



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.001>
УДК 575.174.015.3:618.14-002.18



Лызикова Ю.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Полиморфизм генов PGR, ER α , CYP1A1, CYP1A2 у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности. Автор благодарит руководство Гомельского областного исполнительного комитета за возможность выполнения исследования за счет средств инновационного фонда.

Подана: 22.02.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: Lyzikovaylia@yandex.by

Резюме

Цель исследования. Определить частоту полиморфных вариантов генов рецептора эстрогена ER α , прогестерона PGR, цитохрома P450 (CYP1A1, CYP1A2) у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Материалы и методы. Пациенткам проводили молекулярно-генетическое типирование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме половых гормонов (ER α 351A>G rs9340799; полиморфный вариант гена PGR, содержащего Alu-инсерцию в интроне G (Progens – аллель T2); CYP1A1 (T264C в 30-некодирующем регионе, rs4646903); CYP1A2 (C734A, rs762551)).

Результаты. Основную группу составили 35 (46,67%) пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, 40 (53,33%) женщин с нормальным эндометрием вошли в контрольную группу. Индекс массы тела у пациенток основной группы составил 27 (25,0; 32,2), в группе сравнения – 22 (20,0; 24,0) ($p<0,001$). У пациенток основной группы отмечена высокая частота ожирения ($p=0,001$) и избыточной массы тела ($p<0,001$). При сравнении частоты выявления полиморфных аллелей генов PGR, ER α , CYP1A1, CYP1A2 в группах не выявлено значимых различий. Среди пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением установлена высокая частота полиморфного аллеля гена PGR T1/T2 – 5 (50,00%) ($\chi^2=9,76$, $p=0,008$, OR 4,50, 95% ДИ 1,888–10,724).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у обследованных пациенток не выявлена ассоциация изученных полиморфных локусов генов PGR, ER α , CYP1A1, CYP1A2 с гиперпластическими процессами эндометрия. Однако отмечена тенденция к увеличению частоты полиморфных аллелей T1/T2 (PGR), G/A (ER α), для установления значимости которой необходимо изучение большей выборки пациенток. У женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением установлена высокая частота полиморфного аллеля T1/T2 гена PGR ($p=0,008$), что указывает на взаимный вклад ожирения и молекулярно-генетических особенностей гена рецептора прогестерона в патогенез гиперпластических процессов эндометрия у данного контингента пациенток.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, полиморфизм генов, рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, CYP1A1, CYP1A2

Lyzikova Y.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Polymorphism of PGR, ER α , CYP1A1, CYP1A2 Genes in Patients with Endometrial Hyperplastic Processes

Conflict of interest: nothing to declare.

Acknowledgements. The author thanks the leadership of the Gomel Regional Executive Committee for the opportunity to carry out the research at the expense of the Innovation Fund.

Submitted: 22.02.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: Lyzikovaylia@yandex.by

Abstract

Purpose of the study. To determine the frequency of polymorphic variants of estrogen ER α and progesterone receptors PGR, cytochromes P450 (CYP1A1, CYP1A2) genes in patients with endometrial hyperplastic processes.

Materials and methods. The patients underwent molecular genetic typing of polymorphic variants of genes involved in the metabolism of sex hormones (ER α 351A>G rs9340799; polymorphic variant of the PGR gene containing Alu insertion in intron G (Progrins – allele T2); CYP1A1 (T264C in the 30-non-coding region, rs4646903); CYP1A2 (C734A, rs762551)).

Results. 35 (46.67%) patients with endometrial hyperplastic processes were included in the study group, 40 (53.33%) women with normal endometrium were included in the comparison group. The body mass index in the patients of the main group was 27 (25.0; 32.2), in the group 22 (20.0; 24.0) ($p<0.001$). The patients of the study group had a significantly higher incidence of obesity ($p=0.001$) and overweight ($p<0.001$). No significant differences of the frequency of detection of polymorphic alleles of the PGR, ER α , CYP1A1, CYP1A2 genes were found. A high frequency of the polymorphic allele of the T1/T2 (PGR) – 5 (50.00%) was established among patients with endometrial hyperplastic processes and obesity ($\chi^2=9.76$, $p=0.008$, RR 4.50, 95% CI 1.888–10.724).

