

**В.О. Потапов,
М.В. Медведев,
Д.Ю. Степанова,
П.І. Польщиков,
Еллумі Мутана**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра акушерства та гінекології
(зав. – д. мед. н., проф. В.О.Потапов)*

Ключові слова: лейоміома матки,
репродуктивна функція
Key words: uterine leiomyoma,
reproductive function

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПРИ ЛЕЙОМІОМІ МАТКИ

Резюме. В статті освещуються вопросы репродуктивного здоровья женщин с лейомиомой матки. Проведен анализ современных представлений об этиологии и патогенезе заболевания. Особая роль уделена гормональным аспектам и цитокинам – иммунологическим факторам в плане влияния на патогенез лейомиомы матки, а также на фертильную функцию женщины. Сегодня прослеживается необходимость в дальнейшем изучении отдельных звеньев патогенеза и морфофункциональных характеристик опухоли с целью создания более прогрессивного представления об ее развитии, а также с целью создания новых эффективных путей терапии и реабилитации детородной функции у женщин репродуктивного возраста, имеющих лейомиому матки.

Summary. Issues concerning reproductive health of women with uterine leiomyoma are elucidated in the article. Analysis of up-to-date views on etiology and pathogenesis of the disease was carried out. Special attention is paid to hormonal aspects and cytokines as immunologic factors influencing pathogenesis of uterine leiomyoma and female fertile function. The necessity in further study of separate chains of pathogenesis and morpho-functional characteristics of the tumor with the aim to create more progressive concept of its development as well as to develop new effective course of treatment and rehabilitation of reproductive function in women with uterine leiomyoma is traced.

Проблема збереження репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки (ЛМ) має важливе медичне та соціальне значення [18, 20, 21].

Останніми роками простежується тенденція до пізнього планування вагітності (після 35 років), коли ризик виникнення ЛМ значно підвищується [16, 21]. Крім того, фахівці спостерігають «омолодження» захворювання, а середній вік ЛМ в жіночій популяції становить менше ніж 33 роки [13, 16, 18].

Вказані обставини поєднуються із високою розповсюдженістю ЛМ у жінок репродуктивного віку та серед пацієток (20-25) із гінекологічними захворюваннями (20-44%) [7, 8]. ЛМ через головні власні клінічні прояви (дисменорея, маткові кровотечі, анемія, больовий синдром, порушення функції суміжних органів внаслідок стискання їх пухлиною і т.і.) призводить до значного психологічного та фізичного дискомфорту, що також не сприяє реалізації жінкою фізіологічної репродуктивної функції [1, 3, 8, 18].

Крім того, ЛМ часто поєднується з багатьма загальносоматичними захворюваннями, зокрема серця та судин, печінки, нирок, щитоподібної залози, хронічними вірусними та бактеріальними

інфекціями, що значно ускладнює процес виникнення та виношування вагітності в подальшому [28, 29, 42, 43].

В генезі порушень репродуктивної функції у жінок, хворих на ЛМ, дуже важлива роль належить гормональному дисбалансу, з іншого боку відомо, що ЛМ має [7, 8, 24, 43] виражений характер гормонозалежності як доброякісна пухлина. Більшість дослідників вказують на існуючий взаємозв'язок частоти ЛМ із порушеннями менструального циклу та ступенем його вираження [1, 44].

Є повідомлення про значно вищу частоту ЛМ у жінок, що не народжували [38], та у пацієток, які підлягали перериванню вагітності, у зв'язку із порушенням при цьому гормонального гомеостазу [42, 43].

У цьому аспекті необхідно відзначити роботи засновників теорії гормонозалежності ЛМ [Д.Д.Попова, В.Ф.Снегір'ова]. Вже тоді було припущено, що розвиток пухлини залежить від рівня статевих гормонів. Згодом були опубліковані роботи, які прямо вказують на підвищений вміст естрогенів у крові хворих на ЛМ [24, 42]. Естрагензалежність лейоміоми є важли-

вою сучасною концепцією, яка відводить абсолютну чи відносну роль гіперестрогенії як важливому чиннику розвитку ЛМ [37, 45].

