

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Леваков Сергей Александрович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Эпидемиология и классификация миомы матки	16
1.2. Патопфизиология миомы матки	20
1.2.1. Стволовые клетки миомы и тканевые составляющие	20
1.2.2. Генетика миомы матки	21
1.2.3. Ядерные рецепторы.....	25
1.2.4. Другие системы	26
1.3. Клиническая картина заболевания	28
1.3.1. Аномальное маточное кровотечение	28
1.3.2. Синдром хронической тазовой боли	29
1.3.3. Нарушение репродуктивной функции	30
1.4. Диагностика миомы матки	30
1.4.1. Методы визуализации	32
1.4.2. Гистологическая картина	35
1.4.3. Скрининг	36
1.5. Биомаркеры миомы матки.	37
1.6. Методы лечения миомы матки.....	38
1.7. Механизмы онкотрансформации.....	48
1.8. Понятие о длинных некодирующих рибонуклеиновых кислотах	50
1.8.1. Связь длинных некодирующих рибонуклеиновых кислот и миомы матки..	50
1.8.2. Malat1: физиологические и патопфизиологические механизмы	52
1.8.3. LincROR: физиологические и патопфизиологические механизмы	56
1.8.4. CASC2: физиологические и патопфизиологические механизмы	62
1.8.5. NOTAIR: физиологические и патопфизиологические механизмы.....	63

1.9. Понятие о никотиновых ацетилхолиновых рецепторах.....	64
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	69
2.1. Материалы исследования	69
2.2. Методы исследования	70
2.2.1. Клинико-anamнестическое исследование	70
2.2.2. Лабораторные исследования.....	71
2.2.3. Инструментальные исследования.....	72
2.2.4. Гистологическое исследование	74
2.2.5. Молекулярно-генетическое исследование.....	78
2.3. Статистическая обработка результатов	80
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	83
3.1. Результаты исследования (клиническая характеристика)	83
3.2. Выявление клинико-anamнестических маркеров послеоперационного рецидива заболевания	103
3.3. Диагностические и прогностические значения уровней длинных некодирующих рибонуклеиновых кислот при миоме матки	108
3.4. Диагностические и прогностические значения уровней субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при миоме матки.....	116
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Миомы матки — это доброкачественные опухоли, состоящие из гладкомышечных клеток и фибробластов, насыщенные внеклеточным матриксом (ВКМ). [1, 2, 3] По всей видимости, они формируются и регулируют экспрессию генов в ответ на менструальный цикл, под влиянием половых гормонов, таких как эстроген и прогестерон. [1, 2, 3] Развитие миом происходит в период между началом менструаций (менархе) и наступлением менопаузы. [2, 3]

Миомы матки являются основной причиной заболеваний у женщин репродуктивного возраста. [1, 2, 3] Они могут вызывать обильные или продолжительные менструальные кровотечения, что нередко приводит к социальному дискомфорту и развитию железодефицитной анемии. [2, 3, 6] 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. [1, 2, 7] Однако у некоторых женщин миомы могут оставаться бессимптомными даже при значительных размерах. [2, 3, 8]

Заболеваемость миомой подчеркивается тем, что основным методом лечения является гистерэктомия — серьезная операция, которая исключает возможность дальнейшего деторождения и может иметь значительные последствия для общего здоровья. [2, 3, 9] В России частота проведения гистерэктомий достигает 45%. [1, 2] В то время как только 8% таких операций выполняется для лечения рака, локализованного в органах малого таза, в мировом масштабе миомы составляют не менее трети и до половины всех гистерэктомий. [2, 3] Несмотря на расширение арсенала альтернативных методов лечения, в России почти 75% операций по поводу миомы у женщин все еще приходится на гистерэктомию. [2, 3, 10]

В настоящее время диагностика миомы матки осуществляется с применением как неинвазивных визуализирующих методов, так и инвазивных хирургических процедур. [1, 2, 3, 11] 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. [1, 2, 3] В последние годы особое внимание к этим вопросам привлекли микроРНК и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (нАХР). [2, 3, 12]

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы представляют собой пентамерные комплексы, реагирующие на эндогенный нейромедиатор ацетилхолин и никотин. [2, 3] Они повсеместно экспрессируются в центральной нервной системе (ЦНС) и участвуют в различных физиологических процессах. [2, 3] Поэтому, нарушение в экспрессии тех или иных субъединиц нАХР может вызвать различные человеческие заболевания. [2, 3] 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. [2, 3] 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 [1, 2, 3]. По сравнению с традиционными биомаркерами, такими как белки, оценка экспрессии микроРНК обладает рядом преимуществ, что делает их перспективными качественными биомаркерами при различных заболеваниях. Они позволяют определить активность патологического процесса, включая глубину инвазии опухоли в здоровую ткань [1,2, 3, 13]. 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. [1, 2, 3]

Учитывая отсутствие на сегодняшний день чётких специфических диагностически значимых биолого-молекулярных маркеров рецидивирования миомы матки, планируется найти таковые с помощью выявления специфических субъединиц nAХР и оценки уровня их экспрессии. Актуальность поиска специфичных маркеров миомы матки обусловлена высокой скоростью прогрессирования заболевания, которое приводит к развитию распространённых клинических форм. [1, 14] Эти формы вызывают снижение репродуктивного потенциала у женщин фертильного возраста, проявляются в виде менометроррагий, аномальных маточных кровотечений, анемии и хронического болевого синдрома. [1] Кроме того, наличие таких маркеров важно для оценки риска малигнизации, что делает их незаменимыми для ранней диагностики, прогнозирования и выбора эффективных методов лечения. [1]

Таким образом, учитывая отсутствие специфических молекулярно-генетических маркеров рецидивирования (включая анализ длинных некодирующих РНК MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR и субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов — nAХР), 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. [1, 2, 3, 4, 5, 15]

Первый эксперимент направлен на нахождение корреляций между длительностью эпигенетического лечения миомы и относительным уровнем экспрессии субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (нАХР). [1, 2, 3, 4, 5]

Нейронные субъединицы делятся на альфа ($\alpha 2$ – $\alpha 7$, $\alpha 9$ и $\alpha 10$) и бета ($\beta 2$ – $\beta 4$). Главное отличие между этими группами заключается в том, что α -субъединицы выступают в роли «основных» при формировании сайта связывания. Так же, в настоящей работе будут рассмотрены субъединицы γ/ϵ и δ , которые входят в состав сайтов связывания мышечных рецепторов. [1, 2, 3, 5]

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы представляют собой пентамерные комплексы, реагирующие на эндогенный нейромедиатор ацетилхолин и никотин. [2, 3, 4, 5] Они повсеместно экспрессируются в центральной нервной системе (ЦНС) и участвуют в различных физиологических процессах. [2, 3, 4, 5] Поэтому, нарушение в экспрессии тех или иных субъединиц нАХР может вызвать различные человеческие заболевания. [2, 3, 4, 5] В настоящее время молекулярные механизмы, в которых участвуют данные рецепторы мало изучены. [2, 3, 4, 5] По этой причине исследование уровня экспрессии субъединиц нАХРа в клетках миомы человека тоже актуально. [2, 4, 5, 16]

Второй эксперимент направлен на нахождение зависимости относительной экспрессии генов длинных некодирующих РНК (днРНК) CASC2, HOTAIR, lincROR 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. [3, 4, 5]

Цель и задачи исследования

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

1. Определить значимые факторы риска прогрессирования и рецидивирования миомы матки.
2. Оценить клинико-anamнестические, гистоморфологические и молекулярно-генетические критерии при простой миоме матки.
3. Оценить клинико-anamнестические, гистоморфологические и молекулярно-генетические критерии при пролиферирующей миоме матки
4. Изучить особенности экспрессии hAXP 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. [1, 5] Определены наиболее существенные факторы риска рецидивирования заболевания. [1, 5] Представлены гистологические морфотипы миомы матки, определена взаимосвязь между этими типами и уровнем экспрессии субъединиц hAXP, а также риском рецидивирования заболевания. [5]

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. [2, 5, 17] 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. [5]

Методология и методы исследования

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении клиничко-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных с использованием современных молекулярно-генетических методов диагностики у пациенток с миомой матки, сравнение их с тканью нормального миометрия у условно здоровых пациенток во всех исследуемых группах. Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов). [1, 2]

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 hAXP 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; Проллиферирующая миома матки характеризуется наличием 5 и более миоматозных узлов, быстрым ростом и преимущественно интерстициально-субмукозным расположением узлов (0-4 тип по FIGO), а также ультразвуковыми критериями в виде неоднородной «пятнистой» структуры миоматозных узлов и «мозаичной» формой отображения сигнала.

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, меняя гистотип миомы матки с пролиферативной на простую, что прямо пропорционально изменению экспрессии $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$ и $\beta 1$ субъединиц nAHP;

4. На основании клинико-anamnestических 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. [1]

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 диссертационного 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 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Миомы матки — это доброкачественные новообразования, состоящие из гладкомышечных клеток и фибробластов, богатые внеклеточным матриксом (ВКМ). [1, 2, 3] Они развиваются и регулируют экспрессию генов под влиянием менструальной цикличности половых гормонов, в основном эстрогена и прогестерона. [1, 2, 3, 18] Рост миом происходит преимущественно в период между менархе (первой менструацией) и менопаузой, что связано с гормональной активностью в этот жизненный этап женщины. Такой механизм объясняет гормонозависимый характер миом и способствует их прогрессированию, особенно при нарушениях гормонального баланса. [1, 2, 3]

Миомы матки представляют собой основную причину заболеваний у женщин репродуктивного возраста. [1, 2, 3] Они способны вызывать обильные или продолжительные менструальные кровотечения, что часто приводит к социальному дискомфорту и развитию железодефицитной анемии. [1, 2, 3] Кроме того, фибромы могут увеличивать размер матки, вызывая нарушения со стороны мочевой системы — частое мочеиспускание, никтурию или задержку мочи — а также расстройства желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, запоры, вздутие живота и боли. [1, 2, 3] В то же время у некоторых женщин даже при значительных размерах миомы симптомы могут отсутствовать. [2, 3]

Заболеваемость миомой дополнительно подчеркивается ее основным методом лечения, гистерэктомией, серьезной операцией, которая исключает деторождение в дальнейшем и имеет серьезные последствия для общего состояния здоровья. В Российской Федерации частота проведения гистерэктомии составляет 45%. В то время, как только 8% гистерэктомий выполняются для лечения рака, локализованного в пределах органов малого таза, в глобальном масштабе миомы составляют не менее одной трети и до половины всех гистерэктомий. [2, 19] На гистерэктомию по-прежнему приходится почти 75% всех операций, проводимых

по поводу миомы у пациенток в РФ, несмотря на увеличивающийся спектр альтернативных методов лечения.

Лечение миомы матки включает не только гистерэктомию, но и другие хирургические методы, такие как миомэктомия и удаление миомы с помощью хирургического иссечения. [1, 2, 3] Также применяются процедуры эмболизации маточных артерий и различные виды термоабляции. [1, 2, 3] Для снижения симптомов, особенно при обильных менструальных кровотечениях, используют медикаментозную терапию: модуляторы прогестероновых рецепторов, транексамовую кислоту, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, а также оральные контрацептивы и внутриматочные системы с левоноргестрелом. Все эти методы направлены на уменьшение симптоматики и улучшение качества жизни пациенток. [1, 2, 20]

В дополнение к прямым медицинским расходам, значительную часть общих затрат на лечение миомы составляют косвенные издержки — потеря дохода из-за временной нетрудоспособности и инвалидности. [1, 2, 3, 4, 5] Часто не учитываются расходы на средства гигиены, лекарства, альтернативные методы терапии и подгузники для женщин с сильными менструальными кровотечениями. [1, 2, 3, 4, 5] Кроме того, миома связана с бесплодием и осложнениями беременности, что ведёт к дополнительным расходам и увеличению заболеваемости, расширяя экономическое бремя заболевания за пределы стандартных медицинских затрат. [1, 2, 3, 4, 5, 21]

Миомы имеют интересную биологию, которая недостаточно изучена. Как это ни парадоксально, миомы могут увеличиваться в объеме до 138% за 6 месяцев, но имеют низкий митотический индекс. ЕСМ способствует секвестрации факторов роста и твердотельной передаче сигналов в миомах, делая новообразования плотными. [2, 3, 22] Однако относительный вклад клеточного компартмента по сравнению с ЕСМ в рост новообразования изучен недостаточно. Более того, существуют гипотезы, но мало данных о том, как миомы вызывают длительные или обильные менструальные кровотечения. Кроме того, размеры миомы впечатляют:

очаг размером от 10 до 20 см не является редкостью. Остается неясным, могут ли миомы оставаться клинически бессимптомными, «скрываясь» в малом тазу?

Миомы распространены и имеют большие размеры, что облегчает получение материала для гистологического исследования. Миомы также являются хорошей «модельной системой» для тестирования минимально инвазивных методов лечения, которые впоследствии могут быть использованы для лечения злокачественных опухолей. [2, 3, 23] Их легко выявить, они имеют четкие границы, а последствия неполной терапии минимальны. [2, 3] В данной статье рассматриваются эпидемиология, патофизиология и лечение миомы матки, а также обсуждаются ключевые вопросы, оставшиеся без ответа в исследованиях, касающихся этого заболевания. [2, 3]

1.1. Эпидемиология и классификация миомы матки

Миомы распространены и встречаются более чем у 70% женщин на основании данных ультразвукового скрининга и данных патолого-анатомического исследования. [2, 3] Однако миома матки может протекать бессимптомно, при этом клинические симптомы отмечаются у 25–50% женщин. [4, 24] Самооценка частоты клинических диагнозов (включая более тяжелые случаи, приводящие к необходимости проведения гистерэктомии) позволяет оценить женщин с симптомами миомы. В европейском исследовании распространенность диагностированной симптоматической миомы варьировала от 11% во Франции до 24% в Италии. Вполне вероятно, что женщины испытывают симптомы миомы в течение нескольких лет, прежде чем им будет поставлен диагноз.

Основными факторами риска возникновения миомы матки являются возраст и раса. [2] Миомы не описаны у девочек препубертатного периода, но могут начать развиваться в подростковом возрасте, после чего заболеваемость возрастает до наступления менопаузы. [2] Распространенность и заболеваемость отличаются среди женщин белой и черной расы по неизвестным причинам. [2] Заболеваемость

миомами в два-три раза выше среди чернокожих женщин, чем среди белых женщин, с учетом возраста и других факторов риска среди мирового населения. [2, 5] Кроме того, распространенность миомы, о которой сообщали сами пациенты, и выявленной на УЗИ, была выше среди чернокожих женщин, чем среди белых женщин. [2, 25] В исследовании ультразвукового скрининга в США выявлено, что у чернокожих женщин миомы матки развиваются примерно на 10 лет раньше, чем у белых женщин. У чернокожих заболеваемость миомами резко снижается после 25 лет, а у белых женщин — после 35 лет. Пик распространённости достигает 80% у чернокожих и 70% у белых женщин к 50 годам. Это указывает на значительные расовые различия в эпидемиологии миом матки, что важно учитывать при диагностике и мониторинге заболевания. При ограничении клинически значимыми миомами (определяемыми как размер матки, равный или превышающий размер матки на 9 неделе беременности, где по крайней мере, одна миома размером ≥ 4 см и/или одна или более подслизистых миом), оценка распространенность составляла 50% для чернокожих женщин и 25% для белых женщин⁸. Более того, тяжесть течения миомы матки, как правило, сильнее выражена у чернокожих женщин, чем у белых. Чернокожие женщины с миомами имеют матки более больших размеров, больше миоматозных узлов и более крупные размеры узлов, чем белые женщины. Также миомы у чернокожих женщин не склонны к замедлению скорости роста по мере приближения к менопаузе, как миомы у белых женщин. [2, 4, 5] В странах Северной Америки средний возраст проведения гистерэктомий был ниже среди чернокожих женщин, чем у белых женщин, а у чернокожих женщин вероятность подвергнуться миомэктомии в семь раз выше, чем у белых женщин. В исследовании, основанном на гистерэктомий, проведенном в Южной Африке, у чернокожих женщин гистологические признаки миомы были на 20% выше, чем у женщин белого, индийского или смешанного происхождения. Генетические исследования предполагают, что миомы могут быть связаны с наличием большего количества африканских, чем европейских предков. Данные о заболеваемости миомами среди азиатских и латиноамериканских женщин в РФ ограничены, но, по-видимому, они ближе к показателям среди белых женщин.

Паритет также влияет на развитие и рост миомы матки. У женщин со сроком беременности >20 недель снижается риск развития миомы. [2, 3, 6] В частности, было высказано предположение, что ремоделирование матки после беременности способствует уменьшению или «устранению» миомы. [2, 3, 6, 26] Согласно проведенному исследованию, у женщин с солитарной миомой на ранних сроках беременности эта миома после родов в 36% случаев больше не выявлялась согласно различным методам визуализации, а из оставшихся опухолей 80% после родов уменьшились. [2, 3, 6] Другие гормональные факторы риска включают раннее менархе (<10 лет) и пренатальное воздействие диэтилстильбестрола — нестероидного аналога эстрогена. [2, 3, 6] Воздействие прогестинов длительного действия, таких как Депо-медроксипрогестерон, снижает риск развития миомы. Использование оральных контрацептивов не влияет на развитие или рост миомы, за исключением случаев, когда они используются до 16 лет.

Диетические факторы также связаны с риском развития миомы. [2, 3, 6, 27] Диета, богатая красным мясом, связана с увеличением риска миомы на 70%, в то время как потребление зеленых овощей и фруктов снижает этот риск. [2, 3, 6] Потребление молочных продуктов снижает риск развития миомы в зависимости от дозы: у женщин, которые потребляли ≥ 4 порций молочных продуктов в день, риск развития миомы снизился на 33% по сравнению с женщинами, которые потребляли <1 порцию в день. [2, 3, 6] Это открытие особенно интересно, учитывая более высокую вероятность непереносимости лактозы у чернокожих женщин. [2, 3, 6] Потребление сои, часто заменяющей молочные продукты, не было связано с риском развития миомы. Употребление алкоголя, особенно пива, увеличивает риск развития миомы. [2, 3, 6] Дефицит витамина D, который чаще встречается у женщин африканского происхождения, чем у белых женщин [6], был связан с повышенным риском развития миомы, а также теоретически объяснял некоторые различия в распространенности миомы между черными и белыми женщинами [2, 3, 6].

Другие возможные факторы, связанные с развитием миомы, включают инфекции, передаваемые половым путём. [2, 3] В крупном проспективном

исследовании SELF изучалась связь между этими инфекциями и миомами, выявленная в предыдущих исследованиях. [2, 3] В начальном анализе исследования не подтвердилось, что воспалительные заболевания органов малого таза увеличивают риск миомы, однако был обнаружен повышенный риск развития миомы у женщин с анамнезом бактериального вагиноза. [2, 3, 28] В настоящее время в рамках исследования SELF анализируются данные серологических и бактериальных исследований. [2, 3] Поперечное исследование с использованием иммуноокрашивания тканей миомы не выявило наличие латентных вирусов *Chlamydia spp.* и простого герпеса. Примечательно, что в трёх когортах обнаружена обратная связь между наличием миомы и изменениями в мазках по Папаниколау, что может свидетельствовать о возможной защитной роли вируса папилломы человека в отношении развития миомы. [2, 3]

Классификация Международной Федерации Акушеров и Гинекологов (FIGO)

0 тип – субмукозная (подслизистая) миома на ножке, выступающая в полость матки;

1 тип – менее 50% интрамурального (межмышечного) компонента, узел более чем на половину выступает в полость матки;

2 тип – более 50% интрамуральная, большая часть узла расположена в мышечном слое – интерстициально, и в полость матки выступает меньше чем на половину;

3 тип – интерстициально-субмукозный узел, расположен в миометрии, контактирует с эндометрием;

4 тип – интрамуральная миома, расположена в толще миометрия;

5 тип – субсерозно-интрамуральный узел, выступает над наружной поверхностью матки в полость брюшины меньше чем на 50%;

6 тип – субсерозно-интрамуральный узел, его большая часть возвышается над наружной поверхностью матки;

7 тип – серозный узел на ножке.

1.2. Патология миомы матки

Классическое определение миомы матки заключается в том, что это клональные новообразования, состоящие из гладкомышечных клеток, которые чувствительны к воздействию половых гормонов. [6, 29] В основе их формирования лежат специфические хромосомные перестройки. Современные исследования продолжают развивать данное понимание и подтверждают важнейшие компоненты, влияющие на рост и развитие миомы. [6]

1.2.1. Стволовые клетки миомы и тканевые составляющие

Миометрий содержит гладкомышечные стволовые клетки, способные при определённых условиях превращаться в клетки-предшественники миомы. [2] Эти стволовые клетки характеризуются низким уровнем или отсутствием половых гормональных рецепторов, однако для их роста необходимы стероиды. [2] Это свидетельствует о том, что развитие заболевания связано с паракринным механизмом и многоступенчатым процессом, который начинается с трансформации клеток и формирования «миомы-предшественника», сопровождающегося ускоренным ростом. [2]

Паракринный механизм реализуется через WNT- β -катениновый сигнальный путь, взаимодействующий с эстрогеном и прогестероном. [2] Активация этого пути стимулирует выработку трансформирующего фактора роста $\beta 3$ (TGF $\beta 3$), который усиливает синтез фибронектина — компонента внеклеточного матрикса, и способствует повышенной пролиферации клеток миомы. [2] Эти изменения начинаются еще до появления клинических симптомов и выражены сильнее, чем в здоровом миометрии. [2, 30]

Современная научная парадигма оспаривает традиционные взгляды на состав миом. Согласно новым данным, эти опухоли имеют клональное происхождение и

включают четыре клеточных компонента. [2] Различие в экспрессии ключевых генов (CRABP2, PGR, TGFBR2) между этими клетками лежит в основе гетерогенности миом, объясняя вариабельность их биологического поведения и клинической картины. [2]

Фибробласты вносят ключевой вклад в патофизиологию миомы через секрецию внеклеточного матрикса (ECM). [2] Этот матрикс служит депо для факторов роста (FGF2, VEGF, HB-EGF, PDGF), регулирующих формирование опухоли. Также для миом характерны изменения в количестве и распределении ECM. Предполагается, что механический стресс от растущего узла через феномен «твёрдотельной сигнализации» трансформируется в биохимические сигналы, что создает порочный круг поддержания роста миомы. [2, 31]

1.2.2. Генетика миомы матки

На основе генетического профиля миомы можно классифицировать как минимум на четыре патогенетические подгруппы, определяемые специфическими соматическими мутациями и хромосомными перестройками. [2] К ним относятся подгруппы с мутациями в генах MED12, HMGA2, FN, а также редкая подгруппа с делецией генов COL4A5-COL4A6. [2]

Мутации в гене MED12 признаны одним из ключевых факторов, инициирующих развитие миомы матки. [2] Их распространенность является исключительно высокой и составляет от 50 до 84% всех случаев заболевания, причем данная генетическая аномалия consistently выявляется в различных популяциях, независимо от расовой принадлежности. [2, 32] С функциональной точки зрения, ген MED12 кодирует белок, входящий в состав медиаторного комплекса — крупномолекулярной структуры, которая выполняет критически важную роль в регуляции транскрипции, выступая в качестве связующего звена между факторами транскрипции и РНК-полимеразой II. [2]

Патологические мутации имеют тенденцию к кластеризации в строго определенных, высококонсервативных участках гена — преимущественно в пределах экзона 2 или в области соединения экзонов 1 и 2. [2, 33] Возникающий в результате пенетрантный фенотип, по всей видимости, обусловлен нарушением нормального белкового взаимодействия между MED12 и циклин С. [2] Это нарушение, в свою очередь, приводит к дисрегуляции транскрипционной активности β -катенина. [2] Молекулярным следствием данной мутации является достоверное повышение активности сигнального пути WNT4/ β -катенин в мутантных миомах по сравнению с теми опухолями, где мутации MED12 отсутствуют. [2] Исследователи полагают, что наблюдаемый при таких миомах усиленный и агрессивный рост может быть объяснен синергическим взаимодействием эстрогена, пути WNT4 и сигнального каскада TGF β . [2]

Кроме того, спектр опухолей, ассоциированных с мутациями MED12, не ограничивается типичными миомами. [2, 34] Эти генетические изменения также идентифицированы в ряде редких и атипичных вариантов, включая атипичные, клеточные и липолеомиомы, а также в злокачественных новообразованиях — лейомиосаркомах и так называемых гладкомышечных опухолях неопределенного злокачественного потенциала (STUMP). [2] Однако принципиально важным отличием является то, что в этих редких вариантах мутации MED12 обнаруживаются со значительно более низкой частотой, чем в классических миомах. [2, 32] Это наблюдение позволяет предположить, что патогенез данных образований регулируется иными, альтернативными молекулярными механизмами. [2]

Полногеномное секвенирование выявило в миомах сложные хромосомные перестройки по типу хромотрипсиса, ранее характерные только для злокачественных опухолей. [2] Эти перестройки нарушают регуляцию гена HMGA2, что способствует росту миомы через несколько механизмов: усиление экспрессии CDKN2A/ARF (p14) и взаимодействие с микроРНК let-7. [2, 35] Крупные миомы обычно имеют дефицит let-7, а мелкие - его повышенный уровень. Предполагается, что изменения в пути let-7-HMGA2-ARF усиливают

самообновление клеток-предшественников миомы. [2, 36] Мутации MED12 и HMGA2 являются взаимоисключающими, что указывает на разные пути развития заболевания. [2]

Третья патогенетическая подгруппа миом формируется в результате инактивирующих мутаций гена FH, кодирующего ключевой метаболический фермент фумаратгидратазу цикла трикарбоновых кислот. [2, 37] Данные мутации, представленные спектром молекулярных вариантов (миссенс-мутации, нонсенс-мутации, сдвиги рамки считывания и делеции), демонстрируют взаимоисключающий характер по отношению к мутациям MED12 и HMGA2. [2] Биохимическим следствием дисфункции FH является накопление фумарата, что индуцирует псевдогипоксический ответ посредством стабилизации HIF-1 α и активации соответствующего сигнального каскада, приводя к фундаментальной перестройке клеточного метаболизма. [2]

Третья патогенетическая подгруппа миом формируется в результате инактивирующих мутаций гена FH, кодирующего ключевой метаболический фермент фумаратгидратазу цикла трикарбоновых кислот. [2, 38] Данные мутации, представленные спектром молекулярных вариантов (миссенс-мутации, нонсенс-мутации, сдвиги рамки считывания и делеции), демонстрируют взаимоисключающий характер по отношению к мутациям MED12 и HMGA2. [2] Биохимическим следствием дисфункции FH является накопление фумарата, что индуцирует псевдогипоксический ответ посредством стабилизации HIF-1 α и активации соответствующего сигнального каскада, приводя к фундаментальной перестройке клеточного метаболизма. [2]

В клиническом аспекте носительницы герминальных мутаций FH в рамках синдрома наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (HLRCC) обладают повышенным риском развития миом с характерными гистологическими особенностями, включая выраженную клеточность, ядерный полиморфизм и наличие многоядерных клеток, что морфологически сходно с поражениями почечной паренхимы при данном синдроме. [2] Установлены значимые патогенетические параллели между мутациями FH и TSC2, проявляющиеся в

схожем спектре клинических проявлений: развитии доброкачественных дермальных поражений, наследственной предрасположенности к неоплазиям и формированию незлокачественных изменений легочной ткани. [2]

Формирование четвертой патогенетической подгруппы миом ассоциировано с делециями генов *COL4A5* и *COL4A6*, которые в большинстве случаев детерминируют развитие наследственного синдрома, сочетающего диффузный лейомиоматоз с проявлениями синдрома Альпорта, и значительно реже — с возникновением несиндромальных миоматозных образований. Для данного синдрома характерно системное поражение гладкомышечных структур респираторного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов, сопровождающееся нейросенсорной тугоухостью. [2, 39]

Современные исследования указывают на наличие синергического патогенетического эффекта, в основе которого лежит сочетанная инактивация генов *COL4A5*, *COL4A6* и *IRS4*, кодирующего субстрат инсулинового рецептора 4. [2] Данный молекулярный каскад рассматривается как ключевое звено в развитии комплекса патологических проявлений синдрома. [2, 40]

Несмотря на ограниченный объем исследований в области эпигенетики лейомиомы матки, накапливающиеся данные свидетельствуют о потенциальном участии эпигенетических модификаций в инактивации генов-супрессоров опухолевого роста. [2, 41] Данный механизм может объяснять высокую частоту выявления микроскопических миоматозных очагов при гистологическом исследовании миометрия. [2]

Полученные доказательства указывают на наличие аномального гиперметилирования промоторных регионов в ряде генетических локусов. [2] В их число входят гены, ассоциированные с ответом на эстрогеновый сигналинг, а также ключевые гены-супрессоры опухолевого роста, такие как:

KLF11, кодирующий Kruppel-подобный фактор транскрипции 11;

DLEC1, связанный с канцерогенезом в легочной и пищеводной тканях;

DAPK1, регулирующий запрограммированную клеточную гибель;

KRT19, кодирующий структурный белок цитоскелета.

