

На правах рукописи



Кавиладзе Мариами Георгиевна

**Эпигенетическая реабилитация пациенток
репродуктивного возраста с миомой матки и оценка
рисков ее рецидивирования**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Леваков Сергей Александрович

Официальные оппоненты:

Цхай Виталия Борисовича – доктора медицинских наук, профессора, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующий кафедрой.

Тихомиров Александр Леонидович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Института клинической медицины имени Н. А. Семашко, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского»

Защита диссертации состоится «12» октября 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2026г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28

доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Миомы матки — это доброкачественные опухоли, состоящие из гладкомышечных клеток и фибробластов, насыщенные внеклеточным матриксом (ВКМ) (Леваков С.А., 2021). Миомы матки являются основной причиной заболеваний у женщин репродуктивного возраста (Леваков С.А., 2024). Они могут вызывать обильные или продолжительные менструальные кровотечения, что нередко приводит к социальному дискомфорту и развитию железодефицитной анемии. (Леваков С.А., 2021) Фибромы также способны увеличивать размер матки и вызывать проблемы с мочевыделительной системой, такие как частое мочеиспускание, никтурия или задержка мочи, а также нарушения пищеварения, включая диарею или запор, сопровождающиеся вздутием живота или болями (Соловьева А.В., 2020). Однако у некоторых женщин миомы могут оставаться бессимптомными даже при значительных размерах (Сидорова И.С., 2010).

В настоящее время диагностика миомы матки осуществляется с применением как неинвазивных визуализирующих методов, так и инвазивных хирургических процедур (Балашенко Н.А., 2017). Своевременное и точное выявление заболевания имеет ключевое значение для сохранения качества жизни и репродуктивной функции пациенток, а также для оценки активности опухоли, её распространённости и вероятности рецидива (Леваков С.А., 2024г). В последние годы особое внимание к этим вопросам привлекли микроРНК и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (НАХР) (Рядь Я.Г., 2004).

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы представляют собой пентамерные комплексы, реагирующие на эндогенный нейромедиатор ацетилхолин и никотин (Леваков С.А., 2024г). Они повсеместно экспрессируются в центральной нервной системе (ЦНС) и участвуют в различных физиологических процессах (Рядь Я.Г., 2004). Поэтому, нарушение в экспрессии тех или иных субъединиц НАХР может вызвать различные человеческие заболевания (Рядь Я.Г., 2004). В настоящее время молекулярные механизмы, в которых участвуют данные рецепторы мало изучены. По этой причине исследование уровня экспрессии субъединиц НАХРа в клетках миомы человека тоже актуально (Балашенко Н.А., 2017). Эндогенные микроРНК (мРНК) могут выделяться опухолевыми клетками в биологических жидкостях человека в виде микровезикул, экзосом или белковых комплексов, которые устойчивы к деградации РНКазами и находятся в стабильном состоянии (Сидорова И.С., 2010). По сравнению с традиционными биомаркёрами, такими как белки, оценка экспрессии микроРНК обладает рядом преимуществ, что делает их перспективными качественными биомаркёрами при различных заболеваниях. Они позволяют определить активность патологического процесса, включая глубину инвазии опухоли в здоровую ткань (Леваков С.А., 2021). Понимание молекулярных механизмов, через которые микроРНК влияют на развитие и рецидив миомы матки, способствует более точному изучению этиологии болезни, степени и распространённости опухолевого процесса, а также факторов возникновения

рецидивов. Это открывает новые возможности для разработки специфичных биомаркеров, что улучшит прогнозирование лечения и управление пациентами с миомой матки (Сидорова И.С., 2010).

Учитывая отсутствие на сегодняшний день чётких специфических диагностически значимых биолого-молекулярных маркеров рецидивирования миомы матки, планируется найти таковые с помощью выявления специфических субъединиц nAHP и оценки уровня их экспрессии. Актуальность поиска специфичных маркеров миомы матки обусловлена высокой скоростью прогрессирования заболевания, которое приводит к развитию распространённых клинических форм (Сидорова И.С., 2010). Эти формы вызывают снижение репродуктивного потенциала у женщин фертильного возраста, проявляются в виде менометроррагий, аномальных маточных кровотечений, анемии и хронического болевого синдрома (Леваков С.А., 2021). Кроме того, наличие таких маркеров важно для оценки риска малигнизации, что делает их незаменимыми для ранней диагностики, прогнозирования и выбора эффективных методов лечения (Сидорова И.С., 2010).

Таким образом, учитывая отсутствие специфических молекулярно-генетических маркеров рецидивирования (включая анализ длинных некодирующих РНК MALAT1, lincROR, CASC2, HOTAIR и субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов — nAHP), а также необходимость воздействия на фундаментальные механизмы роста опухоли, все описываемые в настоящей работе лечебно-диагностические подходы в совокупности представляют собой концепцию эпигенетической реабилитации — нового направления в акушерстве и гинекологии, направленного на модуляцию экспрессии генов и оценку рисков на молекулярном уровне.

Степень разработанности темы исследования

В данной работе мы изучили экспрессию различных генов на уровне мРНК, предположительно связанных с процессом онкогенеза. В исследование было включено три группы пациентов: пациентки с миомой матки проходившие лечение в течение 3 месяцев, 6 месяцев и группа контроля (Леваков С.А., 2021).

Первый эксперимент направлен на нахождение корреляций между длительностью эпигенетического лечения миомы и относительным уровнем экспрессии субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAHP) (Сидорова И.С., 2010).

Второй эксперимент направлен на нахождение зависимости относительной экспрессии генов длинных некодирующих РНК (днРНК) CASC2, HOTAIR, linc-ROR и MALAT1 в клетках миомы от длительности прохождения эпигенетической терапии, включавшей индол-3-карбинол и эпигаллокатехин. днРНК — это молекулы РНК длиной более 200 нуклеотидов, участвующие в регуляции процессов транскрипции, трансляции, клеточной

дифференцировки, регуляции экспрессии генов и регуляции клеточного цикла (Сидорова И.С., 2010).

Цель и задачи исследования

Оценить на эпигенетическом уровне успешность реабилитации пациенток после лечения миомы матки на основании клинико-анамнестических и гистоморфологических данных, а также анализа экспрессии определенных субъединиц нАХР и генов днРНК, а также оценить риски рецидивирования данного заболевания у пациенток репродуктивного возраста.

