

*На правах рукописи*



**Гвазава Екатерина Николаевна**

**Клинико-диагностическое значение экспрессии мРНК никотиновых  
ацетилхолиновых рецепторов при гиперплазии эндометрия**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026 год

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:**

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии Института хирургии, 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 «14» сентября 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

Гиперплазия эндометрия представляет собой неинвазивную аномальную пролиферацию эндометрия и часто является предшественником рака эндометрия. Аномальные маточные кровотечения остаются отличительным признаком патологии эндометрия и до 10–20% кровотечений обусловлены либо гиперплазией, либо раком. В Российской Федерации распространенность рака тела матки в 2022 году зарегистрирована на уровне 195,6 случаев на 100 тыс. населения. С 2012 года рост составил 31,8%, когда распространенность данной патологии была 148,4 случаев на 100 тыс. населения (Каприн А. Д., 2022).. В 2022 году рак тела матки в Соединенных Штатах Америки затронул 65 950 человек, что составило 7% всех случаев злокачественных новообразований у женщин (Siegel R. L., 2022).

Воздействие эстрогенов является установленным фактором риска развития рака эндометрия (Brintin L. A., 2016) и может, по крайней мере частично, объяснить связь таких факторов, как ожирение, отсутствие родов в анамнезе и более поздний возраст менопаузы с повышенным риском рака эндометрия (Оразов М. Р., 2023; Wu Y., 2019). Напротив, курение сигарет было последовательно связано с более низким риском развития рака эндометрия (Zhou B., 2008; Raglan O. 2019). Однако биологические механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, неясны. Хотя было высказано предположение, что курение может снизить риск за счет его антиэстрогенных эффектов (Key T. J., 2011). Таким образом, неясно, является ли предполагаемая обратная связь курения с риском развития рака эндометрия, обнаруженная во многих обсервационных исследованиях, причинно- следственной связью или результатом систематической ошибки из-за неизвестных или неточно измеренных искажающих факторов. Ответ на данный вопрос может дать исследование роли никотин-ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) в патогенезе гиперплазии эндометрия и рака тела матки.

nAChR являются лиганд-зависимыми ионными каналами, которые включают пять типов субъединиц -  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  или  $\gamma$ , первые две из которых являются ключевыми субъединицами. Ранее предполагали, что nAChR представлены только в центральной и периферической нервной системе. В настоящее время накоплен достаточный фактический материал, доказывающий, что различные субтипы nAChR также присутствуют в клетках и тканях других органов и систем. Соответственно, nAChR могут играть роль во множестве биологических процессов, помимо передачи сигналов синапсах нервной системы (Шулепко М. А., 2019). Постепенно накапливаются научные знания о наличии тесной взаимосвязи между nAChR и канцерогенезом. В различных исследованиях данные рецепторы описываются как значимые молекулы, участвующие в инициации развития опухоли, прогрессирующем опухолевом росте, ангиогенезе, метастазировании и в механизмах апоптоза

опухолевых клеток (Cardinale A., 2012; Bele T., 2024). Влияние на активность различных типов nAChR считается перспективным направлением разработки новых препаратов противоопухолевой терапии (Chen Y., 2021).

### Степень разработанности темы исследования

Предшествующие исследования показали взаимосвязь экспрессии nAChR с развитием различных злокачественных новообразований. Например,  $\alpha 7$  nAChR связан с развитием рака мочевого пузыря (Yuge K., 2015), толстого кишечника (Wei P.L., 2009), желудка (Hajiasgharzadeh K., 2020), плоскоклеточного рака головы и шеи (Nieh S., 2015), поджелудочной железы (Jin T., 2018). При раке легкого экспрессия  $\alpha 7$ -nAChR ассоциируется с никотин-опосредованной пролиферацией, проангиогенезом и метастазированием, которые могут быть элиминированы  $\alpha 7$ -nAChR-специфическими ингибиторами (Medjber K., 2015). Кроме того, снижение экспрессии  $\alpha 9$ -nAChR в клетках рака молочной железы человека путем РНК-интерференции ингибировало рост опухолей (Lee C.H., 2010). Также обнаружено, что подавление экспрессии  $\alpha 9$ -nAChR значительно снижает никотин-индуцированную пролиферацию клеток рака молочной железы (Tu S.H., 2011]. Субъединицы nAChR  $\alpha 3$ ,  $\alpha 9$ ,  $\alpha 10$  и  $\beta 4$  сверхэкспрессируются в опухолевых клетках при раке шейки матки по сравнению с таковыми в нормальных клетках. При этом конотоксины, блокирующие  $\alpha 9\alpha 10$  или  $\alpha 3\beta 4$  nAChR, были способны значительно ингибировать пролиферацию опухолевых клеток (Liu Y., 2019). Однако понимание роли nAChR в развитии и прогрессировании гиперплазии эндометрия и рака тела матки ограничено.

В промышленно развитых странах рак эндометрия представляет собой наиболее распространенное злокачественное новообразование женских репродуктивных путей, предшественником которого часто является гиперплазия эндометрия, представляющая собой неинвазивную аномальную пролиферацию эндометрия, выстилающего матку, связанную со значительным риском одновременного развития рака эндометрия (Сабанцев М.А., 2021).

Гиперплазия эндометрия микроскопически определяется как резко утолщенный пролиферативный эндометрий и может быть подразделена на неатипичную гиперплазию (доброкачественную гиперплазию эндометрия) и атипичную гиперплазию (также известную как эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия). Микроскопическое различие между атипичной гиперплазией и низкодифференцированной эндометриоидной карциномой могут быть трудновывяемыми, потому что последние обычно возникают на гиперпластическом фоне, поэтому они часто сосуществуют, что может затруднять своевременную диагностику. Соответственно, необходимы биомаркеры, которые позволят выявлять высокий риск малигнизации гиперплазии для более тщательного динамического наблюдения за женщинами и

дифференцированного подхода к лечению. Такими биомаркерами могут являться некодирующие молекулы РНК.

Около 2% генов всего генома организмов кодируют первичную аминокислотную последовательность белков. Также существуют некодирующие молекулы РНК, участвующие в многочисленных биологических процессах организма, но при этом не имеющие функций трансляции белков (Yu H., 2022). К некодирующим РНК с различными функциями регуляции относятся микроРНК, малые интерферирующие РНК (миРНК), PIWI-взаимодействующие РНК (piRNA) и семейство длинных некодирующих РНК (lncRNA).

MALAT1, важный член семейства lncRNA, был первым, который идентифицирован как lncRNA-MALAT1, и тесно ассоциируется с возникновением и развитием различных видов рака человека (Chowdhary A., 2021). lncRNA-MALAT1 представляет собой межгенный транскрипт, который расположен на хромосоме человека 11q13.1 и имеет длину около 8,7 kb (Бейлерли О.А., 2020). Участие lncRNA-MALAT1 в канцерогенезе при различных видах злокачественных новообразований имеет важное значение для прогнозирования развития и диагностики заболеваний, определения терапевтических мишеней и разработки новых противоопухолевых препаратов.

Еще одним потенциальным биомаркером является ROR-1 (receptor tyrosine kinase like orphan receptor-1), который относится к семейству рецепторов с тирозинкиназной активностью (RTK — receptor tyrosine kinase) (Cui B., 2016). Исследования показывают, что высокий уровень экспрессии lncROR-1 связан с увеличенной пролиферацией и инвазивностью опухолевых клеток, что делает его потенциальной мишенью для терапии злокачественных новообразований (Hassannia H., 2018).

