



УДК 575.17

АССОЦИАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С ФОРМИРОВАНИЕМ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МАТКИ **ASSOCIATIONS OF MOLECULAR AND GENETIC MARKERS WITH FORMATION OF HYPER PLASTIC PROCESSES OF THE UTERUS**

И.В. Кривошей, О.Б. Алтухова
I.V. Krivoshei, O.B. Altukhova

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, г.Белгород, ул. Победы, д. 85
Belgorod national research university
308015, Belgorod, Pobedy St., 85

e-mail: Krivoshei.i.v@yandex.ru

Резюме. В статье приведены результаты биоинформатического анализа пяти молекулярно-генетических маркеров среди 947 пациенток с гиперпластическими процессами матки и 988 женщин контрольной группы. Установлено, что среди женщин Центрального региона России генетический вариант TT rs7759938 ассоциирован с повышенным риском развития гиперпластических процессов матки (OR=1,35), а протективное значение имеют генотипы: TC rs7579411 (OR=0,79), TC rs7759938 (OR=0,77), CT rs4374421 (OR=0,80) и их комбинации: C rs7759938 с C rs2252673 (OR=0,72), C rs7759938 с C rs4374421 и C rs466639 (OR=0,68), CT rs4374421 с CT rs466639 (OR=0,77), T rs7579411 с T rs4374421 (OR=0,78).

Summary. Results of the bioinformatic analysis of five molecular and genetic markers among 947 patients with hyper plastic processes of a uterus and 988 women of control group are given in article. It is established that among women of the Central region of Russia the genetic option of a TT rs7759938 is associated with the increased risk of development of hyper plastic processes of a uterus (OR=1,35), and genotypes have protective value: TC rs7579411 (OR=0,79), TC rs7759938 (OR=0,77), CT rs4374421 (OR=0,80) and their combination: with C rs7759938 with C rs2252673 (OR=0,72), C rs7759938 with C rs4374421 and with C rs466639 (OR=0,68), CT rs4374421 with CT rs466639 (OR=0,77), T rs7579411 with T rs4374421 (OR=0,78).

Ключевые слова: гиперпластические процессы матки, генетический полиморфизм, биоинформатика.

Key words: hyper plastic processes of a uterus, genetic polymorphism, bioinformatics.

Введение

Доброкачественные пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы – миома матки, генитальный эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, в основе развития которых лежат патологические гиперпластические процессы тканей эндо- и миометрия, занимают ведущее место в структуре общей гинекологической заболеваемости.

Согласно литературным данным, миома матки встречается у 20-35% женщин репродуктивного возраста, а после 50 лет распространенность составляет до 70% [Tan et al., 2014; Churnosov et al., 2014]. Аденомиоз наблюдается у 19,5% женского населения репродуктивного возраста [Fischer et al., 2011]. На долю эндометриоза приходится 15-50% среди всех гинекологических заболеваний [Truskinovsky et al., 2014; Pachomov et al., 2014].

Гиперпластические процессы матки (ГПМ) имеют общие звенья патогенеза и поэтому достаточно часто встречаются сочетано. Так, 27% женщин с эндометриозом имеют сопутствующую миому матки [Donato et al., 2014]. Кроме того, при гистерэктомии матки в образцах тканей женщин, имеющих миому, данная сочетанная патология встречается от 15 до 57% [Taran et al., 2014].

В настоящее время известно, что полиморфизмы ряда генов имеют важное значение в формировании предрасположенности к развитию гиперпластических процессов матки. Вместе с тем, результаты работ, посвященных изучению роли генов-кандидатов в формировании ГПМ, не однозначны в разных популяциях.



Цель

Целью нашей работы стало изучение роли полиморфизмов генов rs7579411, rs7759938, rs4374421, rs2252673, rs466639 в формировании гиперпластических процессов матки.

