM1 0/0, ніж в контрольній групі (18,0%, 20,0% і 6,0% відповідно; $p < 0,05$ df_1).

ВИСНОВКИ

Отже, не було виявлено асоціації нульових генотипів за окремими генами GSTT1 і GSTM1 з ендометріомами яєчників і з аденоміозом, тоді як під час аналізу поєднань «функціонально ослаблених» генотипів за вивченими генами виявлена чітка кореляція між розвитком аденоміозу і наявністю генотипу GSTT1 0/0 + GSTM1 0/0. Відзначена також кореляція делецій генів GSTT1 і GSTM1 з деякими клінічними проявами захворювання, такими, як безплідність і порушення менструальної функції. Можливо, за відсутності активності ферментів другої фази системи детоксикації, таких, як глотатіон-S-трансфераза, виникає порушення балансу між першою і другою фазами, накопичення активних метаболітів, що зумовлює розвиток оксидативного стресу, призводять до пошкодження тканин і, як наслідок, до більш виражених клінічних проявів захворювання. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Роль генетических нарушений в патогенезе и клиническом течении аденомиоза и эндометриом П.М. Прудников

Цель исследования: определение роли сочетанных вариантов генотипов в патогенезе и клиническом течении аденомиоза и эндометриом яичников.

Материалы и методы. Обследовано 100 женщин с генитальным эндометриозом и 50 женщин без данного заболевания. Группу 1 составили 50 женщин с аденомиозом, средний возраст – 44,9±0,7 года; группу 2 составили 50 женщин с эндометриомами яичников, средний возраст – 32,6±0,8 года (из них 10 больных с рецидивом эндометриомы яичника после комбинированного лечения). Диагноз у всех больных верифицирован интраоперационно и по результатам гистологического исследования. Контрольная группа была сформирована из 50 женщин, при обследовании которых был исключен генитальный эндометриоз, без клинических проявлений нарушений оварийно-менструальной функции, в возрасте от 17 до 35 лет.

Результаты. Не было выявлено ассоциации нулевых генотипов по отдельным генам *GSTT1* и *GSTM1* с эндометриомами яичников и аденомиозом, тогда как при анализе сочетаний «функционально ослабленных» генотипов по изученным генам обнаружена четкая корреляция между развитием аденомиоза и наличием генотипа GSTT1 0/0 + GSTM1 0/0. Отмечена также корреляция делеций генов *GSTT1* и *GSTM1* с некоторыми клиническими проявлениями заболевания, такими, как бесплодие и нарушение менструальной функции.

Заключение. Возможно, при отсутствии активности ферментов второй фазы системы детоксикации, таких, как глотатіон-S-трансфераза, возникает нарушение баланса между первой и второй фазами, накопление активных метаболитов, что способствует развитию оксидативного стресса, приводит к повреждению тканей и, как следствие, к более выраженным клиническим проявлениям заболевания. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: аденомиоз, эндометриома, клиника, генетика.

Role of genetic infringements in патогенезе and a clinical current adenomyose and endometrioma
P.M. Prudnikov

The objective: role definition complex variants of genotypes in патогенезе and clinical current adenomyose and endometrioma ovariums.

Patients and methods. 100 women with genital endometriosis and 50 women without the given disease are surveyed. The group 1 was made by 50 women with adenomyose, middle age has made them – 44,9±0,7 years, group 2 50 women with endometrioma ovariums have made, middle age 32,6±0,8 years. From them 10 patients with relapse endometrioma ovariums after the combined treatment. The diagnosis at all patients is verified intraoperative and by results of histologic research. The control group has been generated from 50 women at which inspection has been excluded genital endometriosis, without clinical displays of infringements ovariale-menstruale functions, at the age from 17 till 35 years.

Results. Do not reveal association of zero genotypes on separate genes *GSTT1* and *GSTM1* with endometrioma ovariums and adenomyose whereas, at the analysis of combinations of «functionally weakened» genotypes on the studied genes accurate correlation between development adenomyose and presence of genotype *GSTT1* 0/0 + *GSTM1* 0/0 is found out. Correlation делеций genes *GSTT1* and *GSTM1* with some clinical displays of disease, such as barreness and infringement menstrual functions is noted also.

Conclusion. Apparently, in the absence of activity of enzymes of the second phase of system detoxication such as glutation-S-transferazy there is a balance infringement between the first and second phase, accumulation active metabolites which promotes development oxydantive stress, lead to damage of fabrics and as consequence to more expressed clinical displays of disease. The received results are necessary for considering by working out of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: adenomyose, endometrioma, clinic, genetics.

Сведения об авторе

Прудников Павел Михайлович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (068) 541-03-80. E-mail: p.prundikov@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков – М.: Медицина, 2008. – 317 с.
2. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей / Э.К. Айламазян, С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская. – СПб., 2013. – 25 с.
3. Актуальные вопросы гинекологии / Под ред. Е.В. Коханевич. – К.: ООО «Книга-плюс», 2008. – 161 с.
4. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2012. – 452 с.
5. Беженарь В.Ф., Повзун С.А., Фридман Д.Б. Анализ эффективности способов получения биоптатов для гистологической верификации аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LV. – Вып. 4. – С. 37–39.
6. Сорокина А.В., Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р. Современные подходы к генетической диагностике аденомиоза // Вестник РУДН, Серия «Медицина, акушерство и гинекология». – 2010. – № 5. – С. 181–191.
7. Радзинский В.Е., Сорокина А.В., Жилина Н.В. Иммунологические и генетические детерминанты аденомиоза с позиции доказательной медицины // Вестник РУДН, Серия Медицина Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 138–145.

Статья поступила в редакцию 11.04.2016