Таким образом, изучение дифференциальной экспрессии nAChR, lncRNA-MALAT1 и ROR-1 при гиперплазии эндометрия, раке тела матки и в нормальных эпителиальных клеточных линиях матки является актуальной проблемой, решение которой позволит определить роль lncRNA-MALAT1, ROR-1 и различных субъединиц nAChR в патогенезе гиперплазии и рака эндометрия и, соответственно, могут быть потенциальными мишенями для создания таргетных лекарственных препаратов.

### **Цель и задачи исследования**

Уточнить новые эпигенетические маркеры гиперпластических процессов эндометрия для оптимизации методов диагностики гиперплазии эндометрия и прогнозирования малигнизации.

1. Уточнить факторы риска развития гиперплазии и рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

2. Определить взаимосвязь экспрессии никотиновых ацетилхолиновых рецепторов с развитием гиперпластических процессов в эндометрии.

3. Установить роль LncRNA-MALAT1 и ROR-1 при гиперплазии и раке эндометрия, а также оценить их взаимосвязь с факторами риска развития данных заболеваний.

4. Оценить взаимосвязь экспрессии LncRNA-MALAT1 и ROR-1 с факторами риска развития гиперплазии и рака эндометрия.

5. Разработать новые подходы к ранней диагностике гиперплазии с атипией и рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

### **Научная новизна**

В представленном исследовании установлена роль никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и длинных некодирующих РНК MALAT1 и ROR-1 в эпигенетических изменениях при гиперпластических процессах эндометрия и разработаны методы диагностики малигнизации.

Впервые показано, что при атипической гиперплазии эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием повышена экспрессия генов  $\alpha 4$ -nAChR,  $\beta 1$ -nAChR и  $\beta 2$ -nAChR и, напротив, понижена экспрессия генов  $\alpha 3$ - nAChR,  $\alpha 5$ -nAChR,  $\alpha 6$ -nAChR и  $\alpha 7$ -nAChR. При раке эндометрия гиперэкспрессируются  $\alpha 1$ -nAChR,  $\alpha 3$ -nAChR и  $\alpha 6$ -nAChR по сравнению с нормальным и гиперплазированным эндометрием.

Впервые продемонстрировано, что у женщин репродуктивного возраста при атипической гиперплазии эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием повышена экспрессия lncROR-1, тогда как при раке эндометрия гиперэкспрессируется lncRNA-MALAT1.

Установлено, что уровни экспрессии никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, LncRNA-MALAT1 и ROR-1 являются новыми диагностическими маркерами, которые позволяют дифференцировать предраковые заболевания и рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Впервые установлены корреляционные взаимосвязи уровней экспрессии никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, LncRNA-MALAT1 и ROR-1 с такими факторами риска развития гиперплазии и рака эндометрия, как возраст женщин, индекс массы тела, количество выкуриваемых сигарет и количество беременностей.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявление новых информативных диагностических маркеров, позволяющих дифференцировать предраковые заболевания и рак эндометрия у женщин репродуктивного

возраста: нормальный эндометрий от гиперплазированного с наибольшей диагностической значимостью позволяют дифференцировать уровни экспрессии  $\alpha 4$ -субтипа никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и lncRNA-MALAT1; рак эндометрия от его гиперплазии – уровни экспрессии  $\alpha 3$ -субтипа никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и lncRNA-MALAT1; рак эндометрия от нормального и находящегося в состоянии гиперплазии – отсутствие экспрессии lncROR-1.

### **Методология и методы исследования**

Исследование выполнено в соответствии со стандартами «Надлежащей клинической практики».

Проведено когортное исследование женщин репродуктивного возраста с диагнозом «Гиперплазия эндометрия» по данным ультразвукового исследования органов малого таза с наличием клинических проявлений, проявляющихся аномальными маточными кровотечениями из половых путей, и без таковых. В зависимости от гистологического заключения, полученного после проведения пайпель-биопсии, все пациентки разделены на три группы исследования: первая группа - пациентки с эндометриальной гиперплазией; вторая группа - больные раком эндометрия; третья группа – женщины с нормальным эндометрием.

На первом этапе выполнен скрининг женщин на наличие гиперпластических процессов и разделение их на группы исследования.

На втором этапе исследования проводилось определение уровней экспрессии генов, кодирующих lncRNA-MALAT1 и ROR-1, а также никотиновые ацетилхолиновые рецепторы ( $\alpha 1$ -nAChR,  $\alpha 3$ -nAChR,  $\alpha 4$ -nAChR,  $\alpha 5$ -nAChR,  $\alpha 6$ -nAChR,  $\alpha 7$ -nAChR,  $\alpha 9$ -nAChR,  $\beta 1$ -nAChR,  $\beta 2$ -nAChR), в биопсийном материале эндометрия при его гиперплазии, раке и в эндометрии без органической патологии. На данном этапе также определялась взаимосвязь экспрессии никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, lncRNA-MALAT1 и ROR-1 с факторами риска развития гиперплазии и рака эндометрия

На третьем этапе исследования проводилось определение диагностической значимости никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, lncRNA-MALAT1 и ROR-1 для дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У женщин репродуктивного возраста уровни экспрессии никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, lncRNA-MALAT1 и ROR-1 коррелируют с такими факторами риска развития гиперплазии и рака эндометрия, как с возраст женщин, <sup>11</sup> индекс массы тела,

количество выкуриваемых сигарет, количество беременностей. Развитие рака эндометрия ассоциируется с возрастом, курением в анамнезе и меньшим количеством выкуриваемых сигарет в сутки и длительностью периода после окончания приема комбинированных оральных контрацептивов.

2. При гиперпластических процессах в эндометрии и раке эндометрия изменяется экспрессия различных субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

3. При гиперплазии эндометрия повышается экспрессия lncROR-1 и отсутствует при раке эндометрия; при раке эндометрия гиперэкспрессируется lncRNA-MALAT1.

4. Уровни экспрессии никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, lncRNA-MALAT1 и ROR-1 позволяют дифференцировать атипическую гиперплазию и рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

### **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 работы**

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечена использованием современных методов исследования, которые соответствуют цели работы и поставленным задачам. Сформулированные в тексте диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, продемонстрированных в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация диссертационной работы состоялась на кафедральной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии ИКМ имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и врачей гинекологического отделения ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России 27.10.2025г (протокол № 10-02).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для студентов при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», а также при подготовке кадров высшей квалификации (ординатура и аспирантура) по специальности «Акушерство и гинекология» (акт № 720-У от 25.08.2025г.).

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс гинекологического отделения федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства России» (акт 712 от 4.09.2025г.).

### **Личный вклад автора**

Автором были изучены современные и зарубежные источники литературы. В рамках проведения научно-квалификационной работы автор определил цели и задачи исследования, разработал дизайн исследования.

Автор самостоятельно проводил работу по клинико-инструментальному скринингу тематических пациенток, оперативному вмешательству; осуществил анализ клинико-лабораторных и инструментальных исследований; проанализировал полученные данные, провел статистическую обработку полученных результатов, подготовил и написал статьи и тезисы, а также лично написал все разделы диссертационной работы.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 3 научные статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в международную наукометрическую базу данных SCOPUS.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 21 рисунком. Библиографический указатель содержит 241 источников литературы, из них 23 отечественных и 218 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включены 120 женщин репродуктивного возраста, которым по данным ультразвукового исследования органов малого таза, был поставлен диагноз «Гиперплазия эндометрия» с наличием и без клинических проявлений (аномальное маточное кровотечение из половых путей). Всем пациенткам проведены гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала либо ЦУГ/пайпель биопсия эндометрия.