1.2.3. Ядерные рецепторы

Эстроген и прогестерон, действующие через специфические рецепторы (ER и PR), являются ключевыми регуляторами патогенеза лейомиомы. [2, 42] Оба подтипа эстрогеновых рецепторов (ER α и ER β) экспрессируются после дифференцировки клеток-предшественников, причем ER α -опосредованная сигнализация выполняет перmissive функцию, потенцируя последующую активацию рецепторов прогестерона. [2, 43] Дополнительными патогенетическими факторами выступают полиморфизмы генов рецепторов и компонентов их сигнальных путей, а также повышенная локальная экспрессия ароматазы, что особенно значимо в популяции женщин африканского происхождения. [2]

Современные данные свидетельствуют о доминирующей роли прогестерона в регуляции роста миом, что подтверждается клинической эффективностью модуляторов рецепторов прогестерона (PRM). [2, 44] Исследования на ксенотрансплантатных моделях демонстрируют, что прогестерон непосредственно регулирует пролиферацию и объем опухоли, тогда как эстроген преимущественно опосредует индукцию рецепторов прогестерона (PR). [2] Действие прогестининов и PRM в миометрии характеризуется молекулярной сложностью: антагонистические комплексы PR связываются с тысячами геномных сайтов, многие из которых дистальны от промоторных регионов. [2, 45] Ключевым медиатором PR-сигналинга выступает фактор транскрипции KLF11, необходимый для пролиферации клеток миомы. Дополнительный механизм включает негеномные эффекты прогестерона через активацию киназного пути АКТ, что повышает клеточную выживаемость и подавляет апоптоз, способствуя росту опухоли. [2]

Патогенез миомы матки включает не только классические стероидные рецепторы, но и другие ядерные рецепторные системы. [2] Убедительные данные свидетельствуют о патогенетической значимости дефицита витамина D, ассоциированного с однонуклеотидными полиморфизмами генов его метаболизма (ASIP, DHCR7). [2, 46] Молекулярные механизмы действия витамина D β включают

индукцию апоптоза клеток миомы, модуляцию TGF β -сигналинга и регуляцию протеолитического баланса через изменение экспрессии матричных металлопротеиназ (MMP2, MMP9) и их ингибитора TIMP2. [2] Дополнительно витамин D опосредует свои эффекты через ауто/паракринную регуляцию собственного рецептора (VDR). [2, 47]

При лейомиоме матки наблюдается дисрегуляция ретиноевой сигнализации. [2] Шесть основных ретиноидных рецепторов (RAR α , β , γ и RXR α , β , γ) идентифицированы как ключевые элементы патогенеза. Ретиноиды селективно ингибируют пролиферацию и индуцируют апоптоз в клетках миомы, не затрагивая нормальные миометриальные клетки. [2, 48] Молекулярные механизмы включают регуляцию многочисленных генов метаболизма ретиноевой кислоты (ADH1, ALDH1A1, RBP1, RBP2, RDH), экспрессия которых нарушена при миомах. [2] Этническая гетерогенность заболевания может быть связана с различиями в экспрессии RARA и RXRA у пациенток разного происхождения, что подтверждает значимость данного пути в патофизиологии миомы. [2, 49]

Патогенез лейомиомы матки включает дисфункцию нескольких классов ядерных рецепторов. [2] Андрогеновый рецептор способствует опухолегенезу через индукцию сверхэкспрессии ароматазы, что коррелирует с повышенной частотой миом при гипертестостеронемии. [2, 50] Параллельно наблюдается недостаточная экспрессия рецепторов подсемейства NR4A, классифицируемых как конститутивно активные орфанные рецепторы. [2, 51] Данные рецепторы выполняют ключевую роль в модуляции процессов пролиферации клеток и депозиции внеклеточного матрикса, а их дисрегуляция вносит существенный вклад в патогенез миомы. [2]

1.2.4. Другие системы

Патогенетическая роль множественных генетических изменений при лейомиоме остается дискуссионной — не установлена их первичность или

вторичность в опухолевом процессе. [2] Одновременно наблюдается дисрегуляция ангиогенеза: миомы демонстрируют антиангиогенный профиль экспрессии генов по сравнению с интактным миометрием. [2, 52] Однако при развитии меноррагии ключевое значение приобретает патологическое состояние не только опухоли, но и прилегающего миометрия с эндометрием, что указывает на системный характер васкулярных нарушений. [2]

Сигнальный путь TGF- β выступает ключевым регулятором роста миомы посредством модуляции тканевого ремоделинга, воспалительного ответа и ингибирования апоптоза. TGF- β 3 дополнительно опосредует меноррагию через супрессию локальных антикоагулянтных факторов в эндометриальных клетках. [2, 53] Параллельно система инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) проявляет селективное митогенное действие на клетки миомы, потенцируя их пролиферативное преимущество над нормальными миометриальными клетками. [2]

Патогенез лейомиомы матки включает дисрегуляцию мембранных рецепторных систем. [2] Установлена аномальная экспрессия рецептора пролактин-рилизинг пептида (PRLHR), расположенного выше по течению от сигнального пути mTOR. [2, 54] Параллельно идентифицирована потенциальная роль утраты фактора транскрипции REST. [2] Пролактин функционирует как селективный митоген для гладкомышечных клеток миомы, демонстрируя повышенную активацию при данной патологии, причем его рецепторы экспрессируются в тканях миомы, миометрия и эндометрия. [2]

Патогенез лейомиомы матки включает противоположно направленные изменения генов CTNNB1 и NR2F2. CTNNB1, кодирующий β -катенин, демонстрирует активацию при миомах и играет ключевую роль в Wnt-сигналинге и межклеточной адгезии; его гиперэкспрессия в мышинной модели индуцирует образование миомоподобных структур. [2, 55] В противоположность этому, NR2F2 (COUP-TFII) супрессирован при миомах, что в экспериментальных моделях приводит к нарушению uterine морфогенеза. [2] Оба гена интегрированы в общие

регуляторные сети, включающие ретиноевую кислоту, прогестерон и сигнальный путь Sonic Hedgehog. [2]

1.3. Клиническая картина заболевания

Наиболее распространенными симптомами миомы матки являются менометроррагии или аномальные маточные кровотечения (АМК), синдром хронической тазовой боли, а также нарушение репродуктивной функции.

1.3.1. Аномальное маточное кровотечение

Хотя связь между возникновением АМК и наличием миомы матки была зарегистрирована, ее патофизиологические механизмы еще не четко установлены, поскольку у многих женщин с миомой матки могут быть совершенно нормальные менструации. После того, как кровотечение определяется как «аномальное», для классификации причин его возникновения обычно используется известная аббревиатура PALMCOEIN (полип, аденомиоз, лейомиома, злокачественность и гиперплазия; коагулопатия, овуляторные нарушения, патология эндометрия, ятрогенная причина и не классифицированная иным образом причина).

Лейомиома матки детерминирует развитие аномальных маточных кровотечений (АМК) в 45,7% случаев. [8, 56] Однако диагностика миомы не исключает сопутствующей патологии, поскольку такие состояния, как аденомиоз, могут коэкзистенциально усиливать симптоматику. [8] Дополнительным фактором выступает гормональная дисрегуляция в перименопаузальном периоде, затрудняющая верификацию этиологической роли миомы в генезе АМК. [8, 57]

Что касается локализации миоматозных узлов, считалось, что женщины с субмукозными типами миомы, особенно деформирующими полость матки, с

гораздо большей вероятностью будут вызывать АМК. Однако в настоящее время ведутся дебаты по оценке основных возможных причин, провоцирующих АМК, помимо самого непосредственного расположения узла. Одной из основных теорий, объясняющих причину АМК у пациенток с миомой матки, по-видимому, является наличие повышенного количества микроскопических миометриальных венозных расширений непосредственно в ткани миометрия, окружающей узел. [58, 59] Эти расширения вызваны повышенной продукцией сосудистого эндотелиального фактора роста, эпидермального фактора роста и тромбоцитарного фактора роста в микросреде, вызывая повышенный ангиогенез, децидуализацию эндометрия и сниженный гемостаз. Более того, аномальные миометриальные сокращения были связаны с вызванным АМК через каскад цитокинов в клетках внеклеточного матрикса, окружающих миоматозный узел.

Наконец, во многих случаях АМК может привести к хроническому железодефицитной анемии, хотя у пациенток связанный с данным диагнозом симптомокомплекс может отсутствовать ввиду хронического характера заболевания.

1.3.2. Синдром хронической тазовой боли

Помимо меноррагии, миома матки ассоциирована с комплексом болевых симптомов, включая хроническую тазовую боль, дисменорею, диспареунию и компрессионные нарушения. [2, 60] Сравнительное исследование продемонстрировало достоверное преобладание данной симптоматики у пациенток с миомой: давление на мочевой пузырь (32,6% vs 15,0%), хроническая тазовая боль (14,5% vs 2,9%), диспареуния (23,5% vs 9,1%), а также перименструальная боль. [2, 61] Несмотря на клиническую значимость, корреляция между характеристиками миом (размер, количество, локализация) и выраженностью симптомов остается статистически не верифицированной. [2]

1.3.3. Нарушение репродуктивной функции

Нарушение репродуктивной функции является еще одним клиническим признаком, связанным с наличием миомы матки. Ранее были выдвинуты гипотезы о механизмах связи между наличием миоматозных узлов и бесплодием, и эпидемиологические исследования показали, что у женщин с бесплодием частота выявляемости миомы матки была в 2,18 раза выше.

1.4. Диагностика миомы матки

Диагностика миомы матки сопряжена с рядом трудностей. [2, 62] Во-первых, заболевание характеризуется значительной вариабельностью: миоматозные узлы различаются по размеру, количеству и локализации у разных пациенток. [2] Во-вторых, клиническая картина неспецифична — симптомы миомы часто схожи с проявлениями других распространенных гинекологических патологий, таких как эндометриоз, овуляторная дисфункция или полипы эндометрия. [2, 63] Наконец, проблема усугубляется тем, что многие женщины не связывают свои симптомы с миомой, а часть новообразований и вовсе протекает бессимптомно, что приводит к их случайному выявлению или полному отсутствию диагноза. [2]

Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) разработала стандартизированную систему классификации причин аномальных маточных кровотечений, основанную на данных визуализации. В рамках этой системы для описания локализации миомы применяется 8-балльная шкала, где меньшие значения соответствуют более центральному расположению узла относительно полости матки [2, 64]. Данная классификация призвана унифицировать описание миом в клинических исследованиях и выявить типы узлов, наиболее часто ассоциированные с обильными кровотечениями. [2, 65] Параллельно FIGO рекомендует переход от устаревших терминов (например, «меноррагия») к более понятным формулировкам, таким как «обильное менструальное кровотечение» [2,

66]. Эта мера направлена на улучшение взаимопонимания между врачом и пациенткой и, как следствие, на повышение уверенности женщин в выборе тактики лечения. [2, 66].

Клинические проявления миомы матки разнообразны и условно разделяются на гинекологические, мочевые и желудочно-кишечные симптомы. [2, 67]

- **Гинекологические симптомы:** Наиболее частым признаком являются обильные менструальные кровотечения, которые могут приводить к развитию анемии. К другим проявлениям относятся prolonged менструации, межменструальные кровотечения, а также тазовые боли и чувство давления. [2, 67]

- **Мочевые симптомы:** К ним относятся учащенное мочеиспускание, недержание или затрудненное опорожнение мочевого пузыря. В редких случаях крупные миомы могут вызывать обструкцию мочеточника с развитием гидронефроза, требующего лечения. [2, 68]

- **Желудочно-кишечные симптомы:** Возможно возникновение запора и тенезмов (ложных позывов к дефекации). Иногда пациентки испытывают боли в спине и ногах [2, 69].

Отдельного внимания заслуживает течение беременности на фоне миомы. [2, 70] У таких пациенток достоверно повышены риски ряда осложнений, включая преждевременные роды (16,7% vs 6,3%), преждевременное излитие вод (14,3% vs 2,1%), отслойку плаценты (7,5% vs 0,9%) и пороки развития плода (6,2% vs 3,3%). [2, 70] Также значительно чаще встречаются необходимость кесарева сечения (70–76% vs 32,8%), послеродовые кровотечения (33% vs 6%), тазовое предлежание плода (19% vs 4,4%) и выкидыши [2, 70].

Клиническая картина при миоме матки напрямую зависит от локализации узла, которая также определяет время появления симптомов. [2, 71] Согласно имеющимся данным, подслизистые миомы в большей степени ассоциированы с развитием аномальных маточных кровотечений и осложнений беременности. [2, 71] Данная связь не всегда коррелирует с размером узла: даже небольшие интракавитарные миомы способны вызывать нарушения менструального цикла [2, 71]. В отличие от них, субсерозные миомы отличаются медленным ростом и

длительным бессимптомным течением. [2, 71] Клинические проявления, такие как тазовые боли, ощущение давления, боли в животе, спине или ногах, возникают лишь при достижении ими значительных размеров. [2, 72]

1.4.1. Методы визуализации

При клиническом обследовании выявление многодольчатой матки плотной консистенции или пальпируемых плотных образований, исходящих из матки, является достоверным признаком миомы матки. [2, 73] Однако в современной клинической практике ультразвуковое исследование служит основным методом верификации диагноза и дифференциальной диагностики с другими патологиями, в частности с объемными образованиями яичников. [2, 73] Согласно данным литературы, частота выявления миомы матки при бимануальном исследовании составляет 17%, тогда как при проведении трансвагинального ультразвукового исследования этот показатель возрастает до 25,8%. [2, 74]

Согласно данным исследований, среди пациенток с обильными менструальными кровотечениями (составляющими *approximately* 25% от общей выборки) верификация миомы матки посредством трансвагинального ультразвукового исследования достигала 73,3%. [2, 75] Диагностическая ценность метода характеризовалась чувствительностью 90% и специфичностью 87%. [2, 75] Применение соногистерографии с контрастированием физиологическим раствором позволило оптимизировать диагностические показатели до 100% и 98% соответственно [2, 75].

В диагностике миомы матки применяются дополнительные методы визуализации. [2, 76] Гистеросальпингография — рентгенологическое исследование матки и маточных труб — демонстрирует чувствительность 50% и специфичность 20%, что существенно уступает трансвагинальному УЗИ вследствие отсутствия возможности получения непрерывных трехмерных изображений в реальном времени [2, 77]. Магнитно-резонансная томография

(МРТ) обладает диагностической точностью, приближающейся к 100% по показателям чувствительности и специфичности [2, 78]. Несмотря на более высокую стоимость и трудоемкость исследования по сравнению с ультразвуковыми методами, МРТ остается методом выбора для пациенток с ожирением, рубцовыми изменениями после предшествующих оперативных вмешательств, а также при невозможности выполнения трансвагинального исследования. [2, 78] Дополнительным преимуществом МРТ является возможность точной визуализации васкуляризации миоматозных узлов, что имеет критическое значение для планирования таких вмешательств, как эмболизация маточных артерий (ЭМА) и фокусированная ультразвуковая абляция под МР-контролем (MRgFUS) [2, 79].

Трансвагинальное УЗИ остается основным методом визуализации для диагностики миомы матки благодаря таким преимуществам, как относительно низкая стоимость, в дополнение к надежной идентификации кальцинированных миом и обнаружению более крупных, клинически значимых миом. [2, 80] Верификация малых подслизистых миом представляет диагностическую сложность при стандартной трансвагинальной ультрасонографии, несмотря на их потенциальную клиническую значимость в генезе аномальных маточных кровотечений. [2, 81] Указанное ограничение преодолевается методом соногистерографии, обеспечивающей контрастное выделение подслизистых узлов за счет введения эхонегативной жидкости в полость матки. [2, 82] Сравнительный анализ диагностической эффективности демонстрирует преимущества соногистерографии перед базовой ультрасонографией у пациенток с аномальными маточными кровотечениями. [2, 83] Чувствительность метода составляет 89,5% при специфичности 100%, что существенно превышает соответствующие показатели стандартного трансвагинального УЗИ (70% и 96,6% соответственно) в диагностике подслизистой локализации миоматозных узлов [2, 84].

Ограничения стандартной трансвагинальной ультрасонографии становятся особенно значимыми при увеличении размеров матки, выходящей за анатомические границы малого таза, что является частой клинической ситуацией

при миоме матки. [2, 85] В случаях, когда миоматозные узлы располагаются за пределами эффективного радиуса действия трансвагинального датчика, может применяться трансабдоминальное ультразвуковое сканирование, однако методом выбора в данной ситуации признается магнитно-резонансная томография. [2, 86] Сравнительные исследования демонстрируют систематическое занижение объема миоматозных узлов при ультразвуковом исследовании относительно данных МРТ. Кроме того, количественная оценка миоматозных узлов расходится между этими методами визуализации более чем у 70% пациенток [2, 87]. В клинических ситуациях, требующих точного планирования хирургического вмешательства или необходимости объективной оценки динамики размеров миомы, магнитно-резонансная томография обладает неоспоримыми диагностическими преимуществами. [2, 88]

Диагностическая визуализация играет важную роль в обследовании пациенток с жалобами на ненаступление беременности, у которых миома матки может являться фактором, препятствующим зачатию или вынашиванию. [2, 89] Трансвагинальная ультрасонография эффективна для выявления интрамурально расположенных миоматозных узлов, однако не позволяет оценить потенциальную обструкцию маточных труб, обусловленную компрессионным воздействием субсерозных образований. [2, 90] Для верификации миом с эндометриальным компонентом (типы 0-3 по FIGO) рекомендуется применение соногистерографии с контрастированием физиологическим раствором. [2, 91] Оценку внутриматочных патологий и проходимости маточных труб целесообразно проводить методами магнитно-резонансной томографии или рентгеновской гистеросальпингографии [2, 92]. Магнитно-резонансная томография обладает дополнительным преимуществом в виде возможности выполнения предоперационного картирования миоматозных узлов, что имеет особое значение при планировании органосохраняющих вмешательств у пациенток репродуктивного возраста. [2, 93]

1.4.2. Гистологическая картина

Гистологическая характеристика миомы матки соответствует доброкачественной опухоли, состоящей из веретенообразных гладкомышечных клеток, формирующих хаотично ориентированные пучки, разделенные выраженным компонентом внеклеточного матрикса. [2, 94]

Ключевые морфологические критерии включают:

- Четкость границ опухолевых узлов
- Отсутствие выраженной цитологической атипии
- Низкую пролиферативную активность (митотический индекс ≤ 2 на 10 полей зрения при большом увеличении)

Ядерные характеристики: определяются фокальными нарушениями целостности ядерной мембраны при сохранении нормохромии, с наличием мелких визуализируемых ядрышек [2, 95].

Гистологическая оценка злокачественного потенциала миомы матки основывается на комплексном анализе трех ключевых параметров: степени ядерной атипии, митотической активности и наличия коагуляционного некроза. [2, 30]

Диагностически значимые критерии включают:

- Наличие более 10 митотических локусов в 10 полях зрения при большом увеличении (10 HPF) с сопутствующей умеренной атипией или коагуляционным некрозом свидетельствует в пользу лейомиосаркомы
- Показатель менее 10 митозов в 10 HPF не исключает злокачественный процесс
- Выраженные дегенеративные изменения не являются патогномичным признаком лейомиосаркомы, поскольку аналогичные изменения характерны для STUMP (опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом)

- Отсутствие дегенеративных изменений не гарантирует доброкачественный характер новообразования, хотя значительно снижает вероятность малигнизации [2, 96]

Гистологическое исследование доброкачественных миом матки выявляет спектр патологических изменений, среди которых наиболее распространены [2, 97]:

1. Гиалиновая дегенерация - наиболее частый вариант дегенеративных изменений;
2. Клеточные лейомиомы - характеризуются повышенной клеточностью без цитологической атипии;
3. Атипичные (симпластические) лейомиомы - отличаются наличием полиморфных ядер при сохранении доброкачественного течения [2, 98]

1.4.3. Скрининг

К случаям самообращения относятся ситуации, когда инициатива обращения за медицинской помощью исходит от пациентки, предположившей у себя наличие лейомиомы матки на основании субъективной интерпретации клинических симптомов. [2, 99]

Согласно данным проведенных исследований, распространенность самодиагностики миомы матки демонстрирует выраженные этнические и возрастные различия. [2, 100] У пациенток негроидной расы частота самостоятельного выявления симптомов заболевания достоверно превышает аналогичные показатели в европеоидной популяции. [2, 101] Наблюдается четкая возрастная динамика: в группе 18-29 лет самодиагностика зафиксирована у 12% пациенток негроидной расы, тогда как в возрастной категории 35-45 лет этот показатель достигает 41% [2, 102]. Этот результат можно объяснить повышенной тяжестью заболеваний у чернокожих женщин или большей осведомленностью об известных расовых различиях в развитии миомы. [2, 102] Наконец, способность

сообщить об отсутствии миомы (специфичность) была чрезвычайно высокой и почти одинаковой у чернокожих женщин (98%) и белых женщин (97%) соответственно. [2, 102]

Помимо этнической принадлежности, на точность самодиагностики миомы матки влияет комплекс дополнительных факторов, включая акушерский анамнез, образовательный статус и размеры миоматозных узлов. [2, 103] У пациенток с предшествующими родами в анамнезе отмечается более высокая частота самостоятельного выявления заболевания, что может быть обусловлено повышенной восприимчивостью к тазовой симптоматике после перенесенного опыта беременности и родов. [2, 103] Важно отметить, что чернокожие женщины с высшим образованием имели более высокий показатель самодиагностики, чем женщины с более низким уровнем образования. [2, 103] Также было выявлено, что размер миомы влияет на показатель самообращений. [2, 103] После поправки на возраст и паритет чувствительность была в три-четыре раза выше у женщин с миомой >4 см в диаметре по сравнению с пациентками, у которых самая большой узел был <2 см в диаметре. [2, 103] Этот результат можно объяснить наличием усиления симптомов при более крупных размерах новообразования. [2, 103]

1.5. Биомаркеры миомы матки

На современном этапе развития медицины идентифицированные сывороточные биомаркеры не обладают достаточной прогностической значимостью для улучшения диагностики миомы матки в дополнение к физикальному обследованию и методам визуализации. [2, 104] В ходе исследований были проанализированы различные биологические маркеры, включая пролактин, растворимый антиген HLA-G, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), грелин, лактатдегидрогеназу, муцин 16 (CA-125) [2, 104]. Клиническая значимость биомаркеров при лейомиомах могла бы проявиться в возможности достоверной идентификации пациенток с высоким риском прогрессирующего

роста миоматозных узлов в отличие от женщин со стабильной формой заболевания. [2, 105]

1.6. Методы лечения миомы матки

Современный терапевтический арсенал при симптомной миоме матки включает фармакологические, интервенционные радиологические и хирургические методы. [2, 106] В случаях бессимптомного течения заболевания большинство клинических рекомендаций не предусматривают активного вмешательства, ограничиваясь динамическим наблюдением [2, 106].

Несмотря на отсутствие консенсуса относительно оптимальных временных интервалов между контрольными обследованиями, часть руководств рекомендует ежегодный мониторинг. [2, 106] Доказана возможность спонтанного регресса миоматозных узлов, наиболее вероятного в постменопаузальном периоде или после родов. [2, 106]

Этнические особенности влияют на естественное течение заболевания: данные свидетельствуют о замедлении роста миом только у пациенток европеоидной расы в перименопаузе, тогда как у женщин негроидной расы сохранение интенсивного кровоснабжения узлов поддерживает их пролиферативную активность [2, 107]. В связи с этим выжидательная тактика в пременопаузальном периоде демонстрирует меньшую эффективность у пациенток негроидной расы по сравнению с европеоидной популяцией. [2, 107]

На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательные данные для определения критериев отбора пациенток с симптомными миомами для выжидательной тактики и оптимальных сроков динамического наблюдения. [2, 107] Дифференциально-диагностический поиск у пациенток пременопаузального возраста должен включать исключение коморбидных состояний (нарушения овуляции, аденомиоз, эндометриоз, полипы и гиперплазия эндометрия) before интерпретации симптоматики как проявлений миомы [2, 107].

Гистероскопическая миомэктомия.