Объекты и методы исследования

Проведен анализ результатов наблюдений 1935 человек: 947 больных с ГПМ и 988 женщин контрольной группы. В выборки больных и контроля включались женщины русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья РФ и не состоящие в родстве между собой. Клинико-инструментальное обследование пациенток с ГПМ осуществлялось врачами гинекологического отделения Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. В контрольную группу включались женщины без гинекологических заболеваний.

Всем больным с гиперпластическими процессами матки и индивидуумам контрольной группы проводилось типирование пяти молекулярно-генетических маркеров: LIN28B g.105485647C>T (rs7759938), LHCGR c.606-2195C>T (rs7579411), LHCGR c.680+695C>T (rs4374421), INSR c.2267+90G>C (rs2252673), RXRG c.-130-837A>G (rs466639).

В качестве материала для исследования служила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [Miller et al., 1988]. Анализ исследуемых локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA for Windows 6.0» и «Microsoft Excel 2007». Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2 [Реброва, 2006].

Анализ роли комбинаций исследуемых генов в формировании гиперпластических процессов матки проведен с помощью программного обеспечения APSampler, использующего метод Монте-Карло марковскими цепями и байесовскую непараметрическую статистику [Favorov et al., 2005].

Результаты и их обсуждение

Были исследованы 947 пациенток с ГПМ и 988 женщин контрольной группы. Группа контроля полностью сопоставима с выборкой больных с гиперпластическими процессами матки по возрасту, национальности, месту рождения и росту-весовым характеристикам ($p > 0.05$).

Изучение популяционно-генетических характеристик исследуемых генетических маркеров показало, что для всех рассмотренных локусов, как среди больных ГПМ, так и в контрольной выборке, эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0.05$).

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных маркеров среди больных ГПМ и в контрольной группе установлены статистически достоверные различия в частотах генотипов и аллелей по трем локусам: rs7579411, rs7759938, rs4374421 (табл. 1).

Установлена наибольшая частота генотипа ТТ rs7759938 среди больных с ГПМ (55.62%), превышающая соответствующий показатель контрольной группы (48.19%, $\chi^2=10.05$, $p=0.002$, OR=1.35, 95% CI 1.12-1.62). Кроме того, зарегистрированы достоверные различия в распространённости генотипа ТС rs7759938: среди пациенток с ГПМ концентрация данного маркера составляла 37.11%, а в контрольной группе 43.42% ($\chi^2=7.47$, $p=0.007$, OR=0.77, 95%CI 0.64-0.93).

По локусу rs7579411 получено, что больные с ГПМ имеют более низкую частоту генотипа ТС rs7579411 (44.77%) по сравнению с контрольной группой (50.52%, $\chi^2=5.95$, $p=0.01$, OR=0.79, 95%CI 0.66-0.96).

Аналогичной направленности различия выявлены по молекулярно-генетическому маркеру rs4374421. Так, концентрация генотипа СТ среди больных с ГПМ равна 38.69% и является минимальной по сравнению с контролем (44.08%, $\chi^2=5.04$, $p=0.02$, OR=0.80, 95%CI 0.66-0.97).

С помощью биоинформатического анализа, установлено четыре комбинации, имеющие протективное значение при формировании ГПМ (табл. 2).



Таблица 1

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров изучаемых генов у больных ГПМ и в контрольной группе
The comparative analysis of frequencies of alleles and genotypes of polymorphic markers of the studied genes at sick GPM and in control group