В зависимости от гистологического заключения все пациентки разделены на три группы исследования: первая группа - женщины с гиперплазией эндометрия (n=58) (атипическая гиперплазия по данным гистологического исследования); вторая группа - пациентки с раком тела матки (n=14); третья группа – женщины с нормальным эндометрием (n=48). Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, получили о нем полную информацию и подписали информированное добровольное согласие.

Критериями исключения служили острые воспалительные и острые инфекционные заболевания женской репродуктивной системы; экстрагенитальные заболевания в стадии обострения; рака эндометрия неэндометриоидного типа; рак эндометрия, обусловленный наследственными синдромами (синдром Линча); злокачественные новообразования иной локализации, а также женщины ювенильного, перименопаузального и постменопаузального периода. Единая методика обследования женщин включала сбор анамнеза, оценку жалоб, общий осмотр, оценку состояния репродуктивной системы, пальпацию молочных желез и расчет индекса массы тела. Гинекологический осмотр проводили бимануальным методом с оценкой состояния наружных половых органов, шейки и тела матки, матки, а также определяли наличие болевого синдрома при осмотре. При необходимости пациентки осматривались другими специалистами для исключения серьезных сопутствующих экстрагенитальных поражений.

В процессе исследования анализировались следующие клинические и анамнестические данные: жалобы, возраст менархе, длительность менструального цикла и продолжительность менструаций, количественная характеристика менструаций, а также наличие болезненных ощущений при них; количество беременностей, родов и абортов в анамнезе, наличие бесплодия, ИМТ, наследственный онкологический анамнез; оценивался стаж курения и количество обычных или электронных сигарет в сутки, регистрировалось наличие соматических заболеваний (гипертонической болезни, заболеваний вен нижних конечностей, патологии бронхолегочной, пищеварительной и мочевыделительной системы, сахарного диабета 2 типа, заболеваний щитовидной железы). Также проводилась регистрация приема комбинированных оральных контрацептивов в анамнезе с оценкой длительности их приема и давность окончания их приема до включения женщин в исследование.

Всем женщинам исследовался уровень экспрессии генов, кодирующих никотиновые ацетилхолиновые рецепторы ( $\alpha 1$ -nAChR,  $\alpha 3$ - nAChR,  $\alpha 4$ -nAChR,  $\alpha 5$ -nAChR,  $\alpha 6$ -nAChR,  $\alpha 7$ -nAChR,  $\alpha 9$ -nAChR,  $\beta 1$ -nAChR,  $\beta 2$ -nAChR), в биоптатах эндометрия в лаборатории мембранных и биоэнергетических систем ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (руководитель к.б.н. Антипова Надежда Викторовна).

При заборе в образцы добавляли 1 мл раствора тризола с целью ингибирования работы РНКаз, затем производилась гомогенизация и быстрая заморозка образцов при температуре -80С. Выделение тотальной мРНК производилось по протоколу Matz, 2002 г., синтез первой цепи кДНК по протоколу фирмы Евrogen для проведения последующей амплификации. Уровень экспрессии nAChR определяли методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (RTQ-PCR) с использованием праймеров, специфичных для соответствующих никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Условия проведения ПЦР следующие: 1 – предварительный нагрев 5 мин, 2 – 45 циклов (10 секунд – 95°, 30 секунд – 60°). Нормирование образцов кДНК проводили по контрольному гену АСТВ, кодирующему актин. Затем проводился анализ экспрессии генов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в образцах.

Эффективность ПЦР реакции (E) для каждой пары праймеров рассчитывалась при помощи программного обеспечения амплификатора Real- Time PCR Detection System CFX96 («Bio Red», USA). Относительная концентрация исследуемого гена рассчитывалась по формуле:  $C_{rel\ target} = C_{target} / C_{ref} = (E_{ref})^{ct\ ref} / (E_{target})^{ct\ target}$ .

Дополнительно во всех биоптатах исследовали экспрессию длинных некодирующих РНК с использованием реакционной смеси qPCRMix-HS SYBR (Evrogen) и специфических праймеров для 18S, lncROR и MALAT1 и оценивали методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе. ПЦР проводили при следующих условиях: преинкубация - 95°C в течение 150 секунд; 3-шаговая амплификация 95°C в течение 20 секунд, 60°C в течение 20 секунд, 72°C в течение 20 секунд - 45 циклов; температурная детекция плавления продуктов реакции.

Образцы кольцевой ДНК (кДНК) стандартизировали по генам рибосомальной 18S РНК. Экспрессию генов lncROR и MALAT1 в образцах затем анализировали методом 2-ΔΔСТ; отсутствие побочных продуктов ПЦР определяли по кривой плавления. Во всех образцах наблюдался один и тот же пик плавления для каждой пары праймеров.

### Статистические методы исследования

Статистическая интерпретация данных исследования осуществлялась с использованием программного пакета STATISTICA версии 13.0 и программы Microsoft Excel (Excel 2016 (16) — Microsoft Office 2016). Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении признаков, отличающемся от нормального, их описывали в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала в формате Me [25–75%]. Качественные показатели представляли как в абсолютных (n), так и в относительных (%) величинах. Для сопоставления

двух групп по количественным признакам использовался U-критерий Манна–Уитни, Разница между группами считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) был использован для оценки качества маркеров для диагностики гиперплазии и рака эндометрия. В процессе анализа, рассчитывали площадь под кривой (AUC), определяли оптимальное значение порога отсечения (cut off), при котором диагностический маркер показывает наибольшую чувствительность и специфичность.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана возраста пациенток с нормальным и эндометрием в стадии гиперплазии была сопоставима, однако у больных раком эндометрия регистрировался более старший возраст по сравнению с женщинами с нормальным эндометрием (41 [36; 46] лет и 37 [31; 43] лет, соответственно, ( $p=0,024$ ) (Таблица 1).

Во всех группах наблюдения медиана индекса масса тела не отличалась, как и количество женщин с избыточной массой тела (ИМТ = 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>). При этом в группе пациенток с гиперплазией эндометрия значимо чаще регистрировалось ожирение 1 степени (ИМТ = 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с женщинами с нормальным эндометрием (25% и 37,9%, соответственно,  $p=0,018$ ).

Количество курящих женщин было значимо больше в группе с раком эндометрия по сравнению с нормальным и гиперплазированным эндометрием (28,6% против 16,7% и 17,2%, соответственно,  $p<0,05$ ). Но количество выкуриваемых сигарет в сутки, напротив, у больных раком эндометрия существенно меньше по сравнению с женщинами с нормальным эндометрием (8 [6; 11] и 12 [9; 14] сигарет, соответственно,  $p=0,037$ ). При этом по стажу курения исследованные группы существенно не различались.