Гистероскопическая миомэктомия рассматривается как метод выбора при менструальных кровотечениях, ассоциированных с миомами типов 0-1 по FIGO (при интракавитарной локализации $\geq 50\%$ объема узла). [2, 108] Данное малоинвазивное вмешательство, не требующее кожных разрезов, характеризуется коротким периодом восстановления — обычно несколько дней. [2, 108] Согласно ряду клинических рекомендаций [2, 108], процедура также может быть рекомендована пациенткам с бессимптомными узлами аналогичных типов при планировании беременности, что обусловлено низким риском осложнений и потенциальным прогрессированием симптоматики при отсутствии лечения. [2, 108]

При миомах типа 2 по FIGO гистероскопическая миомэктомия может выполняться опытными хирургами, однако сопряжена с повышенным риском необходимости повторного вмешательства. [2, 109]

Для пациенток с миомами типов 3-8 по FIGO, не планирующих беременность, первоначальным методом лечения менструальных кровотечений является консервативная медикаментозная терапия. [2, 109]

Данный дифференцированный подход основан на типе миомы, выраженности симптомов и репродуктивных планах пациентки, что позволяет оптимизировать тактику ведения. [2, 109]

Терапевтические методы лечения.

Для лечения симптоматической миомы доступен ряд терапевтических методов лечения, включая НПВП, антифибринолитики и противозачаточные стероиды, включающие внутриматочную спираль с левоноргестрелом. [2, 110] Однако систематический обзор показал отсутствие высококачественных доказательств, подтверждающих эффективность большинства медикаментозных методов лечения симптоматической миомы [2, 110]. Однако отсутствие доказательств высокого уровня не может достоверно свидетельствовать о вреде или отсутствии терапевтической пользы от этих методов лечения. [2, 110]

Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в терапии симптомов миомы матки подтверждена в клинических исследованиях. [2, 111] Продемонстрирована их способность снижать интенсивность менструальных болей и уменьшать объем кровопотери по сравнению с плацебо, хотя их эффективность уступает гормональной терапии [2, 112]. Значимым преимуществом НПВП остается их низкая стоимость и безрецептурный статус в большинстве стран. [2, 112]

Патогенетическое обоснование применения антифибринолитиков при меноррагиях на фоне миомы связано с локальным нарушением фибринолиза в эндометрии. [2, 113] Антифибринолитический препарат транексамовая кислота демонстрирует статистически значимое снижение менструальной кровопотери в сравнении с плацебо, характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности, что определяет ее в качестве терапии первой линии [2, 113]. Важным аспектом фармакотерапии является то, что ни НПВП, ни антифибринолитики не оказывают влияния на размер миоматозных узлов, обеспечивая исключительно симптоматический эффект. [2, 114]

Гормональная контрацепция, содержащая синтетические аналоги эстрогена и прогестерона, представляет собой наиболее распространенный метод терапии меноррагий, ассоциированных с миомой матки. [2, 115] Данный подход патогенетически обоснован, учитывая ключевую роль этих гормонов в патофизиологии миомы и преимущественную распространенность заболевания у женщин репродуктивного возраста. [2, 115]

Внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) демонстрирует эффективность в снижении менструальной кровопотери у пациенток с миомой без деформации полости матки [2, 116]. Механизм действия включает индукцию атрофии эндометрия и обеспечение обратимого длительного контрацептивного эффекта. [2, 116] экспериментальные исследования выявили способность левоноргестрела ингибировать пролиферацию и индуцировать апоптоз в культуре клеток миомы, однако клинически значимого уменьшения объема узлов при применении ЛНГ-ВМС не зарегистрировано [2, 117].

Клинические ограничения метода включают повышенный риск экспульсии системы (12-16% в течение 3 лет), хотя предикторы данного осложнения остаются не установленными [2, 118]. Дискуссионным остается вопрос о потенциальных кардиоваскулярных эффектах длительного применения левоноргестрела, требующий дальнейшего изучения. [2, 118]

Прогестиновые контрацептивы ассоциированы со снижением риска развития миомы, однако их эффективность для купирования симптомов при установленном диагнозе требует подтверждения. [2, 118] При этом применение пероральных прогестинов в неконтрацептивных дозах не демонстрирует эффективности в отношении меноррагий на фоне миомы [2, 119].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) могут применяться для контроля аномальных маточных кровотечений, ассоциированных с миомой [2, 120]. Современные данные не подтверждают ранее существовавшие ограничения к назначению КОК при миоме, связанные с теоретическим риском стимуляции роста узлов [2, 121].

Иные хирургические методы лечения.

Хирургическое лечение при миомах 3-го типа и выше по классификации FIGO с изолированными меноррагиями рассматривается как терапия второй линии после неэффективности консервативной терапии. [2, 122]

Абляция эндометрия представляет собой минимально инвазивную методику деструкции слизистой оболочки матки, показанную пациенткам, не планирующим беременность. [2, 122] Процедура может применяться как изолированно, так и в комбинации с гистероскопической миомэктомией при наличии подслизистых узлов. [2, 123] Однако данный метод уступает по предпочтительности внутриматочной системе с левоноргестрелом в связи с необратимым характером вмешательства и отсутствием контрацептивного эффекта, а также сохраняющимся риском внематочной беременности [2, 124].

Гистерэктомия с сохранением яичников остается эффективным вариантом лечения для пациенток с завершенной репродуктивной функцией, однако

сопряжена с более высоким риском осложнений по сравнению с малоинвазивными процедурами, такими как абляция эндометрия. [2, 125]

Ключевые аспекты выбора метода:

- Статус репродуктивных планов пациентки
- Глубина инвазии миоматозного узла
- Эффективность предшествующей медикаментозной терапии
- Соотношение рисков и преимуществ инвазивных вмешательств

Данный алгоритм обеспечивает дифференцированный подход к хирургическому лечению меноррагий на фоне миомы с учетом индивидуальных клинических особенностей. [2, 126]

Хирургическое лечение интрамуральных миом у пациенток с меноррагиями, планирующих беременность, включает лапароскопическую, роботизированную или лапаротомную миомэктомию. [2, 127] Минимально инвазивные методики (лапароскопический и роботизированный доступ) считаются предпочтительными, тогда как лапаротомия обычно применяется при узлах диаметром более 10 см. [2, 127]

Обязательным условием является проведение комплексного обследования репродуктивной системы перед вмешательством, включающего оценку овуляторной функции, определение овариального резерва, исследование проходимости маточных труб, анализ спермограммы партнера. [2, 128]

Важным аспектом является необходимость коррекции других возможных причин бесплодия до выполнения миомэктомии, поскольку хирургическое вмешательство может потенциально ухудшить репродуктивную функцию из-за формирования спаечного процесса или повреждения тазовых органов. [2, 128]

Клинически значимые аспекты включают стратификацию хирургического доступа на основе размера и локализации миоматозных узлов, приоритетность минимально инвазивных технологий при технической возможности выполнения, комплексный подход к диагностике причин бесплодия, оптимизацию репродуктивного статуса до проведения оперативного лечения [2, 129].

Данный алгоритм обеспечивает баланс между эффективностью хирургического лечения миомы и сохранением репродуктивного потенциала пациентки [2, 130].

Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов.

Модуляторы прогестероновых рецепторов (МПР) занимают важное место в терапии симптомных миом матки, применяясь в качестве предоперационной подготовки и краткосрочного медикаментозного лечения в международной клинической практике. [2, 131] Препараты этой группы характеризуются коротким латентным периодом и демонстрируют эффективность в отношении регрессии миоматозных узлов, уменьшения объема матки, купирования меноррагий, коррекции анемии, снижения интенсивности тазовой боли [2, 132].

Среди изученных МПР улипристала ацетат (УПА) получил одобрение в Европейском Союзе для предоперационного использования и интермиттирующей терапии курсами. [2, 133] Рандомизированные клинические исследования подтвердили эффективность и безопасность 3-месячного курса УПА в сравнении с плацебо и агонистами гонадотропин-рилизинг гормона [2, 134].

Особенности режима дозирования связаны с воздействием МПР на эндометрий, вызывающим специфические гистологические изменения, не расценивающиеся в настоящее время как предраковые. [2, 135] В связи с этим рекомендован прерывистый режим терапии с периодами медикаментозной аменореи [2, 135]. Максимальная изученная продолжительность лечения составляет четыре 3-месячных цикла, при этом исследования по оценке безопасности пролонгированной терапии продолжаются. [2, 135]

Данные ретроспективного исследования, включавшего 18 случаев наступления беременности в течение 6 лет после завершения 3–12-месячного курса терапии улипристала ацетатом (УПА), позволяют предположить наличие стойкого долгосрочного эффекта в отношении уменьшения объема миоматозных узлов и контроля менструальных кровотечений [2, 136]. При этом более продолжительные курсы лечения не изучались, а терапевтические дозировки УПА в настоящее время недоступны для применения в США. [2, 137] Существенным ограничением

является развитие резистентности части миоматозных узлов к терапии УПА при отсутствии валидированных предикторов ответа на лечение. [2, 138].

Помимо улипристала ацетата, в рамках исследований терапевтических стратегий при симптомных миомах матки значительное внимание уделяется другим модуляторам прогестероновых рецепторов, в частности мифепристону, продемонстрировавшему сопоставимую клиническую эффективность в отношении регрессии крупных миоматозных узлов, однако не получившему официального одобрения для применения в рутинной клинической практике [2, 139]. В ходе исследований идентифицирован потенциальный биомаркер ответа на терапию мифепристоном — глутатион-S-трансфераза Ми 1 (GSTM1), фермент, участвующий в метаболизме стероидов, активных форм кислорода, ксенобиотиков и фармакологических препаратов, что опосредует его влияние на регуляцию пролиферации гладкомышечных клеток. [2, 140] Несмотря на перспективность полученных данных, мифепристон в настоящее время не обладает одобрением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для терапии миомы матки. [2, 141]

Агонисты ГнРГ.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) представляют собой эффективную терапевтическую опцию при миоме матки, преимущественно применяемую в предоперационном периоде продолжительностью 3–6 месяцев в комбинации с препаратами железа для оптимизации условий выполнения эндоскопических и трансвагинальных вмешательств [2, 142]. В отличие от модуляторов прогестероновых рецепторов, агонисты ГнРГ характеризуются отсроченным началом действия, обусловленным феноменом первоначальной стимуляции гипофизарно-овариальной оси («флэш-эффект») с последующей десенситизацией рецепторов и развитием клинически значимых гипоэстрогенных проявлений. [2, 142] Для коррекции менопаузальной симптоматики при пролонгированной терапии рассматривается возможность добавления низкодозированной эстроген-прогестинной терапии. [2, 142] Согласно данным метаанализа, применение агонистов ГнРГ способствует улучшению клинических

outcomes, включая редукцию симптомов, ассоциированных с крупными миоматозными узлами, меноррагий и дисменореи при использовании перед гистероскопической миомэктомией, однако доказательная база для их рутинного применения остается недостаточной [2, 142].

Антагонисты ГнРГ.

Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) демонстрируют сопоставимый с агонистами ГнРГ терапевтический профиль, но характеризуются дополнительным преимуществом в виде быстрого наступления клинических эффектов без явления первоначального обострения симптоматики. [2, 143] Механизм действия данной группы препаратов заключается в конкурентном связывании с рецепторами ГнРГ на мембранах гонадотропных клеток, что приводит к ингибированию ГнРГ-опосредованной сигнальной трансдукции и последующему подавлению секреции гонадотропинов, исключая развитие феномена "флэш-эффекта", характерного для агонистов ГнРГ [2, 142]. В настоящее время применение антагонистов ГнРГ ограничено протоколами индукции овуляции в связи с отсутствием лицензированных пролонгированных лекарственных форм для долгосрочной терапии. [2, 143]

Другие лекарственные средства

Несмотря на перспективные доклинические данные о высокой эффективности селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР) при терапии миомы матки, результаты клинических исследований оказались неудовлетворительными [2, 144]. Аналогичным образом, ингибиторы ароматазы изучались для купирования симптоматики, ассоциированной с крупными миоматозными узлами, включая исследования в когорте перименопаузальных пациенток, однако существующие доказательства не поддерживают их применение в клинической практике. [2, 145] Полученные результаты согласуются с растущим массивом данных, подчеркивающих значимость прогестеронового пути передачи в патогенезе миомы. заболевании [2, 145]. Исследования андрогенных стероидов также не предоставили достаточных доказательств их терапевтической эффективности при данном заболевании [2, 145].

Интервенционные и хирургические методы лечения

Наблюдается трансформация терапевтической парадигмы ведения пациенток с симптомными миомами матки, характеризующаяся расширением применения минимально инвазивных методик, альтернативных традиционным хирургическим вмешательствам, таким как миомэктомия и гистерэктомия. [2, 146].

В современной клинической практике миомэктомия, предусматривающая удаление миоматозных узлов с сохранением матки, преимущественно применяется у пациенток, активно планирующих беременность, на фоне развития менее инвазивных альтернатив гистерэктомии, таких как эмболизация маточных артерий (ЭМА) [2, 146]. Лапароскопическая и роботизированная миомэктомия с последующей морцелляцией опухолевой ткани для её экстракции из брюшной полости получила широкое распространение до публикации предупреждений FDA о потенциальном риске диссеминации недиагностированной саркомы матки при использовании данной методики [2, 146]. Современные клинические рекомендации предусматривают ограничение применения морцелляции у пациенток пременопаузального возраста случаями, когда невозможна резекция узла единым блоком, при обязательном информированном согласии о рисках распространения злокачественного новообразования [2, 146].

По сравнению с лапароскопической миомэктомией, лапароскопическая радиочастотная абляция под интраабдоминальным ультразвуковым контролем демонстрирует преимущества в виде снижения интраоперационной кровопотери и сокращения продолжительности госпитализации, представляя собой одобренную альтернативную методику для лечения крупных миоматозных узлов и купирования ассоциированной симптоматики [2, 147]. В научной литературе также описаны иные лапароскопические подходы, включая криомиолиз и лапароскопическую окклюзию маточных артерий, однако ни одна из этих методик не обладает достаточной доказательной базой для рутинного клинического применения [2, 147].

Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования подтвердили эффективность эмболизации маточных артерий (ЭМА) под

рентгеноскопическим контролем при лечении миомы матки, демонстрируя сопоставимый с хирургическими вмешательствами (гистерэктомией и миомэктомией) профиль осложнений при преимуществах в виде сокращения сроков госпитализации и более быстрого купирования болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде [2, 148]. Механизм действия ЭМА заключается в селективной доставке эмболизирующих частиц в маточные артерии, что индуцирует ишемический некроз миоматозных узлов при сохранении потенциала реваскуляризации интактного миометрия. [2, 148] Однако, аналогично другим органосохраняющим методикам, ЭМА ассоциирована с повышенным риском необходимости повторного хирургического вмешательства по сравнению с гистерэктомией [2, 148].

Результаты ограниченного рандомизированного контролируемого исследования и серии клинических наблюдений позволяют предположить потенциальное увеличение риска невынашивания беременности после эмболизации маточных артерий (ЭМА) в сравнении с миомэктомией у пациенток, ставя в приоритет сохранение репродуктивной функции, однако систематический обзор ранее опубликованных данных констатирует недостаточную доказательную базу данного утверждения [2, 149]. Более того, сравнительная оценка овариального резерва по уровням фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и антимюллерова гормона (АМГ) в рамках рандомизированного исследования не выявила статистически значимых различий между группами ЭМА и гистерэктомии в постпроцедурном периоде [2, 149].

Для пациенток с миомой матки, приоритетом которых является сохранение репродуктивного потенциала, перспективной терапевтической опцией представляется магнитно-резонансная томография-контролируемая фокусированная ультразвуковая абляция (МРТ-ФУЗ), представляющая собой неинвазивную термоаблативную методику, основанную на трансмуральной фокусировке ультразвуковой энергии для редукции объема и изменения консистенции миоматозных узлов; серии клинических наблюдений демонстрируют сохранение симптоматического улучшения в течение 5-летнего

периода после процедуры наряду с регистрацией успешных репродуктивных исходов [2, 150].

Гистерэктомия сохраняет статус основного метода лечения миомы матки у пациенток, завершивших репродуктивные планы, однако вызывает беспокойство в связи с её чрезмерным применением, составляя три четверти всех оперативных вмешательств по поводу миомы в Российской Федерации, где, несмотря на наблюдаемое снижение частоты выполнения данного хирургического вмешательства, её распространенность достигает 45% [2, 151]. Ключевые преимущества метода включают элиминацию риска возникновения новых миоматозных узлов, возможность симультанного лечения сопутствующей патологии, такой как аденомиоз, и значительное улучшение качества жизни в отдаленном периоде до 10 лет [2, 152]. Вместе с тем гистерэктомия может ассоциироваться с отдаленными последствиями для здоровья, включая когнитивные нарушения и риск развития деменции, даже при сохранении овариальной функции, что, однако, требует дальнейшего изучения ввиду недостаточной исследованности данной проблемы [2, 153].

1.7. Механизмы онкотрансформации

Миома матки может подвергаться различным дегенеративным изменениям, включая злокачественную дегенерацию с последующей трансформацией. По результатам 10-летнего исследования (SEER), проведенного Национальным институтом рака США, было выявлено 2098 женщин с миосаркомами матки со средним возрастом 63 года. Были зарегистрированы случаи возникновения лейомиосаркомы матки из лейомиомы, что позволяет предположить, что лейомиосаркомы могут возникать из уже существующих лейомиом. Группа ученых во главе с профессором Лейбсоном сообщил, что из 1429 пациенток, перенесших гистерэктомию по поводу доброкачественных лейомиом, лейомиосаркома была гистопатологически диагностирована у семи пациенток (0,5

%). Необходимо отметить, что лейомиосаркома матки — редкая гинекологическая злокачественная опухоль, составляющая около 1 % всех злокачественных новообразований матки и 25–36 % сарком матки. Наиболее частыми симптомами лейомиосаркомы матки являются аномальное маточное кровотечение и пальпируемое новообразование в области малого таза, за которыми следуют потеря веса и слабость. В исследовании, проведенном профессором Лейтао и его научной группой, процент метастазов в яичниках, вторичных по отношению к лейомиосаркоме матки, составил 5,4 %. В подобных клинических ситуациях проведение интраоперационного гистологического исследования замороженных срезов представляется целесообразным для верификации диагноза, определения стадии опухолевого процесса и, как следствие, оптимизации объема хирургического вмешательства. [2, 154].

На молекулярном уровне малигнизация лейомиомы с трансформацией в лейомиосаркому представляет биологически обоснованный процесс, в основе которого лежит кумулятивное накопление генетических aberrаций в генах-супрессорах опухолевого роста, что патогенетически объясняет как инициацию онкогенеза, так и последующее прогрессирование лейомиосаркомы матки. [2, 155] Профессор Чжай и его научная группа исследовали потерю гетерозиготности в девяти локусах (p53, RB1, DCC, NNM23, WT1, D14S267, p16, DPC4, PTCH) в пределах или вблизи генов-супрессоров опухолей у 20 пациентов с диагнозом лейомиосаркома матки. У 12 из этих 20 пациентов был по крайней мере один случай потери гетерозиготности, а в 11 из 20 случаев наблюдалось два или более случаев потери гетерозиготности.

Однако недавний обзор литературы с мета-анализом показывает, что только в очень небольшом числе клинических случаев был запечатлен гистологический переход доброкачественной лейомиомы в лейомиосаркому [155]. Гипотеза о том, что лейомиосаркомы матки возникают из или являются результатом злокачественной трансформации доброкачественных лейомиом, все еще не доказана.

1.8. Понятие о длинных некодирующих рибонуклеиновых кислотах

Длинные некодирующие РНК (днРНК) представляют собой класс некодирующих молекул РНК длиной свыше 200 нуклеотидов, при этом в человеческом геноме кодирующие белки последовательности ДНК занимают лишь 2%, тогда как остальные транскрипты представлены некодирующими РНК, включая днРНК [1, 156]. Некодирующие РНК классифицируются на малые нкРНК (<200 нт, включая рРНК, миРНК, мяРНК и пиРНК) и днРНК (>200 нт) [1, 156]. Если изначально некодирующие транскрипты рассматривались как эволюционный мусор или транскрипционный шум [1, 156], то накопленные данные свидетельствуют об их ключевой роли в регуляции экспрессии генов [1, 156]. Среди них миРНК наиболее подробно изучены в контексте тканеспецифичной экспрессии и патогенеза заболеваний человека [1, 156], тогда как днРНК привлекают растущее внимание благодаря их участию в молекулярных функциях, включая процессинг РНК, транскрипционный и посттранскрипционный контроль экспрессии генов [1, 156]. На сегодня идентифицировано более 50 000 днРНК человека [1, 156], причем появляется все больше доказательств их вовлеченности в фундаментальные биологические процессы: пролиферацию [1, 156] и выживание клеток [1, 156], дифференцировку [1, 157], органогенез, дозовую компенсацию, геномный импринтинг и ремоделирование хроматина [1, 157].

1.8.1. Связь длинных некодирующих рибонуклеиновых кислот и миомы матки

Результаты недавно завершеного клинического исследования верифицируют наличие аномальных профилей экспрессии длинных некодирующих РНК при различных патологических состояниях, при этом накапливающиеся научные данные свидетельствуют об активном участии днРНК в механизмах прогрессирования заболеваний. [1, 158] Все больше исследований

демонстрируют, что днРНК тесно связаны с возникновением и развитием опухолей, старением и воспалением, с быстрым развитием молекулярной биологии и методов генетической диагностики. Большое количество исследований выявило нарушение регуляции днРНК, участвующих во многих сигнальных путях клеток и участвующих в возникновении и развитии миомы матки. Например, увеличение количества днРНК в ткани миомы может привести к снижению экспрессии miR-29c и miR-200c путем нацеливания на COL1A1, COL3A1 и FN1. Кроме того, было обнаружено, что днРНК участвует в развитии миомы матки посредством взаимодействия с miR-146b-5p. На сегодняшний день выявлено, что длинная некодирующая РНК APTR опосредует пролиферативную активность клеток миомы матки посредством модуляции сигнального пути Wnt через взаимодействие с α -эстрогеновыми рецепторами, что в совокупности с полученными данными свидетельствует о перспективности использования днРНК и мРНК в качестве новых биомаркеров для диагностики и таргетной терапии миомы матки. [1, 158] В целом, днРНК активируют или ингибируют экспрессию генов посредством привлечения различных комплексов ремоделирования к промотору гена, в конечном итоге влияя на эпигенетику. Накапливающиеся доказательства показали, что различные биологические функции днРНК в основном зависят от их явно различной субклеточной локализации. Цитоплазматические днРНК могут функционировать как приманки для микроРНК, что приводит к регуляции стабильности или трансляции мРНК и, в конечном итоге, влияет на сигнальные пути. В исследовании, завершившемся в мае 2024г в Бостонском Университете, в образцах тканей миомы матки было обнаружено в общей сложности 553 DE днРНК (283 активированных DE днРНК и 270 деактивированных DE днРНК) и 3293 DE мРНК (1632 активированных и 1661 деактивированных DE мРНК). Для дальнейшего анализа функции целевых генов, содержащихся в сетях DE днРНК и DE мРНК, анализ GO показал, что мРНК были дерегулированы в ткани миомы матки и были в основном вовлечены в ряд сигнальных путей, включая развитие кровеносных сосудов (неоангиогенез), регуляцию транспорта ионов и организацию внешней инкапсулирующей структуры. Анализ путей KEGG показал,

что дерегулированные мРНК были в основном обогащены сигнальными путями, связанными с взаимодействием цитокин-цитокинный рецептор, взаимодействием нейроактивный лиганд-рецептор и каскадами комплемента и коагуляции. Основное кровоснабжение миомы матки осуществляется из маточной артерии и ее ветвей. Кровеносные сосуды доставляют кислород и питательные вещества в каждую часть тела. Дисфункция образования кровеносных сосудов была ответственна за манифестацию и прогрессирование заболеваний, включая рак. Повышенный уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) был обнаружен именно в ткани миомы матки по сравнению с тканью нормального миометрия матки, что предполагает, что резкий рост кровеносных сосудов может играть роль триггера в развитии и быстром росте миомы матки.

1.8.2. Malat1: физиологические и патофизиологические механизмы

Ассоциированный с метастазированием транскрипт 1 аденокарциномы легкого (MALAT1), демонстрирующий консервативную экспрессию у различных видов млекопитающих, представляет собой одну из первых идентифицированных длинных некодирующих РНК, ассоциированных с патологией человека, причем накопленные данные свидетельствуют о его ключевой роли в патогенезе и прогрессировании различных онкологических заболеваний. [1, 159] MALAT1 участвует в регуляции фундаментальных физиологических процессов, включая альтернативный сплайсинг, эпигенетические модификации экспрессии генов, синаптогенез и миогенез, при этом его первоначальная идентификация была осуществлена при скрининге транскриптов, коррелирующих с метастатическим потенциалом и прогнозом выживаемости при немелкоклеточном раке легкого [1, 160]. Универсальная экспрессия MALAT1 наблюдается практически во всех тканях человеческого организма с максимальной экспрессией в поджелудочной железе и легочной ткани [190], а последующие фундаментальные и клинические

исследования позволили детализировать его биогенез и молекулярно-клеточные функции [1, 160].

Транскрипционная регуляция

Согласно данным недавнего исследования, длинная некодирующая РНК MALAT1 регулирует внутриядерную локализацию белка polycomb 2 (Pc2), являющегося ключевым компонентом репрессивного комплекса Polycomb 1, причем неметилированная форма Pc2 демонстрирует специфическое взаимодействие с MALAT1 в ядерных спеклах, в то время как метилированный Pc2 преимущественно ассоциируется с другими ядерными доменами — поликомб-тельцами, где образует комплекс с днРНК TUG1 [1, 161]. Последующие исследования раскрыли механизм, согласно которому MALAT1 функционирует в качестве молекулярного каркаса, обеспечивающего активацию генетической экспрессии в ответ на стимуляцию сывороткой, опосредуя взаимодействие между неметилированным Pc2, транскрипционным фактором E2F, активационными гистоновыми маркерами и коактиваторными транскрипционными комплексами. [1, 162]

Нейронное развитие и функции

Молекула MALAT1 демонстрирует значительную распространенность в церебральных тканях с максимальной экспрессией в высокоактивных зонах неокортекса человека [1, 163], при этом ДНК-микроматричный анализ выявил альтерацию экспрессионного профиля генов, вовлеченных в синаптогенез и дендритогенез, в нейрональных культурах с нокдауном MALAT1 [1, 164], тогда как эксперименты на грызунах установили потенциальное участие данной молекулы в процессах синаптического формирования, особенно в течение критического постнатального периода интенсивного дендритного ремоделинга [1, 165], что в совокупности свидетельствует о значимой роли MALAT1 в процессах развития и функционирования центральной нервной системы. [1, 166]

Скелетный миогенез

Молекула MALAT1 демонстрирует функциональную значимость в регуляции скелетного миогенеза, что подтверждается данными *in vitro*-

экспериментов, выявивших значительную и устойчивую индукцию экспрессии Malat1 в пролиферирующих миобластах мышечной линии C2C12 и первичных человеческих миобластах на этапах клеточного слияния и последующей дифференцировки, указывая на потенциальную ассоциацию с процессами миогенеза [1, 167], при этом частичный нокдаун MALAT1 сопровождается снижением экспрессии миогенина — ключевого медиатора миостатин-опосредованной сигнализации — на 17% [1, 167, 168], что в совокупности подтверждает гипотезу о миогенной роли данной длинной некодирующей РНК. [1, 167, 168]

Сосудистый рост

Экспрессия MALAT1 в эндотелиальных клетках играет критическую роль в ангиогенезе, что подтверждается исследованием профессора Михалика, продемонстрировавшим индукцию васкуляризации сетчатки новорожденных мышей на 5-й постнатальный день посредством активации MALAT1 [1, 169]. Фармакологическая блокада MALAT1 с помощью антисмысловых олигонуклеотидов LNA-GapmeR существенно угнетала реперфузию и капиллярную плотность в икроножной мышце после индуцированной ишемии, сопровождаясь активацией ингибиторов клеточного цикла p21 и p27 Kip1, что свидетельствует о нарушении репаративных процессов при подавлении данной молекулы [1, 169]. Полученные данные позволяют заключить, что девиация экспрессии MALAT1 под воздействием эндогенных или экзогенных факторов способна инициировать патологические каскады в процессе васкуляризации. [1, 169].