Локус	Аллели, генотипы	Больные ГПМ (n=947)		Контрольная группа (n=988)		χ^2 , p, OR (95% CI)
		n	%	n	%	
rs7579411	C	1005	55.28	1045	54.43	$\chi^2=0.24$; p=0.62 1.03 (0.91-1.18)
	T	813	44.72	875	45.57	
	CC	299	32.90	280	29.17	$\chi^2=2.86$; p=0.09 1.19 (0.97-1.46)
	TC	407	44.77	485	50.52	$\chi^2=5.95$; p=0.01 0.79 (0.66-0.96)
	TT	203	22.33	195	20.31	$\chi^2=1.02$; p=0.31 1.13 (0.90-1.42)
rs7759938	C	533	28.35	581	30.10	$\chi^2=1.33$; p=0.25 0.92 (0.80-1.06)
	T	1347	71.65	1349	69.90	
	CC	66	7.27	81	8.39	$\chi^2=0.67$; p=0.41 0.85 (0.60-1.22)
	TC	337	37.11	419	43.42	$\chi^2=7.47$; p=0.007 0.77 (0.64-0.93)
	TT	505	55.62	465	48.19	$\chi^2=10.05$; p=0.002 1.35 (1.12-1.62)
rs4374421	C	521	31.01	580	31.49	$\chi^2=0.07$; p=0.79 0.98 (0.85-1.13)
	T	1159	68.99	1262	68.51	
	CC	98	11.67	87	9.45	$\chi^2=2.07$; p=0.15 1.27 (0.92-1.74)
	CT	325	38.69	406	44.08	$\chi^2=5.04$; p=0.02 0.80 (0.66-0.97)
	TT	417	49.64	428	46.47	$\chi^2=1.65$; p=0.20 1.14 (0.94-1.37)
rs2252673	C	1432	79.47	1525	79.59	$\chi^2=0.00$; p=0.96 0.99 (0.84-1.12)
	G	370	20.53	391	20.41	
	CC	569	63.15	609	63.57	$\chi^2=0.02$; p=0.89 0.98 (0.81-1.19)
	CG	294	32.63	307	32.04	$\chi^2=0.05$; p=0.83 1.03 (0.84-1.25)
	GG	38	4.22	42	4.38	$\chi^2=0.00$; p=0.95 0.96 (0.60-1.54)
rs466639	C	1613	88.92	1695	87.64	$\chi^2=1.35$; p=0.24 1.13 (0.92-1.39)
	T	201	11.08	239	12.36	
	CC	717	79.05	745	77.04	$\chi^2=0.99$; p=0.32 1.12 (0.90-1.41)
	CT	179	19.73	205	21.20	$\chi^2=0.53$; p=0.47 0.91 (0.72-1.15)
	TT	11	1.21	17	1.76	$\chi^2=0.61$; p=0.43 0.69 (0.30-1.55)



Таблица 2

Распространенность некоторых сочетаний изучаемых полиморфных маркеров
у больных ГПМ и в контрольной группе
Prevalence of some combinations of the studied polymorphic markers at sick GPM and in control group

Полиморфизмы	Сочетания (аллели/ генотипы)	Больные ГПМ (n=947)		Контрольная группа (n=988)		P (P _{cor})	OR (95% CI)
		n ¹ /N ²	%	n ¹ /N ²	%		
rs7759938, rs2252673	C rs7759938 совместно с C rs2252673	374/894	41.83	476/953	49.95	0.0003 (0.0012)	0.72 (0.60-0.87)
rs7759938, rs4374421, rs466639	C rs7759938 совместно с C rs4374421 совместно с C rs466639	174/836	20.81	255/918	27.78	0.0004 (0.003)	0.68 (0.55-0.85)
rs7579411, rs4374421	T rs7579411 совместно с T rs4374421	454/834	54.44	554/915	60.55	0.005 (0.03)	0.78 (0.64-0.94)
rs4374421, rs466639	CT rs4374421 совместно с CT rs466639	316/837	37.75	405/920	44.02	0.004 (0.02)	0.77 (0.64-0.93)

Примечания: ¹ – количество индивидуумов с данным сочетанием генетических вариантов;

² – общее количество индивидуумов, изученных по данным генетическим полиморфизмам