Conclusion. The results indicate that there is not association between the studied polymorphic loci of the PGR, ER α , CYP1A1, CYP1A2 genes and endometrial hyperplastic processes. However, there is a tendency to increase the frequency of polymorphic alleles T1/T2 PGR, G/A ER α , to establish the significance it is necessary to study a larger sample of patients. In women with endometrial hyperplastic processes and obesity, a high frequency of the polymorphic allele T1/T2 of the PGR gene ($p=0.008$) was established, which indicates the mutual contribution of obesity and the molecular genetic features of the progesterone receptor gene to the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes in this cohort of patients.

Keywords: endometrial hyperplastic processes, gene polymorphism, estrogen receptor, progesterone receptor, CYP1A1, CYP1A2



■ ВВЕДЕНИЕ

Гиперпластические процессы эндометрия относятся к одной из актуальных проблем гинекологии; частота заболевания, по данным разных авторов, колеблется в значительных пределах – от 6 до 40% – и увеличивается с возрастом [1], частота рецидивирования составляет 30–60% [2], а частота малигнизации – 5–25% [1]. У 60% женщин с атипичной гиперплазией эндометрия инвазивный рак эндометрия уже существует, или пациентки входят в группу риска по его развитию в течение нескольких лет [3].

Многочисленные исследования последних лет продемонстрировали, что простая и сложная неатипичические гиперплазии эндометрия являются результатом абсолютной или относительной гиперэстрогении, в то время как атипичическая гиперплазия эндометрия представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение с независимым от гормонального воздействия локальным ростом. Описаны различные факторы, приводящие к развитию гиперпластических процессов эндометрия, однако в основе развития заболевания лежат гормонально-зависимые механизмы пролиферации эндометрия [4–6]. Для развития заболевания имеет значение не уровень эстрогенов в крови, а нарушение их экскреции и метаболизма, нарушение соотношения между эстрогенами и прогестероном. В связи с вышеизложенным актуальным является поиск маркеров данного заболевания, которые повысят эффективность диагностического поиска.

Действие стероидных гормонов на эндометрий опосредуется гормональными рецепторами через геномные и негеномные механизмы сигнализации. Так, при раке эндометрия эстрогены стимулируют пролиферацию через рецептор эстрогена альфа (ER α) [6]. Можно предположить, что полиморфизм гена рецептора эстрогена способен повлиять на частоту развития заболеваний эндометрия, однако такие данные в литературных источниках не представлены.

Наиболее изученным полиморфизмом гена рецептора эстрогена ER α является замена аденина на гуанин (A351G) в интронной области гена. С нарушением в гене ER α связывают нарушения гормоночувствительности клеток. В некоторых исследованиях зарубежных авторов доказана взаимосвязь полиморфизма гена рецептора эстрогена с развитием лейомиомы матки и эндометриоза [7]. Установлено, что локальное действие эстрогенов более сильное у гомозигот по полиморфному аллелю. Однако, по данным Осиновской Н.С. и соавт. (2012), у 54 обследованных пациенток с миомой матки не установлено ассоциации полиморфных локусов гена рецептора эстрогена с наличием заболевания [7]. В то же время при изучении уровня экспрессии изучаемого гена непосредственно в ткани миомы Шрамко С.В. с соавт. (2013) получено достоверное увеличение экспрессии полиморфного гена ER α у пациенток с миомой матки ($p=0,03$) и гиперпластическими процессами эндометрия ($p=0,03$) [8].

Ген рецептора прогестерона (PGR) локализован на хромосоме 11q22, наличие аллеля с Alu-инсерцией может способствовать появлению неполноценных форм прогестероновых рецепторов и приводить к изменению действия прогестерона в тканях [7]. В публикациях последних лет отсутствуют данные о частоте полиморфизма гена PGR у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

В патогенезе гормонозависимой патологии органов малого таза, в том числе гиперпластических процессов эндометрия, ведущую роль играют эстрогены. Учитывая, что для большинства опухолей эндометрия эстрогены являются митогенами и

участвуют в опухолевой прогрессии, вероятно, высокий уровень эстрогенов у пациентов с раком эндометрия может способствовать рецидивированию. В исследовании, проведенном Н.В. Бочкаревой и соавт., высокий уровень эстрадиола в сыворотке крови у пациентов с раком эндометрия до операции явился положительным прогностическим признаком, обусловившим высокую безрецидивную выживаемость [9]. Таким образом, роль высокого уровня эстрогенов в сыворотке в развитии гормонозависимой патологии эндометрия остается невыясненной. Метаболизм эстрогенов происходит под воздействием ферментов цитохрома P450 (CYP1A1, CYP1A2). Предполагают, что продукты метаболизма эстрогенов могут приводить к мутации в генах, инициируя генотоксический канцерогенез [10]. Согласно данным Пустыльяк В.О. и соавт., полиморфизм генов метаболизма эстрогенов не различается у здоровых пациенток и женщин с раком эндометрия. Однако для женщин с ожирением установлена связь между наличием мутантных аллелей CYP1A1 и CYP1A2 и риском развития онкологической патологии.