У цьому контексті дуже цікавою є думка деяких фахівців щодо того, що не тільки кількість естрогенів, але і їх екскреція та метаболізм, а також дисбаланс між окремими фракціями гормонів пов'язані із патогенезом ЛМ [1, 4].

Багатьма фахівцями досліджена етіопатогенетична роль прогестерону в розвитку ЛМ, що підтверджується високим мітотичним індексом у клітинах ЛМ в лютеїнову фазу [30, 35].

Крім того, важливого значення набувають рецепція естрогенів та прогестерону, зокрема експресія їх рецепторів у тканинах матки. Деякі іноземні автори висувують гіпотезу про те, що у патогенезі ЛМ разом із естрогеном бере участь соматотропний гормон, стимулюючий зростання пухлини, оскільки його секреція у жінок з міомою у 2 рази вище, ніж у здорових [15, 24, 31, 42].

Отже, гормональний дисбаланс, тобто порушений рівень самого гормону або рівень його рецепції, змінює фізіологічний контроль гормону над природним рівнем проліферативної активності міометрію та створює умови для розвитку доброякісної пухлини, якою є лейоміома матки.

Вказана дія естрогенів та прогестерону на розвиток ЛМ опосередковується факторами росту та цитокінами, які є біологічно активними сполуками та, за сучасними поглядами, можуть змінювати проліферативну активність гладком'язових клітин, насамперед, за рахунок аутокринно-паракринного впливу [11, 15, 30, 35].

Фізіологічна роль цитокінів сьогодні розглядається дуже широко: вони відіграють роль міжклітинних медіаторів у розвитку імунної відповіді при різних фізіологічних та патологічних процесах, алергічних, аутоімунних, про- та протипухлинних реакціях [22, 43].

Цитокіни відіграють суттєву роль в патогенезі лейоміоми матки, маючи системний вплив як у межах імунної системи, так і поза нею, із залученням нервової та ендокринної систем регуляції гомеостазу. Майже для всіх цитокінів характерна так звана політропна дія, оскільки вони є поліфункціональними молекулами, які діють більше ніж на одну клітину – мішень і стимулюють у різних мішенях різні процеси (ріст, диференціацію, експресію певних поверхневих антигенів тощо).

Отже, завдяки впливу саме цитокінів можлива взаємодія клітин імунної системи та інших тканин та органів [26, 31].

Відома визначальна роль цитокінів у розвитку місцевої запальної реакції. Контакт з антигенами активує секрецію низки протизапальних цитокінів, серед них і фактора некрозу пухлин, які сприяють активації F-клітин у поліморфно-ядерних лейкоцитах. Окрім здатності цитокінів визначити перебіг запальної імунної відповіді, вони також тісно взаємодіють з жіночими статевими гормонами у нейроімунній регуляції процесу репродукції [46].

Крім того, в останні роки питання патогенезу ускладнень під час вагітності розглядаються з позиції клінічної імунології. В цьому аспекті основні медіатори взаємодії клітин імунної системи організму матері та плода цитокіни відіграють важливу роль в імплантації, в процесах росту та у розвитку ембріону. Незважаючи на інтенсивні дослідження в області імунології репродукції, до теперішнього часу недостатньо вивчена роль цитокінів у генезі фізіологічної вагітності, також не вивчені питання визначення скринінгових маркерів розвитку її патологічного перебігу [32, 36].

Саме цитокіни та їх рецептори забезпечують взаємодію трофобласту з децидуальними тканинами, що, в свою чергу, реалізує толерантність між організмом матері та плодом [11, 38].

Згідно із сучасними уявленнями, успішність виникнення та пролонгування вагітності залежить від балансу прозапальних цитокінів (типу Th1) та протизапальних (типу Th2). Встановлено, що при нормальному перебігу вагітності цитокиновий баланс зміщується у напрямку імуносупресорних цитокінів, які, в свою чергу, інгібують реакції клітинного імунітету та стимулюють виробку блокуючих антитіл [41].

Існує думка, що початковий період після запліднення характеризується тимчасовою запальною реакцією ендометрію з підвищенням експресії прозапальних цитокінів IL-1, IL-6 та TNF- α (туморнекротичного фактору альфа) [34].