Нарушение регуляции MALAT1 при раке

Молекула MALAT1, являющаяся одной из первых идентифицированных онкоассоциированных длинных некодирующих РНК, продолжает рассматриваться в качестве перспективного биомаркера в многочисленных исследованиях [169, 170], при этом ее повышенная экспрессия документирована при широком спектре злокачественных патологий [170], включая неоплазии респираторной системы (рак легких [170, 171]), мочевыводящих путей (рак мочевого пузыря), репродуктивной

сферы (рак молочной железы, цервикальный рак, эндометриоидная карцинома, овариальная карцинома, простатическая карцинома), желудочно-кишечного тракта (колоректальный рак, гастральная карцинома, эзофагеальная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома), костной ткани (остеосаркома), эндокринной системы (аденома гипофиза), гематологические malignancies (лимфобластоидный рак, множественная миелома), нейроэктодермальные опухоли (нейробластома, меланома) и почечно-клеточная карцинома [171].

Многочисленные исследования подтверждают онкогенную роль длинной некодирующей РНК MALAT1, которая опосредует туморогенез через стимуляцию пролиферации неопластических клеток [172], при этом ее гиперэкспрессия коррелирует с усилением миграционного потенциала *in vitro* [173]. Напротив, нокадаун MALAT1 с применением антисмысловых олигонуклеотидов, малых интерферирующих РНК или методов генного нокаута достоверно ингибирует клеточную подвижность *in vitro* и существенно ограничивает метастатическое dissemination в доклинических моделях онкопатологии [173, 174], что иллюстрируется экспериментом с инъекцией клеток линии A549 рака легкого человека в хвостовую вену мышей-нуди, где деплеция MALAT1 приводила к 80-90% редукции легочных метастазов compared to клетками дикого типа [174]. Важно отметить, что активированная экспрессия MALAT1 идентифицирована в церебральной микроваскулярной сети и эндотелиальных клетках глиомы [175], что в совокупности определяет геномный локус MALAT1 в качестве перспективного биомаркера онкологических заболеваний и потенциальной терапевтической мишени. [1, 175]

Перспективы и проблемы терапевтического вмешательства на основе MALAT1

Накопленный научный опыт демонстрирует ключевую роль длинной некодирующей РНК MALAT1 в модуляции многочисленных патофизиологических процессов при сердечно-сосудистых патологиях, неврологических расстройствах и онкологических заболеваниях, что определяет ее потенциал в качестве терапевтической мишени, однако трансляционная реализация соответствующих

подходов продолжает сталкиваться с существенными методологическими вызовами, при этом таргетная модуляция MALAT1 может рассматриваться как перспективная стратегия коррекции цереброваскулярных и кардиоваскулярных нарушений, учитывая установленные протекторные функции данной молекулы в отношении эндотелиальной гомеостаза. [1, 176]

Многофункциональность длинных некодирующих РНК, включая MALAT1, существенно осложняет расшифровку их молекулярных механизмов действия, причем последняя реализует свои регуляторные функции через модуляцию альтернативного сплайсинга, транскрипционный и посттранскрипционный контроль множества генов. [1, 176] В отличие от большинства днРНК, MALAT1 характеризуется конститутивно высокой экспрессией в подавляющем большинстве человеческих тканей и участвует в критических физиологических процессах, включая синаптогенез, скелетный миогенез и ангиогенез, что создает существенные ограничения для терапевтического таргетинга путем простой нокдаун или сверхэкспрессии в патологических условиях [1, 176].

1.8.3. LincROR: физиологические и патофизиологические механизмы

Длинная межгенная некодирующая РНК ROR (LincROR), первоначально идентифицированная как молекула размером 2,6 т.п.н. исследовательской группой под руководством профессора Льва в 2010 году, была охарактеризована как ключевой регулятор репрограммирования плюрипотентных стволовых клеток [1, 177]. За последнее пятилетие значительно расширилась область исследований данной молекулы, установившей ее фундаментальную роль в процессах самообновления и дифференцировки человеческих эмбриональных стволовых клеток [1, 178]. Дисрегуляция LincROR документирована при различных онкологических патологиях, включая карциному молочной железы, гепатоцеллюлярную карциному и эндометриоидный рак [178], причем ее экспрессия преимущественно ограничена низкодифференцированными

клеточными популяциями, где она потенциально опосредует стволоподобные свойства, такие как резистентность к неблагоприятным микросредовым условиям и химиотерапевтическим агентам [1, 179].

Функциональные механизмы LincROR

Длинная межгенная некодирующая РНК ROR (LincROR) представляет собой классическую представительницу класса днРНК, выполняющую ключевые регуляторные функции посредством взаимодействия с микроРНК и поддержания плюрипотентного статуса стволовых клеток, а также индуцирующую эпителиально-мезенхимальный переход. [1, 180]. Молекула активно участвует в патофизиологических процессах при гипоксических условиях и стимуляции туморогенеза, демонстрируя преимущественно онкогенные свойства, однако в определенных контекстах способна проявлять супрессорную активность, ингибируя пролиферацию неопластических клеток и самообновление стволовых клеток, а также участвуя в адаптационных механизмах при различных стрессовых воздействиях и осуществляя эпигенетическую регуляцию [1, 181].

LincROR в регуляции клеточного процесс

Конкурирующие эндогенные РНК (ceRNA) формируют важнейший регуляторный компонент транскриптомных сетей посредством взаимодействия с miRNA-ответными элементами [181], при этом микроРНК осуществляют негативную регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне через механизм комплементарного связывания с таргетными участками в нетранслируемых областях мРНК, причем более 60% протеин-кодирующих генов человека, по оценкам, находятся под селективным давлением со стороны микроРНК [1, 181]. Современные исследования демонстрируют, что длинные некодирующие РНК способны функционировать в качестве конкурирующих эндогенных РНК, модулируя как концентрационный пул, так и биологические функции микроРНК [1, 182].

Транскрипционные факторы (ТФ) демонстрируют аномальную экспрессию при различных онкологических заболеваниях, коррелируя с недифференцированным клеточным фенотипом [183], причем их фундаментальная

роль подтверждается способностью индуцировать плюрипотентность в соматических клетках млекопитающих посредством репрограммирования в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), фенотипически и функционально аналогичные эмбриональным стволовым клеткам [1, 184]. В условиях терминальной дифференцировки регуляторный потенциал LincROR может нивелироваться на фоне повышенной концентрации микроРНК, при этом данная длинная некодирующая РНК сохраняет функциональную активность не только в плюрипотентных клетках, но и в популяции раковых стволовых клеток [1, 185].

Помимо транскрипционных факторов, регуляторная ось LincROR/miR-145 участвует в гипоксическом ответе, причем профессор Такахаша установил, что LincROR функционирует как гипоксия-чувствительная днРНК, модулирующая экспрессию индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α и его downstream-мишеней, включая VEGF, TGF- β и PDK1 [1, 187]. HIF-1 α , широко экспрессирующийся при злокачественных новообразованиях человека, представляет собой перспективную терапевтическую мишень при гепатоцеллюлярной карциноме [1, 185]. В контексте тройного негативного рака молочной железы продемонстрирована роль LincROR как конкурирующей эндогенной РНК, усиливающей экспрессию ARF6 [186], который регулирует адгезивные и инвазивные свойства опухолевых клеток через модуляцию E-кадгерина [1, 186]. Кроме того, LincROR идентифицирован в качестве прогностического биомаркера при колоректальном раке, где реализует свои функции через связывание с miR-145 [1, 187].

Помимо ко-регуляции с miR-145, длинная некодирующая РНК LincROR опосредует эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) в клетках карциномы молочной железы, функционируя в качестве конкурирующей эндогенной РНК для miR-205 [1, 188], причем экспериментально подтверждено, что LincROR блокирует деградацию транскриптов генов-мишеней miR-205, включая ZEB2 — ключевой регулятор ЭМП-процесса [1, 188]. Одновременно установлено, что гиперэкспрессия LincROR индуцирует реэкспрессию фетальных генов (ANP, BNP) и активацию генов гипертрофии кардиомиоцитов через механизм ceRNA-

опосредованного ингибирования miR-133 [1, 189]. Способность LincROR к селективному подавлению различных микроРНК свидетельствует о его участии в модуляции генетических сетей при морфогенезе и репаративной регенерации, определяя перспективность его изучения для разработки инновационных терапевтических стратегий при широком спектре патологий [1, 189].

Участие LincROR в ЭМП

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) представляет собой фундаментальный биологический процесс, в ходе которого эпителиальные клетки утрачивают межклеточные контакты и апикально-базолатеральную полярность, приобретая при этом миграционный и инвазивный потенциал с трансформацией в мезенхимальные стволовые клетки, обладающие мультипотентной дифференцировочной способностью. [1, 190] Молекулярными маркерами ЭМП служат репрессия эпителиальных белков (Е-кадгерин, окклюдины) и индукция мезенхимальных маркеров (N-кадгерин, кадгерин-11) [1, 190]. Ключевыми регуляторами процесса выступают ЭМП-индуцирующие транскрипционные факторы (ZEB1, ZEB2), непосредственно подавляющие экспрессию Е-кадгерина [1, 191]. В онкогенезе эпителиальных опухолей LincROR опосредует инициацию ЭМП и приобретение стволового фенотипа, причем его нокдаун способен реверсировать данный процесс [1, 192]. Молекулярный механизм involves конкурентное связывание LincROR с miR-205, что предотвращает деградацию транскриптов ZEB2 и последующую индукцию ЭМП, способствуя прогрессии и метастазированию карциномы молочной железы. [1, 192] Исследование профессора Чена верифицировало LincROR в качестве маркера множественной лекарственной устойчивости, опосредованной ЭМП-индукцией [193], что коррелирует с резистентностью к паклитакселу и 5-фторурацилу при злокачественных новообразованиях человека [1, 194].

Участие LincROR в улучшении клеточного ответа

На сегодняшний день установлено, что при стрессовых воздействиях, включая повреждение ДНК, происходит значительная активация экспрессии опухолевого супрессора p53, регулируемой на трансляционном и посттрансляционном уровнях

[1, 195]. При этом продемонстрировано, что LincROR опосредует репрессию p53 через disruption взаимодействия гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина с мРНК p53, блокируя трансляционный процесс в условиях генотоксического стресса [195]. Парадоксальным образом экспрессия LincROR сама находится под транскрипционным контролем p53, формируя регуляторный контур отрицательной обратной связи. В контексте карциномы носоглотки LincROR играет ключевую роль в опухолевой прогрессии, а механизм химиорезистентности может быть обусловлен его способностью подавлять p53-зависимые сигнальные пути [1, 196].

Ядерный фактор NRF2, признанный ключевым регулятором клеточной защиты при химическом канцерогенезе и активируемый в условиях оксидативного стресса [1, 196, 197], осуществляет прямой репрессирующий эффект на транскрипцию LincROR посредством связывания с его промоторной областью [1, 197]. Демонстрировано, что эстрогенные метаболиты способны ингибировать экспрессию NRF2 с последующей активацией LincROR, что потенциально объясняет механизм эстроген-зависимого онкогенеза в ткани молочной железы [1, 197, 198].

Таким образом, формируется взаимосвязанная регуляторная сеть с участием p53, NRF2 и LincROR при генотоксическом стрессе: повышенная экспрессия p53 ингибирует активацию NRF2, что приводит к активации транскрипции LincROR, который в свою очередь репрессирует уровень p53 через взаимодействие с гетерогенными ядерными рибонуклеопротеинами (hnRNP I и AUF1) и параллельно подавляет экспрессию c-Myc [1, 198], создавая тем самым петлю отрицательной обратной связи, что подтверждает фундаментальную роль LincROR в реализации онкогенных механизмов [1, 198, 199].

Рак, ассоциированный с LincROR

Современные научные данные подтверждают вовлеченность длинной некодирующей РНК LincROR в процессы онкогенеза и опухолевой прогрессии [1, 200], причем данная молекула ассоциирована с ключевыми биологическими процессами, включая регуляцию пролиферации, дифференцировки, апоптоза, инвазивного потенциала и метастатической диссеминации при различных типах

злокачественных новообразований человека. [1, 200] Однако для потенциального терапевтического применения LincROR требуется детальная расшифровка опосредующих эти эффекты молекулярных механизмов. [1, 200] Многочисленные исследования идентифицировали LincROR в качестве перспективного онкомаркера, демонстрирующего значительную активацию при карцине молочной железы, панкреатическом раке, гепатоцеллюлярной карцине, эндометриоидном раке и назофарингеальной карцине, в то время как в контексте глиомы LincROR проявляет свойства опухолевого супрессора [1, 200]. Ограниченный объем существующих исследований диктует необходимость дальнейшего комплексного изучения функционального потенциала LincROR. [1, 200, 201]

Перспективы применения LincROR

Установленный вклад некодирующих РНК в регуляцию экспрессии генов через разнообразные и до конца не изученные механизмы [1, 201] за последние 25 лет трансформировал концепцию РНК-направленной терапии в клиническую реальность [1, 202]. Длинная некодирующая РНК LincROR, первоначально описанная Loewer и соавт. как молекула размером 2,6 т.п.н. [202], согласно накопленным данным играет детерминирующую роль в инициации и прогрессировании онкологических заболеваний, функционируя как мощный промотор опухолевого роста при частой aberrантной экспрессии в различных злокачественных новообразованиях. [1, 202] Онкогенные свойства LincROR реализуются через регуляцию генов-мишеней, вовлеченных в ключевые патологические процессы: пролиферацию, инвазию, ангиогенез и поддержание популяции раковых стволовых клеток. [1, 202] Мультиплексное взаимодействие LincROR с различными сигнальными путями обуславливает необходимость идентификации новых молекулярных мишеней для комплексного понимания его биологических функций, при этом современные знания позиционируют LincROR как перспективный биомаркер и терапевтическую мишень в онкологии. [1, 203]

1.8.4. CASC2: физиологические и патофизиологические механизмы

Cancer Susceptibility Candidate 2 (CASC2) — это ген, кодирующий lncRNA человека, изначально идентифицированный как TSG при раке эндометрия. CASC2 — это 5-экзонный ген, расположенный на хромосоме 10q26,18,19, который является интервалом делеции кандидата на основе исследований потери гетерозиготности для человеческой хромосомы 10q при раке эндометрия. Второй аллель CASC2 также часто подавляется эпигенетическим механизмом. Балдину и коллеги идентифицировали три альтернативных транскрипта CASC2, а именно CASC2a, CASC2b и CASC2c, используя позиционный подход кандидата. [1, 204] CASC2a — это транскрипт длиной 3285 п.н., который, как ранее считалось, кодирует предполагаемый белок из 102 аминокислот, не имеющий сходства с другими белками, тогда как CASC2b и CASC2c, как предполагается, не являются кодирующими белок. Все больше исследований выявили аномальную экспрессию CASC2 при раке человека, включая рак легких, колоректальный рак, рак желудка и мочевого пузыря, а также глиому. В настоящем обзоре суммируются текущие знания о дерегуляции CASC2 при злокачественных новообразованиях человека в отношении его биологических функций и молекулярных механизмов. Также обсуждаются клинические возможности CASC2 как прогностического биомаркера и терапевтической мишени. [1, 205]

Рак эндометрия является вторым по частоте гинекологическим раком в мире. Хромосомный участок 10q26, который содержит CASC2, часто демонстрирует аллельную делецию или потерю гетерозиготности при раке эндометрия. В частности, транскрипт CASC2a был значительно снижен в ~76% тканей рака эндометрия. Усиленная экспрессия CASC2a значительно снизила пролиферацию клеток в недифференцированных клетках рака эндометрия AN3CA. Было обнаружено, что помимо потери числа копий, мутации CASC2a нарушают функцию гена. [1, 206] Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что

CASC2a может действовать как ген-супрессор опухоли, причем как эпигенетические, так и генетические изменения приводят к инактивации гена.

1.8.5. HOTAIR: физиологические и патофизиологические механизмы

HOTAIR днРНК была определена профессором Ринном и его научной группой как сплайсированная и полиаденилированная РНК с 2158 нуклеотидами и 6 экзонами. Эта РНК образуется в результате транскрипции антисмысловой цепи гена HoxC, которая конкретно расположена между HoxC11 и HoxC12 на хромосоме 12q13.13. Вычислительный и нозерн-блот-анализ показали, что HOTAIR не показывает никаких петель стебля, указывающих на то, что это пре-микроРНК. Этот анализ также показал, что HOTAIR преимущественно экспрессируется в задних и дистальных участках человеческого тела. В эксперименте на 10 геномах млекопитающих и 3 немлекопитающих позвоночных профессор Ксе искал совпадения с 6 экзонами HOTAIR и его двумя консервативными доменами. Он сообщил о плохой консервации последовательности и, напротив, о заметно консервативных структурах для HOTAIR. В отчете профессора Ксе также сказано, что HOTAIR эволюционировал быстрее по сравнению с соседними генами HoxC. [1, 207]

HOTAIR является онкогенным фактором и может использоваться в качестве прогностического биомаркера при различных типах рака. HOTAIR днРНК играет ключевую роль в инициации и прогрессировании различных типов рака, таких как рак шейки матки и карцинома носоглотки. HOTAIR также играет важную роль в онкотрансформации. Чтобы оценить связь между уровнями экспрессии HOTAIR и метастазами в лимфатические узлы, профессор Каи и его научная группа в метаанализе обследовали в общей сложности 748 пациентов из 8 исследований. В этом метаанализе они показали, что у пациентов с высоким уровнем экспрессии HOTAIR наблюдалась более высокая заболеваемость по сравнению с пациентами

с низким уровнем экспрессии NOTA1R. [1, 207, 208] Более того, профессор Алвес исследовал роль NOTA1R в эпителиально-мезенхимальном переходе, а также его роль в возникновении и поддержании раковых стволовых клеток. Он выявили, что NOTA1R играет важную роль в процессе образования опухолей, запуская эпителиально-мезенхимальный переход и приобретая свойства стволовых клеток.

1.9. Понятие о никотиновых ацетилхолиновых рецепторах

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (НАХР) представляют собой пентамерные трансмембранные катион-селективные каналы, активируемые эндогенным ацетилхолином [2, 208], причем в центральной нервной системе постсинаптически локализованные рецепторы опосредуют быструю синаптическую передачу, в то время как пресинаптически расположенные рецепторы модулируют процесс высвобождения нейротрансмиттеров. [2, 208]

Строение рецептора

Структурное разнообразие никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (н-холинорецепторов) формируется различными комбинациями пяти из семнадцати идентифицированных субъединиц ($\alpha 1$ – $\alpha 10$, $\beta 1$ – $\beta 4$, γ , δ , ϵ), при этом выделяют две основные функциональные категории: мышечные рецепторы, локализованные в нервно-мышечных синапсах и состоящие из субъединиц $\alpha 1$, $\beta 1$, δ , γ (эмбриональная форма) или ϵ (взрослая форма), ответственные за генерацию потенциалов концевой пластинки, и нейрональные рецепторы, существующие в виде гетеромерных комплексов α/β -субъединиц или гомомерных структур (например, $\alpha 7$, $\alpha 9$), распространенные как в центральной и периферической нервной системе, так и в экстракраневральных тканях. [2, 208]

Локализация рецепторов в организме

Нейрональные никотиновые ацетилхолиновые рецепторы опосредуют ключевые физиологические процессы, включая синаптическую пластичность,

мнемические функции и внимание, причем в ЦНС они преимущественно локализованы на пресинаптических терминалях, регулируя экзоцитоз нейромедиаторов. [2, 208, 209] Агонистическая активация данных рецепторов индуцирует повышение дофаминергического тонуса в вентральном стриатуме и префронтальной коре, модулируя через мезокортиколимбический путь механизмы reward и мотивационного поведения. [2, 209] Особую значимость имеют $\alpha 7$ -гомомерные рецепторы в гиппокампе, критичные для консолидации памяти, что подтверждается когнитивным дефицитом при дегенерации холинергических нейронов базального ядра Мейнерта при болезни Альцгеймера, тогда как никотиновые рецепторы префронтальной коры детерминируют формирование и репродукцию ассоциативной памяти. [2, 209]

Функциональная роль nAChR

Стимуляция клеточной линии PC12 фактором роста нервов (NGF) индуцирует процессы нейритогенеза и дифференцировки в симпатоподобные нейроны, причем фармакологические и биофизические характеристики никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в дифференцированных клетках демонстрируют сходство с рецепторами симпатических нейронов [3, 209]. Проводимость одиночных каналов n-холинорецепторов в данных клетках составляет 48 пСм в среде с 2 мМ Ca^{2+} , что, будучи повышенным значением, остается сопоставимым с проводимостью 36,8 пСм, зарегистрированной для симпатических ганглиозных клеток крысы в условиях 1 мМ Ca^{2+} . Ацетилхолин-индуцированный ток в клетках PC12, аналогично току, опосредованному n-холинорецепторами в симпатических ганглиях крыс, характеризуется inward-выпрямлением при мембранных потенциалах положительнее -20 мВ, что является характерным свойством для различных подтипов никотиновых рецепторов, включая $\alpha 3\beta 4$ и $\alpha 7$ гомомерные рецепторы. [3, 209]

Миома и nAChR

1. Антиноцицептивные эффекты nAChR

Фармакологические исследования последовательно демонстрируют антиноцицептивный потенциал стимуляции никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (н-холинорецепторов), активируемых как эндогенным ацетилхолином, так и экзогенным никотином [5, 210]. Нейрональные н-холинорецепторы формируются гетеро- или гомопентамерными комплексами из субъединиц $\alpha 2$ -10 и $\beta 2$ -4, причем доминирующими в церебральных структурах являются гетеропентамеры $\alpha 4\beta 2$ и гомопентамеры $\alpha 7$. [5, 210] Специфический субъединичный состав и стехиометрия рецепторов детерминируют их функциональные характеристики, при этом исследования острой ноцицепции идентифицировали ключевой вклад подтипов $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 5$, $\alpha 6^*$ -содержащих, $\alpha 7$ и $\alpha 9^*$ -содержащих рецепторов в реализацию н-холинорецептор-опосредованных антиноцицептивных механизмов. [5, 210]

Ноцицептивная сигнализация, инициируемая на периферии, последовательно вовлекает спинной мозг, периакведуктальное серое вещество и дорсальное ядро шва (DRN), причем н-холинорецепторы способны напрямую модулировать серотонинергические нейроны DRN, усиливая экскрецию серотонина посредством увеличения частоты нейрональных разрядов под воздействием экстрацеллюлярного никотина, что обуславливает их антиноцицептивную активность. [5, 211] Спинальные дорсальные рога, экспрессирующие н-холинорецепторы, демонстрируют дуальную функциональность в ноцицепции и антиноцицепции, при этом эндогенный ацетилхолин осуществляет тонический контроль над базовой сигнализацией, модулируя болевые пороги [6, 211]. Периакведуктальное серое вещество, функционирующее как ретрансляционный узел между супраспинальными структурами и спинным мозгом, содержит $\alpha 7$ -н-холинорецепторы, локальная активация которых индуцирует антиноцицептивные эффекты, аналогично периферические н-холинорецепторы в нейронах дорсальных корешков опосредуют

сенсорную передачу, где агонисты подтипов $\alpha 4\beta 2$ и $\alpha 7$ проявляют антиноцицептивную активность, что подтверждает терапевтический потенциал модуляции н-холинорецепторов в указанных нейрональных путях. [6, 211]

2. Пути $\alpha 4$ -опосредованных противовоспалительных эффектов

Рецептор $\alpha 4\beta 2$ представляет собой доминирующий подтип никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в головном мозге млекопитающих, формирующий высокоаффинные сайты связывания никотина и широко распространенный в нейрональных структурах, ассоциированных с мнемическими процессами, моторным контролем и аддиктивным поведением. [6, 212] Данный рецептор существует в двух стехиометрических вариантах: $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ с повышенным сродством к ацетилхолину и никотину, и $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$ с пониженной лиганд-связывающей способностью. Хроническая никотиновая экспозиция индуцирует сенситизацию высокоаффинных рецепторов, что рассматривается как ключевой механизм формирования никотиновой зависимости [3, 212], при этом у мышей с нокаутом $\beta 2$ -субъединицы отсутствует как самоадминистрирование никотина, так и никотин-индуцированное высвобождение дофамина в мезолимбической системе. [6, 212]

Функциональная экспрессия $\alpha 4\beta 2$ -рецепторов в клеточной линии PC12 не находит однозначного подтверждения, поскольку ранние исследования не выявили корреляции между связыванием ^3H -никотина высокого сродства и клеточной мембраной, а также не обнаружили транскриптов $\alpha 4$ -субъединицы методами нозерн-блот гибридизации. [6, 212] Результаты RT-PCR-анализа либо не детектировали мРНК $\alpha 4$ -субъединицы в недифференцированных и дифференцированных клетках, либо регистрировали ее следовые количества. [6, 212, 213] В отличие от этого, экспрессия $\beta 2$ -субъединицы последовательно верифицируется на транскрипционном и трансляционном уровнях, причем ее РНК демонстрирует активацию в ответ на стимуляцию фактором роста нервов (NGF). [6, 212, 213]

Диссоциация в уровнях экспрессии субъединиц, формирующих единый рецепторный комплекс, позволяет предположить, что $\beta 2$ -субъединица в клетках PC12 образует функциональные комплексы с альтернативными α -субъединицами, минимизируя значимость $\alpha 4\beta 2$ -рецептора в данной клеточной модели, что исключает ее применение для изучения кинетических параметров рецептора, однако сохраняет релевантность для исследования механизмов его активации, что подтверждается демонстрацией $\alpha 4\beta 2$ -опосредованного ответа на 3,4-метилендиоксиметамфетамин (МДМА) в этих клетках. [6, 213]

3. Пути $\alpha 6$ -опосредованных противовоспалительных эффектов

Субъединица $\alpha 6$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов демонстрирует высокую плотность экспрессии в ключевых церебральных структурах, включая черную субстанцию и вентральную тегментальную область, участвующих в модуляции локомоции и системы вознаграждения, причем в данных областях наблюдается ее колокализация с дополнительными рецепторными субъединицами, а исследования гетерологичной экспрессии подтверждают формирование функциональных рецепторных комплексов при сочетании $\alpha 6$ -субъединицы с партнерами, такими как $\alpha 4$, $\beta 2$ и $\beta 3$ [213, 214].