CYP1A1 является одним из основных ферментов цитохрома P450, который тщательно изучается на предмет его способности активировать соединения с канцерогенными свойствами. Кроме того, CYP1A1 играет важную роль в детоксикации канцерогенов окружающей среды, а также в метаболической активации пищевых соединений, обладающих противораковой активностью. В конечном счете вклад CYP1A1 в прогрессирование или профилактику рака может зависеть от баланса между активацией и детоксикацией прокарциногенов [11]. Так как в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия имеет место повышенная пролиферативная активность клеток, зависящая от воздействия эстрогенов, представляет интерес изучение роли полиморфизма генов рецепторов половых гормонов и ферментов метаболизма эстрогенов у данной категории пациенток.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту полиморфных вариантов генов рецептора эстрогена ER α , прогестерона PGR, цитохрома P450 (CYP1A1, CYP1A2) у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 75 пациенток: основную группу составили 35 (46,67%) пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, 40 (53,33%) женщин с нормальным эндометрием составили контрольную группу.

Исследование выполнено на образцах ДНК, выделенных из лимфоцитов периферической крови с использованием коммерческого набора «АртРНК экстракт» («АртБиоТех», Республика Беларусь) согласно инструкции производителя. Для формирования прогностической модели заболевания всем пациенткам после включения в исследование проводили молекулярно-генетическое типирование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме половых гормонов (ER α 351A>G rs9340799; полиморфный вариант гена PGR, содержащего Alu-инсерцию в интроне G (Progins – аллель T2); CYP1A1 (Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1, T264C в 30-некодирующем регионе, rs4646903); CYP1A2 (C734A, rs762551)).

Выявление полиморфизма генов ER α , CYP1A1, CYP1A2 проводили методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) в варианте ПДРФ (полиморфизм длин



рестрикционных фрагментов). Проводили амплификацию определенного фрагмента ДНК, содержащего анализируемую мутацию, с последующим расщеплением полученного ампликона соответствующей рестриктазой для идентификации аллелей анализируемых генов. Выявление аллеля гена рецептора прогестерона PGR с Alu-инсерцией размером 306 п. о. в интроне 7 проводили методом ПЦР.

Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Оценка нормальности распределения количественных признаков показала, что распределение показателей отличалось от нормального ($p < 0,001$). В связи с этим сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики.

В качестве центральной тенденции все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки – нижний (0,25) и верхний (0,75) квартили. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета STATISTICA 10.0. Определение статистической значимости различий для анализируемых групп проверяли по критерию Манна – Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использован непараметрический критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для формирования прогностической модели заболевания всем пациенткам после включения в исследование проводили молекулярно-генетическое типирование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме половых гормонов. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту. Индекс массы тела у пациенток основной группы составил 27 (25,0; 32,2), в группе сравнения – 22 (20,0; 24,0) ($z = 5,34$, $p < 0,001$). Как указано в табл. 1, среди пациенток основной группы у 10 (28,57%) было ожирение, у 8 (22,86%) – ожирение 1-й степени, у 2 (5,71%) – ожирение 2-й степени, у пациенток группы сравнения ожирения не было, избыточная масса тела была у 23 (65,71%) пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и у 2 (5,00%) пациенток группы сравнения (табл. 1).

В табл. 2 представлено распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена рецептора эстрогена.

Распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена ERα выявило тенденцию к более высокой частоте полиморфного аллеля G/A у пациенток с

Таблица 1
Частота ожирения и избыточной массы тела у обследованных пациенток
Table 1
The frequency of obesity and overweight in the examined patients

	Основная группа (n=35)		Группа сравнения (n=40)		χ^2	p	ОР	95% ДИ
	n	%	n	%				
Ожирение 1–2-й степени	10	28,57	–	–	13,15	0,001	2,60	1,912–3,536
Избыточная масса тела	23	65,71	2	5,00	30,06	<0,001	3,83	2,310–6,362

Примечания: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2
Распределение частот генотипов по полиморфным маркерам гена ERα
Table 2
Distribution of genotype frequencies by polymorphic markers of the ERα gene