Наибольшее количество значимых комбинаций, отличающих больных с ГПМ от контрольной группы, образует генетический полиморфизм rs4374421 (участвует в формировании 3 комбинаций). Сочетания аллеля C rs4374421 совместно с аллелями C rs7759938 с C rs466639 (20.81%) и T rs7579411 (54.44%) встречаются среди пациенток с ГПМ в 1.11-1.33 раз реже, чем в контроле (27.78%, $p_{cor}=0.0012$, OR=0.68, 95%CI 0.55-0.85 и 60.55%, $p_{cor}=0.03$, OR=0.78, 95%CI 0.64-0.94, соответственно). Также комбинация генотипов CT rs4374421 с CT rs466639 (37.75%) регистрируются среди больных с ГПМ значительно реже по сравнению с контрольной группой (44.02%, $p_{cor}=0.02$, OR=0.77, 95%CI 0.64-0.93). Кроме того, комбинация аллелей C rs7759938 с C rs2252673 наблюдается у 27.78% индивидуумов контрольной группы и лишь у 20.81% пациенток с ГПМ (OR=0.68, 95%CI 0.55-0.85).

Согласно полученных нами данных, генетический вариант TT rs7759938 является фактором риска развития гиперпластических процессов матки (OR=1.35). Патогенетическая значимость LIN28B rs7759938 при формировании гиперпластических процессов матки, выявленная в нашем исследовании, согласуется с литературными данными по его медико-биологическим эффектам в организме. Так, LIN28B играет ключевую роль в таких процессах, как пролиферация, дифференциация [Li et al., 2012; Kawahara et al., 2011], эмбриогенез [Yokoyama et al., 2008; West et al., 2009], скелетный миогенез [Polesskaya et al., 2007], а также связан с чувствительностью к инсулину [Zhu et al., 2011]. Эти патогенетические механизмы имеют важное значение при формировании гиперпластических процессов матки [Yuan et al., 2012].

По литературным данным, аллель T LIN28B ассоциирован с возрастом менархе ($p=0.019$) [Croteau-Chonka et al., 2013]. В большом количестве работ установлена вовлеченность гена LIN28B в формировании рака яичников [Lu et al., 2012], предстательной железы [Kong et al., 2010], толстого кишечника [King et al., 2011]. Следует отметить, что избыточная экспрессия LIN28B коррелируется с пониженной выживаемостью пациентов и увеличением вероятности развития метастазов [King et al., 2011].

Закключение. Таким образом, результаты работы позволяют сделать вывод, что среди женщин Центрального региона России генотип TT LIN28B является фактором риска развития гиперпластических процессов матки (OR=1.35), а протективными факторами формирования гиперпластических процессов матки служат генотипы: TC rs7579411 (OR=0.79), TC rs7759938 (OR=0.77), CT rs4374421 (OR=0.80) и комбинации: C rs7759938 с C rs2252673 (OR=0.72), C rs7759938 с C rs4374421 с C rs466639 (OR=0.68), CT rs4374421 с CT rs466639 (OR=0.77), T rs7579411 с T rs4374421 (OR=0.78).



Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ «Изучение вовлеченности генетических полиморфизмов, связанных с возрастом менархе, в развитии гиперпластических процессов матки у населения Центрального Черноземья России».