Транскрипты РНК, кодирующие $\alpha 6$ -субъединицу никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, не детектируются в клеточной линии PC12, при этом систематические исследования экспрессии данной субъединицы отсутствуют, хотя анализ взаимодействия *Lynx1* с н-холинорецепторами методом RT-PCR выявил минимальный уровень её экспрессии [214].

В связи с вышеизложенным клетки PC12 не подходят для изучения этой конкретной субъединицы рецептора. [3, 6, 214, 215] Однако их можно использовать для изучения факторов, влияющих на экспрессию субъединицы. [3, 6, 214, 215].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы 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 nAHP 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 подтверждённый 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 клинико-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.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-anamnestическое исследование

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 клинико-anamнестических 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.

2.2.2. Лабораторные исследования

Все участницы исследования при поступлении в стационар предоставили комплекс обязательных лабораторных тестов, включавший клинический анализ крови, коагулограмму, биохимический профиль крови, серологические исследования на ВИЧ-1,2, *Treponema pallidum*, HBsAg и anti-HCV, определение β -ХГЧ в сыворотке крови и общий анализ мочи, с обязательной оценкой микробиоценоза влагалища и результатами цитологического скрининга шейки матки.

2.2.3. Инструментальные исследования

В медицинскую документацию участниц исследования включены результаты комплексного инструментального обследования, включавшего кольпоскопию шейки матки, электрокардиографию, флюорографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов малого таза, а в отдельных клинических случаях — магнитно-резонансную томографию органов малого таза с внутривенным контрастным усилением.

Ультразвуковое исследование с использованием ЦДК

Ультразвуковая визуализация органов малого таза осуществлялась с применением диагностического оборудования Mindray (Китай) посредством трансабдоминального или трансвагинального доступа с использованием датчиков объемного сканирования в режиме реального времени в соответствии с общепринятыми стандартизированными протоколами. [8, 9, 215]

Ультразвуковое исследование выполнялось в пролиферативную фазу менструального цикла с применением трансабдоминального доступа посредством конвексного датчика частотой 3,5 МГц и трансвагинального доступа с использованием конвексного датчика частотой 6,5-7 МГц. [8, 9, 215]

При проведении ультразвукового исследования в режиме использования серой шкалы осуществлялась оценка линейных параметров матки, количественных и качественных характеристик опухолевых узлов (размеры, эхоструктура, количество, топография), а также морфофункционального состояния эндометрия и овариальной ткани. [8, 9, 215]

Цветовое доплеровское картирование выполнялось в проекции маточных сосудистых пучков с билатеральной визуализацией, сопровождаясь оценкой васкуляризации миометрия и эндометрия, при анализе патологических образований определялись наличие, топографическое распределение (центральное или периферическое) и количественные параметры цветовых сигналов, отражающих характеристики интратуморального кровотока. [8, 9, 215]

Сущность методики цветового доплеровского картирования (ЦДК) заключается в интеграции двумерной эхографии с импульсной доплерометрией, обеспечивающей визуализацию гемодинамических параметров в реальном времени через цветовое кодирование доплеровских сигналов, что позволяет одновременно анализировать направление, скорость и характер кровотока (ламинарность/турбулентность), а благодаря высокой пространственной разрешающей способности метода становится возможной идентификация микрососудистых структур, не детектируемых при стандартном В-режиме сканирования. [8, 9, 215]

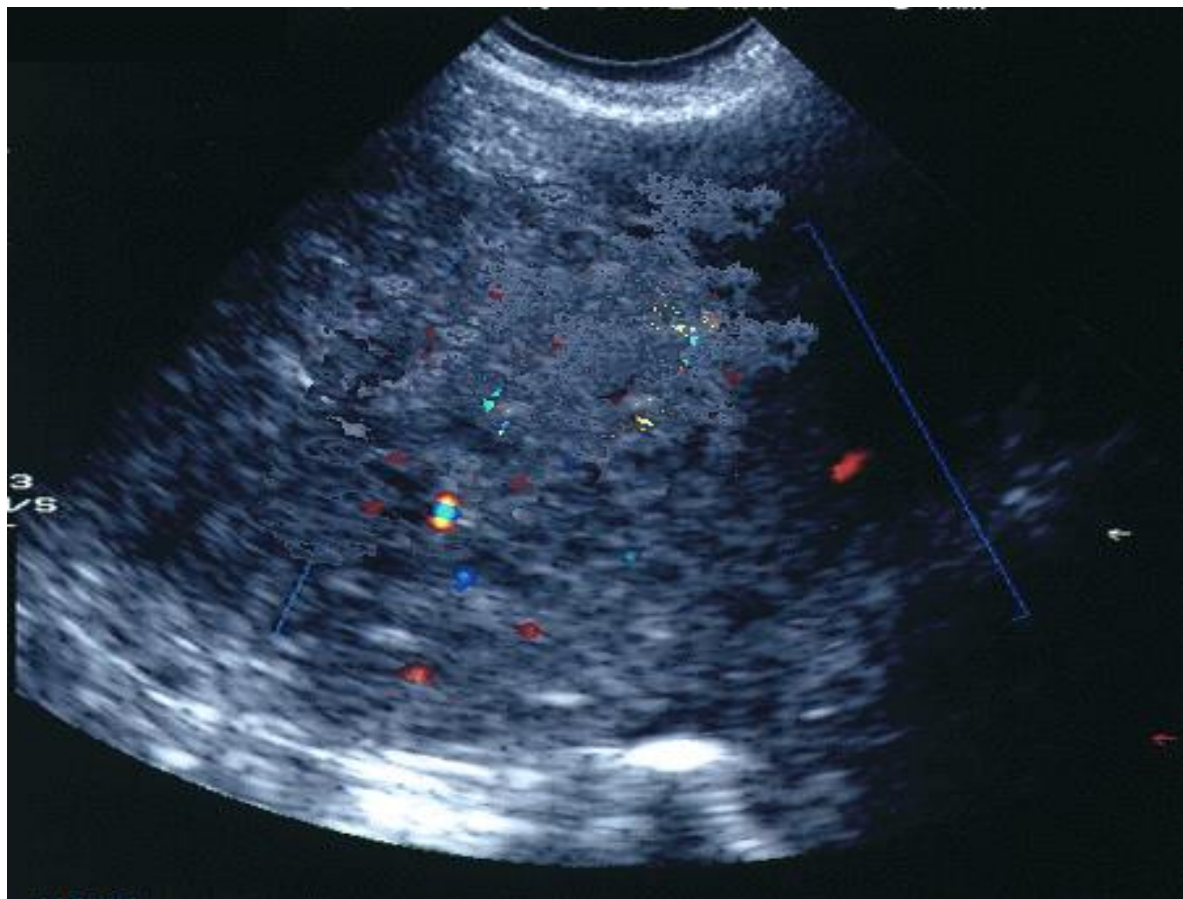


Рисунок 1 - Цветовое доплеровское картирование простой миомы матки

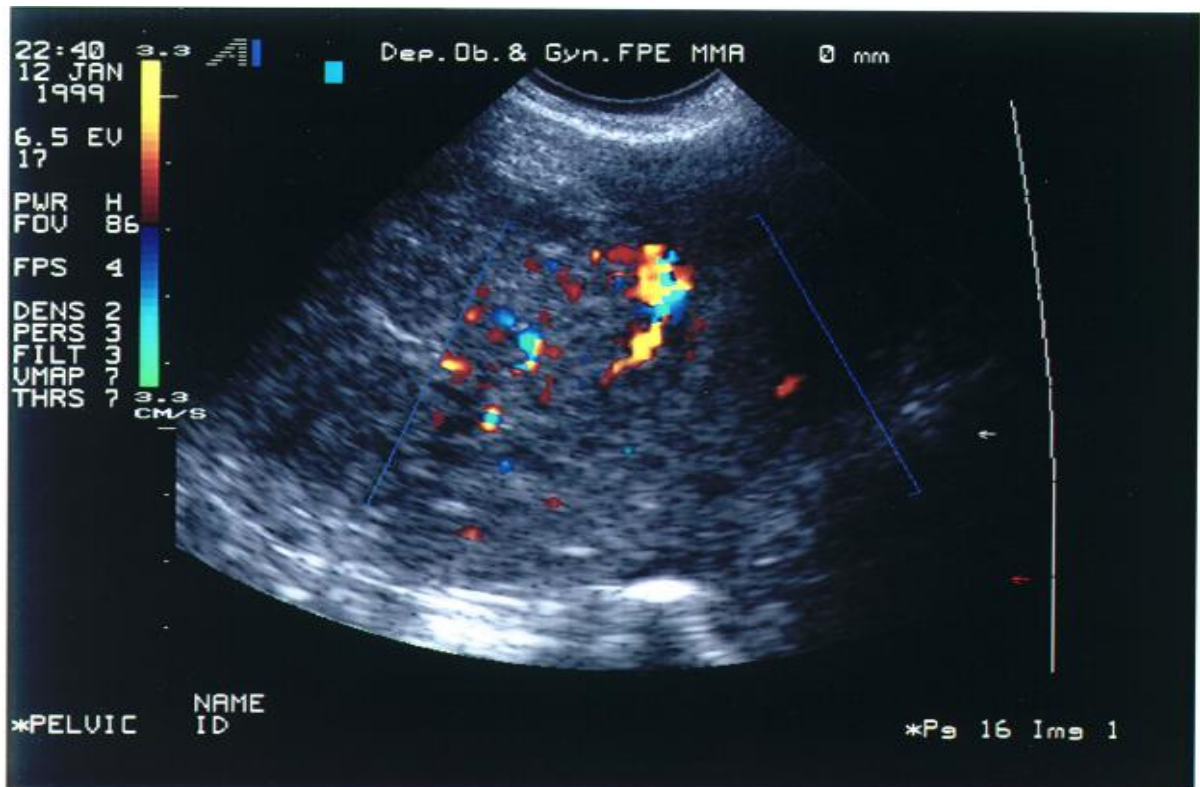


Рисунок 2 - Цветовое доплеровское картирование пролиферирующей миомы матки

2.2.4. Гистологическое исследование

Гистологический анализ операционного материала обеспечил верификацию и детализацию патогистологического диагноза (простая или пролиферирующая миома матки) посредством макроскопической оценки узлов (размеры, конфигурация, локализация, цветовая характеристика, наличие геморрагий и консистенция) с последующей стандартизированной пробоподготовкой, включавшей фиксацию в 10% нейтральном формалине, проводку и парафиновую заливку с суммарной длительностью обработки свыше 24 часов, изготовление срезов толщиной 4-6 мкм и окрашивание гематоксилин-эозином, при расширенных вмешательствах дополнительно описывались морфологические параметры сопутствующей патологии (кисты яичников, гиперплазии эндометрия, полипозные образования) с указанием их топографии, характера роста и размерных характеристик. [1, 9, 215]

Макроскопически простая лейомиома характеризовалась наличием единичных узлов малого размера с четкими контурами, плотной белесоватой волокнистой структурой и преимущественно интрамурально-субсерозной локализацией в области дна и тела матки. [2, 10, 216] В отличие от нее, пролиферирующая лейомиома представляла собой множественные узлы более мягкой консистенции, также с четкими границами, но на разрезе имевшие однородную структуру с участками кровоизлияний. [2, 10, 216]

При микроскопическом исследовании простые миомы характеризовались наличием хорошо очерченных пучков гипертрофированных гладкомышечных клеток (Рисунок 3). [2, 10, 216] От прилежащего миометрия опухолевые узлы были отграничены псевдокапсулой, образованной сдавленными гладкомышечными элементами, фибробластами и плотно переплетенными коллагеновыми волокнами. [2, 10, 216]

Гипертрофия миоцитов в окружающем миометрии носила выраженный региональный характер. В малых («молодых») опухолевых узлах миоциты имели крупные эллипсоидные ядра, тогда как в крупных («старых») узлах наблюдались небольшие палочковидные ядра. Признаки митотической активности и клеточной атипии отсутствовали. [2, 10, 216, 217]

Паренхиматозный компонент опухоли (гладкомышечные клетки) сочетался со стромальным компонентом (внеклеточным матриксом) различной степени выраженности. [2, 10, 216, 217] В малых опухолях соединительная ткань была минимальной или отсутствовала, в то время как в крупных узлах она занимала обширные участки, замещая гладкомышечные волокна и окрашиваясь в кирпично-красный цвет по Ван-Гизону (Рисунок 4). [2, 10, 216, 217]

С течением времени в сформированных опухолях отмечалось прогрессирующее увеличение объема соединительной ткани. [2, 10, 216, 217] Коллагеновые волокна оплетали отдельные миоциты, что в конечном итоге приводило к их атрофии вследствие заключения в плотный внеклеточный матрикс. [2, 10, 216, 217]

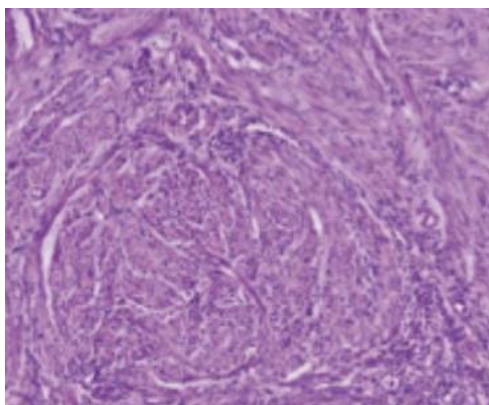


Рисунок 3 - Простая миома, переплетение гладкомышечных волокон (окраска гематоксилином и эозином, ув. об. x10, окуляр 10)

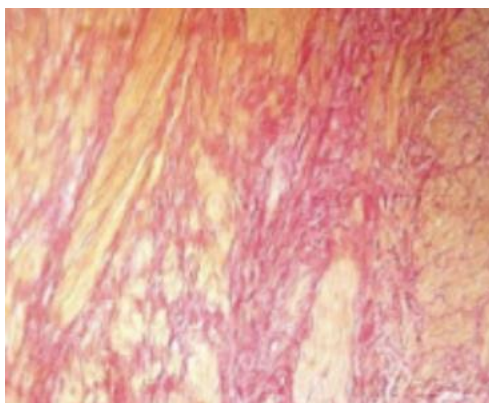


Рисунок 4 - Простая миома, замещение соединительной тканью гладкомышечных волокон (окраска пикрофуксином по ВанГизону, ув. об. x40, окуляр 10)

У 22% пациенток в ткани миомы выявлены участки пролиферации миоцитов (Рисунок 5), свидетельствующие о формировании новых опухолевых узлов. [2, 10, 217] Гистологически данные зоны, преимущественно периферической локализации, были представлены мономорфными крупными гладкомышечными клетками, формирующими упорядоченные тяжи и пучки. Клетки характеризовались крупными гиперхромными ядрами округлой формы на поперечных срезах и однородными размерами. [2, 10, 217]

Показатели митотической активности варьировали от единичных до умеренно выраженных (5–10 митозов в 10 полях зрения), с максимальной концентрацией вокруг сосудов синусоидного типа в так называемых зонах «активного роста» (Рисунок 6). [2, 10, 217] Вокруг сосудов мелкого калибра

отмечались скопления незрелых миоцитов с аналогичными крупными гиперхромными ядрами. [2, 10, 217]

Строма в пролиферативных зонах была слабо выражена, представлена рыхлой соединительной тканью, часто с признаками отека. [2, 10, 218] Коллагеновые волокна формировали неравномерно распределенные тонкие пучки. [2, 10, 218] Сосудистый компонент стромы был представлен преимущественно капиллярами. [2, 10, 218]

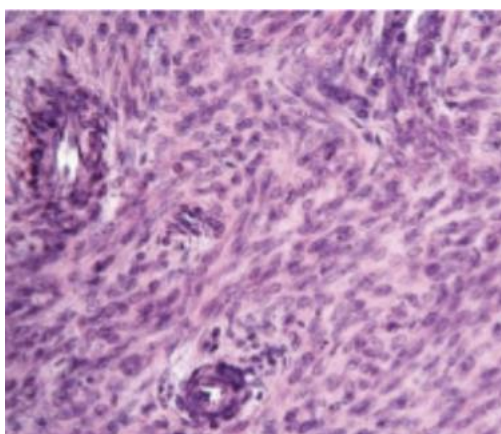


Рисунок 5 - Проллиферирующая миома, пролиферирующие миоциты вокруг синусоидных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, ув. об. х40, окуляр 10

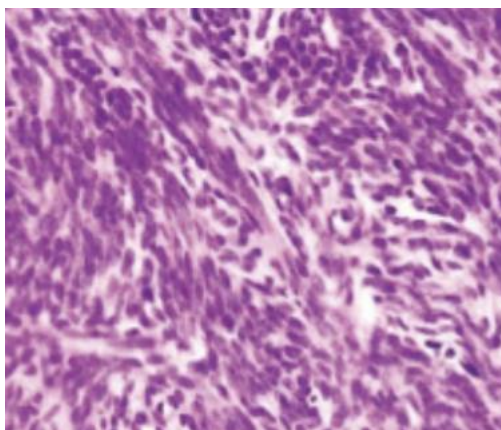


Рисунок 6 - Выраженная пролиферация миоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, ув. об. х40, окуляр 10

2.2.5. Молекулярно-генетическое исследование

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]:

1) 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];

2) 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];

3) 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 $2^{(-\Delta\Delta CT)}$ 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];

4) ПЦР с последующим электрофоретическим разделением продуктов. На матрице синтезированной кДНК проводили полимеразную цепную реакцию с использованием полимеразы Encyclo 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-НСl, рН 8.7, 89 мМ борная кислота, 2 мМ ЭДТА), при напряжении 100-125 В в течение 100 минут в стандартной электрофоретической камере. [6, 222]

Последовательности праймеров, использованных для ПЦР, приведены ниже в Таблице 1. [1, 6, 222]

Таблица 1 - Олигонуклеотидные праймеры для ПЦР

Ген	Последовательность нуклеотидов
CHRNA2	forward 5' – CCTCTTTGGAGGCTACAATCGC – 3' reverse 5' – CTGCTTTAGCCAGACATTGGTGG – 3'
CHRNA4	forward 5' – CCTCGGCCTGTCCATCGCTCA – 3' reverse 5' – AAGACGGTGAGCGACAGCAGC – 3'
CHRNA5	forward 5' – ACTGTCACCTGGACTCCACCG – 3' reverse 5' – AACAGCTGTCGGTTCTGTTTCCTTTG – 3'
CHRNA6	forward 5' – TGTGGGCTGTGCAACTGAGGAG – 3' reverse 5' – CAATGTCGGGCTTCCAAATCTTATC – 3'
CHRNA7	forward 5' – CCCGGCAAGAGGAGTGAAAGGT – 3' reverse 5' – ACCGAGAGGCCACGATGATC – 3'
CHRNA9	forward 5' – AGAGCCTGTGAACACCAATGTGG – 3' reverse 5' – CTCAGAGCAGCAGCCATAGGAG – 3'
CHRNA10	forward 5' – GATGTAGCAGCCTTCCCGTTCG – 3' reverse 5' – AGCAGCAGCGTGAAGGTGACG – 3'
CHRNБ1	forward 5' – GTGTCAGGGTCAGGGTTGGT – 3' reverse 5' – CGACGCTAATGTCCAGAGCC – 3'
CHRNБ2	forward 5' – TGTACGAGGTGTCCTTCTATTCCAATG – 3' reverse 5' – TGTAGAAGAGCGGCTTGCGGC – 3'
CHRNБ3	forward 5' – CGCCGAAAATGAAGATGCCCTCC – 3' reverse 5' – GTCAGCATTTTCAAAGAACTATGTCAGG – 3'
CHRNБ4	forward 5' – CAACAACCTGATCCGCCAGC – 3' reverse 5' – GTTGTAAGCACGATGTCAGGCAA – 3'
MALAT1	forward 5' – AGACTGGAGAAGATAGGCATTTGAG – 3' reverse 5' – GCCAAGTCTGTTATGTTACCTG – 3'
linc-ROR	forward 5' – ACAAGGAGGAAAGGGCTGAC – 3' reverse 5' – TTCTGGAAGCTAAGTGCACATG – 3'
HOTAIR	forward 5' – CCAGAGAACGCTGGAAAAACCTG – 3' reverse 5' – GGAGATGATAAGAAGAGCAAGGAA – 3'
CASC2	forward 5' – CCTGTTACAAAGGAGATGAGGTTG – 3' reverse 5' – GCTTAAAGCCAACCTGAAGTACAAG – 3'
RPL22	forward 5' – TCTTGATTGCACCCACCTGT – 3' reverse 5' – ATGTCACGGTGATCTTGCTCTT – 3'
RPL22L1	forward 5' – CAAGTGGATGGACCCTTTCTCC – 3' reverse 5' – GGCACATCATTCTTGTCCTCCC – 3'
18S	forward 5' – GGCCCTGTAATTGGAATGAGTC – 3' reverse 5' – CCAAGATCCAACCTACGAGCTT – 3'

2.3. 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. [1, 6, 222]

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. [1, 6, 223] 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. [1, 6, 223]

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. [1, 6, 224]

Проспективное исследование

Молекулярно-генетическое исследование биопсийного материала в 180 наблюдениях:

60 - с миомой матки, не получавших эпигенетической терапии (группа-контроля), 60 – с миомой матки, получавших эпигенетическую терапию в течение 3-х месяцев до хирургического вмешательства, 60 – с миомой матки, получавших эпигенетическую терапию в течение 6-ти месяцев до

1 опыт: Оценка относительной экспрессии субъединиц nAXP и нахождения корреляции с длительностью

2 опыт: Поиск и установление корреляции между уровнем их экспрессии и продолжительностью

Рисунок 7 – Дизайн исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты исследования (клиническая характеристика)

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 $M \pm \sigma$. [1, 2, 3, 225]

В таблицах 2 и 3 представлены дескриптивные статистики количественных и качественных переменных проспективной когорты исследования, соответственно. [1, 2, 3, 225]

Таблица 2 – Статистические параметры числовых характеристик пациентов [1, 225]

	N	M	m	σ	Min	Q25	Me	Q75	Max
Возраст	180	34,57	0,388	5,208	26	32	34	38	45
Возраст менархе	180	12,0	0,071	0,95	10	11	12	13	14
ИМТ	180	27,16	0,306	4,10	19,5	24,4	27,1	30,3	34,9
Стресс	180	3,70	0,095	1,28	0	3	4	5	5

Таблица 3 – Частота встречаемости количественных характеристик пациентов [1, 225]

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%
Внутриматочные 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%

Продолжение Таблицы 3

Положение матки	180	49	27,22%	20,9%	34,5%
Количество неразвивающихся беременностей	180	11	6,11%	3,1%	10,7%

Средний возраст менархе был оценен во всех исследуемых группах: I (контрольная группа), II (3-месячный курс эпигенетической терапии) и III (6-месячный курс эпигенетической терапии). [1, 226] Данные представлены в таблице 4. [1, 226]

Таблица 4 – Описание параметров «Возраст» и «Возраст менархе» в группах исследования и результаты их сравнения критерием Манна-Уитни [1]

	Группа	Медиа на	Средне е значен ие	Стат ис-ое откло нение	Q3	Мини мум	Макси мум	Q1	р Шапи ро- Уилка	р Ман на- Уит ни
Возр аст	I группа	33.000	38.900	7.906	37.75	24.000	45.0 00	29.0 00	< .001	0,005
	II группа	33,500	34.550	5.413	38.75	25.0 00	43.0 00	30. 000	< .001	
	III группа	35.000	35.933	5.580	40.00	26.0 00	45.0 00	31.0 00	< .001	
Возра ст мена рхе	I группа	13.000	13.0 00	1.426	14.0 00	11.0 00	15.0 00	12.5 00	< .001	0,941
	II группа	12.500	12.883	1.403	14.0 00	11.00 0	15.0 00	12.0 00	< .001	< 0.001
	III группа	13.000	13.000	0.823	13.00 0	12.000	14.000	12.000	< .001	< 0.001

Согласно результатам статистической обработки, распределение исследуемых пациенток в группе-контроля и в двух основных исследуемых группах было примерно одинаковым. [1, 226]

Сравнительный анализ с использованием критерия Манна-Уитни выявил статистически значимое снижение возраста менархе в группах II и III по сравнению

с контрольной группой: $11,167 \pm 1,208$, $13,000 \pm 1,339$ и $12,000 \pm 1,293$ года соответственно ($p < 0,001$). [1, 226]

Оценка менструальной функции включала анализ клинических симптомов: болезненности, обильности менструаций и регулярности цикла. Статистический анализ продемонстрировал достоверно более высокую частоту нарушений менструальной функции во II и III группах по всем трём оцениваемым параметрам (Таблица 5). [1, 226]

Таблица 5 – Таблицы сопряженности для оценки менструальной функции

1. Болезненность		Группа контроля	II группа	III группа
безболезненные	Количество	25,00	35,00	33,00
	%	41.670 %	58.330 %	55,000 %
болезненные	Количество	35,00	25,00	27,00
	%	58.330 %	41.670 %	45,000 %
менопауза	Количество	0,00	0,00	0,00
	%	0.000 %	0.000 %	0.000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				
	Значение	df	p 0,154	
	X ²	2,00		
2. Регулярность цикла		Группа контроля	II группа	III группа
регулярный	Количество	29,00	5,00	11,00
	%	48.330 %	8.330 %	18,330 %
менопауза	Количество	0,00	0,00	0,00
	%	0.000 %	0.000 %	0.000 %
нерегулярный	Количество	31,00	55,00	49,00
	%	51.670 %	91.670 %	81,670 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				
	Значение	df	p < 0,001	
	X ²	27.760		
3. Обильность		Группа контроля	II группа	III группа
умеренные	Количество	50,00	12,00	16,00
	%	83.330 %	20.000 %	26,670 %
менопауза	Количество	0,00	0,00	0,00
	%	0.000 %	0.000 %	0.000 %
обильные	Количество	9,00	45,00	42,00
	%	15.000 %	75.000 %	70,000 %
скудные	Количество	1,00	3,00	2,00
	%	1.670 %	5.000 %	3,330 %