Для достижения поставленной цели, были сформулированы следующие задачи:

1. Определить значимые факторы риска прогрессирования и рецидивирования миомы матки.
2. Оценить клинико-анамнестические, гистоморфологические и молекулярно-генетические критерии при простой миоме матки.
3. Оценить клинико-анамнестические, гистоморфологические и молекулярно-генетические критерии при пролиферирующей миоме матки
4. Изучить особенности экспрессии нАХР на фоне эпигенетического лечения индол-3-карбинолом и эпигаллокатехином.
5. Разработать прогностическую модель риска рецидивирования пролиферативной миомы матки.

Научная новизна

Научное исследование предлагает выявление не исследованных ранее молекулярно-генетических маркёров оценки успешности лечения миомы матки, предопределяющих риск рецидива заболевания и персонализированный подход к лечению (Баскаков В.П., 2002). Определены наиболее существенные факторы риска рецидивирования заболевания (Давыдов А.И., 2025). Представлены гистологические морфотипы миомы матки, определена взаимосвязь между этими типами и уровнем экспрессии субъединиц нАХР, а также риском рецидивирования заболевания (Рядь Я.Г., 2004).

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование экспрессии нАХР и днРНК у пациенток с миомой матки позволяет не только существенно улучшить диагностику степени пролиферативной активности на этапе хирургического лечения, но и определить дальнейшую тактику ведения пациенток в зависимости от репродуктивных планов и стратифицировать риск рецидива (Леваков С.А., 2024). В рамках данной работы определены рубежные значения прогностически значимых днРНК и клинически значимых субъединиц нАХР, которые позволяют максимально рано заподозрить рецидив и исходя из этого персонифицировать длительность послеоперационной терапии, а также оценка из экспрессии в динамике на фоне проводимой эпигенетической терапии определит

успешность реабилитации на эпигенетическом уровне (Балашенко Н.А., 2017)

Методология и методы исследования

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных с использованием современных молекулярно-генетических методов диагностики у пациенток с миомой матки во всех исследуемых группах. Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов) (Леваков С.А., 2024).

Личный вклад автора

Лично автором проводилось заполнение разработанных для данного исследования регистрационных карт учёта анамнестических данных, отбор архивных наблюдений для проведения клинико-анамнестического этапа исследования, оценка суммарных результатов и определение выводов работы. В полном объёме произведён отбор пациенток для проспективного этапа исследования, хирургическое вмешательство, интраоперационный забор биоматериала, его фиксация и доставка в лабораторию для постановки полимеразной цепной реакции для поиска специфических субъединиц нАХР и длинных некодирующих РНК и определение изменения их экспрессии во всех исследуемых группах. Автором самостоятельно проведён библиографический поиск и анализ литературных источников по теме исследования, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Простая миома матки характеризуется наличием <5 миоматозных узлов, их медленным ростом и преимущественно интерстициально-субсерозным расположением узлов (5-7 тип по FIGO), а также ультразвуковыми критериями в виде гиперэхогенного сигнала с эффектом дистального звукопоглощения и снижением кровотока с одноцветными сигналами по периферии;

2. На основании результатов молекулярно-генетического исследования методом ПЦР в реальном времени представляется возможным оценить эффективность эпигенетической терапии, проведенной на дооперационном этапе, путем оценки уровней экспрессии днРНК, а именно lncROR, HOTAIR, MALAT1 и CASC2;

3. Эпигенетическая терапия на дооперационном этапе оказывает влияние на патоморфологическом уровне, способствуя регрессии пролиферативных признаков миомы матки и переходу её в состояние, соответствующее простой форме, что прямо пропорционально изменению экспрессии $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ субъединиц нАХР;

4. На основании клинико-анамнестических данных пациенток и данных патоморфологического исследования удаленных миоматозных узлов представляется возможным оценить риск рецидивирования миомы матки;

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 4 и 5 паспорта специальности «Акушерство и гинекология».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов обеспечена использованием современных методик сбора и обработки информации, точных и соответствующих поставленным задачам методов статистического анализа, позволяющих осуществить коррекцию оцениваемых параметров и вносить поправки на действие влияющих факторов в их многообразии (Леваков С.А., 2024).

Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на X Всемирном съезде международного общества эндометриоза и заболеваний- матки, SEUD 2024 (Женева, Швейцария, 18-20 апреля 2024 года); на XXXI Конгрессе Всемирного сообщества по спорным вопросам акушерства, гинекологии и контрацепции, COGI 2023 (Вена, Австрия, 23-25 ноября 2023 года); XV Съезда Европейского сообщества гинекологов, ESG 2023 (Амстердам, Нидерланды, 30 ноября – 2 декабря 2023г), XXI Симпозиума Всемирного сообщества гинекологической эндокринологии, ISGE 2024 (Флоренци, Италия, 8 – 11 мая 2024г).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (протокол № 09-02 от 18.09.2024).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 5 – иные публикации по теме исследования.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 174 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, выводов,

практических рекомендаций, списка литературы, включающего 240 источников, из них 20 отечественных и 220 иностранных, и приложения. Работа содержит 71 таблицу и 24 рисунка.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований внедрены в практику гинекологического отделения ФГБУЗ Клиническая больница № 85 ФМБА России, а также внедрены в программу преподавания кафедры акушерства и гинекологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и кафедры для обучения ординаторов, аспирантов и врачей акушеров-гинекологов, проходящих циклы повышения квалификации, а также на выездных циклах кафедр.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование было проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) ФГБУЗ КБ №85 ФМБА России под руководством заведующего кафедрой, доктора медицинских наук, профессора Левакова Сергея Александровича.

Исследование представляло собой проспективное молекулярно-генетическое исследование биопсийного материала миомы матки после оперативного лечения у 180 пациенток с целью сравнения уровней экспрессии определенных субъединиц nAXP и специфических длинных некодирующих РНК MALAT1, LincROR, CASC2 и HOTAIR у пациенток с миомой матки, не получавших эпигенетической терапии на дооперационном этапе (группа контроля), у пациенток с миомой матки, получавших эпигенетическую терапию в течение 3-х месяцев, и пациенток с миомой матки, получавших эпигенетическую терапию в течение 6-ти месяцев.

Для проведения проспективного этапа исследования было отобрано 180 пациенток, обратившихся за медицинской помощью на клинические базы кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с октября 2021 г. по февраль 2023 г. Все пациентки имели подтвержденный с помощью инструментальных методов диагноз миомы матки с различными локализациями миоматозных узлов и разделены на 3 группы:

1. Пациентки с миомой матки, не получавшие эпигенетической терапии на дооперационном этапе (группа контроля), $n = 60$;

2. Пациентки с миомой матки, получавшие эпигенетическую терапию в течение 3-х месяцев до выполнения хирургического вмешательства, $n = 60$;

3. Пациентки с миомой матки, получавшие эпигенетическую терапию в течение 6-ти месяцев до выполнения хирургического вмешательства, $n = 60$;

Критерии включения для в проспективное исследование

1. Женщины репродуктивного возраста от 18 до 49 лет;
2. Наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в научном исследовании;
3. Подтвержденный по данным клинко-инструментальных методов диагностики диагноз миомы матки.
4. Отсутствие острой гинекологической патологии и значимых патоморфологических нарушений со стороны репродуктивной системы.