Литература

- Реброва О.Ю., 2006. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., Медиасфера, 305.
- Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A., Krivoshei I.V., Evdokimov V.I., Batlutskaya I.V., Polonikov A.V., 2014. Associations of Cytokines Genetic Variants with Myomatous Knots Sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical*, 5(6): 1344-1347.
- Croteau-Chonka D.C., Lange L.A., Lee N.R., Adair L. S., Mohlke K.L., 2013. Replication of LIN28B SNP association with age of menarche in young Filipino women. *Pediatr Obes*, 8(5): 50–53.
- Donato N.D., Seracchioli R., 2014. How to Evaluate Adenomyosis in Patients Affected by Endometriosis? Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4146361/> (accessed 12.08.2014).
- Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs M. F., 2005. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*, 171(4): 2113-2121.
- Fischer C.P., Kayisili U., Taylor H.S., 2011. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril*, 95(3): 1133–1136.
- Kawahara H.Y., Okada T., Imai A., Iwanami P.S., Mischel H., 2011. Okano Musashi1 cooperates in abnormal cell lineage protein 28 (Lin28)-mediated let-7 family microRNA biogenesis in early neural differentiation. *Biological Chemistry*, 286: 16121–16130.
- King C.E., Cuatrecasas M., Castells A., Sepulveda A.R., Lee J.-S., Rustgi A. K., 2011. LIN28B Promotes Colon Cancer Progression and Metastasis. *Cancer Research*, 71: 4260-4265.
- Kong D., Banerjee S., Ahmad A., Li Y., Wang Z., Sethi S., Sarkar F.H., 2010. Epithelial to mesenchymal transition is mechanistically linked with stem cell signatures in prostate cancer cells. *PLoS One*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2929211/> (accessed 27.08.2010).
- Li X., Zhang J., Gao L., Clellan S., Finan M.A., Butler T.W., Owen L.B., Piazza G.A., Xi Y., 2012. MiR-181 mediates cell differentiation by interrupting the Lin28 and let-7 feedback circuit. *Cell Death Differ*, 19: 378–386.
- Lu L., Katsaros D., Mayne S.T., Risch H.A., Benedetto C., Canuto E.M., 2012. Functional study of risk loci of stem cell-associated gene lin-28B and associations with disease survival outcomes in epithelial ovarian cancer. *Carcinogenesis*, 33 (11): 2119-2125.
- Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F., 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*, 16(3): 1215-1221.
- Pachomov C.P., Altuchova O.B., Demakova N.A., Krivoshei I.V., Kolesnikov Y.V., Sobyenin F.I., 2014. Study of Cytokines Polymorphous Loci Connections with Rise of Endometrium Proliferative Diseases. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical*, 5(6): 1473-1476.
- Poleskaya A., Cuvellier S., Naguibneva I., Duquet A., Moss E.G., 2007. A Harel-Bellan Lin-28 binds IGF-2 mRNA and participates in skeletal myogenesis by increasing translation efficiency. *Gene*, 45: 1125–1138.
- Tan N. 2014. Women seeking second opinion for symptomatic uterine leiomyoma: role of comprehensive fibroid center. *Journal of Ther Ultrasound*, 2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4265989/> (accessed 15.04.2014).
- Taran F.A., Weaver A.L., Coddington C.C., Stewart E.A., 2014. Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a case–control study. *Hum Reprod*, 25(5): 1177–1182.
- Truskinovsky A.M., Lifschitz-Mercer B., Czernobilsky B., 2014. Hyperplasia and carcinoma in secretory endometrium: a diagnostic challenge. *Gynecological Pathology*, 33(2): 107-113.
- West J.A., Viswanathan S.R., Yabuuchi A., Cuniff K., Takeuchi A. [et al.], 2009. A role for Lin28 in primordial germ cell development and germ cell malignancy. *Nature*, 460: 909–913.
- Yokoyama S.M., Hashimoto H., Shimizu H., Ueno-Kudoh K., Uchibe I., Kimura H., 2008. Asahara Dynamic gene expression of Lin-28 during embryonic development in mouse and chicken. *Gene Expression Patterns*, 8: 155–160.
- Yuan J., Nguyen C.K., Liu X., Kanellopoulou C., Muljo S.A., 2012. Lin28b reprograms adult bone marrow hematopoietic progenitors to mediate fetal-like lymphopoiesis. *Science*, 335: 1195–1200.
- Zhu H., Shyh-Chang N., Segrè A.V., Shinoda G., Shah S.P., Einhorn W.S., Takeuchi A., Engreitz J.M. [et al.], 2011. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell*, 147: 81–94.