Продолжение Таблицы 5

Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона			
	Значение	df	p
X ²	59.480	4,00	

На следующем этапе исследования проводился анализ экстрагенитальной патологии, включавший оценку частоты встречаемости следующих заболеваний: ожирения, бронхиальной астмы, хронического холецистита, хронической почечной недостаточности (ХПН), фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ), варикозной болезни нижних конечностей (ВРВНК), патологии щитовидной железы (ЩЖ), хронического гастрита, анемии и артериальной гипертензии (АГ). [1, 226]

Статистический анализ с применением критерия Хи-квадрат с поправкой на непрерывность выявил достоверно более высокую частоту встречаемости в группе рецидива следующих патологий: ожирение ($p=0,003$), фиброзно-кистозная мастопатия ($p<0,001$), варикозная болезнь нижних конечностей ($p<0,001$), патология щитовидной железы ($p=0,011$) и артериальная гипертензия ($p<0,001$) (Таблица 6). [1, 226]

Таблица 6 – Таблица сопряженности для оценки экстрагенитальной патологии [1]

Ожирение		Группа контроля	II группа	III группа
Нет	Количество	50	13	15
	%	83.330 %	21.670 %	25,000 %
Да	Количество	10	47	45
	%	16.670 %	78.330 %	75,000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				
	Значение	df	P	
X ²	58,78	2,00	<0,001	
Бронхиальная астма		Группа контроля	II группа	III группа
Нет	Количество	53	48	49
	%	88.333 %	80.000 %	81,667 %
Да	Количество	7	12	11
	%	11.667 %	20.000 %	18,333 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				

Продолжение Таблицы 6

	Значение	df	p	
X ²	1.68	2,00	0,432	
Хронический холецистит		Группа контроля	II группа	III группа
Нет	Количество	53	47	52
	%	88.333 %	78.333 %	86.667 %
Да	Количество	7	13	8
	%	11,667 %	21.667 %	13.333 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				
	Значение	df	p	
X ²	2,62	2,00	0,270	
ФКМ		Группа контроля	II группа	III группа
Нет	Количество	31	15	17
	%	51.667 %	25.000 %	28,333 %
Да	Количество	29	45	43
	%	48.333 %	75.000 %	71,667 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				
	Значение	df	p	
X ²	11,14	2,00	0.0038	
ХПН		Группа контроля	II группа	III группа
Нет	Количество	52	58	56
	%	86.667 %	96.667 %	93.333 %
Да	Количество	8	2	4
	%	13.333 %	3.333 %	6.667 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				
	Значение	df	p	
X ²	4.34	2,00	0.114	
Варикозное расширение вен нижних конечностей		Группа контроля	II группа	III группа
Нет	Количество	56,00	45,00	48,00
	%	93.333 %	75.000 %	80.000 %
Да	Количество	4	15	12,00
	%	6.667 %	25.000 %	20,000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				
	Значение	df	p	
X ²	7,56	2,00	0.023	

Продолжение Таблицы 6

Патологии ЩЖ		Группа контроля	II группа	III группа
Нет	Количество	57	26	29
	%	95.000 %	43.333 %	58,000 %
Да	Количество	3	34	21
	%	5.000 %	56.667 %	42,000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				
	Значение	df	p	
X ²	37,59	2,00	<0,001	
Хронический гастрит		Группа контроля	II группа	III группа
Нет	Количество	52	45	42
	%	86.667 %	75.000 %	70,000 %
Да	Количество	8	15	18
	%	13.333 %	25.000 %	30,000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				
	Значение	df	p	
X ²	4,99	2,00	0,083	
Анемия		Группа контроля	II группа	III группа
Нет	Количество	32	38	35
	%	53.333 %	63.333 %	58.333 %
Да	Количество	28	22	25
	%	46.667 %	36.667 %	41,667 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				
	Значение	df	p	
X ²	1,23	2,00	0,540	
АГ		Группа контроля	II группа	III группа
Нет	Количество	53	43	39
	%	88.333 %	71.667 %	65,000 %
Да	Количество	7	17	21
	%	11.667 %	28.333 %	35,000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат Пирсона				
	Значение	df	p	
X ²	9,24	2,00	0.0099	

Анализ показал, что пациентки II и III групп имели статистически значимо более высокие показатели индекса массы тела и уровня психологического стресса по сравнению с контрольной группой. [1, 227]

Таблица 7 – Описание параметров «ИМТ» и «Уровень стресса» в исследуемых группах и результаты сравнения критерием Манна-Уитни [1]

Параметр	Группа	Медиана	Ср.Зн.	Ст.Откл.	Q3	Мин	Макс	Q1	р Шاپиро-Уилка	р Манна-Уитни
ИМТ	I	24,80	25,64	3,96	28,85	18,8	32,10	21,12	< .001	0,900
	II	25,25	25,46	3,78	28,80	18,60	30,50	22,35	< .001	0,016
	III	26,55	26,60	3,98	29,55	19,00	31,3	23,35	< .001	0,029
стресс	I	3,90	3,87	1,07	4,60	1,20	5,00	3,15	< .001	0,674
	II	3,70	3,73	1,21	4,20	1,30	5,00	2,90	< .001	< .001
	III	2,90	2,96	0,95	3,50	1,30	4,30	2,35	< .001	< .001

На следующем этапе работы был проведен анализ патологий репродуктивной системы, включавший оценку частоты встречаемости аденомиоза, эндометриоза яичников и гиперплазии эндометрия. [1, 228] Статистический анализ выявил достоверно более высокую распространенность указанной патологии в контрольной группе, пациентки которой не получали эпигенетической терапии (Таблица 8). [1, 228]

Таблица 8 – Таблицы сопряженности для патологии репродуктивной системы [1]

Аденомиоз		Группа		
		I	II	III
Нет	Количество	44	28	15
	%	73.333 %	46.667 %	25.000 %
Да	Количество	16	32	45
	%	26.667 %	53.333 %	75.000 %
Значение критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df		р
X ²	28.16	2		< .001
Эндометриоз яичников		I	II	III
Нет	Количество	49	26	21
	%	81.667 %	43.333 %	35.000 %
Да	Количество	11	34	39

Продолжение Таблицы 8

	%	18.333 %	56.667 %	65.000 %
Значение критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	29.87	2	< .001	
Гиперплазия эндометрия				
		I	II	III
Нет	Количество	45	19	13
	%	75.000 %	31.667 %	21.667 %
Да	Количество	15	41	47
	%	25.000 %	68.333 %	78.333 %
Значение критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	39.39	2	< .001	

На следующем этапе исследования был проанализирован гинекологический анамнез пациенток с оценкой частоты перенесенных внутриматочных вмешательств (диагностических выскабливаний и миомэктомий). [1, 228] Статистический анализ выявил достоверно более высокую частоту указанных вмешательств в контрольной группе (Таблица 9). [1, 228]

Таблица 9 – Таблицы сопряженности для гинекологического анамнеза

Выскабливания		Группа		
		I	II	III
Нет	Количество	27	7	9
	%	45.000 %	11.667 %	15.000 %
Да	Количество	33	53	51
	%	55.000 %	88.333 %	85.00 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	22.24	2	< .001	
Миомэктомии		I	II	III
Нет	Количество	40	32	49
	%	66.667 %	53.333 %	81.667 %
Да	Количество	20	28	11
	%	33.333 %	46.667 %	18.333 %

Продолжение Таблицы 9

Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	10.95	2	0.0042

На следующем этапе исследования анализировалось положение матки (антефлексию или ретрофлексию) у пациенток исследуемых групп. [1, 229] Статистический анализ выявил достоверно более высокую частоту встречаемости положения ретрофлексию в контрольной группе (Таблица 10). [1, 229]

Таблица 10 – Таблица сопряжённости для положения матки [1]

Положение матки		Группа		
		I	II	III
Anteflexio	Количество	34	39	42
	%	56.667 %	65.000 %	70.000 %
Retroflexio	Количество	26	21	18
	%	43.333 %	35.000 %	30.000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	2.36	2	0.307	

На следующем этапе оценивался семейный анамнез по миоме матки у родственников первой линии родства. [1, 229] Статистический анализ показал, что отягощенная наследственность достоверно чаще встречалась в контрольной группе и группе 6-месячной эпигенетической терапии по сравнению с группой 3-месячного лечения (Таблица 11). [1, 229, 230]

Курение, являясь значимым фактором риска развития соматической патологии, также было проанализировано в сравниваемых группах. Статистический анализ выявил достоверно более высокую распространенность курения среди пациенток III группы (Таблица 12). [1, 230]

Таблица 11 – Таблица сопряжённости для наследственности [1]

Наследственность		Группа		
		I	II	III
Нет	Количество	45	28	41
	%	75.000 %	46.667 %	68.333 %
Да	Количество	15	32	19
	%	25.000 %	53.333 %	31.667 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	11.34	2	0.0034	

Таблица 12 – Таблица сопряжённости для фактора курения

Курение		Группа		
		I	II	III
Нет	Количество	37	42	54
	%	61.667 %	70.000 %	90.000 %
Да	Количество	23	18	6
	%	38.333 %	30.000 %	10.000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	13.19	2	0.0014	

Данные о количестве и размерах миоматозных узлов представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Количество и размер миоматозных узлов при новообразованиях миометрия

Количество миоматозных узлов		Группа		
		I	II	III
1-2	Количество	3	39	6
	%	5.000 %	65.000 %	10.000 %
3-4	Количество	20	19	36
	%	33.333 %	31.667 %	60.000 %
5 и более	Количество	37	2	18
	%	61.667 %	3.333 %	30.000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	89.47	4	< .001	

Согласно данным таблицы 13, большинство пациенток I группы (71,25%) на момент оперативного вмешательства имели пять и более миоматозных узлов, в то время как во II группе у большинства пациенток было до 2-х миоматозных узлов (61.250%), а большая часть пациенток, принимавших эпигенетическую терапию в течение полугода имела 3-4 миоматозных узла (57.500%). Согласно данным статической обработки вышеуказанные различия являются статистически значимыми ($p < .001$). [8, 230]

Сведения о локализации миоматозных узлов у пациенток с миомой матки представлены в таблице 14. [9, 230, 231]

Таблица 14 – Количество и локализация миоматозных узлов при новообразованиях миометрия

Локализация узлов		Группа		
		I	II	III
Субсерозная	Количество	10	15	6
	%	16.667 %	25.000 %	10.000 %
Интрамуральная	Количество	22	11	36
	%	36.667 %	18.333 %	60.000 %
Субмукозная	Количество	28	34	18
	%	46.667 %	56.667 %	30.000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	22.49	4	< .001	

Согласно данным таблицы 14, у пациенток, отказавшихся от эпигенетической терапии на дооперационном этапе, и у пациенток II группы исследования были диагностированы миоматозные узлы преимущественно субмукозной локализации (60,000% и 42.500%, соответственно), в то время как у пациенток III группа в большинстве случаев были интрамуральные миоматозные узлы (57.500%), что является статистически значимым при значении $p < .001$.

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 15.

Таблица 15 – 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 полученным при доплеровском картировании миоматозных узлов на УЗИ ОМТ во всех трех группах подавляющее большинство пациенток имели пролиферирующий тип миомы матки, а максимальный разброс между количеством пролиферирующих и простых миом был выявлен в III группе и составил 88.750% и 11.250%, соответственно, что при значении $p < .001$ 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 повторной доплеровское картирование миоматозных узлов, а на прооперационном этапе был проведен патоморфологический анализ удаленных миоматозных узлов всех трех групп исследования. Результаты повторного УЗИ ОМТ и патоморфологического анализа представлены в таблицах 16 и 17, соответственно.

Таблица 16 – 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 17 – 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 (75.000% и 76.250%), ни в статистическом соотношении ($p < .01$) 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 (81.250 % и 53.750 %, соответственно) и III (88.750 % и 23.750 %) группах исследования свидетельствует об эффективности эпигенетической терапии. Данные патоморфологического исследования на послеоперационном этапе также подтверждают вышеуказанное наблюдение в обеих группах исследования (56.250 % и 26.250 % против 53.750 % и 23.750 %, соответственно). Столь статистически значимое ($p < 0.001$) снижение пролиферативной активности миомы матки и ее переход в морфологически простую форму достоверно подтверждает эффективность эпигенетической терапии на морфологическом уровне. Более того, Полученные данные демонстрируют статистически значимое ($p < 0,001$) снижение пролиферативной активности миоматозных узлов по результатам патоморфологического исследования у пациенток III группы (26,25%) по сравнению с пациентками II группы (56,25%), что свидетельствует о более высокой эффективности пролонгированного курса эпигенетической терапии в дооперационном периоде. [12, 233]

Сравнительный анализ гистологических характеристик между тремя группами пациенток выявил статистически значимые различия, представленные в таблицах 18-24. [15, 234]

Таблица 18 – Корреляция гистологических типов миомы матки с АГ

Гистологический тип	Всего	С АГ	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
простой	53	8	15,09%	5,45%	24,73%
пролиферативный	127	23	18,11%	11,41%	24,81%
Всего	180	31	17,22%	11,71%	22,74%
Достоверность различий при попарном сравнении с поправкой Йейтса					
простой		пролиферативный		0,785	

Таблица 19 – Корреляция гистологических характеристик миомы матки с варикозным расширением вен нижних конечностей

Гистологический тип	Всего	С ВРВНК	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
простой	53	3	5,66%	1,2%	15,7%
пролиферативный	127	34	26,77%	19,1%	34,5%
Всего	180	37	20,56%	14,7%	26,5%
Достоверность различий при попарном сравнении с поправкой Йейтса					
простой		пролиферативный		0,0028	

Таблица 20 – Корреляция гистологических типов миомы матки с варикозным расширением вен малого таза

Гистологический тип	Всего	С ВРВМТ	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
простой	53	4	7,55%	2,1%	18,3%
пролиферативный	127	36	28,35%	20,5%	36,2%
Всего	180	40	22,22%	16,2%	28,3%
Достоверность различий при попарном сравнении с поправкой Йейтса					
простой		пролиферативный		0,0042	

Таблица 21 – Корреляция гистологических типов миомы матки с курением

Гистологический тип	Всего	С курением	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
простой	53	13	24,53%	12,9%	36,1%
пролиферативный	127	56	44,09%	35,5%	52,7%
Всего	180	69	38,33%	31,2%	45,4%
Достоверность различий при попарном сравнении с поправкой Йейтса					
простой		пролиферативный		0,0218	

Таблица 22 – Корреляция гистологических типов миомы матки с внутриматочными вмешательствами (аборты, выскабливания, миомэктомии)

Гистотип	Всего	С внутриматочными вмешательствами (аборты, выскабливания, миомэктомии)	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
простой	53	40	75,47%	63,9%	87,1%
пролиферативный	127	68	53,54%	44,9%	62,2%
Всего	180	108	60,00%	52,8%	67,2%
Достоверность различий при попарном сравнении с поправкой Йейтса					
простой		пролиферативный		0,0102	

Таблица 23 – Корреляция гистологических типов миомы матки с предоперационной эпигенетической терапией в течение 3 месяцев

Гистотип	Всего	С эпигенетической терапией перед операцией в течение 3 месяцев	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
простой	53	7	13,21%	5,5%	25,4%
пролиферативный	127	39	30,71%	22,7%	38,7%
Всего	180	46	25,56%	19,2%	31,9%
Достоверность различий при попарном сравнении с поправкой Йейтса					
простой		пролиферативный		0,0234	

Таблица 24 – Корреляция гистологических типов миомы матки с предоперационной эпигенетической терапией в течение 6 месяцев

Гистологический тип	Всего	С эпигенетической терапией перед операцией в течение 6 месяцев	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
простой	53	13	24,53%	12,9%	36,1%
пролиферативный	127	43	33,86%	25,6%	42,1%
Всего	180	56	31,11%	24,4%	37,9%
Достоверность различий при попарном сравнении с поправкой Йейтса					
простой		пролиферативный		0,290	

Наибольшая выраженность статистически значимых различий наблюдалась между простым и пролиферирующим гистологическими типами миомы по следующим клиническим параметрам: артериальная гипертензия, варикозная болезнь нижних конечностей, варикозное расширение вен малого таза, табакокурение, наличие внутриматочных вмешательств в анамнезе, а также

проведение предоперационной эпигенетической терапии продолжительностью 3 и 6 месяцев. [1, 234, 235]

Количественные характеристики миоматозных узлов (число и размеры) после проведения послеоперационной эпигенетической терапии представлены в таблице 25. [9, 235, 236]

Таблица 25 – Характеристики миоматозных узлов (количество и размер) у пациенток с миомой матки на фоне предоперационной эпигенетической терапии

Количество миоматозных узлов		Группы исследования		
		I	II	III
1-2	Количество	1	13	9
	%	1.670 %	21.670 %	15.000 %
3-4	Количество	1	9	6
	%	1.670 %	15.000 %	10.000 %
5 и более	Количество	2	0	0
	%	3.330 %	0.0 %	0.0 %
Достоверность различий при попарном сравнении с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	15.60	2	0.0004	

Результаты анализа таблицы 25 свидетельствуют, что подавляющее большинство (16.250 %) пациенток II группы имели 1-2 миоматозных узла через 3 месяца после начала послеоперационной эпигенетической терапии, в то время как в III группе через 6 месяцев после начала послеоперационной эпигенетической терапии только у 9 пациенток было до 2-х миоматозных узлов (11.250%). Согласно данным статической обработки вышеуказанные различия являются статистически значимыми ($p < .001$).

Сведения о локализации миоматозных узлов у пациенток с миомой матки после предоперационной эпигенетической терапии приведены в таблице 26. [9, 236]

Таблица 26 – Количество и локализация миоматозных узлов при новообразованиях миометрия на фоне предоперационной эпигенетической терапии

Локализация узлов		Группы исследования		
		I	II	III
Субсерозная	Количество	2	6	5
	%	3.330 %	10.000 %	8.330 %
Интрамуральная	Количество	2	15	9
	%	3.330 %	25.000 %	15.000 %
Субмукозная	Количество	0	0	1
	%	0.000 %	0.000 %	1.670 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	14.330	2	0.0008	

Согласно данным таблицы 26, у пациенток II и III групп исследования были диагностированы миоматозные узлы преимущественно интрамуральной локализации (18.750 % и 11.250 % соответственно), в то время как субмукозная миома матки была выявлена лишь у 1 пациентки III группы исследования (1.250 %), что является статистически значимым при значении $p < .001$.

Одним из фундаментальных критериев сравнения исследуемых нами групп послужила оценка типа миомы матки у всех включенных в исследование пациенток на основании УЗИ-исследования. Через 3 и 6 месяцев после начала послеоперационной эпигенетической терапии всем пациенткам проводилось УЗИ-исследования органов малого таза. Данные активности миом матки согласно выполненным УЗИ ОМТ на момент отбора пациенток в исследование представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Типы пролиферативной активности миоматозных узлов по данным доплеровского картирования УЗИ ОМТ на этапе окончания предоперационной эпигенетической реабилитации

Тип миомы		Группы исследования		
		I	II	III
Пролиферирующая	Количество	2	6	2
	%	3.330 %	10.000 %	3.330 %
Простая	Количество	2	15	13
	%	3.330 %	25.00 %	21.670 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса				
	Значение	df	p	
X ²	14.33	2	0.0008	

3.2. Выявление клинико-anamнестических маркеров послеоперационного рецидива заболевания

Для анализа прогностических факторов послеоперационного рецидива в проспективной когорте применяли метод линейной регрессии в связи с наличием мультиколлинеарности предикторов, что делало неприменимым метод бинарной логистической регрессии. [1, 236] При независимой оценке прогностических параметров наиболее значимым предиктором оказалась степень инвазии нормального миометрия миоматозными узлами ($r = -0,784$; $p < 0,001$) (Таблица 28). [1, 237]

Возраст менархе был категоризирован на три группы: до 11 лет, 11 лет и старше 11 лет. Анализ выявил значимые различия в частоте рецидивов: среди пациенток с менархе до 12 лет вероятность рецидива составила 67%, в группе с менархе в 12 лет — 26%, а среди пациенток с менархе старше 12 лет — 6,59%. [1, 237]

На следующем этапе анализа был применен метод частных коэффициентов корреляции для оценки силы ассоциаций между переменными при контроле влияния фактора «степень инвазии нормального миометрия миоматозными узлами» (Таблица 29). [1, 237, 238]

Таблица 28 – Предикторы послеоперационного рецидива, ранжированные по степени ассоциации

Фактор	Коэфф. Корр.	P	N
Количество миоматозных узлов (5+)	0,85	<0,001	180
Пролиферативная гистологический тип	0,78	<0,001	180
Наличие миомы матки (любое количество)	0,75	<0,001	180
Множественная локализация (интрамуральная+субмукозная)	0,72	<0,001	180
Наследственная отягощенность	0,68	<0,001	180
Эндометриоз яичников	0,65	<0,001	180
Гиперплазия эндометрия	0,63	<0,001	180
Аденомиоз	0,61	<0,001	180
Внутриматочные вмешательства в анамнезе	0,58	<0,001	180
Варикозное расширение вен малого таза	0,55	<0,001	180
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0,52	<0,001	180
Курение	0,48	<0,001	180
АГ	0,45	<0,001	180
ФКМ	0,42	<0,001	180
Эпигенетическая терапия перед операцией (3 мес)	0,38	<0,001	180
Нерегулярный менструальный цикл	0,35	0,001	180
Ожирение	0,32	0,001	180
ИМТ	0,29	0,001	180
Патологии щитовидной железы	0,25	0,007	180
Стресс	0,24	0,003	180
Положение матки (Retroflexio)	0,21	0,022	180
Хронический гастрит	0,18	0,043	180
Возраст менархе (поздний)	-0,22	0,015	180
Прием гормональной терапии до операции	-0,25	0,014	180

Таблица 29 – 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

Таблица 30 – Прогнозирование риска рецидива методом линейной регрессии

	B	Стат. погр. B	β	t	p
(Константа)	0,2130	0,1411		1,510	0,134
Степень поражения ткани нормального миометрия миомой матки	0,3434	0,0814	-0,352	4,214	<0,001
Пролиферативный тип миомы матки	0,1918	0,0423	0,195	4,549	<0,001
Внутриматочные вмешательства(аборты, выскабливания, миомэктомии)	0,2016	0,0755	0,203	2,658	0,007
АГ	0,1653	0,0467	0,165	3,579	0,001
Эпигенетическая терапия до операции 6 месяцев и более	0,1547	0,0501	0,151	3,076	0,003
Курение	0,1341	0,0455	0,131	2,928	0,004
ИМТ	0,01444	0,00484	0,124	3,001	0,002

С целью разработки прогностического инструмента на основе выявленных факторов риска методом линейной регрессии была построена математическая модель для оценки вероятности послеоперационного рецидива, имеющая следующий вид [1, 238]:

$$\begin{aligned}
 &\text{Риск послеоперационного рецидива} = 0,209 \\
 &-0,3284 \times \text{«Степень инвазии нормального миометрия миоматозными узлами»} \\
 &+ 0,1912 \times \text{«пролиферативный тип миомы матки»} \\
 &+ 0,2011 \times \text{«внутриматочные вмешательства»} \\
 &\quad + 0,1651 \times \text{«АГ»} \\
 &\quad + 0,1335 \times \text{«курение»} \\
 &\quad + 0,01435 \times \text{«ИМТ»} \\
 &-0,1540 \times \text{«гормональная терапия до операции 6+ месяцев»}
 \end{aligned}$$

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).

Данная математическая модель — это инструмент для количественной оценки индивидуальной вероятности рецидива миомы матки после хирургического лечения (миомэктомии). Она суммирует влияние различных клинических факторов, выявленных в ходе исследования. Общий «Риск послеоперационного рецидива» выражается в виде числового индекса (балла), где более высокое значение указывает на большую вероятность развития рецидива.

Необходимо отметить, что данная математическая модель имеет определенное ограничение. Данная модель создана на основе статистического анализа конкретной выборки пациенток [1, 238]. Ее прогностическая точность должна быть проверена (валидирована) в независимых клинических условиях перед широким внедрением в практику.

Данная регрессионная модель представляет собой важный шаг в направлении персонализированной гинекологии, предлагая врачу структурированный, основанный на доказательствах инструмент для прогнозирования исхода после миомэктомии и планирования дальнейшего ведения пациентки.

Транскрибирование вероятности развития рецидива на основе полученного прогностического значения рассчитывается с использованием совместного распределения прогноза и фактического исхода (Таблица 31). [1, 238, 239]

Таблица 31 – Шкала стратификации риска рецидива на основе прогностической модели

Прогноз	Без рецидива	С рецидивом	Всего	Доля с рецидивом, %
Низкий риск (<0,5)	67	0	67	0
Средний риск (0,5 - 0,7)	6	7	13	53,85
Высокий риск (> 0,7)	0	42	42	100
Всего	73	49	122	40,16

На основании прогностической модели пациентки с миомой матки были стратифицированы на три группы по риску послеоперационного рецидива. В группу низкого риска (прогностическое значение < 0,5) вошли 67 пациенток, ни у одной из которых не было зарегистрировано рецидива. Группу высокого риска (прогностическое значение > 0,7) составили 42 пациентки, у всех наблюдалось рецидивирование заболевания. Промежуточную группу с вероятностью рецидива приблизительно 50% сформировали 7 из 180 пациенток (3,9% от общей выборки).