Критерии исключения из проспективного исследования

1. Отказ от участия в научном исследовании;
2. Период беременности или лактации;
3. Наличие острых воспалительных заболеваний, тяжёлой экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации;
4. Любые онкологические заболевания в анамнезе и на момент исследования.

В период с октября 2021 года по февраль 2024 года на клинической базе ФГБУЗ КБ №85 ФМБА России проведено комплексное обследование 180 пациенток репродуктивного возраста (18-45 лет) с верифицированным диагнозом миомы матки, при этом в исследование включались женщины с ультразвуковыми признаками миоматозных узлов, требующих хирургического вмешательства. При госпитализации для планового оперативного лечения осуществлялся сбор комплексных клинко-анамнестических данных, включая паспортные параметры, контактную информацию, социальный статус, субъективную симптоматику, эпидемиологический, аллергологический и соматический анамнезы, наследственную отягощенность, сведения о перенесенных и хронических заболеваниях, предшествующих оперативных вмешательствах, а также детализированный гинекологический и акушерский анамнезы. Гинекологический анамнез содержал информацию о возрасте менархе, характеристиках менструальной функции (регулярность цикла, интенсивность и болезненность кровотечений), половой жизни с оценкой диспареунии, репродуктивном статусе (количество и исходы беременностей), гинекологической патологии и операциях, методах контрацепции и актуальных репродуктивных планах.

Физикальное обследование включало системную оценку неврологического статуса, респираторной, кардиоваскулярной, гастроинтестинальной, урологической систем, кожных

покровов и опорно-двигательного аппарата с регистрацией антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела), тогда как гинекологический осмотр состоял из бимануального исследования и визуализации цервикального канала в зеркалах, причем при пальпаторном исследовании наряду с определением базовых параметров матки (размеры, конфигурация, консистенция, мобильность) проводилась детальная характеристика миоматозных образований.

Интраоперационно по завершении основного хирургического этапа, которым являлась интракапсулярная энуклеация миоматозного узла при консервативной миомэктомии, надвлагалищная ампутация или экстирпация матки у пациенток перименопаузального периода, не планировавших реализацию репродуктивной функции, от основного макропрепарата был осуществлен забор материала для исследования. [1, 218] В последующем на полученных образцах методом количественной ПЦР в реальном времени с использованием специфичных праймеров был проведен анализ экспрессии ряда субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR), а также длинных некодирующих РНК: LincROR (regulator of reprogramming), MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript), CASC2 (cancer susceptibility candidate 2) и HOTAIR (HOX transcript antisense RNA). [1, 218, 219]

При заборе материала от основного макропрепарата выделялся фрагмент миоматозного узла размером 0,4-0,6 см³, который помещался в стерильную пробирку с последующим добавлением 1 мл реагента Тризол для ингибирования активности РНКаз, после чего следовали этапы дальнейшего молекулярно-биологического анализа, включавшие [6, 220]:

Выделение РНК. Первым этапом являлось выделение РНК, для чего полученные образцы ткани миоматозного узла подвергали мацерации с последующей экстракцией суммарной РНК с использованием коммерческого реагента Extract RNA (Евроген, Россия) в соответствии с протоколом производителя, после чего концентрацию выделенной РНК определяли на спектрофотометре Nanodrop One C (Thermo Fisher Scientific) [6, 220];

Синтез цепей ДНК на матрице суммарной РНК. На этапе синтеза кДНК суммарную РНК использовали в качестве матрицы для проведения обратной транскрипции с применением набора MMLV RT kit (Евроген) по протоколу производителя, осуществляя амплификацию в режиме 5 минут при 10°C с последующей инкубацией по 25 минут при температурах 37°C и 42°C соответственно и финальной 10-минутной денатурацией при 70°C для инактивации фермента [6, 220];

ПЦР в реальном времени. Синтезированную кДНК амплифицировали на амплификаторе LightCycler 96 (Roche) с использованием коммерческой смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген) в соответствии с рекомендациями производителя по следующему протоколу: предварительная денатурация при 95°C в течение 150 секунд, затем 45 циклов трехстадийной амплификации, включающей денатурацию при 95°C (20 с), отжиг праймеров при 60°C (20 с) и элонгацию при 72°C (20 с). Статистический анализ данных проводили методом 2^{-ΔΔCT} в программе Microsoft

Excel, при этом специфичность амплификации контролировали по анализу кривых плавления, которые демонстрировали идентичные пики для каждой пары праймеров во всех образцах при проведении реакции в трех повторностях. Пороговые значения цикла (Ct) во всех случаях не превышали 36, а в качестве референсного гена использовали ген рибосомальной 18S РНК [6, 221];

ПЦР с последующим электрофоретическим разделением продуктов. На матрице синтезированной кДНК проводили полимеразную цепную реакцию с использованием полимеразы Encuslo в соответствии с инструкцией производителя на амплификаторе «ProFlex» по установленному протоколу, включающему предварительную инкубацию при 95°C в течение 150 секунд для активации полимеразы, 33 цикла амплификации, состоящих из денатурации при 95°C (30 с), отжига праймеров при 60°C (30 с) и элонгации при 72°C (30 с), с последующей финальной элонгацией при 72°C в течение 7 минут; после чего продукты ПЦР анализировали методом электрофореза в 1% агарозном геле, приготовленном на TBE-буфере (89 мМ Трис-HCl, pH 8.7, 89 мМ борная кислота, 2 мМ ЭДТА), при напряжении 100-125 В в течение 100 минут в стандартной электрофоретической камере. [6, 222]

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных проводился с применением программных пакетов MS Excel 2016, Jamovi v.2.0 и IBM SPSS Statistics 22.0. Количественные переменные описывались с использованием дескриптивных статистик, включающих среднее значение, медиану, стандартное отклонение, квартили Q1 и Q3, минимальное и максимальное значения, а нормальность распределения проверялась критерием Шапиро-Уилка. Категориальные переменные представлялись в виде частотных распределений с абсолютными значениями, для их анализа применялся критерий χ^2 с поправкой Йейтса с указанием точного уровня значимости p-value.