Ген/генотип	Основная группа (n=35)		Группа сравнения (n=40)		χ ²	p	ОР	95% ДИ
	n	%	n	%				
ERα G/G	15	42,86	17	42,50	0,04	0,839	1,00	0,618–1,643
ERα G/A	17	48,57	14	35,00	0,91	0,339	1,34	0,831–2,161
ERα A/A	3	8,57	9	22,50	1,76	0,189	0,49	0,179–1,351

Примечания: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

гиперпластическими процессами эндометрия – 48,57%, по сравнению с 35,00% в группе сравнения (относительный риск 1,34; 95% ДИ 0,831–2,161). Статистически значимых различий в частоте аллелей в исследуемых группах не выявлено. У пациенток обеих групп отмечена одинаковая частота вариантного аллеля в гомозиготном состоянии – 42%.

Распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена PGR представлено в табл. 3.

При сравнении частот аллелей по полиморфным локусам гена рецептора прогестерона не выявлено значимых различий между группами. Однако у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия выявлена тенденция к более высокой частоте полиморфного аллеля T1/T2 – 22,86% против 15,00% у пациенток группы сравнения (относительный риск 1,29; 95% ДИ 0,757–2,202).

Полиморфный аллель гена CYP1A1 в гомозиготном состоянии не выявлен ни в основной группе, ни в группе сравнения. Распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A1 представлено в табл. 4.

При сравнении частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A2 значимых различий не выявлено. В табл. 5 представлено распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A2.

Учитывая высокую частоту ожирения и избыточной массы тела у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, в данной группе проанализирована частота полиморфных вариантов генов рецептора эстрогена, прогестерона, CYP1A1, CYP1A2.

Таблица 3
Распределение частот генотипов по полиморфным маркерам гена PGR
Table 3
Distribution of genotype frequencies by polymorphic markers of the PGR gene

Ген/генотип	Основная группа (n=35)		Группа сравнения (n=40)		χ ²	p	ОР	95% ДИ
	n	%	n	%				
PGR T1/T1	25	71,43	33	82,50	0,75	0,386	0,73	0,446–1,203
PGR T1/T2	8	22,86	6	15,00	0,33	0,565	1,29	0,757–2,202
PGR T2/T2	2	5,71	1	2,50	0,01	0,481	1,45	0,629–3,365

Примечания: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.



Таблица 4
Распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A1
Table 4
Distribution of allele frequencies by polymorphic loci of the CYP1A1 gene

Ген/генотип	Основная группа (n=35)		Группа сравнения (n=40)		χ^2	p	ОР	95% ДИ
	n	%	n	%				
CYP1A1 T/T	28	80,00	34	85,00	0,07	0,791	0,83	0,473–1,488
CYP1A1 T/C	7	20,00	6	15,00	0,07	0,791	0,83	0,473–1,488

Примечания: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5
Распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A2
Table 5
Distribution of allele frequencies by polymorphic loci of the CYP1A2 gene

Ген/генотип	Основная группа (n=35)		Группа сравнения (n=40)		χ^2	p	ОР	95% ДИ
	n	%	n	%				
CYP1A2 C/A	15	42,86	14	35,00	0,21	0,645	1,90	0,735–1,926
CYP1A2 C/C	4	11,43	8	20,00	0,48	0,787	0,67	0,293–1,567
CYP1A2 A/A	16	45,77	18	45,00	0,03	0,864	1,02	0,625–1,650

Примечания: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Среди пациенток с ожирением отмечена значимо более высокая частота полиморфного аллеля гена PGR T1/T2 – 5 (50,00%), среди пациенток с избыточной массой тела – 1 (4,35%) ($\chi^2=9,76$, $p=0,008$, относительный риск 4,50 (95% ДИ 1,888–10,724)). При сравнении частот выявления полиморфного аллеля генов ER α , CYP1A1 между пациентками основной группы с ожирением и с нормальной массой тела и избыточной значимых различий не выявлено.