Таблица 1 - Клинико-демографические показатели у женщин в исследованных группах

Показатель	Норма эндометрия (n=48)	Гиперплазия эндометрия (n=58)	Рак эндометрия (n=14)
Возраст, лет (Me [Q25; Q75])	37 [31; 43]	39 [34; 45]	41 [36; 46]*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (Me [Q25; Q75])	29 [27; 31,5]	30 [28; 33]	28 [26; 30]
Избыточная масса тела (n, %)	18 (37,5)	20 (34,5)	3 (21,4)
Ожирение 1 степени (n, %)	12 (25,0)	22 (37,9)*	5 (28,5)
Курение (n, %), из них	8 (16,7)	10 (17,2)	4 (28,6)#
сигареты	6 (12,5)	8 (13,8)	2 (14,3)
электронные сигареты	2 (4,2)	2 (3,4)	2 (14,3)
Стаж курения лет (Me [Q25; Q75])	14 [11; 19]	15 [11; 20]	15 [9; 20]
Количество сигарет в сутки (n, %)	12 [9; 14]	10 [8; 12]	8 [6; 11]*

Возраст наступления менархе, лет (Me [Q25; Q75])	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [12; 14]
Количество беременностей (Me [Q25; Q75])	2 [0; 3]	3 [1; 4]	2 [0; 3]
Количество родов (Me [Q25; Q75])	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]
Количество аборт (Me [Q25; Q75])	1 [0; 1]	1 [0; 1]	1 [0; 1]
Отсутствие родов (n, %)	14 (29,2)	16 (27,6)	3 (21,4)
Бесплодие (n, %)	4 (8,3)	4 (6,9)	2 (14,3)
Возраст первых родов, лет (Me [Q25; Q75])	25 [22; 29]	28 [25; 31]*	26 [23; 29]
Использование оральных контрацептивов в анамнезе (n, %)	22 (45,8)	25 (43,1)	7 (50)
Длительность приема оральных контрацептивов в анамнезе, лет	5 [4; 6]	4 [3; 5]	4 [3; 5]
Давность окончания приема оральных контрацептивов до включения в исследование, лет	3 [2; 4]	6 [4; 7]*	6 [5; 7]*
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с нормальным эндометрием; # $p < 0,05$ по сравнению с нормальным и гиперплазированным эндометрием			

По возрасту наступления менархе, количеству беременностей, родов и аборт исследованные группы не различались (Таблица 2). Также не выявлено существенных различий по количеству женщин с отсутствием родов в анамнезе и бесплодием. Миома матки и хронический сальпингоофорит регистрировались во всех группах наблюдения, но без значимых различий.

В группе женщин с гиперплазией эндометрия регистрировался более старший возраст первых родов по сравнению с нормальным эндометрием и раком эндометрия (28 [25; 31] лет против 25 [22; 29] лет и 26 [23; 29] лет, соответственно,  $p < 0,05$ ).

Количество женщин, использовавших комбинированные оральные контрацептивы в анамнезе, между группами значимо не различалось. Тем не менее, давность окончания приема препаратов была существенно меньше у женщин с нормальным эндометрием по сравнению с гиперплазированным эндометрием и раком эндометрия (3 [2; 4] лет против 6 [4; 7] лет и 6 [5; 7] лет, соответственно,  $p < 0,05$ ).

По продолжительности менструального цикла и продолжительности менструаций исследованные группы значимо не различались. Однако, у женщин с гиперплазией эндометрия и раком эндометрия существенно чаще регистрировались обильные менструальные

кровотечения (46,6% и 57,1% против 20,8%, соответственно,  $p < 0,05$ ), болезненные менструальные кровотечения (34,5% и 42,9% против 20,8%, соответственно,  $p < 0,05$ ) и нерегулярный менструальный цикл (17,2% и 28,5% против 4,2%, соответственно,  $p < 0,05$ ).

Таблица 2 - Гинекологический анамнез и данные ультразвукового исследования у женщин в группах сравнения

Заболевания	Норма эндометрия (n=48)	Гиперплазия эндометрия (n=58)	Рак эндометрия (n=14)
Продолжительность менструального цикла, сутки (Me [Q25; Q75])	28 [27; 28]	28 [28; 29]	28 [28; 30]
Продолжительность менструаций, сутки (Me [Q25; Q75])	5 [5; 5]	5 [5; 6]	5 [5; 6]
Обильные менструальные кровотечения (n, %)	10 (20,8)	27 (46,6)*	8 (57,1)*
Болезненные менструальные кровотечения (n, %)	10 (20,8)	20 (34,5)*	6 (42,9)*
Нерегулярный менструальный цикл (n, %)	2 (4,2)	10 (17,2)*	4 (28,5)*
Миома матки (n, %)	5 (10,4)	5 (8,6)	2 (14,3)
Хронический сальпингоофарит (n, %)	2 (4,2)	3 (5,2)	1 (7,1)
Узи матки: Объем матки, см <sup>3</sup> (Me [Q25; Q75]) М-эхо, мм (Me [Q25; Q75])	45 [41; 51,5] 6 [5; 7]	49 [45; 60] 8 [6; 10]*	56 [48; 65]* 10 [8; 11]*#
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с нормальным эндометрием, # $p < 0,05$ при сравнении с гиперплазией эндометрия			

Сопутствующие заболевания (анемия легкой степени, патология дыхательной системы, артериальная гипертензия, пищеварительной и мочевыделительной систем, сахарный диабет и гипотиреоз) отмечались у пациенток во всех группах наблюдения (Таблица 3). Значимые различия выявлены только по встречаемости анемии легкой степени тяжести: у больных раком эндометрия патология регистрировалась чаще по сравнению с пациентками с нормальным и гиперплазированным эндометрием 42,9% против 20,8% и 31,0%, соответственно,  $p < 0,05$ .

Таблица 3 - Сопутствующая патология у женщин в исследованных группах

Заболевания	Норма эндометрия (n=48)	Гиперплазия эндометрия (n=58)	Рак эндометрия (n=14)
Анемия легкой степени (n, %)	10 (20,8)	18 (31,0)	6 (42,9)*
Артериальная гипертензия (n, %)	5 (10,4)	5 (8,6)	2 (14,3)
Тромбоз вен нижних конечностей (n, %)	2 (4,2)	2 (3,4)	1 (7,1)
Варикозное расширение вен нижних конечностей (n, %)	4 (8,3)	5 (8,6)	1 (7,1)
Бронхо-легочная патология (n, %)	3 (6,3)	4 (6,9)	2 (14,3)
Патология системы пищеварения (n, %)	5 (10,4)	7 (12,1)	3 (21,4)
Патология мочевыделительной системы (n, %)	6 (12,5)	6 (10,3)	3 (21,4)
Патология эндокринной системы (n, %) сахарный диабет 2-го типа гипотиреоз	5 (10,4) 3 (6,3)	6 (10,3) 3 (5,2)	2 (14,3) 2 (14,3)
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с нормальным эндометрием			

Выявлены значимые различия в уровнях экспрессии nAChR при раке эндометрия по сравнению с женщинами с нормальным и гиперплазированным эндометрием. При раке эндометрия выявлен существенно повышенный уровень экспрессии рецепторов  $\alpha 1$ -nAChR (на 2593%,  $p < 0,001$ ),  $\alpha 3$ -nAChR (на 13642%,  $p < 0,001$ ) и  $\alpha 6$ -nAChR (на 800%,  $p < 0,001$ ) по сравнению с эндометрием в состоянии гиперплазии. Также при раке эндометрия экспрессия данных рецепторов была значимо выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с нормальным эндометрием.

Из всех исследованных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов только уровень относительной экспрессии  $\alpha 4$ -nAChR и  $\alpha 6$ -nAChR позволяет дифференцировать нормальный и гиперплазированный эндометрий, из которых уровень  $\alpha 4$ -nAChR с наибольшей вероятностью (чувствительность – 81%, специфичность – 70%, AUC=86%; 95%ДИ=78-94;  $p < 0,0001$ ) дифференцирует гиперплазию эндометрия от нормального (Рисунок 1).