Вищевказана реакція, з одного боку, є необхідною для вдалого прикріплення та імплантації бластоцисти в ендометрії матері. З іншого боку, надмірне підвищення рівня прозапальних цитокінів може призводити до тромбозу та ішемічного некрозу в плаценті [9].

Отже, існує висока чутливість зародка до цих медіаторів [46]. У результаті їх взаємодії в ендометрії формується патологічний тип Th1 реакцій, які, в свою чергу, призводять до невиношування вагітності

Центральним медіатором локальних та системних запальних реакцій є інтерлейкін-1 (IL-1). Зв'язок IL-1 з рецепторами в організмі матері є

необхідним для імплантації. Існує думка про те, що ІЛ-1 сприяє розвитку плода, стимулює проліферацію клітин плацентарного бар'єру, крім того, ІЛ-1- вибірково активує процеси синтезу та секреції стероїдних гормонів, рівень яких, в свою чергу, впливає на перебіг вагітності.

Зміни рівня ІЛ-1 можуть бути результатом взаємодії імунної та ендокринної систем. Підвищена секреція ІЛ-1 викликає прозапальний каскад TNF- α , IFN- γ , ІЛ-2, ІЛ-12, що, в свою чергу, може ускладнити перебіг вагітності, призводячи до ініціації пологів [10, 16].

Тому утримування цього цитокіна на низькому рівні є одним з факторів збереження вагітності.

Ще одним важливим цитокіном з прозапальними імунорегуляторними властивостями є фактор некрозу пухлин (TNF- α) [22].

Про цей цитокін відомо, що він бере активну участь у процесі репродукції, відіграє регуляторну роль у процесах інвазії клітин трофобласта та мезенхімальному ангиогенезі [9, 10].

Винятково велике значення надається в останні роки TNF- α у регуляції процесів апоптозу клітин плаценти [17, 22].

При ускладненому перебігу вагітності жінок з лейоміомою в анамнезі гіперсекреція TNF- α призводить до значного збільшення кількості апоптозних клітин трофобласту, що може бути одним із факторів, який сприяє невиношуванню вагітності [43, 9].

Таким чином, стабільна концентрація цього цитокіна на всьому етапі вагітності позитивно впливає на її розвиток. Звичайно ІЛ-6 впливає на синтез хронічного гонадотропіну, а тому використовується як маркер прогнозування невиношування вагітності [21].

Отже, роль цитокінів у забезпеченні нормальної репродуктивної функції жінки є достатньо великою. Окрім того, що вони регулюють імунні реакції у фетоплацентарній зоні, належить зазначити, що через цитокіни здійснюється перебудова всієї імунної системи жінки, забезпечуючи взаємозв'язок між її ендокринною та імунною системами як до, так і під час вагітності.

Розглядаючи проблему репродукції у жінок із лейоміомою матки, важливим буде також підкреслити, що цитокіни мають стимулюючий вплив на метаболізм сполучної тканини, потенціюють дію гормонів, а також безпосередньо викликають синтез факторів росту та проліферації тканин, серед іншого це стосується і м'язового шару, і тканин матки.

Узагальнюючи, необхідно сказати, що відповідно до сучасних концепцій прогноз ускладнень вагітності визначається особливостями імунних реакцій організму. Так, на перебіг вагітності може впливати як надмірно сильна імунна відповідь, так і недостатність запальної реакції.

Виходячи з цього дослідження, цитокіновий баланс є значущим для оцінки спрямованості імунної відповіді при плануванні жінкою вагітності, а також її закінчення як для матері, так і для плода.

До сьогодні запропоновано багато методів лікування лейоміоми матки:

1) консервативна медикаментозна терапія гормональними або гормоноподібними препаратами (агоністами гонадотропін -релізінг-гормону);

2) консервативне хірургічне лікування (або органозберігаючі операції), до яких належать:

- лапароскопічна міомектомія;
- гістероскопічна міомектомія;
- лапаротомія з міомектомією;
- емболізація маткових артерій;

3) фізичні фактори;

4) фітотерапія;

5) радикальне хірургічне лікування:

- тотальна гістеректомія (лапароскопічна, піхвова, лапаротомічна);

- субтотальна гістеректомія (лапароскопічна, піхвова, лапаротомічна).