■ ВЫВОДЫ

1. В группе пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия отмечена значимо более высокая частота ожирения ($p=0,001$) и избыточной массы тела ($p<0,001$).
2. Не установлено значимых различий по выявлению полиморфных аллелей генов PGR, ER α , CYP1A1, CYP1A2 у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и пациенток с нормальным эндометрием.
3. Среди пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением установлена высокая частота полиморфного аллеля T1/T2 гена PGR – 5 (50,00%) ($\chi^2=9,76$, $p=0,008$, ОР 4,50, 95% ДИ 1,888–10,724), что может свидетельствовать о взаимном влиянии ожирения и молекулярно-генетических особенностей гена рецептора прогестерона на развитие гиперпластических процессов эндометрия.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у обследованных пациенток не выявлена ассоциация изученных полиморфных локусов генов PGR, ER α , CYP1A1, CYP1A2 с гиперпластическими процессами эндометрия. Однако отмечена тенденция

к увеличению частоты полиморфных аллелей T1/T2 (PGR), G/A (ER α), для установления значимости которой необходимо изучение большей выборки пациенток. У женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением установлена высокая частота полиморфного аллеля T1/T2 гена PGR ($p=0,008$), что указывает на взаимный вклад ожирения и молекулярно-генетических особенностей гена рецептора прогестерона в патогенез гиперпластических процессов эндометрия у данного контингента пациенток.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jeong Y.J., Hwang S.O., Lee B. (2020) Risk factors of progression to endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A retrospective cohort study. *PLoS One (electronic journal)*, vol. 15, no 12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259545/> (accessed 23 May 2021). doi://doi.org/10.1371/journal.pone.0243064.eCollection 2020
2. Salman M., Usubutun A., Boynukalin K. (2010) Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecologic Oncology (electronic journal)*, vol. 21, no 2, pp. 97–101. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20613899/> (accessed 20 May 2021). doi://doi.org/10.3802/jgo.2010.21.2.97
3. Kosei N., Zakharenko N., Herman D. (2017) Endometrial polyps in women of reproductive age: clinical and pathogenetic variation. *Georgian Medical News (electronic journal)*, vol. 273, pp. 16–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29328024/> (accessed 18 April 2021).
4. Sobczuk K., Sobczuk A. (2017) New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Przegląd Menopauzalny (electronic journal)*, vol. 3, pp. 107–111. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507578/> (accessed 18 April 2021). doi: 10.5114/pm.2017.70589
5. Kuroda K., Takamizawa S., Motoyama H. (2021) Analysis of the therapeutic effects of hysteroscopic polypectomy with and without doxycycline treatment on chronic endometritis with endometrial polyps. *American Journal of Reproductive Immunology (electronic journal)*, vol. 85, no 6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501741/> (accessed 20 May 2021). doi://doi.org/10.1111/aji.13392
6. Franciyan E.M., Moiseenko T.I., Sheiko E.A. (2019) Rak endometrii i steroidnye gormony [Endometrial cancer and steroid hormones]. *Onkoginekologiya*, no 4, pp. 70–79.
7. Osinovskaya N.S., Ivaschenko T.E., Dzhemlikhanova L.Kh. (2012) Osobennosti polimorfizma genov receptorov estrogena i progesterona u zhenshchin s miomoi matki [Features of the gene polymorphism of estrogen and progesterone receptors in women with uterine leiomyoma]. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, vol. 3, pp. 109–114. Available at: <https://doi.org/10.17816/JOWD613109-114>
8. Shramko S.V., Hvostova E.P., Bazhenova L.G. (2013) Molekulyarnaya harakteristika miomy tela matki po ekspressii genov steroidnykh receptorov, STS, SULT i PTEN [Molecular characterization uterine body fibroids by gene expression steroid receptors, STS, SULT and PTEN]. *Molecular Medicine*, no 6, pp. 39–43.
9. Bochkareva N.V., Kolomic L.A., Kondakova I.V. (2009) Ocenka riska razvitiya raka endometrii u bol'nykh s giperplasticheskimi processami endometrii i miomoi matki v razlichnye vozzrastnye periody [Assessment of the risk of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplastic processes and uterine fibroids at different age periods]. *Tumors of the female reproductive system*, no 1–2, pp. 102–107. Available at: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2009-0-1-2-102-107>
10. Pustyl'nyak V.O., Ilenko E.V., Hvostova E.P. (2008) Polimorfizm fermentov metabolizma estrogenov u zhenshchin, stradayushchih rakom endometrii [Polymorphism of estrogen metabolism enzymes in women suffering from endometrial cancer]. *Bulletin of Novosibirsk State University (electronic journal)*, no 1, pp. 3–10. Available at: <https://lib.nsu.ru/xmlui/handle/nsu/2167/> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259545/> (accessed 23 May 2021).
11. Androutsopoulos A.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. (2009) Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer (electronic journal)*, vol. 9. Available at: https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2407-9-187#auth-Vasilis_P-Androutsopoulos/ (accessed 23 May 2021).