Для  $\alpha 6$ -nAChR выявлена меньшая диагностическая значимость: относительная экспрессия рецептора с чувствительностью 59% и специфичностью 60% (AUC=66%;

95%ДИ=55-77;  $p=0,013$ ) дифференцирует гиперплазию эндометрия от нормального эндометрия (Рисунок 2).

Рак эндометрия от гиперплазированного эндометрия позволяют дифференцировать уровни относительной экспрессии  $\alpha 1$ -nAChR,  $\alpha 3$ -nAChR и  $\alpha 6$ -nAChR. При этом наибольшей диагностической значимостью обладал  $\alpha 3$ -nAChR, который позволяет с наибольшей вероятностью (чувствительность – 96%, специфичность – 85%, AUC=94%; 95%ДИ=86-98;  $p=0,001$ ) диагностировать рак эндометрия.

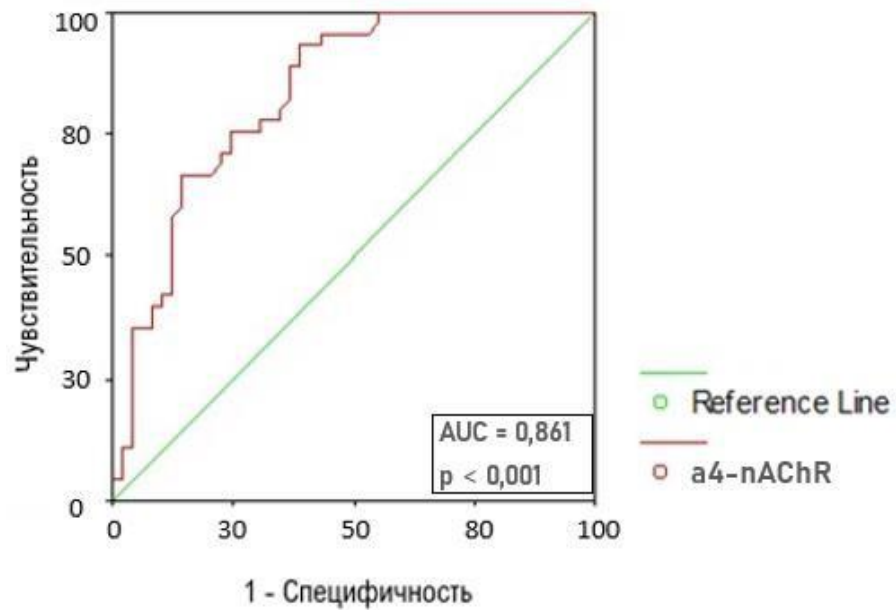


Рисунок 1 - Экспрессия гена  $\alpha 4$ -nAChR при дифференциальной диагностике нормального эндометрия и гиперплазии эндометрия на основании ROC- анализа

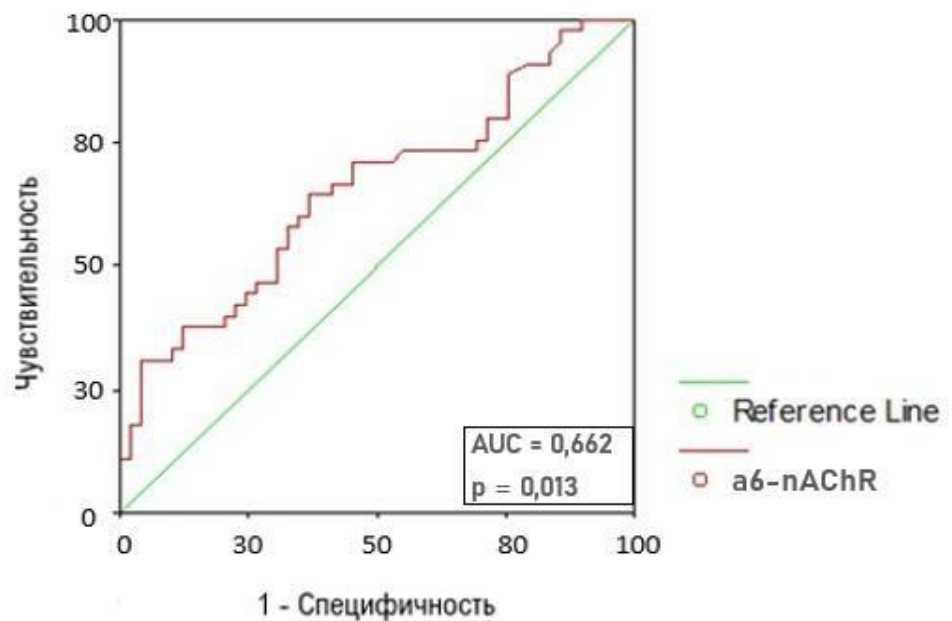


Рисунок 2 - Экспрессия гена  $\alpha 6$ -nAChR при дифференциальной диагностике нормального эндометрия и гиперплазии эндометрия на основании ROC-анализа

Уровни экспрессии  $\alpha 1$ -nAChR и  $\alpha 6$ -nAChR показали меньшую диагностическую значимость при дифференциации рака эндометрия и его гиперплазии. (Рисунки 3 и 4) Для  $\alpha 1$ -nAChR чувствительность составила 77%, специфичность – 63% (AUC=73%; 95%ДИ=61-85;  $p=0,001$ ), для  $\alpha 6$ -nAChR чувствительность составила 53%, специфичность – 65% (AUC=62%; 95%ДИ=52-73;  $p=0,022$ ).

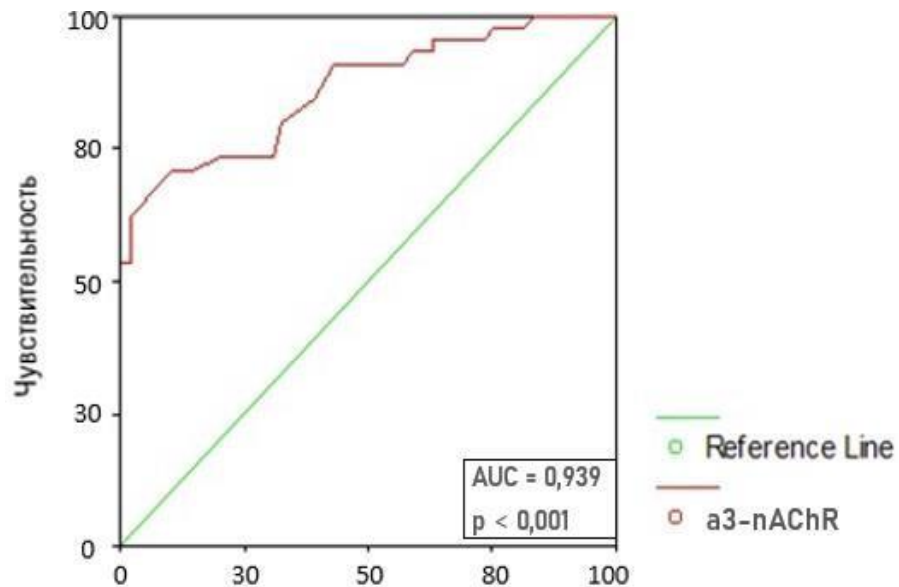


Рисунок 3 - Экспрессия гена  $\alpha 3$ -nAChR при дифференциальной диагностике гиперплазии и рака эндометрия на основании ROC-анализа