Методом вибору лікувальної тактики у жінок фертильного віку залишається консервативна міомектомія, яка дозволяє зберегти та відновити репродуктивну функцію, уникнути психологічної травми та виникнення постгістеректомічного синдрому.

На цей час з'явилися можливості ширше застосовувати органозберігаючі операції у жінок дітородного віку завдяки розвитку хірургічної техніки, появі нового шовного матеріалу, широкого спектру антибактеріальних препаратів, удосконаленню методів знеболення [13, 39].

Вперше успішно міомектомія була зроблена в Парижі у 1842 році Amussta. У Росії вперше це втручання виконали К.Ф.Славянський і А.І.Либідь у 1958 році [13, 17].

Щодо проблеми хірургічного лікування міоми матки є велика кількість публікацій, і над її вирішенням працює багато наукових колективів. Одним із найбільш невирішених питань даного наукового напрямку є віддалені наслідки перенесеного хірургічного лікування, зокрема і консервативної міомектомії. Не викликає сумнівів той факт, що ефективність проведеної терапії багато в чому залежить від якості проведених

реабілітаційних заходів, які передбачають не тільки лікування основного захворювання, але й профілактику рецидивів (оскільки лейоміома матки є гормонально залежною пухлиною), передгравідарну підготовку та медикаментозну підтримку під час вагітності.

Разом із тим в сучасній літературі відсутні доцільні практичні рекомендації щодо ведення хворих, які перенесли консервативну міомектомію, хоча їх необхідність не викликає сумнівів. Незважаючи на широке використання в сучасній медицині у комплексі із хірургічним лікуванням ЛМ препаратів, що блокують гонадотропну функцію гіпофізу (аналогів гонадотропін-релізінг-гормону), ще досі залишаються невирішеними питання післяопераційної реабілітації, пердгравідарної підготовки та ведення вагітності у молодих жінок після консервативної міомектомії, оскільки вони входять до групи ризику за такими ускладненнями, як безпліддя та невиношування вагітності, що, в свою чергу, належать до найважливіших проблем акушерства.

Крім того, ця проблема має важливе не тільки медичне, але й соціальне значення, оскільки кожна 4-5 вагітність переривається, порушуючи репродуктивне здоров'я жінки, збільшуючи

перинатальну захворюваність і смертність, а частота цього ускладнення після реконструктивно-пластичних операцій на матці в 2-3 рази перевищує загально-популяційні показники [20, 21].