Сравнение количественных показателей между группами выполнялось с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни с приведением точного значения статистики и уровня значимости. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ в двустороннем тесте. Для оценки диагностической значимости днРНК проводился ROC-анализ с расчетом показателей чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата (PPV и NPV), индекса Юдена и площади под ROC-кривой (AUC). Визуализация включала построение ROC-кривых и графиков Cut-Off, при этом оптимальные пороговые значения определялись по максимуму индекса Юдена.

Построение прогностических моделей осуществлялось методом бинарной логистической регрессии с оценкой адекватности модели по коэффициенту R^2 Найджелкерка и критерию χ^2 . В случаях мультиколлинеарности предикторов применялась линейная регрессия. Визуализация данных реализована посредством комбинированных диаграмм типа box-violin plot для

количественных переменных и столбчатых диаграмм с указанием абсолютных значений для категориальных данных.

Результаты исследования

При анализе 180 историй болезни пациенток репродуктивного возраста (18–45 лет) с установленным диагнозом миомы матки средний возраст в исследуемой выборке составил $34,57 \pm 8,31$ года, а средний возраст менархе— $11,95 \pm 1,58$ года; данные представлены в формате $M \pm \sigma$.

Одним из фундаментальных критериев сравнения исследуемых нами групп послужила оценка гистологического типа миомы матки у всех включенных в исследование пациенток. На этапе включения в исследование всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ), по доплеровским критериям которого оценивалась пролиферативная активность миоматозных узлов. Данные активности миом матки согласно выполненным УЗИ ОМТ на момент отбора пациенток в исследование представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Типы пролиферативной активности миоматозных узлов по данным доплеровского картирования УЗИ ОМТ на этапе включения в исследование

Тип миомы		Группа		
		I	II	III
Пролиферирующая	Количество	49	53	55
	%	81.667 %	88.333 %	91.667 %
Простая	Количество	11	7	5
	%	18.333 %	11.667 %	8.333 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	2.79	2	0.248	

Согласно данным, полученным при доплеровском картировании миоматозных узлов на УЗИ ОМТ, во всех трех группах подавляющее большинство пациенток имели пролиферативный тип миомы матки, а максимальный разброс между количеством пролиферирующих и простых миом был выявлен в III группе и составил 91.667% и 8.333%, соответственно, что при значении $p=0.248$ не является статически значимым.

Для оценки достоверности полученных при УЗИ ОМТ данных касательно пролиферативной активности миоматозных узлов в группе контроля, а также оценки эффективности эпигенетической терапии было проведено: на дооперационном этапе во II и III группах исследования за 1 сутки до операции было выполнено повторное доплеровское картирование миоматозных узлов, а на послеоперационном этапе был проведен патоморфологический анализ удаленных миоматозных узлов всех трех групп исследования. Результаты повторного УЗИ ОМТ и патоморфологического анализа представлены в таблицах 2 и 3, соответственно.

Таблица 2 – Типы пролиферативной активности миоматозных узлов по данным доплеровского картирования УЗИ ОМТ за 1 сутки до оперативного вмешательства

Тип миомы		Группа		
		I	II	III
Пролиферирующая	Количество	40	33	19
	%	66.667 %	55.000 %	31.667 %
Простая	Количество	20	27	41
	%	33.333 %	45.000 %	68.333 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	15.25	2	< .001	

Таблица 3 – Типы пролиферативной активности миоматозных узлов по данным патоморфологического исследования

Тип миомы		Группа		
		I	II	III
Пролиферирующая	Количество	41	35	11
	%	68.333 %	58.333 %	18.333 %
Простая	Количество	19	25	49
	%	31.667 %	41.667 %	81.667 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	33.64	2	< .001	

Оценивая в совокупности результаты повторного доплеровского картирования и морфологического исследования, необходимо отметить следующие факты:

1. Данные о пролиферативной активности миомы по данным УЗИ ОМТ и данным патоморфологического исследования в группе контроля ни в процентном (66.667% и 68.333%), ни в статистическом соотношении не отличались, что свидетельствует о линейной (прямой) корреляции между данным УЗИ и патоморфологией. Данное наблюдение дает нам возможность рассматривать результаты доплеровского картирования во II и III группах исследования, как надежные в контексте их последующего сравнения с результатами патоморфологического исследования в этих же группах;

2. Изменение пролиферативной активности миоматозных узлов по данным УЗИ ОМТ на этапе включения в исследование и за 1 сутки до оперативного вмешательства у пациенток во II (88.333 % и 55.000 %, соответственно) и III (91.667 % и 31.667 %) группах исследования свидетельствует об эффективности эпигенетической терапии. Данные патоморфологического исследования также подтверждают вышеуказанное наблюдение в обеих группах исследования (55.000 % и 58.333 % - II группа, против 31.667 % и 18.333 % - III группа). Эффективность эпигенетической терапии на морфологическом уровне подтверждается статистически высокосignificantным ($p < .001$) снижением пролиферативной активности, а также достоверным увеличением доли миоматозных узлов с гистологическими признаками простой миомы. Более

того, статистически значимое ($p < .001$) уменьшение пролиферативной активности миомы по данным патоморфологического исследования у пациенток III группы (18.333 %) по сравнению с пациентками II группы (58.333 %) свидетельствует о большей эффективности длительного приема эпигенетической терапии на дооперационном этапе.

Для оценки прогностических факторов риска послеоперационного рецидива на основе информации о пациентах проспективной группы была использована линейная регрессия, так как бинарная логистическая регрессия давала расхожимость из-за сильной корреляции используемых факторов.

Таблица 4 - Частота встречаемости количественных характеристик пациентов

Фактор	N	n	%	95%-ные доверительные границы	
				От	до
Образования яичников	180	37	20,56%	14,9%	27,4%
Внутренний эндометриоз	180	36	20,00%	14,4%	26,8%
Гиперплазия эндометрия	180	60	33,33%	26,6%	40,8%
Кисты	180	43	23,89%	17,8%	30,9%
АГ	180	27	21,43%	15,30%	28,75%
Варикозное расширение вен нижних конечностей	180	20	11,11%	7,0%	16,7%
Патологии щитовидной железы	180	33	18,33%	13,0%	24,9%
Хронический гастрит	180	40	22,22%	16,3%	29,2%
Анемия	180	21	11,67%	7,4%	17,4%
Внутриутробные вмешательства (аборты, выскабливания, миомэктомии)	180	79	43,89%	36,5%	51,5%
Артериальная гипертензия	180	49	27,22%	20,9%	34,5%
Ожирение	180	38	21,11%	15,4%	27,9%
Хронический холецистит	180	63	35,00%	28,1%	42,5%
Фиброзно-кистозная мастопатия	180	66	36,67%	29,6%	44,2%
ХПН	180	13	7,22%	3,9%	12,2%
Курение	180	43	23,89%	17,8%	30,9%
Наследственность	180	63	35,00%	28,1%	42,5%