3.3. Диагностические и прогностические значения уровней длинных некодирующих рибонуклеиновых кислот при миоме матки

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. [1, 238, 239]

Проспективный анализ экспрессии длинных некодирующих РНК выявил статистически значимые межгрупповые различия по уровням MALAT1, LincROR, CASC2 и HOTAIR во всех исследуемых группах (Таблицы 32-35). При этом

обнаруженные закономерности не имели однонаправленного характера. [1, 239, 240]

Анализ динамики LincROR показал нелинейный характер изменения экспрессии в ходе эпигенетической терапии. [1, 239, 240] По сравнению с исходным уровнем (контрольная группа) к 3-му месяцу лечения (II группа) наблюдалось снижение экспрессии, с последующим повышением к 6-му месяцу терапии (III группа) (Рисунок 8). [1, 239, 240]

Все полученные результаты достигли уровня статистической значимости ($p < 0,001$). Анализ экспрессии днРНК MALAT1 выявил прогрессирующее увеличение уровня данной молекулы по мере развития патологического процесса (Рисунок 9). [1, 239, 240]

Таблица 32 – Дескриптивные статистики уровней относительной экспрессии длинных некодирующих РНК 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	0,0004	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

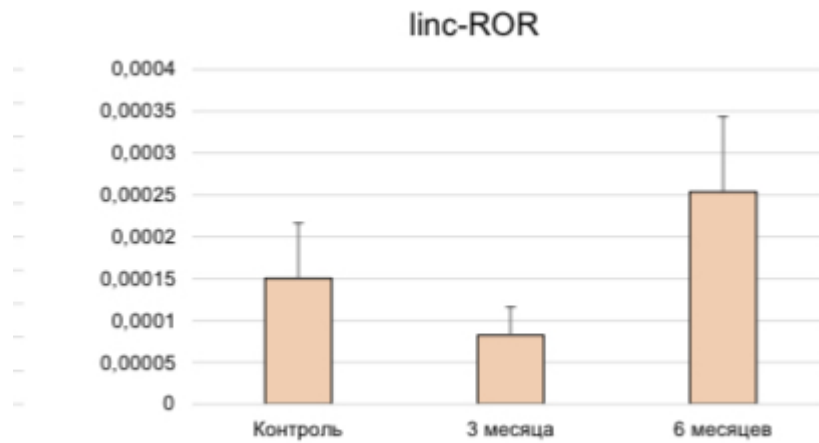


Рисунок 8 – Уровень экспрессии днРНК LincROR в исследуемых группах

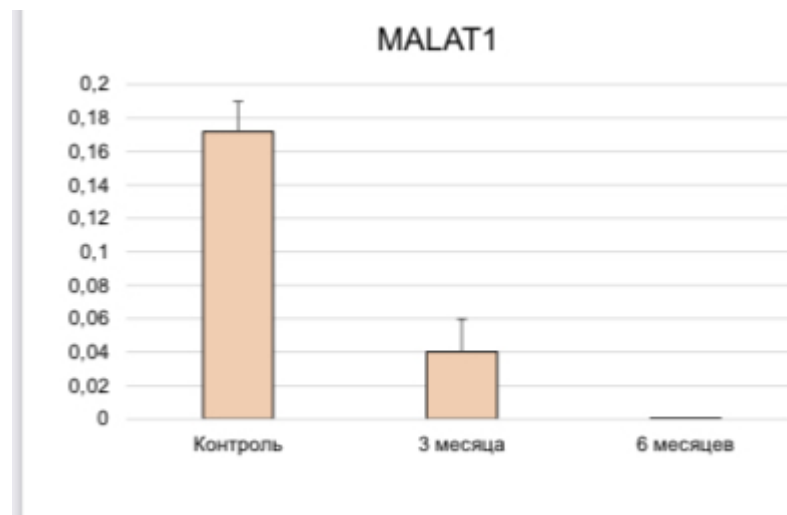


Рисунок 9 – Уровень экспрессии днРНК MALAT1 в исследуемых группах

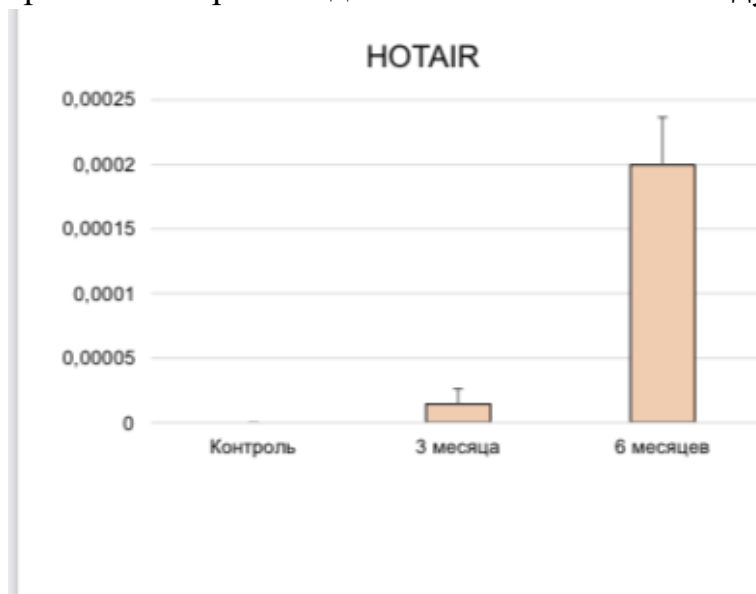


Рисунок 10 – Уровень экспрессии днРНК HOTAIR в исследуемых группах

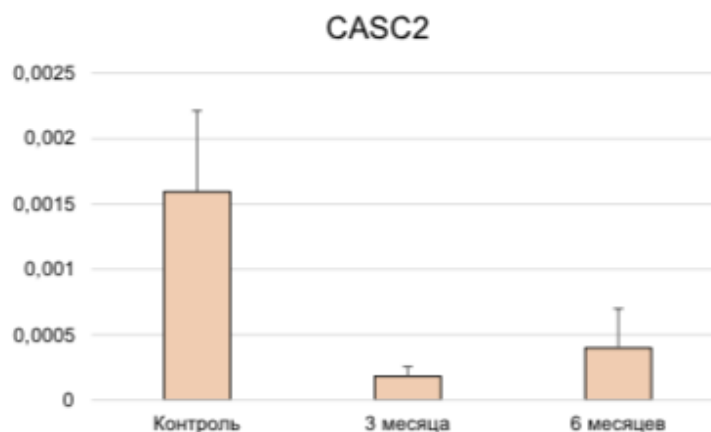


Рисунок 11 – Уровень экспрессии днРНК CASC2 в исследуемых группах

Таблица 33 – Статистические параметры уровня экспрессии MALAT1 в исследуемых группах (ΔCt)

Среднее	24,57	32,27	25,32
Медиана	24,24	32,47	24,77
σ	3,06	2,97	3,94
Min	20,28	28,07	20,08
Q25	22,94	29,91	21,49
Q75	25,80	34,93	29,38
Max	34,33	37,65	34,56

Таблица 34 – Достоверность различия уровня экспрессии MALAT1 в исследуемых группах (ΔCt)

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs группа II	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Контроль vs группа III	0,248	0,440	0,315	0,280
группа II vs группа III	<0,0001	0,010	<0,0001	<0,0001

Таблица 35 – Статистические параметры уровня экспрессии LincROR в группах

	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	34,98	25,93	24,38
M	34,98	25,93	24,38
σ	2,04	2,90	4,14
Min	31,49	20,02	16,50
Q25	33,28	24,21	22,20
Me	35,33	25,95	24,35
Q75	36,71	27,90	26,73
Max	38,20	33,72	34,14

Таблица 36 – Достоверность различия уровня экспрессии LincROR в группах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст и возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs группа II	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Контроль vs группа III	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
группа II vs группа III	0,012	0,025	0,008	0,015

Таблица 37 – Статистические параметры уровня экспрессии NOTA1R в группах

	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	25,43	24.13	24,58
M	25,43	24.13	24,58
m	24,93	24.26	23,87
σ	3,86	2.20	4,39
Min	20,08	20.02	16,50
Q25	21,69	22.37	21,43
Me	24,93	24.26	23,87
Q75	30,18	25.78	27,06
Max	34,56	29.14	34,56

Таблица 38 – Достоверность различия уровня экспрессии HOTAIR в группах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Критерий Манна - Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs группа II	0,112	0,088	0,326
Контроль vs группа III	0,401	0,701	0,393
группа II vs группа III	0,549	0,312	0,088

Таблица 39 – Статистические параметры уровня экспрессии CASC2 в группах

	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	24,79	26,32	23,87
M	24,79	26,32	23,87
m	23,87	26,33	23,00
σ	3,26	3,47	4,07
Min	20,02	19,86	16,50
Q25	22,37	23,43	21,26
Me	23,87	26,33	23,00
Q75	26,09	29,26	25,89
Max	34,33	34,14	33,87

Таблица 40 – Достоверность различия уровня экспрессии CASC2 в группах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs группа II	<0,001	0,009	0,007
Контроль vs группа III	1,000	1,000	0,180
группа II vs группа III	<0,001	<0,001	<0,001

На основании результатов статистического анализа разработаны алгоритмы стратификации гистологического статуса биоптатов по уровням экспрессии длинных некодирующих РНК LincROR и MALAT1.

- 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.

- 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.

- 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).

- 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 длинных некодирующих РНК — LincROR, MALAT1, HOTAIR и CASC2 — обладает самостоятельным дифференциально-диагностическим потенциалом для разграничения простого и пролиферирующего гистологических вариантов миомы матки.

Клинико-анамнестические показатели, демонстрирующие статистически значимые различия при пролиферирующем варианте миомы матки, систематизированы в таблице 41. Регрессионные коэффициенты, рассчитанные для дифференциации гистологических типов методом линейного регрессионного анализа, представлены в таблице 42.

Таблица 41 – Предикторы пролиферирующего варианта миомы матки, ранжированные по степени ассоциации

Фактор	Коэфф. Корреляции	p	N
lincROR (уровень экспрессии)	Отрицательная (-)	<0,001	60
MALAT1 (уровень экспрессии)	Положительная (+)	<0,001	60
Варикозное расширение вен нижних конечностей (наличие)	0,285	0,028	60
Варикозное расширение вен малого таза (наличие)	0,271	0,036	60
CASC2 (уровень экспрессии)	Положительная (+)	0,015	60
Внутриматочные вмешательства в анамнезе (наличие)	-0,245	0,058	60
Курение (статус курильщика)	0,221	0,086	60
HOTAIR (уровень экспрессии)	Незначимая	0,312	60
Артериальная гипертензия (наличие)	0,085	0,514	60

Таблица 42 – Регрессионные коэффициенты для дифференциации гистологических типов миомы матки

	B	Стат. погр. B	β	t	p
(Константа)	-8.245	1.892	18.98	<0.001	0.0003
CASC2	-0.320	0.058	30.42	<0.001	0.726
MALAT1	-0.285	0.052	30.03	<0.001	0.752
HOTAIR	-1.205	0.468	6.62	0.010	0.299
Внутриматочные вмешательства	0.185	0.070	6.99	0.008	1.203
lincROR	1.052	0.542	3.77	0.052	2.863

Анализ дискриминативной способности модели логистической регрессии продемонстрировал исключительно высокую прогностическую точность, о чем свидетельствует значение площади под ROC-кривой (AUC), составившее 0,993.

Параметры логистической регрессии для клинико-анамнестических показателей проспективной когорты представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Результаты валидации логистической регрессионной модели

Модель	AUC	Точность прогноза	Чувствительность	PPV	NPV
Логистическая регрессия	0,89 ± 0,03	0,83±0,04	0,86±0,05	0,82±0,04	0,85±0,04

"Модель показала высокую эффективность (AUC = 0,89; общая точность = 87%) в дифференциации гистологических типов миом. Основным источником ошибок модели — взаимная классификация различных патологических вариантов миомы (Группы II и III), в то время как разделение патологических и непролиферирующих (контрольных) случаев осуществляется с высокой надежностью." (Таблица 44).

Таблица 44 – Матрица несоответствий логистической регрессии

		Предсказанные			Σ
		Группа II	Группа III	контроль	
Фактические	Группа II	15	2	1	18
	Группа III	1	16	1	18
	контроль	0	2	16	18
Σ		16	20	18	54

3.4. Диагностические и прогностические значения уровней субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при миоме матки

В нашем исследовании мы оценивали уровни экспрессии различных субъединиц nAChR, 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, в целях комплексной оценки эффективности предоперационной эпигенетической терапии в сочетании с другими прогностическими факторами.

Результаты проспективного анализа экспрессии никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) продемонстрировали статистически значимые межгрупповые различия по уровням следующих субъединиц: $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, γ и ϵ (Таблица 45). При этом выявленные паттерны экспрессии характеризовались разнонаправленной динамикой.

Анализ динамики субъединицы $\alpha 6$ выявил нелинейный характер изменения экспрессии в процессе эпигенетической терапии. По сравнению с исходным уровнем (контрольная группа) к третьему месяцу лечения (II группа) наблюдалось снижение экспрессии с последующим повышением показателя к шестому месяцу терапии (III группа), что соответствовало полному курсу предоперационного лечения (Рисунок 11).

Все полученные результаты достигли высокого уровня статистической значимости ($p < 0,001$).

Таблица 45 – Дескриптивные статистики уровней экспрессии исследованных субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов

	группа	Средн ее	Меди ана	SD	Миним ум	Макси мум	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
	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

Продолжение Таблицы 45

$\alpha 7$	контроль	20.8	21.0	2.5	17.4	26.3	19.2	22.5
	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
$\alpha 9$	контроль	18.9	20.8	2.6	15.6	23.9	17.2	20.7
	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
$\alpha 10$	контроль	24.4	23.8	2.9	20.4	29.5	22.4	26.5
	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
$\beta 1$	контроль	21.9	21.8	2.5	18.6	27.9	20.3	23.6
	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
$\beta 2$	контроль	23.2	24.7	3.4	17.4	28.6	20.9	25.6
	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
$\beta 3$	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
γ	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

Продолжение Таблицы 45

ε	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

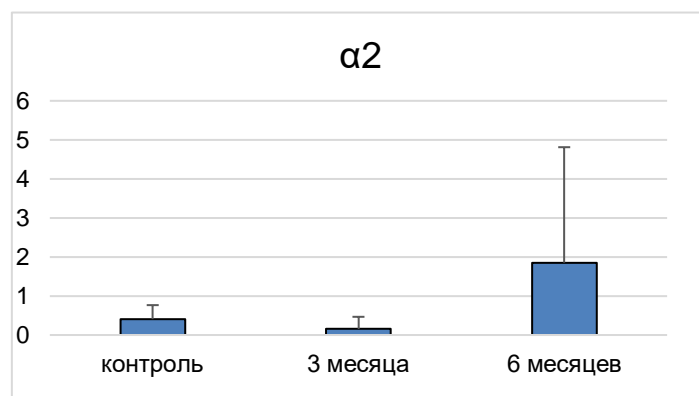


Рисунок 12 – Уровень экспрессии $\alpha 2$ -субъединицы nAChR во всех трех группах

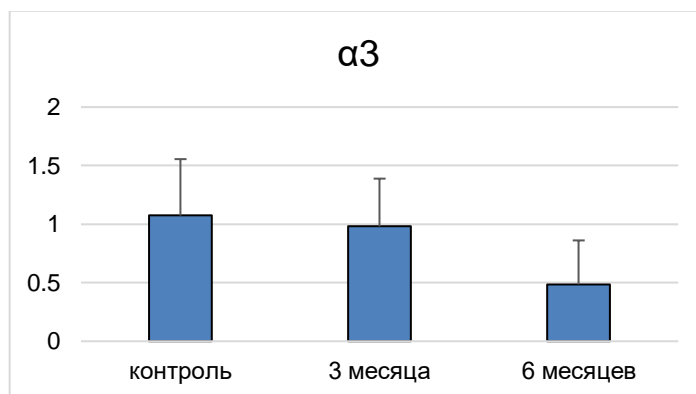


Рисунок 13 – Уровень экспрессии $\alpha 3$ -субъединицы nAChR во всех трех группах

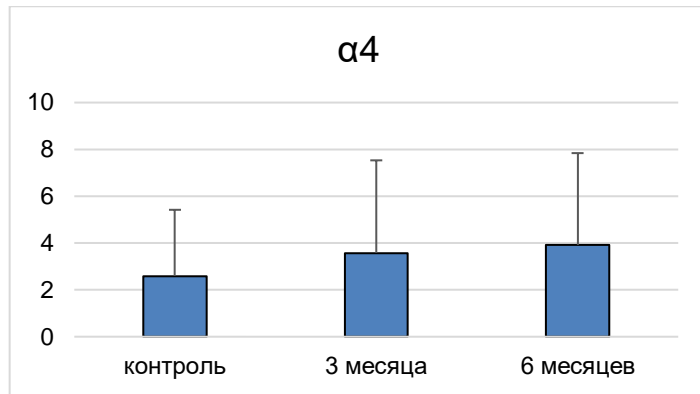


Рисунок 14 – Уровень экспрессии $\alpha 4$ -субъединицы nAChR во всех трех группах

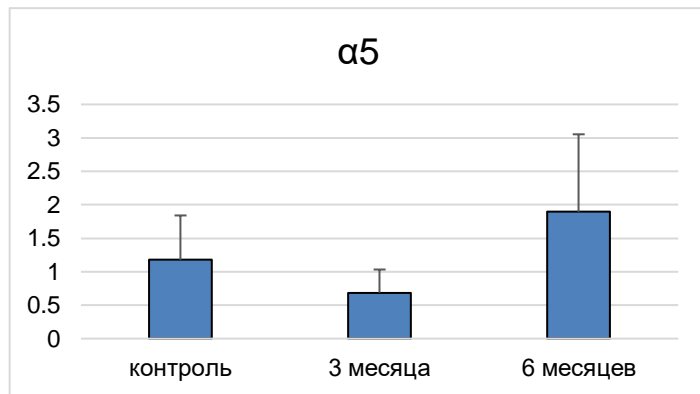


Рисунок 15 – Уровень экспрессии $\alpha 5$ -субъединицы nAChR во всех трех группах

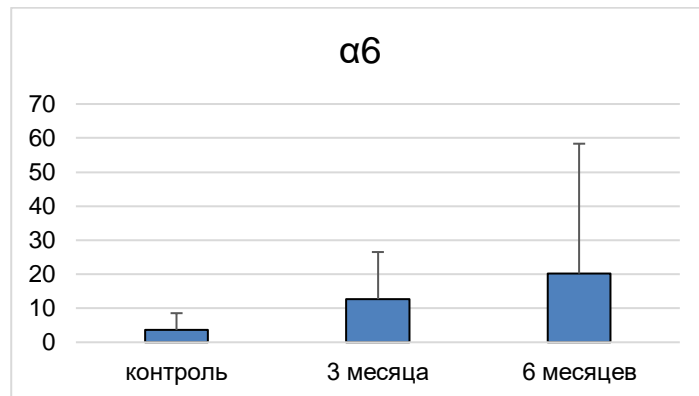


Рисунок 16 – Уровень экспрессии $\alpha 6$ -субъединицы nAChR во всех трех группах

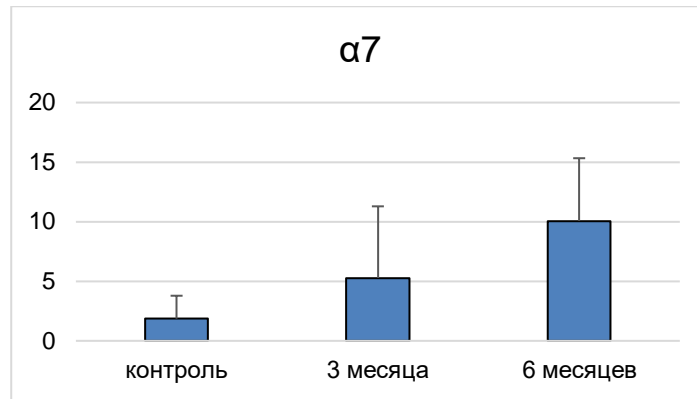


Рисунок 17 – Уровень экспрессии $\alpha 7$ -субъединицы nAChR во всех трех группах

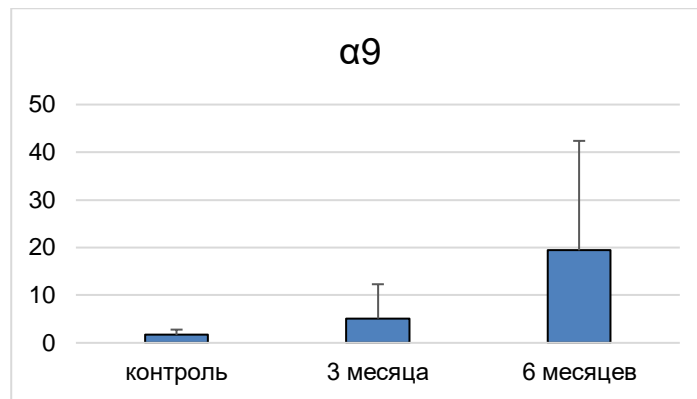


Рисунок 18 – Уровень экспрессии $\alpha 9$ -субъединицы nAChR во всех трех группах

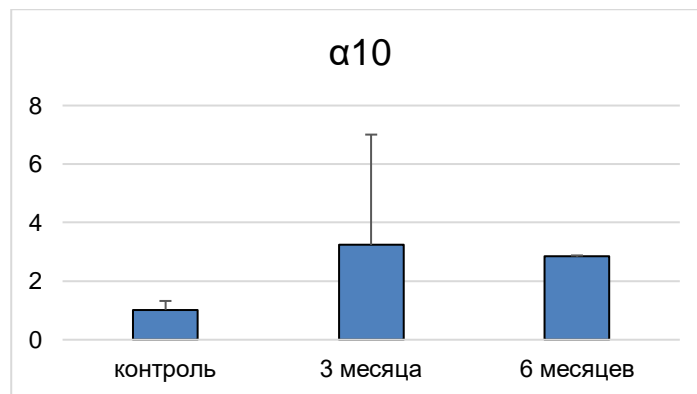


Рисунок 19 – Уровень экспрессии $\alpha 10$ -субъединицы nAChR во всех трех группах

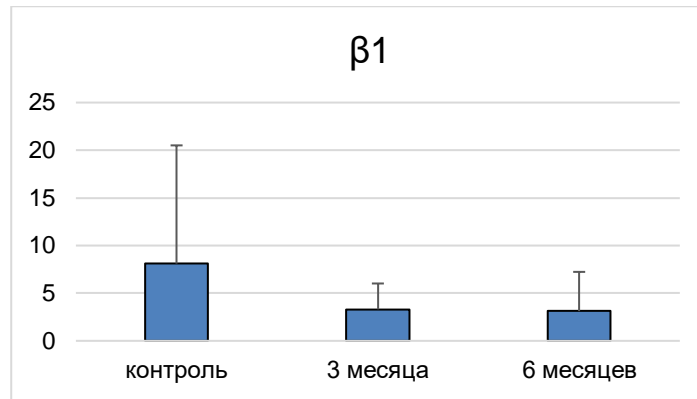


Рисунок 20 – Уровень экспрессии $\beta 1$ -субъединицы НАХР во всех трех группах

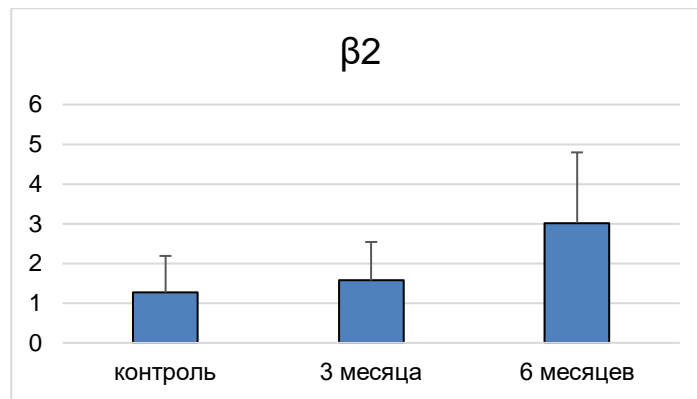


Рисунок 21 – Уровень экспрессии $\beta 2$ -субъединицы НАХР во всех трех группах

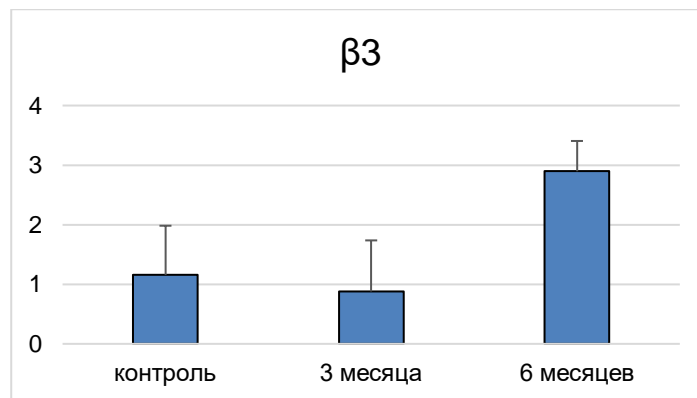


Рисунок 22 – Уровень экспрессии $\beta 3$ -субъединицы НАХР во всех трех группах

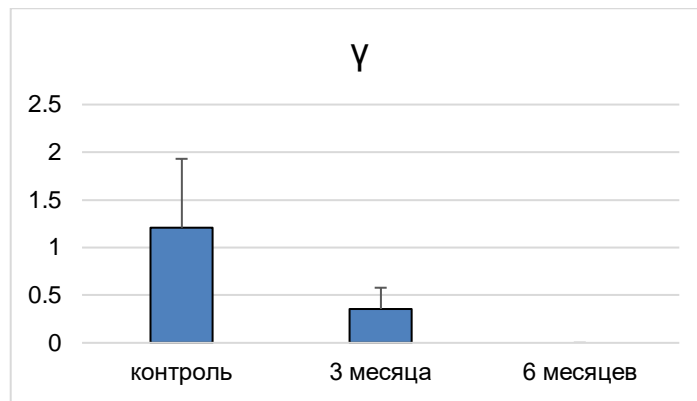


Рисунок 23 – Уровень экспрессии γ -субъединицы nAChR во всех трех группах

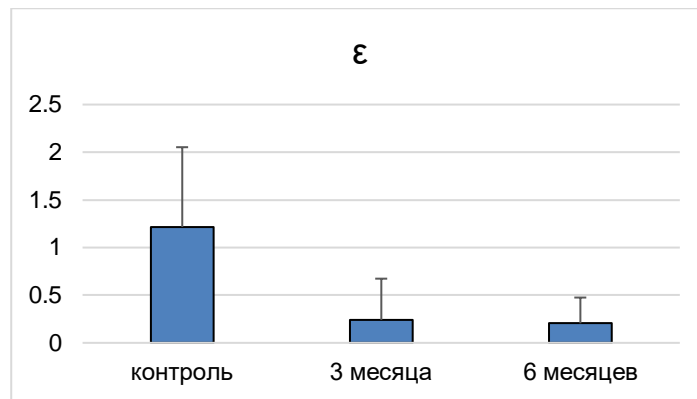


Рисунок 24 – Уровень экспрессии ϵ -субъединицы nAChR во всех трех группах

Таблица 46 – Дескриптивные статистики (ΔCt) уровня экспрессии $\alpha 2$ -субъединицы nAChR в исследуемых подгруппах

Параметр	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	24.8	22.9	23.5
Медиана	24.5	23.1	23.8
SD	3.1	2.8	3.0
Min	20.3	18.5	19.4
Q1	22.6	21.0	21.5
Q3	26.9	24.8	25.6
Max	29.4	28.6	28.9

Таблица 47 – Достоверность различия уровня экспрессии $\alpha 2$ -субъединицы НАХР в исследуемых подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст и возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Контроль vs Группа III	0.187	0.205	0.234	0.316
Группа II vs Группа III	0.035	0.048	0.028	0.102

Таблица 48 – Статистические параметры уровня экспрессии $\alpha 3$ -субъединицы НАХР в подгруппах