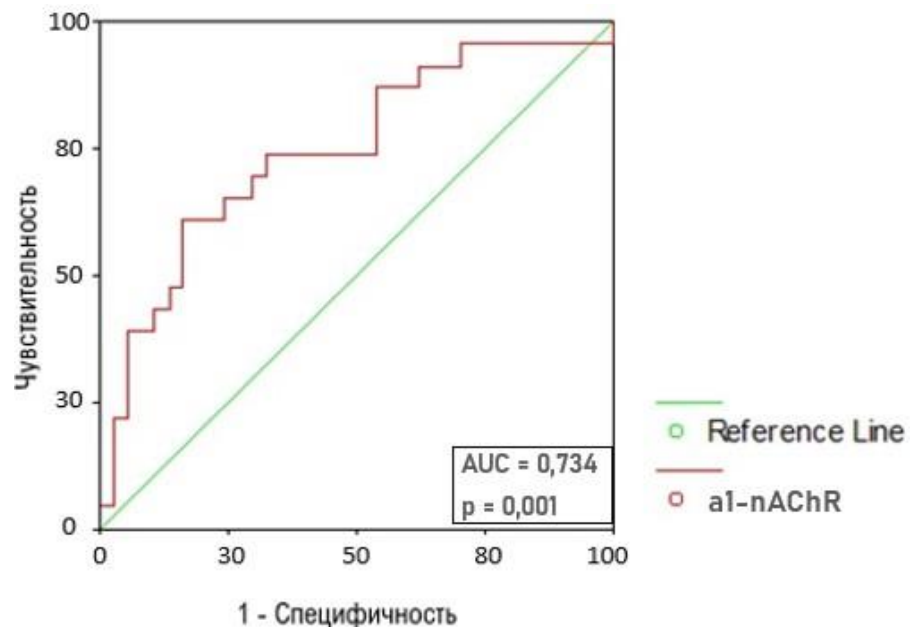


Рисунок 4 - Экспрессия гена  $\alpha 1$ -nAChR при дифференциальной диагностике гиперплазии и рака эндометрия на основании ROC-анализа

По результатам проведенного анализа выявлено, что уровни экспрессии  $\alpha 1$ -nAChR,  $\alpha 3$ -nAChR и  $\alpha 6$ -nAChR имеют прямую корреляционную взаимосвязь с возрастом женщин при раке

эндометрия (умеренную для  $\alpha 3$ -nAChR и  $\alpha 6$ -nAChR, сильную для  $\alpha 1$ -nAChR).

С индексом массы тела обратно умеренно коррелировал  $\alpha 4$ -nAChR у женщин с гиперплазией эндометрия.  $\alpha 3$ -nAChR и  $\alpha 6$ -nAChR, напротив, показали умеренную прямую корреляционную взаимосвязь у больных раком эндометрия.

Наибольшее количество значимых корреляционных зависимостей уровней экспрессии никотин-ацетилхолиновых рецепторов установлено с количеством выкуриваемых сигарет. Если для  $\beta 1$ -nAChR и  $\beta 2$ -nAChR показана умеренная отрицательная зависимость у женщин с нормальным эндометрием, то при гиперплазии эндометрия установлена прямая взаимосвязь уровней экспрессии  $\alpha 5$ -nAChR и  $\alpha 6$ -nAChR с количеством выкуриваемых сигарет в сутки. У женщин с гиперплазией и раком эндометрия выявлена обратная умеренная корреляционная взаимосвязь с количеством выкуриваемых сигарет и уровнем экспрессии  $\alpha 1$ -nAChR и  $\alpha 3$ -nAChR.

С количеством беременностей умеренную отрицательную зависимость показал  $\alpha 6$ -nAChR у больных раком эндометрия. Не выявлено значимых корреляционных взаимосвязей уровней экспрессии никотин-ацетилхолиновых рецепторов с количеством аборт и родов.

На рисунках 5 и 6 представлены уровни относительной экспрессии генов lncRNA-MALAT1 и lncROR-1 в образцах клеток у женщин с нормальным и гиперплазированным эндометрием, а также при раке тела матки. При гиперплазии эндометрия экспрессия lncRNA-MALAT1 была на 223% ( $p=0,008$ ) выше по сравнению с нормальным эндометрием (Рисунок 18). А при раке тела матки зарегистрировано еще более значимое повышение экспрессии данного биомаркера на 2152% ( $p<0,001$ ) по сравнению с гиперплазией эндометрия.

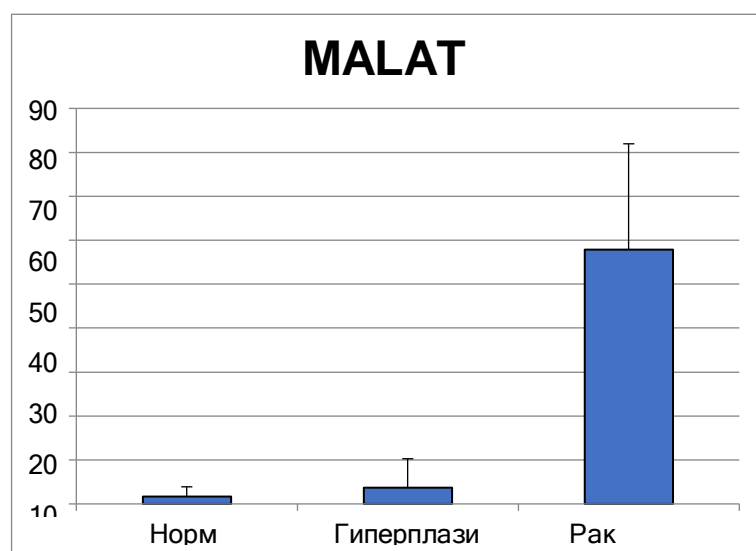


Рисунок 5 - Относительная экспрессия lncRNA-MALAT1 в исследованных группах

Для lncROR-1 характерна другая закономерность уровня экспрессии (Рисунок 6). При гиперплазии эндометрия отмечается значительное повышение уровня экспрессии маркера на

182% ( $p=0,001$ ) по сравнению с нормальным эндометрием. При раке эндометрия экспрессия lncROR-1 не регистрировалась.

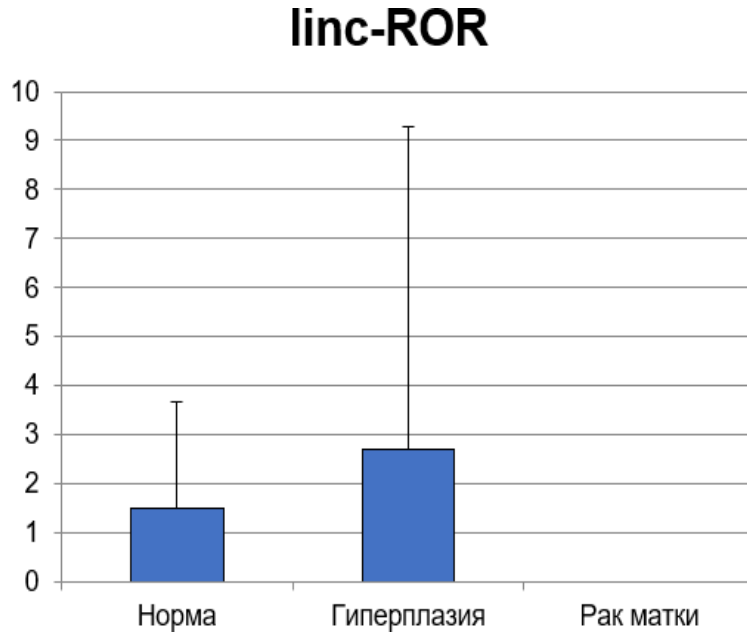


Рисунок 6 - Относительная экспрессия ROR-1 в исследованных группах

По результатам проведенного анализа выявлено, что уровень экспрессии lncRNA-MALAT1 имеет умеренную прямую корреляционную взаимосвязь с возрастом женщин (Таблица 4) при гиперплазии и раке эндометрия. Уровень экспрессии lncROR-1 также показал сильную прямую зависимость с возрастом женщин.