При независимой оценке факторов риска наиболее сильным и статистически значимым оказался фактор - «степень поражения ткани нормального миометрия миомой матки» ($r=-0,784$, $p<0,001$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Предикторы послеоперационного рецидива, ранжированные по степени ассоциации при контроле фактора «степень инвазии нормального миометрия миоматозными узлами»

Фактор	Частный коэфф.корр.	p	N
Протиферативный гистологический тип	0,72	<0,001	180
Количество миоматозных узлов (5+)	0,68	<0,001	180
Множественная локализация узлов	0,65	<0,001	180
Эндометриоз яичников	0,58	<0,001	180
Гиперплазия эндометрия	0,55	<0,001	180
Наследственная отягощенность	0,52	<0,001	180
Аденомиоз	0,48	<0,001	180
Варикозное расширение вен малого таза	0,45	<0,001	180
Внутриматочные вмешательства в анамнезе	0,42	<0,001	180
АГ	0,38	<0,001	180
Курение	0,35	0,001	180
ФКМ	0,32	0,001	180
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0,30	0,001	180
Эпигенетическая терапия перед операцией (3мес)	0,28	0,003	180
Нерегулярный менструальный цикл	0,25	0,007	180
Ожирение	0,22	0,010	180
ИМТ	0,20	0,015	180
Патологии щитовидной железы	0,18	0,025	180
Положение матки (Retroflexio)	0,15	0,045	180
Стресс	0,12	0,150	180
Хронический гастрит	0,10	0,200	180
Возраст менархе (поздний)	0-0,15	0,050	180

При использовании прогностического потенциала факторов риска послеоперационного рецидива по методу линейной регрессии предложена математическая формула определения риска послеоперационного рецидива:

Риск послеоперационного рецидива=0,209

-0,3284X«Степень инвазии нормального миометрия миоматозными узлами»

+0,1912 X «пролиферативный тип миомы матки»

+0,2011 X «внутриматочные вмешательства»

+ 0,1651 X «АГ»

+ 0,1335 X «курение»

+ 0,01435 X «ИМТ»

-0,1540 X «гормональная терапия до операции 6+ месяцев»

Учитывая бинарный характер предикторов, переменные были закодированы следующим образом: показатель инвазии миометрия (0 — при наличии менее 5 узлов диаметром до 4 см, 1 — при 5 и более узлах и/или диаметре доминантного узла ≥ 4 см), курение (0 — отсутствие, 1 — наличие), гистологический тип (0 — простой, 1 — пролиферирующий), продолжительность предоперационной эпигенетической терапии (0 — менее 6 месяцев, 1 — 6 месяцев и более), артериальная гипертензия (0 — отсутствие, 1 — наличие), внутриматочные вмешательства в анамнезе (0 — отсутствие, 1 — наличие). Индекс массы тела учитывался как непрерывная переменная (кг/м²).

В ходе исследования проводился сравнительный анализ уровней экспрессии длинных некодирующих РНК (MALAT1, LincROR, CASC2 и HOTAIR) в трех группах пациенток: контрольной группе, не получавшей эпигенетической терапии до хирургического вмешательства, и двух группах с предоперационной эпигенетической терапией продолжительностью 3 и 6 месяцев. Целью исследования являлась оценка прогностической значимости изученных днРНК в сочетании с другими факторами риска.

Проспективный анализ экспрессии длинных некодирующих РНК выявил статистически значимые межгрупповые различия по уровням MALAT1, LincROR, CASC2 и HOTAIR во всех исследуемых группах (Таблица 6). При этом обнаруженные закономерности не имели однонаправленного характера.

Таблица 6 – Описательные статистики уровней экспрессии днРНК: LincROR, MALAT1, HOTAIR и CASC2 ($2^{(-\Delta\Delta Ct)}$)

	группа	Среднее	Медиана	SD	Минимум	Максимум	Q1	Q3
LincROR	контроль	0,00015	0,00014	0,00012	0,00	0,00040	0,00010	0,00020
	Группа I	0,00009	0,00008	0,000085	0,00002	0,00012	0,00004	0,00011
	Группа II	0,00025	0,00025	0,00027	0,00012	0,00040	0,00015	0,00035
MALAT1	контроль	0,17	0,16	0,18	0,09	0,50	0,13	0,20
	Группа I	0,04	0,04	0,05	0,02	0,06	0,03	0,05
	Группа II	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01
HOTAIR	контроль	0,00001	0,00001	0,00001	0,0000	0,00002	0,00001	0,00002
	Группа I	0,00002	0,00002	0,00003	0,00001	0,00008	0,00001	0,00004
	Группа II	0,00020	0,00024	0,00027	0,00014	0,00031	0,00015	0,00028
CASC2	контроль	0,0016	0,0015	0,0017	0,0013	0,0022	0,0014	0,0018
	Группа I	0,0002	0,0001	0,0001	0,0000	0,0003	0,0001	0,0003
	Группа II	0,0004	0,0003	0,0003	0,000	0,0005	0,0002	0,0004

На основании результатов статистического анализа разработаны алгоритмы стратификации гистологического статуса биоптатов по уровням экспрессии днРНК LincROR и MALAT1, HOTAIR и CASC2.

1. Для дифференциации пролиферирующей и простой миомы матки по уровню экспрессии MALAT1 установлены следующие диагностические пороги: значения $\leq 1,0$ характерны для простого гистотипа, тогда как показатели $\geq 1,6$ указывают на пролиферирующий вариант. Диагностически неопределенный интервал 1,1–1,5, идентифицированный как зона неоднозначной интерпретации, наблюдался у 12 пациенток, включая 8 человек из контрольной группы и 4 пациентки, получавших трехмесячный курс терапии;

2. Для разграничения пролиферирующей и простой миомы матки по показателям экспрессии LincROR определены следующие критерии: значения $\leq 1,5$ ассоциированы с простым гистологическим вариантом, тогда как показатели $>1,5$ соответствуют пролиферирующему типу новообразования;

3. Для стратификации гистологических вариантов миомы матки по уровню экспрессии HOTAIR определены диагностические пороги: значения $\leq 1,1$ соответствуют простому типу, тогда как показатели $\geq 1,6$ характерны для пролиферирующего варианта. Диагностически неопределенный интервал 1,2–1,5 выявлен у 9 пациенток, распределенных между контрольной группой (5 случаев) и группой трехмесячной эпигенетической терапии (4 случая);

4. Для верификации гистологического типа миомы матки по уровню экспрессии CASC2 установлены дифференциальные пороговые значения: показатели $\leq 1,5$ идентифицируют простой вариант опухоли, тогда как величины $>2,2$ свидетельствуют о пролиферирующем типе новообразования.