Literature

- Rebrova O. Yu., 2006. Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica. Moscow, Media Sfera, 305. (in Russian).
- Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A., Krivoshei I.V., Evdokimov V.I., Batlutskaya I.V., Polonikov A.V., 2014. Associations of Cytokines Genetic Variants with Myomatous Knots Sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical*, 5(6): 1344-1347.
- Croteau-Chonka D.C., Lange L.A., Lee N.R., Adair L. S., Mohlke K.L., 2013. Replication of LIN28B SNP association with age of menarche in young Filipino women. *Pediatr Obes*, 8(5): 50–53.
- Donato N.D., Seracchioli R., 2014. How to Evaluate Adenomyosis in Patients Affected by Endometriosis? Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4146361/> (accessed 12.08.2014).
- Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs M. F., 2005. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*, 171(4): 2113-2121.
- Fischer C.P., Kayisili U., Taylor H.S., 2011. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril*, 95(3): 1133–1136.
- Kawahara H.Y., Okada T., Imai A., Iwanami P.S., Mischel H., 2011. Okano Musashi1 cooperates in abnormal cell lineage protein 28 (Lin28)-mediated let-7 family microRNA biogenesis in early neural differentiation. *Biological Chemistry*, 286: 16121–16130.
- King C.E., Cuatrecasas M., Castells A., Sepulveda A.R., Lee J.-S., Rustgi A. K., 2011. LIN28B Promotes Colon Cancer Progression and Metastasis. *Cancer Research*, 71: 4260-4265.
- Kong D., Banerjee S., Ahmad A., Li Y., Wang Z., Sethi S., Sarkar F.H., 2010. Epithelial to mesenchymal transition is mechanistically linked with stem cell signatures in prostate cancer cells. *PLoS One*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2929211/> (accessed 27.08.2010).
- Li X., Zhang J., Gao L., Clellan S., Finan M.A., Butler T.W., Owen L.B., Piazza G.A., Xi Y., 2012. MiR-181 mediates cell differentiation by interrupting the Lin28 and let-7 feedback circuit. *Cell Death Differ*, 19: 378–386.
- Lu L., Katsaros D., Mayne S.T., Risch H.A., Benedetto C., Canuto E.M., 2012. Functional study of risk loci of stem cell-associated gene lin-28B and associations with disease survival outcomes in epithelial ovarian cancer. *Carcinogenesis*, 33 (11): 2119-2125.
- Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F., 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*, 16(3): 1215-1221.
- Pachomov C.P., Altuchova O.B., Demakova N.A., Krivoshei I.V., Kolesnikov Y.V., Sobyenin F.I., 2014. Study of Cytokines Polymorphous Loci Connections with Rise of Endometrium Proliferative Diseases. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical*, 5(6): 1473-1476.
- Poleskaya A., Cuvellier S., Naguibneva I., Duquet A., Moss E.G., 2007. A Harel-Bellan Lin-28 binds IGF-2 mRNA and participates in skeletal myogenesis by increasing translation efficiency. *Gene*, 45: 1125–1138.
- Tan N. 2014. Women seeking second opinion for symptomatic uterine leiomyoma: role of comprehensive fibroid center. *Journal of Ther Ultrasound*, 2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4265989/> (accessed 15.04.2014).
- Taran F.A., Weaver A.L., Coddington C.C., Stewart E.A., 2014. Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a case–control study. *Hum Reprod*, 25(5): 1177–1182.
- Truskinovsky A.M., Lifschitz-Mercer B., Czernobilsky B., 2014. Hyperplasia and carcinoma in secretory endometrium: a diagnostic challenge. *Gynecological Pathology*, 33(2): 107-113.
- West J.A., Viswanathan S.R., Yabuuchi A., Cuniff K., Takeuchi A. [et al.], 2009. A role for Lin28 in primordial germ cell development and germ cell malignancy. *Nature*, 460: 909–913.
- Yokoyama S.M., Hashimoto H., Shimizu H., Ueno-Kudoh K., Uchibe I., Kimura H., 2008. Asahara Dynamic gene expression of Lin-28 during embryonic development in mouse and chicken. *Gene Expression Patterns*, 8: 155–160.
- Yuan J., Nguyen C.K., Liu X., Kanellopoulou C., Muljo S.A., 2012. Lin28b reprograms adult bone marrow hematopoietic progenitors to mediate fetal-like lymphopoiesis. *Science*, 335: 1195–1200.
- Zhu H., Shyh-Chang N., Segrè A.V., Shinoda G., Shah S.P., Einhorn W.S., Takeuchi A., Engreitz J.M. [et al.], 2011. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell*, 147: 81–94.