Таблица 14 - Результаты корреляционного анализа уровня экспрессии генов lncRNA-MALAT1 и ROR-1 с возрастом пациенток

Маркер	Норма эндометрия (n=48)		Гиперплазия эндометрия (n=58)		Рак эндометрия (n=14)	
	Spearman R	p	Spearman R	p	Spearman R	p
MALAT1	-0,27	0,487	0,57	<b>0,025</b>	0,65	<b>0,008</b>
ROR-1	0,28	0,472	0,80	<b>0,001</b>	нд	нд

С индексом массы тела обратно умеренно коррелировал только уровень экспрессии lncRNA-MALAT1 (Таблица 5).

Таблица 5 - Результаты корреляционного анализа уровня экспрессии генов lncRNA-MALAT1 и ROR-1 с индексом массы тела пациенток

Маркер	Норма эндометрия (n=48)		Гиперплазия эндометрия (n=58)		Рак эндометрия (n=14)	
	Spearman R	p	Spearman R	p	Spearman R	p
MALAT1	-0,39	0,216	-0,46	<b>0,029</b>	0,27	0,484
ROR-1	0,15	0,645	-0,27	0,225	нд	нд

С количеством выкуриваемых сигарет значимо умеренно прямо коррелировал уровень экспрессии lncRNA-MALAT1 у больных раком эндометрия, а у пациенток с гиперплазией эндометрия умеренно прямо коррелировали уровни экспрессии как lncRNA-MALAT1, так и lncROR-1 (Таблица 6).

Таблица 6 - Результаты корреляционного анализа уровня экспрессии генов lncRNA-MALAT1 и ROR-1 с количеством выкуриваемых сигарет

Маркер	Норма эндометрия (n=48)		Гиперплазия эндометрия (n=58)		Рак эндометрия (n=14)	
	Spearman R	p	Spearman R	p	Spearman R	p
MALAT1	0,08	0,746	0,63	<b>0,027</b>	0,72	<b>0,001</b>
ROR-1	0,04	0,865	0,66	<b>0,004</b>	нд	нд

Диагностическая значимость уровней экспрессии lncRNA-MALAT1 и lncROR-1 как маркеров, с помощью которых можно дифференцировать нормальный эндометрий от его гиперплазии с использованием ROC-анализа (Рисунок 7), показала, что lncRNA-MALAT1 позволяет с наибольшей вероятностью (чувствительность – 81%, специфичность – 60%, AUC=75%; 95%ДИ=65-85; p=0,021) диагностировать гиперплазию эндометрия. При этом для lncRNA-ROR-1 чувствительность составила 65%, специфичность – 75% (AUC=69%; 95%ДИ=57- 81; p=0,03).

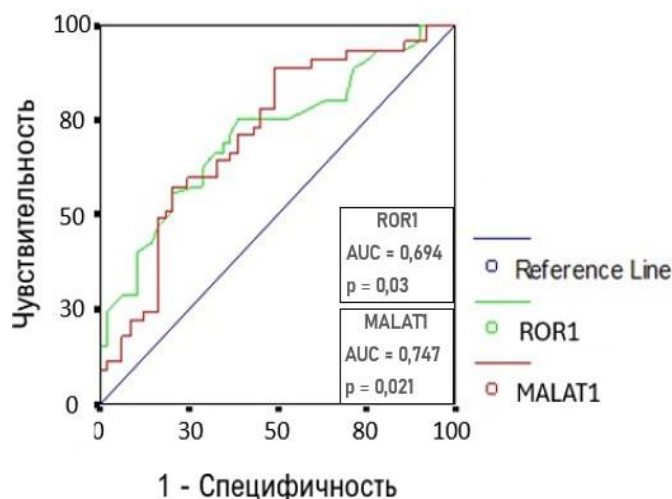


Рисунок 7 - ROC-анализ и диагностические характеристики уровня экспрессии генов lncRNA-MALAT1 и ROR-1 при дифференцировании нормального эндометрия и гиперплазии эндометрия

Для диагностики рака эндометрия по сравнению с гиперплазией эндометрия уровень относительной экспрессии lncRNA-MALAT1 продемонстрировал диагностическую значимость (чувствительность – 96%, специфичность – 91%, AUC=94; 95%ДИ=90-98;  $p=0,001$ ) (Рисунок 8). Экспрессия ROR-1 не регистрировалась у больных раком эндометрия, поэтому отсутствие экспрессии данного маркера можно считать диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать рак эндометрия от нормального и гиперплазированного эндометрия. По результатам проведенного анализа выявлено, что уровень экспрессии lncRNA-MALAT1 имеет умеренную прямую корреляционную взаимосвязь с возрастом женщин при гиперплазии и раке эндометрия. Уровень экспрессии lncROR-1 также показал сильную прямую зависимость с возрастом женщин. С количеством выкуриваемых сигарет значимо умеренно прямо коррелировал уровень экспрессии lncRNA-MALAT1 у больных раком эндометрия, а у пациенток с гиперплазией эндометрия умеренно прямо коррелировали уровни экспрессии как lncRNA-MALAT1, так и lncROR-1.

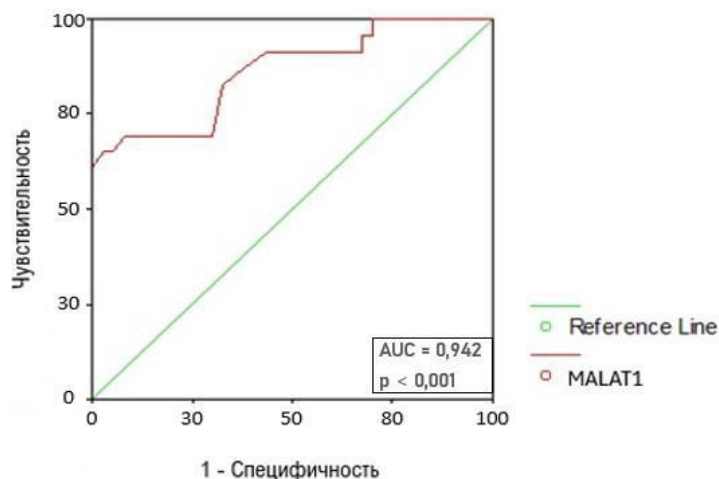


Рисунок 8 - ROC-анализ и диагностические характеристики уровня экспрессии гена lncRNA-MALAT1 при дифференцировании гиперплазии и рака эндометрия

По результатам работы установлено, что при гиперплазии эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием повышена экспрессия генов  $\alpha 4$ -nAChR,  $\beta 1$ -nAChR и  $\beta 2$ -nAChR и, напротив, понижена экспрессия генов  $\alpha 3$ -nAChR,  $\alpha 5$ -nAChR,  $\alpha 6$ -nAChR и  $\alpha 7$ -nAChR. Тогда как при раке эндометрия гиперэкспрессируются только  $\alpha 1$ -nAChR,  $\alpha 3$ -nAChR и  $\alpha 6$ -nAChR по сравнению с нормальным и гиперплазированным эндометрием. Полученные результаты особенностей экспрессии генов nAChR в эпителиальной ткани матки женщин репродуктивного возраста позволяют рассматривать гиперэкспрессию  $\alpha 1$ -nAChR,  $\alpha 3$ -nAChR и  $\alpha 6$ -nAChR в качестве потенциального предиктора развития рака эндометрия, а также показывают перспективность разработки специфических блокаторов, нацеленных на гиперэкспрессию nAChR в опухолевых клетках для повышения эффективности и безопасности противоопухолевой терапии.