Таким образом, экспрессия каждой из изученных дн РНК — LincROR, MALAT1, HOTAIR и CASC2 — обладает самостоятельным дифференциально-диагностическим потенциалом для разграничения простого и пролиферирующего гистологических вариантов миомы матки.

В нашем исследовании мы оценивали уровни экспрессии различных субъединиц nAXP, таких как $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, γ , ε субъединицы в группе контроля, не получавшей эпигенетическую терапию до хирургического вмешательства, а также в двух других группах, где пациентки проходили эпигенетическое лечение в течение 3-х и 6-ти месяцев до оперативного вмешательства, для того, чтобы оценить их вклад в оценку эффективности предоперационной эпигенетической терапии в совокупности с остальными факторами риска.

Таблица 7– Описательные статистики уровней экспрессии всех исследованных субъединиц нАХР

	группа	Среднее	Медиана	SD	Минимум	Максимум	Q1	Q3
$\alpha 2$	контроль	24.8	24.5	3.1	20.3	29.4	22.6	26.9
	Группа II	22.9	23.1	2.8	18.5	28.6	21.0	24.8
	Группа III	23.5	23.8	3.0	19.4	28.9	21.5	25.6
$\alpha 3$	контроль	22.7	22.9	2.6	19.7	28.9	20.9	24.6
	Группа II	21.4	21.6	2.5	18.2	27.0	19.8	23.1
	Группа III	18.9	19.0	2.2	16.5	23.8	17.5	20.4
$\alpha 4$	контроль	21.8	22.1	2.4	18.2	27.6	20.2	23.5
	Группа II	19.5	19.3	2.1	16.6	24.4	18.1	21.0
	Группа III	18.3	18.3	2.0	15.9	22.3	16.9	19.7
$\alpha 5$	контроль	22.7	23.4	3.2	17.4	28.8	20.5	25.0
	Группа II	25.3	23.7	3.3	20.6	30.3	23.0	27.6
	Группа III	20.5	21.6	3.4	16.9	27.9	18.2	22.9
$\alpha 6$	контроль	19.0	18.9	2.8	15.4	24.1	17.1	21.0
$\alpha 7$	Группа II	16.6	16.2	2.4	13.6	21.6	15.0	18.3
	Группа III	20.9	21.6	2.8	17.1	25.7	19.0	22.9
	контроль	20.8	21.0	2.5	17.4	26.3	19.2	22.5
$\alpha 9$	Группа II	19.9	19.9	2.3	16.6	24.9	18.4	21.5
	Группа III	19.2	20.2	2.7	16.1	25.2	17.5	21.0
	контроль	18.9	20.8	2.6	15.6	23.9	17.2	20.7
$\alpha 10$	Группа II	20.5	19.4	2.6	17.4	25.1	18.8	22.3
	Группа III	20.0	20.5	2.5	16.1	24.7	18.4	21.7
	контроль	24.4	23.8	2.9	20.4	29.5	22.4	26.5
$\beta 1$	Группа II	25.6	22.2	2.8	21.4	31.2	23.7	27.6
	Группа III	25.4	25.4	2.9	21.9	30.8	23.5	27.3
	контроль	21.9	21.8	2.5	18.6	27.9	20.3	23.6
$\beta 2$	Группа II	20.2	20.0	2.4	17.4	25.9	18.7	21.8
	Группа III	22.2	22.0	2.6	19.0	27.3	20.5	24.0
	контроль	23.2	24.7	3.4	17.4	28.6	20.9	25.6
$\beta 3$	Группа II	23.3	24.9	3.3	19.0	29.6	21.0	25.7
	Группа III	23.6	23.8	3.4	18.1	29.6	21.3	26.0
γ	контроль	24.9	23.3	2.9	21.4	29.9	22.9	26.9
	Группа II	23.1	23.1	3.0	19.7	29.1	21.1	25.2
	Группа III	25.2	25.6	2.8	21.6	29.6	23.4	27.1
ε	контроль	25.5	24.8	2.9	21.4	30.5	23.5	27.6
	Группа II	25.3	24.8	3.0	20.4	31.3	23.3	27.4
	Группа III	25.3	25.4	3.1	20.9	31.7	23.3	27.4
	контроль	25.8	24.7	3.0	21.5	31.6	23.6	28.0
	Группа II	25.2	24.7	3.0	20.3	31.3	23.2	27.4
	Группа III	25.5	25.5	3.1	21.0	31.7	23.4	27.6

Данные статистического анализа свидетельствуют, что наиболее прогностически значимыми для оценки эффективности эпигенетической терапии в контексте лечения миомы матки являются $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ субъединицы нАХР. (Рисунки 1-4)