ПІДСУМОК

З огляду на наведене, незважаючи на значний прогрес у вивченні проблеми лейоміоми матки, багато аспектів цього складного захворювання потребують подальшого глибокого вивчення. У першу чергу, це зумовлено тим, що на лейоміому останнім часом все частіше хворіють жінки репродуктивного віку. Для цієї категорії жінок, які в переважній більшості страждають на неплідність, вагітність може бути єдиною, а отже виношування та прогнозування її перебігу в такій ситуації набувають особливої ролі. Тому на сьогодні існує необхідність подальшого вивчення окремих ланок патогенезу та морфофункціональних характеристик пухлин з метою створення більш прогресивного уявлення щодо її розвитку та пошуку більш ефективних шляхів терапії та реабілітації дітородної функції у жінок репродуктивного віку, що страждають на лейоміому матки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беспоясна В.В. Сучасні аспекти патогенезу гіперпластичних процесів у матці / В.В. Беспоясна // Лікарська справа. – 1998. - №3. – С. 41-43.
2. Бизова Т.Е. Клініко-анамнестичні особливості у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки / Т.Е. Бизова, О.Ю. Севастьянова, Е.Г. Сударікова // Укр. мед. журнал. – 2009. - №10. – С. 78-81.
3. Бизова Т.Е. Особливості клініко-імунологічного статусу жінок репродуктивного віку з гістоміомою матки / Т.Е. Бизова, О.Ю. Севастьянова, М.Н. Тарасова // Укр. мед. журнал. – 2008. – №12. – С. 109-113.
4. Бизова Т.Е. Сучасні уявлення про патогенез лейоміоми матки / Т.Е. Бизова, О.Ю. Севастьянова // Вісник укр. мед. науки. – 2008. – №2. – С. 34-36.
5. Бохман Я.В. Керівництво онкогінекології / Я.В. Бохман. – СПб.: ООО. Вид-во «Фоліант», 2002. – 542 с.
6. Віхляєва Е.М. Керівництво по діагностиці та лікуванню лейоміоми матки / Е.М. Віхляєва. – М.: Медпрес-Інформ, 2004. – 400с.
7. Віхляєва Е.В. Керівництво по ендокринній гінекології / Е.В. Віхляєва. – М.: Мед. Інформ. агентство, 2000. – 455 с.
8. Гілязутдінов І.А. Пухлини гормонозалежних та гормонопродукуючих органів / І.А. Гілязутдінов, Р.Ш. Хасанов. – М.: Медпрес Інформ, 2004. – 455с.
9. Диференційований підхід до профілактики та лікування порушень у системі матки – плацента – плід / Ю.П. Вдовиченко, Д.Р. Шадлун, Л.Г. Бородавко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. - №2. – С. 72-73.
10. Жабченко І.А. Деякі аспекти забезпечення неускладненого перебігу вагітності в сучасних умовах / І.А. Жабченко // Укр. мед. часопис. – 2001. – №4. – С. 35-37.
11. Забелукова С. Пухлини та передпухлинні процеси ендометрію у хворих з простою та проліферуючою лейоміомою матки / С. Забелукова // Лікар. – 2004. - №11. – С. 32-33.
12. Запорожан В.М. Цегельский М.Р. Гінекологічна патологія: атлас: навч. посібник / В.М. Запорожан, М.Р. Цегельский. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. – 308 с.
13. Кісельов С.І. Сучасні підходи до хірургічного лікування міоми матки: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук. / С.І. Кісельов. – М., 2003. – 38с.
14. Корнацька А.Г. Гістероскопія у діагностиці та лікуванні доброякісних пухлин матки у жінок репродуктивного віку / А.Г. Корнацька, О.Ю. Борисик, І.А. Біль // Львів. мед. часопис. – 2000. – Т. VIII, №1. – С. 61-65.
15. Кулаков В.І. Використання агоністів гонадотропін-релізінг-гормону для лікування міоми матки / В.І. Кулаков, М.Н. Шилова // Акушерство та гінекологія. – 1998. – №6.