При гиперплазии эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием и опухолевыми клетками при раке эндометрия повышена экспрессия lncROR-1, тогда как при раке тела матки гиперэкспрессируется только lncRNA-MALAT1. Полученные результаты особенностей экспрессии генов lncRNA-MALAT1 и lncROR-1 в эпителиальной ткани матки женщин репродуктивного возраста позволяют рассматривать данные биомаркеры как потенциальные дифференциально-диагностические предикторы развития гиперплазии эндометрия и рака тела матки.

## ВЫВОДЫ

1. Развитие гиперпластических процессов и малигнизация эндометрия ассоциировано с комплексом клиничко-anamnestических факторов риска. При гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста значимо чаще регистрируется ожирение 1 степени ( $p=0,018$ ), а также более старший возраст первых родов. К основным факторам риска развития рака эндометрия относится курение и более старший возраст женщин. При этом, количество выкуриваемых сигарет в сутки у пациенток с раком тела матки значимо меньше по сравнению с женщинами с морфологически неизменённым эндометрием ( $p=0,037$ ).

2. При эндометриальной интраэпителиальной неоплазии наблюдается повышенная экспрессия генов  $\alpha 3$ -nAChR на 276% ( $p<0,001$ ),  $\alpha 5$ -nAChR на 227% ( $p<0,001$ ),  $\alpha 6$ -nAChR на 263% ( $p<0,001$ ) и гена  $\alpha 7$ -nAChR на 158% ( $p=0,014$ ). Полученные данные указывают, что повышенный уровень экспрессии данных субъединиц влияет на дифференцировку неизменного эндометрия с потенциальным развитием гиперплазии эндометрия. При раке эндометрия выявлена гиперэкспрессия  $\alpha 1$ -nAChR,  $\alpha 3$ -nAChR и  $\alpha 6$ -nAChR субъединицы. Наибольшей

диагностической значимостью обладает  $\alpha 3$ -nAChR (AUC=0,94; 95%ДИ=0,86-0,98;  $p=0,001$ ) и может рассматриваться в качестве предиктора неоттрансформации при гиперплазии эндометрия.

3. При эндометриальной интраэпителиальной неоплазии выявлена повышенная экспрессия lncROR-1 на 182% ( $p=0,001$ ), тогда как при раке эндометрия регистрируется гиперэкспрессия lncRNA-MALAT1 на 2152% ( $p<0,001$ ) выше по сравнению с гиперплазией эндометрия.

4. Уровни экспрессии субъединиц nAChR зависят от факторов риска развития гиперплазии и рака эндометрия. Выявлена прямая взаимосвязь экспрессии  $\alpha 1$ -nAChR ( $r=0,82$ ,  $p=0,001$ ),  $\alpha 3$ -nAChR ( $r=0,68$ ,  $p=0,011$ ) и  $\alpha 6$ -nAChR ( $r=0,58$ ,  $p=0,023$ ) с возрастом женщин при эндометриоидной аденокарциномы. У женщин с эндометриальной интраэпителиальной неоплазией наблюдается обратная умеренная корреляция  $\alpha 4$ -nAChR ( $r=-0,58$ ,  $p=0,024$ ) с индексом массы тела, а так же установлена прямая взаимосвязь уровней экспрессии  $\alpha 5$  nAChR ( $r=0,85$ ,  $p=0,002$ ) и  $\alpha 6$ -nAChR ( $r=0,79$ ,  $p=0,002$ ) с количеством выкуриваемых сигарет.

5. Уровни экспрессии lncRNA-MALAT1 и lncROR-1 зависят от факторов риска развития гиперплазии эндометрия. У пациенток с гиперплазией эндометрия выявлена умеренная прямая корреляционная взаимосвязь уровней экспрессии lncRNA-MALAT1 ] ( $r=0,57$ ,  $p=0,025$ ) и lncROR-1 ( $r=0,80$ ,  $p=0,001$ ) с возрастом женщин. Регистрируется обратно умеренная корреляционная взаимосвязь индексом массы тела lncRNA-MALAT1 при гиперплазии эндометрия. С количеством выкуриваемых сигарет умеренно прямо коррелирует ( $r=0,72$ ,  $p=0,001$ ) уровень экспрессии lncRNA-MALAT1 у больных раком эндометрия, а у пациенток с гиперплазией эндометрия умеренно прямо коррелируют уровни экспрессии lncRNA-MALAT1 ( $r=0,63$ ,  $p=0,027$ ) и lncROR-1 ( $r=0,66$ ,  $p=0,004$ )

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для повышения точности дифференциальной диагностики эндометриальной интраэпителиальной неоплазии и рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста после диагностического выскабливания слизистой матки наряду с последующим морфологическим исследованием полученного материала рекомендуется определять уровни экспрессии следующих генов в эндометрии: а) для дифференциации гиперплазированного и нормального эндометрия –  $\alpha 4$ -nAChR и lncRNA-MALAT1; б) для дифференциальной диагностики рака и гиперплазии эндометрия -  $\alpha 3$ -nAChR и lncRNA-MALAT1; в) для дифференциации рака эндометрия от нормального и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии - lncROR-1. При отсутствии экспрессии lncROR-1 и, напротив, при повышенном уровне экспрессии  $\alpha 3$ -

nAChR и lncRNA-MALAT1 - высокая вероятность рака эндометрия; при повышенном уровне a4-nAChR – высокая вероятность гиперплазии эндометрия.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка уровней экспрессии субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в целях улучшения диагностических подходов и лечения при гиперплазии и раке эндометрия / С. А. Леваков, **Е. Н. Гвазава**, Т. А. Громова [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2024. - № 12. – С. 108-116. – DOI: 10.18565/aig.2024.50. [**Scopus**]

2. Оценка уровней экспрессии длинных некодирующих РНК в рамках поиска перспективных маркеров гиперпластических процессов эндометрия и их возможной неотрансформации / С. А. Леваков, **Е. Н. Гвазава**, Т. А. Громова [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2024. – Т. 23. - № 5. – С. 47–53. - DOI: 10.20953/1726-1678-2024-5-47-53. [**Scopus**]

3. Леваков, С.А. Потенциальное влияние нервной систем рамках рассмотрения онкологических процессов эндометрия и гиперплазии эндометрия как одного из факторов риска неотрансформации / С. А. Леваков, Т. А. Громова, **Е. Н. Гвазава** // **Акушерство и гинекология.** - 2024. - № 10. – С. 27-33. – DOI: 10.18565/aig.2024.126. [**Scopus**]

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМК – аномальное маточное кровотечение

ДИ– доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ПЦР – полимеразная цепная реакция

lncRNA - длинная некодирующая РНК

LncRNA-MALAT1 - длинная некодирующая РНК

MALAT1 (ассоциированная с метастазированием аденокарциномы легких)

nAChR - никотин-ацетилхолиновый рецептор

ROR-1 - receptor tyrosine kinase like orphan receptor