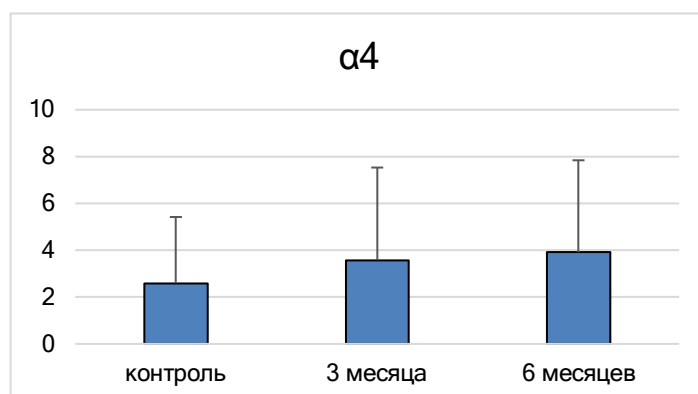


Рисунок 1 – Уровень экспрессии $\alpha 4$ -субъединицы нАХР во всех трех группах

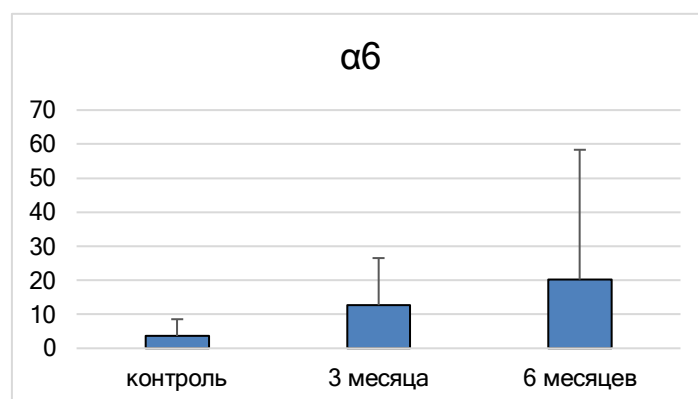


Рисунок 2 – Уровень экспрессии $\alpha 6$ -субъединицы нАХР во всех трех группах

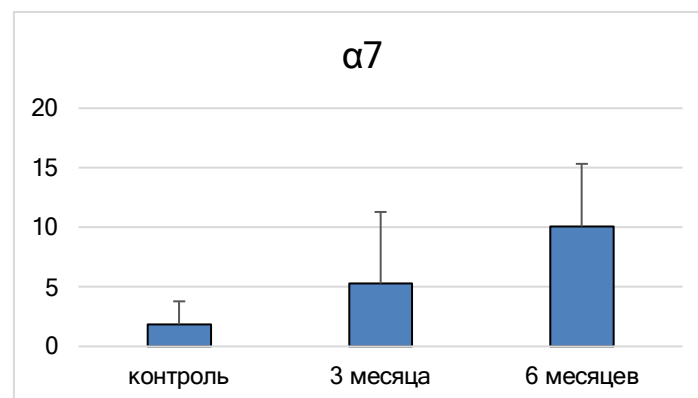


Рисунок 3 – Уровень экспрессии $\alpha 7$ -субъединицы нАХР во всех трех группах

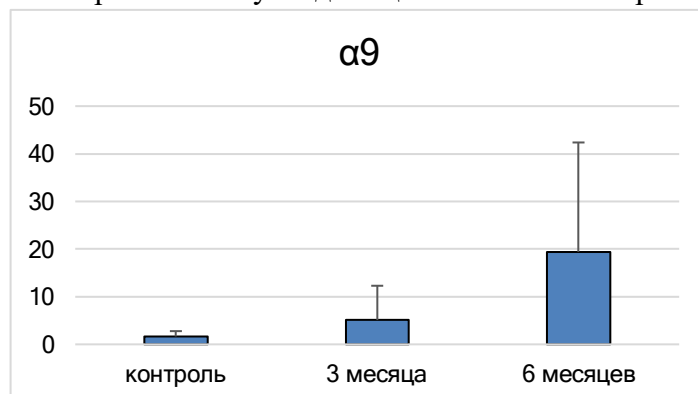


Рисунок 4 – Уровень экспрессии $\alpha 9$ -субъединицы нАХР во всех трех группах

На основании полученных при статистической обработке данных были предложены следующие «Решающие правила» для определения эффективности проведенного на дооперационном этапе эпигенетического лечения на основе изменения уровней экспрессии $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ субъединиц нАХР.

- Оценка эффективности эпигенетической терапии на основании изменения экспрессии $\alpha 4$ -субъединицы нАХР: если уровень экспрессии гена, кодирующего $\alpha 4$ -субъединицу нАХР, равен 4 или более, это является признаком эффективного эпигенетического лечения на дооперационном этапе; если уровень экспрессии менее 2,2, то это свидетельствует о неэффективности проведенного лечения. Интервал между 2,2 – 4,0 является «серой зоной», туда попали 9 испытуемых (8 испытуемых из группы, получавшей лечение в течение 3-х месяцев, и 1 – из группы, получавшей лечение в течение 6-ти месяцев);

- Оценка эффективности эпигенетической терапии на основании изменения экспрессии $\alpha 7$ -субъединицы нАХР: если уровень экспрессии гена, кодирующего $\alpha 7$ -субъединицу нАХР, равен 10 или более, это является признаком эффективного эпигенетического лечения на дооперационном этапе; если уровень экспрессии менее 2,5, то это свидетельствует о неэффективности проведенного лечения. Интервал между 2,5 – 10,0 является «серой зоной», туда попали 5 испытуемых (все 5 испытуемых из группы, получавшей лечение в течение 3-х месяцев);

- Оценка эффективности эпигенетической терапии на основании изменения экспрессии $\alpha 9$ -субъединицы нАХР: если уровень экспрессии гена, кодирующего $\alpha 9$ -субъединицу нАХР, равен 20 или более, это является признаком эффективного эпигенетического лечения на дооперационном этапе; если уровень экспрессии равен 1 или менее, то это свидетельствует о неэффективности проведенного лечения. Интервал между 1 – 20 является «серой зоной», туда попали 7 испытуемых (все 7 испытуемых из группы, получавшей лечение в течение 3-х месяцев);

Таким образом, для показателей экспрессии генов, кодирующих $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ субъединицы нАХР, достаточно любого из них, чтобы оценить эффективность проведенной на предоперационном этапе эпигенетической терапии.

Резюмируя все результаты, полученные нами в ходе нашего исследования, можно сделать заключение, статистически значимые различия в уровнях экспрессии днРНК, в частности MALAT1, LincROR, CASC2 и HOTAIR, а также в уровнях экспрессии $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ субъединиц нАХР у пациенток всех трех групп свидетельствуют об эффективности проведенной эпигенетической терапии в целом. Если же рассматривать корреляцию между длительностью эпигенетической терапии на дооперационном этапе и временем достижения ее максимальной эффективности, то на основании изменений уровней экспрессии как днРНК, так и нАХР, а также статистической значимости этих изменений, можно прийти к выводу, что максимальной эффективности эпигенетическая терапия достигает при длительности 6 месяцев и более.