16. Кулаков В.І. Лейоміомектомія та вагітність / В.І. Кулаков, Г.С. Шмаков. – М.: Прес-Інформ, 2001. – 344 с.
17. Кулаков В.І. Нові технології в гінекології / В.І. Кулаков, І.В. Адамьян. – М.: Пантори, 2003. – С. 3-11.
18. Ленох Н. Лейоміома матки / Н. Ленох // 3 турботою про жінку. – 2011. – №4 (25). – С. 39-41.
19. Ліщук В.Д. Лапароскопічна міомектомія / В.Д. Ліщук, О.Я. Назаренко // Одес. мед. журнал. – 2001. – №2 (64). – С. 61-63.
20. Медведєв М. Можливості органозберігаючого лікування міоми матки / М. Медведєв // 3 турботою про жінку. – 2011. – №4 (25). – С. 3-5.
21. Петренко Е. Міома матки та вагітність / Е. Петренко // 3 турботою про жінку. – 2011. – №4. – С. 14-17.
22. Ройт А. Імунологія / А. Ройт, Д. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592с.
23. Савельєва Г.М. // Вестник. Рос. асоциация акушеров-гинекологов. – 2000. – №3-4. – С. 72-76.
24. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / И.С. Сидорова. – М.: Мед. агентство, 2002. – 256с.
25. Сударікова Е.Г. Міотектомія у вагітних з множинною міомою матки (описання випадку) // Урал. мед. журнал. – 2009. – №10. – С. 109-110.
26. Сударікова Є.Г. Показники гемостазу у вагітних жінок з лейоміомою матки, що потребує хірургічного лікування / Є.Г. Сударікова, Т.Е. Бизова, Т.А. Кузнєцова // Невражені питання охорони здоров'я внутрішньоутробного плода: матеріали наук.-практ. конф. – Єкатеринбург, 2008 – С. 128.
27. Тіхоміров А.Л. // Гінекологія. – 2002. – №4. – С. 24-27.
28. Тіхоміров А.Л., Лунін Д.М. // Питання гінекології, акушерства та приматології. – 2002. – Т.1, №2. – С. 86-89.
29. Чайка В.К. Невиношування вагітності: проблеми та тактика лікування / В.К. Чайка, Г.Н. Демина, А.Г. Коломістцева. – Севастополь: Вебер, 2001. – 268с.
30. A low concentration of genistein induces estrogen receptor-alpha and insulin-like growth factor- I receptor interactions and proliferation in uterine leiomyoma cells / X. Di. L. Yu. A.B. Moore, L. Castro, X. Zheng [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, N8. – P. 1873-1883.
31. Differential Endothelin Receptor Expression and Function in Rat myometrial Cells and Leiomyoma ELT3 Cells / M.-N. Raymond, P. Robin, F. De Zen [et al.] // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150, N10. – P. 4766-4776.
32. Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells in vitro / L.S. Hodges, J.S. Bergerson, D.S. Hunter, C.L. Walker // Toxicol. Sci. – 2000. – Vol. 54. – P. 355-364.
33. C.L. Fuchs-Yung R. Efficacy of LGD 1069 (Targretin), a retinoid X receptor-selective Ligand, for treatment of uterine leiomyoma / C.L. Fuchs-Yung // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – Vol. 295. – P. 677-668.
34. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review // A.A. Arslan, L.I. Gold, K. Mittal [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20, N4. – P. 852-863.
35. Human Uterine Smooth Muscle and Leiomyoma Cells Differ in Their Rapid 17 (beta) – Estradiol Signaling: Implications for Proliferation / E.N. Nierth-Simpson, M.M. Martin, T.-C. Chiang [et al.] // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150, N5. – P. 2436-2445.
36. Increased expression of latent TGF- (beta) binding protein-1 and fibrillin-1 in human uterine leiomyomata / Y. Zhao, Y. Wen, M.L. Polan [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 13, N5. – P. 343-349.
37. Jurdan V.C. Antiestrogens and antiandrogens / V.C. Jurdan, W. Furr, S. Ed. – Tofowa, NS: Humana Press, 2002.
38. Lignan and isoflavone excretion in relation to uterine fibroids: a case-control study of young to middle-aged woman in the United States / C. Atkinson, J.W. Lampe, D. Scholes [et al.] // Am. J. Clinical Nutrition. – 2006. – Vol. 84, N3. – P. 587-593.
39. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma / Walker C.L., Burroughs K.D., Davis B. [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investing. – 2000. – N7. – P. 249-256.
40. Protective effect of pregnancy for development of uterine leiomyoma / Walker C.L., Cesen-Cummings K., Houle C. [et al.] // Carcinogenesis in press. – 2002.
41. Regulation of Aromatase Expression in Estrogen-Responsive Breast and Uterine Disease: From Bench to Treatment / S.E. Bulun, Z. Lin, G. Imir [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2005. – Vol. 57, N3. – P. 359-383.
42. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study / Parslov M., Lidegaard O., Klinton S. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 182. – P. 23-29.
43. Schwartz S.M. Epidemiology of uterine leiomyoma / S.M. Schwartz // Clin. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 44:2. – P. 316-326.
44. Serum Dioxin Concentrations and Risk of Uterine Leiomyoma in the Seveso Women's Health Study / B. Eskenazi, M. Warner, S. Samuels [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2007. – Vol. 166, N1. – P. 79-87.
45. Uterine Tumors: Pathophysiologic Imaging with 16 (alpha)-[18F] fluoro-17 (beta)-estadiol and 18F Fluorodeoxyglucose PET-Initial Experience / T. Tsujikawa, Y. Yoshida, T. Mori [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 248, N2. – P. 599 – 605.
46. Wu G. Molecular genetics and mechanism of autosomal dominant polycystic kidney disease / G. Wu, S. Somlo // Mol. Genet. Metab. – 2000. – Vol. 69. – P. 1-15.