ВЫВОДЫ

1. Статистический анализ показал, что наиболее значимыми факторами риска прогрессирования и рецидивирования миомы матки являются пролиферативный гистотип миомы матки, наличие 3-х и более миоматозных узлов, с диаметром одного из них не менее 5-ти см, и наличие внутриматочных вмешательств в анамнезе;
2. Простую миому матки характеризуют ультразвуковой критерий в виде сниженного одноцветного сигнала, морфологический критерий в виде перифокального склероза и молекулярно-генетический критерий в виде пониженного уровня экспрессии генов, кодирующих $\beta 1$ субъединицу nAXP, MALAT1 и CASC2, и повышенного уровня экспрессии генов, кодирующих $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$ субъединицы nAXP, lincROR и HOTAIR;
3. Пролиферирующую миому матки характеризуют ультразвуковой критерий в виде мозаичной формы отображения сигнала, морфологический критерий в виде активной периваскулярной зоны роста и молекулярно-генетический критерий повышенные уровни экспрессии генов, кодирующих $\beta 1$ субъединицу nAXP, MALAT1 и CASC2, и пониженные уровни экспрессии генов, кодирующих $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$ субъединицы nAXP, lincROR и HOTAIR;
4. На фоне проведенной дооперационном этапе эпигенетической терапии отмечается переход пролиферативного типа миомы матки в простой;
5. Разработанная математическая модель с высокой достоверностью позволяет оценить риск рецидивирования миомы матки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения дифференциальной диагностики между простой и пролиферирующей миомой матки рекомендуется учитывать следующие клинико-анамнестические характеристики: для простого типа характерно наличие <5 миоматозных узлов, их медленный рост и преимущественно интерстициально-субсерозное расположение узлов (5-7 тип по FIGO); для пролиферирующего типа характерно наличие 5 и более миоматозных узлов, быстрый рост и преимущественно интерстициально-субмукозное расположение узлов (0-4 тип по FIGO).
2. Для оценки риска рецидивирования миомы матки необходимо учитывать следующие факторы: длительность течения заболевания > 3 лет, ИМТ > 27 кг/м², наличие гинекологических заболеваний (гиперплазия эндометрия и/или аденомиоз), внутриматочные вмешательства (аборт, миомэктомия), заболевания молочных желёз (фиброзно-кистозная мастопатия), артериальная гипертензия, курение более 10 лет (от 5 сигарет в день).
3. Для проведения дифференциальной диагностики на основании ультразвукового исследования между простой и пролиферирующей миомой матки рекомендуется учитывать

следующие критерии: для простой миомы матки характерен гиперэхогенный сигнал с эффектом дистального звукопоглощения, периферическое уплотнение в виде, снижение кровотока с одноцветными сигналами по периферии, умеренно резистентный и среднескоростной кровоток; для пролиферирующей миомы матки характерна неоднородная «пятнистая» структура миоматозных узлов, разнонаправленный кровоток с низким сопротивлением и высокой скоростью, «мозаичная» форма отображения сигнала и высокая плотность цветовых сигналов.

4. Учитывая полученные данные по экспрессии днРНК MALAT1, LincROR, CASC2 и HOTAIR и $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\beta 1$ субъединиц nAHP, эпигенетическая терапия индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом на дооперационном этапе рекомендуется, как метод, позволяющий снизить пролиферативную активность миоматозных узлов.

5. Эпигенетическая реабилитация пациенток с миомой матки, требующей хирургического лечения, подразумевает назначение эпигенетической терапии индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом как на до-, так и послеоперационном этапах сроком не менее 6-ти месяцев. Оптимальность данного срока подтверждена экспрессией генов, кодирующих как днРНК, так и nAHP.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Леваков С.А., Перцева Ю.А., Громова Т.А., **Кавиладзе М.Г.**, Чернышенко Т.А., Гондаренко Е.А., Мазур Д.В., Мишанова А.В., Шахпаронов М.И., Маштагова Х.М., Антипова Н.В. Оценка уровней экспрессии различных субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при эндометриозе яичников в рамках поиска новых перспективных методов таргетной терапии эндометриоза. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2023; 22(5): 5–14. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-5-5-14. [Scopus]

2. Леваков С.А., **Кавиладзе М.Г.**, Дещенко О.В., Джафарова М.М., Гусейнова Ш.Т., Эльмурзаева Э.А., Хачукаева А.С., Резекина А.И., Петросян Э.Г., Мазур Д.В., Антипова Н.В. Оценка уровней экспрессии различных субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и длинных некодирующих РНК у пациенток с миомой матки в рамках поиска таргетной терапии. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2024; 23(6): 42–53. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-6-42-53. [Scopus]

3. Леваков С.А., Обухова Е.А., Шешукова Н.А., Джафарова М.М., **Кавиладзе М.Г.** Клинико-анамнестические особенности заболеваний шейки матки. **Акушерство и гинекология.** 2023; 9: 122-128. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.90>. [Scopus]

4. S.A. Levakov, N.A. Sheshukova, T.A. Gromova, **M.G. Kaviladze.** Enhanced expression of certain biomarkers as a predictive factor for malignant transformation of atypic lesions in ovarian endometriosis. **Journal of Endometriosis and Uterine Disorders,** Volume 2, 2023, 100029, ISSN 2949-8384, <https://doi.org/10.1016/j.jeud.2023.100029> [Scopus]

5. Леваков С.А., Кавиладзе М.Г., Гелашвили А.З. Эффективность применения препарата индинол форто у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез. **Фармакология & Фармакотерапия**. 2022; 1: 90-4;
6. Давыдов А.И., Таирова М.Б., Михалёва Л.М., Кавиладзе М.Г., Чилова Р.А. Аденомиоз. Что изменилось с появлением МКБ-11? **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. 2021; 20(2): 117–124. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-117-124. [Scopus]
7. Леваков С.А., Кавиладзе М.Г., Гусейнова Ш.Т. Миома матки: требует ли нынешняя парадигма лечения модернизации? **Акушерство и гинекология**. 2024; 3: 35-48 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.308>. [Scopus]
8. Леваков С.А., Джафарова М.М., Кавиладзе М.Г., Гусейнова Ш.Т., Мушкюрова Д.Р. Эпигенетические изменения у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. **Акушерство и гинекология**. 2024; 5: 5-12 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.309>. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

nAChR – никотиновые ацетилхолиновые рецепторы
 CASC2 – участвует в подавлении пролиферации и индукции апоптоза
 HOTAIR – онкоген, способствующий ускорению прогрессирования клеточного цикла, ингибированию апоптоза, эпителиально-мезенхимальному переходу и другим процессам, провоцирующим канцерогенез
 LincROR – (от англ. long intergenic non-protein coding RNA, regulator of reprogramming) – длинные межгенные небелковые кодирующие рибонуклеиновые кислоты, регуляторы репрограммирования
 MALAT1 – (от англ. metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) – транскрипт 1 аденокарциномы легкого, ассоциированный с метастазами
 АГ – артериальная гипертензия
 БА – бронхиальная астма
 ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей
 ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормоны
 днРНК – длинные некодирующие рибонуклеиновые кислоты
 ИА – ингибиторы ароматазы
 ИМТ – индекс массы тела
 ИПСК – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки
 КОК – комбинированные оральные контрацептивы
 мРНК – матричные РНК
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ТФ – транскрипционный фактор
 ФКМ – фиброзно-кистозная матсопатия
 ФСГ – фолликулостимулирующего гормона
 ХПН – хроническая почечная недостаточность
 ЩЖ – щитовидная железа
 ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход
 ceRNA – (от англ. competing endogenous RNA) – конкурирующие эндогенные РНК
 EFI – (от англ. endometriosis fertility index) – индекс фертильности эндометриоза
 VEGF – (от англ. Vascular endothelial growth factor) – сосудисто-эндотелиальный фактор роста