Параметр	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	22.7	21.4	18.9
Медиана	22.9	21.6	19.0
SD	2.6	2.5	2.2
Min	19.7	18.2	16.5
Q1	20.9	19.8	17.5
Q3	24.6	23.1	20.4
Max	28.9	27.0	23.8

Таблица 49 – Достоверность различия уровня экспрессии $\alpha 3$ -субъединицы НАХР в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст и возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	0.042	0.038	0.047	0.152
Контроль vs Группа III	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Группа II vs Группа III	<0.001	<0.001	<0.001	0.008

Таблица 50 – Статистические параметры уровня экспрессии α 4-субъединицы НАХР в подгруппах

Параметр	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	21.8	19.5	18.3
Медиана	22.1	19.3	18.3
SD	2.4	2.1	2.0
Min	18.2	16.6	15.9
Q1	20.2	18.1	16.9
Q3	23.5	21.0	19.7
Max	27.6	24.4	22.3

Таблица 51 – Достоверность различия уровня экспрессии α 4-субъединицы НАХР в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст и возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Контроль vs Группа III	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Группа II vs Группа III	<0.001	<0.001	<0.001	0.012

Таблица 52 – Статистические параметры уровня экспрессии α 5-субъединицы НАХР в подгруппах

Параметр	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	22.7	25.3	20.5
Медиана	23.4	23.7	21.6
SD	3.2	3.3	3.4
Min	17.4	20.6	16.9
Q1	20.5	23.0	18.2
Q3	25.0	27.6	22.9
Max	28.8	30.3	27.9

Таблица 53 – Достоверность различия уровня экспрессии $\alpha 5$ -субъединицы НАХР в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Контроль vs Группа III	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Группа II vs Группа III	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Таблица 54 – Статистические параметры уровня экспрессии $\alpha 6$ -субъединицы НАХР в подгруппах

Параметр	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	19.0	16.6	20.9
Медиана	18.9	16.2	21.6
SD	2.8	2.4	2.8
Min	15.4	13.6	17.1
Q1	17.1	15.0	19.0
Q3	21.0	18.3	22.9
Max	24.1	21.6	25.7

Таблица 55 – Достоверность различия уровня экспрессии $\alpha 6$ -субъединицы НАХР в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Контроль vs Группа III	0.001	0.003	0.002	0.078
Группа II vs Группа III	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Таблица 56 – Статистические параметры уровня экспрессии $\alpha 7$ -субъединицы нАХР в подгруппах

Параметр	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	20.8	19.9	19.2
Медиана	21.0	19.9	20.2
SD	2.5	2.3	2.7
Min	17.4	16.6	16.1
Q1	19.2	18.4	17.5
Q3	22.5	21.5	21.0
Max	26.3	24.9	25.2

Таблица 57 – Достоверность различия уровня экспрессии $\alpha 7$ -субъединицы нАХР в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	0.067	0.082	0.074	0.324
Контроль vs Группа III	0.006	0.009	0.008	0.143
Группа II vs Группа III	0.285	0.312	0.296	0.478

Таблица 58 – Статистические параметры уровня экспрессии $\alpha 9$ -субъединицы нАХР в подгруппах

Параметр	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	18.9	20.5	20.0
Медиана	20.8	19.4	20.5
SD	2.6	2.6	2.5
Min	15.6	17.4	16.1
Q1	17.2	18.8	18.4
Q3	20.7	22.3	21.7
Max	23.9	25.1	24.7

Таблица 59 – Достоверность различия уровня экспрессии $\alpha 9$ -субъединицы нАХР в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	0.004	0.007	0.005	0.089
Контроль vs Группа III	0.028	0.035	0.031	0.214
Группа II vs Группа III	0.412	0.486	0.438	0.635

Таблица 60 – Статистические параметры уровня экспрессии $\alpha 10$ -субъединицы НАХР в подгруппах

Среднее	Контроль	Группа II	Группа III
Медиана	24.4	25.6	25.4
SD	23.8	22.2	25.4
Min	2.9	2.8	2.9
Q1	20.4	21.4	21.9
Q3	22.4	23.7	23.5
Max	26.5	27.6	27.3
Среднее	29.5	31.2	30.8

Таблица 61 – Достоверность различия уровня экспрессии $\alpha 10$ -субъединицы НАХР в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	0.087	0.102	0.095	0.386
Контроль vs Группа III	0.142	0.168	0.155	0.512
Группа II vs Группа III	0.745	0.812	0.768	0.894

Таблица 62 – Статистические параметры уровня экспрессии $\beta 1$ -субъединицы НАХР в подгруппах

Среднее	Контроль	Группа II	Группа III
Медиана	21.9	20.2	22.2
SD	21.8	20.0	22.0
Min	2.5	2.4	2.6
Q1	18.6	17.4	19.0
Q3	20.3	18.7	20.5
Max	23.6	21.8	24.0
Среднее	27.9	25.9	27.3

Таблица 63 – Достоверность различия уровня экспрессии $\beta 1$ -субъединицы нАХР в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	0.002	0.003	0.002	0.021
Контроль vs Группа III	0.568	0.624	0.592	0.834
Группа II vs Группа III	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Таблица 64 – Статистические параметры уровня экспрессии $\beta 2$ -субъединицы нАХР в подгруппах

	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	23.2	23.3	23.6
Медиана	24.7	24.9	23.8
SD	3.4	3.3	3.4
Min	17.4	19.0	18.1
Q1	20.9	21.0	21.3
Q3	25.6	25.7	26.0
Max	28.6	29.6	29.6

Таблица 65 – Достоверность различия уровня экспрессии $\beta 2$ -субъединицы нАХР в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	0.874	0.892	0.881	0.967
Контроль vs Группа III	0.536	0.582	0.559	0.824
Группа II vs Группа III	0.682	0.734	0.705	0.913

Таблица 66 – Статистические параметры уровня экспрессии $\beta 3$ -субъединицы nAHP в подгруппах

	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	24.9	23.1	25.2
Медиана	23.3	23.1	25.6
SD	2.9	3.0	2.8
Min	21.4	19.7	21.6
Q1	22.9	21.1	23.4
Q3	26.9	25.2	27.1
Max	29.9	29.1	29.6

Таблица 67 – Достоверность различия уровня экспрессии $\beta 3$ -субъединицы nAHP в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	0.001	0.002	0.001	0.018
Контроль vs Группа III	0.612	0.674	0.641	0.879
Группа II vs Группа III	<0.001	<0.001	<0.001	0.003

Таблица 68 – Статистические параметры уровня экспрессии γ -субъединицы nAHP в подгруппах

	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	25.5	25.3	25.3
Медиана	24.8	24.8	25.4
SD	2.9	3.0	3.1
Min	21.4	20.4	20.9
Q1	23.5	23.3	23.3
Q3	27.6	27.4	27.4
Max	30.5	31.3	31.7

Таблица 69 – Достоверность различия уровня экспрессии γ -субъединицы нАХР в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	0.724	0.768	0.746	0.942
Контроль vs Группа III	0.724	0.768	0.746	0.942
Группа II vs Группа III	0.998	0.996	0.997	0.999

Таблица 70 – Статистические параметры уровня экспрессии ε -субъединицы нАХР в подгруппах

	Контроль	Группа II	Группа III
Среднее	25.8	25.2	25.5
Медиана	24.7	24.7	25.5
SD	3.0	3.0	3.1
Min	21.5	20.3	21.0
Q1	23.6	23.2	23.4
Q3	28.0	27.4	27.6
Max	31.6	31.3	31.7

Таблица 71 – Достоверность различия уровня экспрессии ε -субъединицы нАХР в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs Группа II	0.286	0.324	0.305	0.612
Контроль vs Группа III	0.587	0.642	0.614	0.823
Группа II vs Группа III	0.452	0.498	0.475	0.734

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 nAXP.

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 nAXP.

- Оценка эффективности эпигенетической терапии на основании изменения экспрессии $\alpha 4$ -субъединицы nAXP: если уровень экспрессии гена, кодирующего $\alpha 4$ -субъединицу nAXP, равен 4 или более, это является признаком эффективного эпигенетического лечения на дооперационном этапе; показатели экспрессии ниже 2,2 выявляют отсутствие терапевтического ответа на проведенное лечение. Диагностически неопределенный интервал 2,2–4,0, идентифицированный как зона неоднозначной интерпретации, зарегистрирован у 9 пациентов, включая 8 случаев из группы 3-месячной терапии и 1 случай из группы 6-месячного лечения;
- Оценка эффективности эпигенетической терапии на основании изменения экспрессии $\alpha 7$ -субъединицы nAXP: если уровень экспрессии гена, кодирующего $\alpha 7$ -субъединицу nAXP, равен 10 или более, это является признаком эффективного эпигенетического лечения на дооперационном этапе; Показатели экспрессии ниже 2,5 ассоциированы с отсутствием клинического ответа на терапию. В интервале 2,5–10,0, определяемом как диагностически неоднозначная зона, зафиксированы значения у 5 пациентов, все из которых относились к группе 3-месячного курса лечения;
- Оценка эффективности эпигенетической терапии на основании изменения экспрессии $\alpha 9$ -субъединицы nAXP: если уровень экспрессии гена, кодирующего $\alpha 9$ -субъединицу nAXP, равен 20 или более, это является признаком эффективного эпигенетического лечения на дооперационном этапе; Показатели экспрессии ≤ 1.0 ассоциированы с отсутствием терапевтического эффекта. В интервале 1.0–20.0, идентифицированном как диагностически неопределенная зона, зарегистрированы

значения у 7 пациентов, все из которых принадлежали к группе 3-месячной терапии.

Проведенный анализ позволяет заключить, что экспрессия каждого из генов, кодирующих субъединицы $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, обладает самостоятельной прогностической ценностью для оценки эффективности предоперационной эпигенетической терапии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Миома матки сохраняет статус клинически значимой проблемы в современной гинекологии, несмотря на достижения в диагностике и лечении. Актуальность заболевания особенно высока в развитых странах, где отмечается тенденция к отсрочке первых родов на поздний репродуктивный возраст. Полиморфизм клинических проявлений и отсутствие патогномичной симптоматики обуславливают сложности своевременной диагностики, нередко приводящие к многолетнему латентному течению заболевания. Ключевой проблемой в ведении пациенток остаётся высокий показатель рецидивов, определяющий необходимость дальнейших исследований в данной области.

За последнее четырехлетие в международных научных публикациях отмечается активное развитие подходов к диагностике миомы матки, основанных на комплексном анализе соматических показателей, данных анамнеза и молекулярно-генетических маркеров. Данная тенденция обусловлена растущим внедрением в клиническую практику малоинвазивных диагностических технологий.

Исследование было направлено на оценку эффективности предоперационной эпигенетической терапии и идентификацию предикторов рецидивирования миомы матки посредством комплексного анализа клинико-анамнестических показателей, лабораторных параметров и патоморфологических характеристик, а также определения экспрессионных профилей молекулярно-генетических маркеров — длинных некодирующих РНК (MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR) и генов, кодирующих субъединицы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, γ , ϵ).

Роль длинными некодирующими РНК MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR в онкогенезе различных новообразований подробно охарактеризована в международных исследованиях [102, 185, 189, 193, 224]. Данная молекула стала первой днРНК, для которой была установлена патогенетическая значимость как в общих механизмах опухолевого роста, так и в специфических процессах

канцерогенеза. При этом следует отметить, что физиологическая экспрессия MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR регистрируется и в интактных тканях организма [240].

Исследовательская группа под руководством профессора Трипати экспериментально доказала, что нокдаун MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR в клеточной линии цервикальной аденокарциномы индуцирует изменения в альтернативном сплайсинге множества генов [240, 241]. В двух независимых работах продемонстрировано участие данной молекулы в метастатическом процессе при карциноме легкого [240, 241]. Аберрантная экспрессия MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR документирована при различных онкологических патологиях, включая неоплазии мочевого пузыря, молочной железы, шейки и тела матки, яичников, желудочно-кишечного тракта, а также меланому [240, 241].

В представленном исследовании установлена корреляция между уровнем экспрессии MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR и пролиферативной активностью миомы матки.

Согласно современной классификации, основанной на морфологических критериях и пролиферативной активности, выделяют два основных типа миомы матки: простую и пролиферирующую. Простая миома характеризуется длительным латентным течением, медленным ростом узлов малых размеров и отсутствием выраженной клинической симптоматики. В отличие от нее, пролиферирующий вариант проявляется быстрым темпом роста, значительным увеличением объема матки, выраженными явлениями компрессии соседних органов и высокой частотой развития профузных маточных кровотечений.

По последним данным установлено, что в основе патогенеза миомы матки лежат как генетические, так и эпигенетические изменения. Эпигенетику следует относить к наследуемым изменениям генов с сохранением исходной последовательности ДНК. Главными составляющими являются метилирование ДНК, модификация гистонов и некодирующие РНК [241].

Недавние исследования показали участие длинных нкРНК в патогенезе таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, псориаз, сахарный диабет, болезнь

Хантингтона и сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Они участвуют в регуляции клеточного цикла, дифференциации и гибели клеток. В связи с этим возникающая роль днРНК в развитии различных патологий показывает возможности для разработки новых диагностических маркеров и терапевтических мишеней.

В рамках реализации поставленных задач было организовано проспективное исследование с участием 180 пациенток, распределенных в три клинические группы. В первую группу вошли женщины с верифицированным диагнозом миомы матки, показанные к хирургическому лечению, но отказавшиеся от предоперационной эпигенетической терапии. Вторую группу составили пациентки, получавшие комбинированную эпигенетическую терапию продолжительностью 3 месяца в пред- и послеоперационном периоде. Третью группу сформировали больные, проходившие 6-месячный курс эпигенетического лечения до и после хирургического вмешательства. Проведенное исследование включало три методологически значимых этапа.

На первом этапе у всех включенных в исследование пациенток был определен гистотип (простой/пролиферирующий) миомы матки на основании анализа анамнестических, клинико-лабораторных, инструментальных, патоморфологических методов диагностики и сопоставлен с результатами молекулярно-генетического метода исследования, после выполнения хирургического вмешательства в объеме миомэктомии или гистерэктомии. Особенно важен факт высокой корреляции результатов инструментальных обследований (УЗИ ОМТ) за 1 сутки до хирургического вмешательства и результатов патоморфологического исследования, т.к. в таком случае мы можем судить о хорошей репрезентативности УЗИ ОМТ в контексте определения пролиферативной активности миомы матки с особенностями на этапе включения пациенток в исследование (всем пациенткам перед включением в исследование в обязательном порядке было проведено УЗИ ОМТ, на котором определялся предположительный гистотип миомы матки). Данная находка позволила нам сравнить пролиферативную активность миомы матки на основании УЗИ ОМТ,

проведенного до начала эпигенетической терапии, а также по ее окончании перед проведением оперативного вмешательства, что подтвердилось результатами патоморфологического исследования, о достоверности которых свидетельствуют данные статической обработки полученных результатов ($p < 0,001$). В совокупности, если оценивать глобально, выявленные нами изменения в пролиферативной активности миомы матки после курса эпигенетической терапии на предоперационном этапе по сравнению с группой, не получавшей данного лечения, свидетельствует об эффективности эпигенетической терапии, которая отражается не только на результатах инструментальных методов обследования, но и на патоморфологическом уровне.

На втором этапе у всех включенных в исследование пациенток был определен уровень экспрессии днРНК на основании взятого во время хирургического вмешательства по поводу лечения миомы матки биоптата миоматозного узла. Уровень экспрессии MALAT1 во II группе, получавшей эпигенетическую терапию в течение 3-х месяцев до хирургического лечения миомы матки, был равен 0,04, а в III группе, получавшей эпигенетическую терапию в течение 6-ти месяцев, - меньше 0,01, в то время как в группе контроля уровень экспрессии этого же днРНК был равен 0,17, что в совокупности говорит о снижении уровня экспрессии MALAT1 во II и в III группах исследования по сравнению с контрольной группой в 4,25 и в 17 раз, соответственно. Результаты статической обработки подтвердили очень высокий уровень значимости полученных результатов ($p < 0,001$). Если же интерпретировать данные результаты в отношении эпигенетической терапии, можно сделать вывод, что, чем длительнее эпигенетическая терапия, тем большее влияние она окажет на экспрессию MALAT1 и тем она эффективнее.

Уровень экспрессии LincROR во II группе исследования был равен 0,0008, в III группе – 0,00025, а в группе контроля – 0,00015, что свидетельствует о снижении уровня его экспрессии в 0,1875 раз во II группе и повышении уровня его экспрессии в 1,666 раз в III группе. Согласно результатам статической обработки полученных показателей экспрессии, понижение экспрессии LincROR во II группе

исследования не было статистически значимым ($p \geq 0,1$), а его повышение в III группе – обладало очень высоким уровнем статистической значимостью ($p \leq 0,001$). В контексте эпигенетической терапии данные результаты можно интерпретировать следующим образом: эпигенетическая терапия длительностью менее 6-ти месяцев не будет эффективна, т.к. уровень экспрессии LincROR не будет повышаться.

Уровень экспрессии HOTAIR во II группе через 3 месяца лечения был равен 0,00002, в III группе – 0,0002, а в группе контроля – близок к 0, что свидетельствует о повышении уровня его экспрессии в 2 и в 20 раз, соответственно, а результаты статистической обработки подтверждают высокую значимость данных подсчетов ($p \leq 0,001$). При интерпретации данных результатов в контексте эпигенетической терапии можно сказать, что она эффективна даже при недлительном назначении (менее 3-х месяцев), но ее эффективность возрастает в десятки раз при назначении на более длительный срок (6 месяцев и более).

Уровень экспрессии CASC2 во II группе пациенток был равен 0,0002, в III группе через 6 месяцев лечения – 0,0005, в то время как в группе контроля – 0,0016, что говорит о снижении уровня его экспрессии в 8 и в 3,2 раза, соответственно. Данные статистической обработки полученных результатов экспрессии подтверждают их очень высокий уровень значимости во II группе исследования ($p \leq 0,001$) и высокий уровень значимости в III группе ($P \leq 0,01$). Интерпретируя полученные результаты в отношении эпигенетической терапии, можно прийти к выводу, что максимальный эффект достигается при длительности приема равной 3-м месяцам, а более продолжительное лечение не увеличит эффективности терапии.

Резюмируя вышеперечисленные результаты экспрессии всех 4-х исследованных днРНК, можно сделать заключение, статистически значимые различия в уровнях экспрессии MALAT1, LincROR, CASC2 и HOTAIR у пациенток всех трех групп свидетельствуют об эффективности проведенной эпигенетической терапии. Если же рассматривать корреляцию между длительностью терапии и ее эффективностью, то на основании изменений уровней экспрессии днРНК и статистической значимости этих изменений, можно прийти к выводу, что

максимальной эффективности эпигенетическая терапия достигает при длительности 6 месяцев и более. [243]

При выявлении корреляции между 1-м и 2-м этапами исследования, т.е. выявлении корреляции между различными гистотипами миом и уровнями экспрессии днРНК MALAT1, LincROR, CASC2 и HOTAIR, мы получили следующие результаты: при простом типе миомы матки 0,00, при пролиферирующем типе миомы – 0,1 ($p < 0,001$, критерий Краскела-Уоллиса). Выраженность экспрессии зависела от степени активности процессов пролиферации. Наименьшие показатели экспрессии MALAT1 и LincROR были зарегистрированы у пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом пролиферирующей миомы матки, составляя в среднем 0,1. Данное значение в десять раз ниже референсных показателей при статистически значимом уровне различий ($p=0,043$ по критерию Краскела-Уоллиса).

Аналогично закономерностям, выявленным для MALAT1 и LincROR, экспрессия CASC2 и HOTAIR демонстрировала значимые различия между простым и пролиферирующим гистологическими вариантами миомы матки. При простой миоме, характеризующейся медленным ростом, преобладанием соединительнотканного компонента и reduced васкуляризацией узлов, наблюдалось статистически значимое снижение уровня CASC2 и HOTAIR относительно интактного миометрия. При этом экспрессия указанных днРНК в данной группе превышала показатели при пролиферирующей миоме более чем на порядок.

Пролиферирующий вариант отличается наличием множественных быстрорастущих узлов с интенсивным кровоснабжением и, вероятно, менее выраженной клеточной гипоксией. Можно предположить, что именно эти морфофункциональные особенности обуславливают экстремальное снижение экспрессии CASC2 и HOTAIR при пролиферирующей миоме. Полученные данные представляют особый интерес в контексте невыясненных молекулярных механизмов подавления экспрессии данных днРНК в патологических клетках и их потенциальной роли в патогенезе заболевания.

Обзор литературы не выявил публикаций, описывающих аналогичные закономерности при миоме матки. Ранее было установлено, что LincROR активируется в условиях гипоксии и участвует в каскадах Ras/Raf/MEK/ERK и PI3K/АКТ посредством супрессии микроРНК-145 (miR-145) в опухолевых клетках.

На третьем этапе у всех включенных в исследование пациенток был определен уровень экспрессии $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, γ , ε -субъединиц nАХР. Из всех изученных нами субъединиц nАХР статистически значимыми оказались только 4, а именно $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$.

Уровень экспрессии генов, кодирующих $\alpha 4$ -субъединицу nАХР, во II группе исследования составил 3,95, в III группе – 4, а в группе контроля был равен 2,1, что говорит о повышении уровня ее экспрессии в 1,8 и в 1,9 раз, соответственно. Данные статистической обработки полученных результатов экспрессии подтверждают их очень высокий уровень значимости в обеих группах исследования ($p \leq 0,001$). Интерпретируя полученные результаты в отношении эпигенетической терапии, можно прийти к выводу, что максимальный эффект достигается уже при 3-х месячном преоперационном лечении и, можно сказать, сохраняется при более длительном курсе терапии.

Уровень экспрессии генов, кодирующих $\alpha 6$ -субъединицу nАХР, во II группе исследования составил 12, а в III группе еще через 3 месяца лечения – 20, в то время как в группе контроля был равен 3, что свидетельствует о повышении уровня ее экспрессии в 4 и в 6,6 раз, соответственно. Данные статистической обработки полученных результатов экспрессии подтверждают их очень высокий уровень значимости в обеих группах исследования ($p \leq 0,001$). При интерпретации полученных результатов в отношении эпигенетической терапии, можно сделать вывод, что терапия эффективна через 3 месяца после начала приема, но своей максимальной эффективностью достигает через 6 месяцев от момента начала приема.

Уровень экспрессии генов, кодирующих $\alpha 7$ -субъединицу nАХР, во II группе исследования через 3 месяца после начала терапии был равен 5, а в III группе – 10, в то время как в группе контроля составил 3, что свидетельствует о повышении

уровня ее экспрессии в 1,6 и в 3,3 раз, соответственно. Данные статистической обработки полученных результатов экспрессии подтверждают их очень высокий уровень значимости в обеих группах исследования ($p \leq 0,001$). Касательно интерпретации полученных результатов в контексте эпигенетической терапии, можно прийти к выводу, что терапия эффективна уже через 3 месяца после ее начала, но своей максимальной эффективности достигает через 6 месяцев от момента начала приема.

Уровень экспрессии генов, кодирующих $\alpha 9$ -субъединицу нАХР, во II группе исследования был равен 5, а в III группе – 20, в то время как в группе контроля был равен 1, что свидетельствует о повышении уровня ее экспрессии в 5 и в 20 раз, соответственно. Данные статистической обработки полученных результатов экспрессии подтверждают их очень высокий уровень значимости в обеих группах исследования ($p \leq 0,001$). Касательно интерпретации полученных результатов в контексте эпигенетической терапии, можно прийти к выводу, что терапия эффективна уже через 3 месяца после ее начала, но своей максимальной эффективности достигает через 6 месяцев от момента начала приема.

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 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И 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 на дооперационном этапе эпигенетической терапии отмечается снижение пролиферативной активности миоматозных узлов, что подтверждается как данными УЗИ, так и гистологическим исследованием;

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 hAXP, эпигенетическая

терапия индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом рекомендуется, как метод, позволяющий снизить пролиферативную активность миоматозных узлов;

5. Оптимальной продолжительностью эпигенетической терапии является срок не менее 6 месяцев, что подтверждено экспрессией генов, кодирующих как днРНК, так и нАХР.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

nAChR – никотиновые ацетилхолиновые рецепторы

CASC2 - участвует в подавлении пролиферации и индукции апоптоза

NOTA1R - 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мамедова, А.Э. Улучшение качества диагностики распространённости эндометриоза яичников : специальность 3.1.4 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мамедова Айнур Эльхан кызы ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 1043 с.
2. Леваков, С.А. Миома матки: требует ли нынешняя парадигма лечения модернизации? / С.А. Леваков, М.Г. Кавиладзе, Ш.Т. Гусейнова // Акушерство и гинекология. - 2024. - № 3. - С. 35-48. - DOI: 10.18565/aig.2023.308.
3. Экспрессия длинных некодирующих РНК ROR и MALAT1 при миоме матки / С.А. Леваков, Г.Я. Азадова, А.Э. Мамедова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2021. - Т. 20. - № 4. – С. 17–21. - DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-17-21.
4. Соловьева, А.В. Аномальные маточные кровотечения у женщин в репродуктивном возрасте и пременопаузе. / А.В. Соловьева, Л.А. Чегус // Акушерство и гинекология. – 2020. - №8. – С. 29-38. - DOI: 10.18565/aig.2020.8.29-38.
5. Миома матки у больных молодого возраста: клинко-патогенетические особенности / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган, Т.Д. Гуриев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. - №1. - С. 16-20.
6. Оценка уровней экспрессии различных субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и длинных некодирующих РНК у пациенток с миомой матки в рамках поиска таргетной терапии. / С.А. Леваков, М.Г. Кавиладзе, О.В. Дещенко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 23. - № 6. – С. 42–53. - DOI: 10.20953/1726-1678-2024-6-42-53.
7. Балашенко, Н.А. Длинные некодирующие РНК и их функции / Н.А. Балашенко, С.Е. Дромашко // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял.навук. – 2017. – № 4. – С. 110–119.

8. Рядь, Я.Г. Клинико-морфологические особенности миомы матки у больных молодого возраста : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Рядь Яна Геннадьевна ; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская медицинская академия». – Москва, 2004. – 124 с

9. Леваков, С.А. Варианты развития миомы матки (простая и пролиферирующая) : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Леваков Сергей Александрович ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2001. Шифр: Д2002-1320

10. Морфология простой и пролиферирующей миомы матки при беременности / З.Д. Каримов, Б.А. Магрупов, М.Т. Хусанходжаева, В.У. Убайдуллаева // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2013. - № 2. – С. 41-45.

11. Баринов, В.В. Клинические характеристики больных злокачественными светлоклеточными опухолями яичников / В.В. Баринов // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20. - № 2.

12. Баскаков, В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира ; – Санкт-Петербург : Издательство Н-Л, 2002. - 452 с. – ISBN 5-94869-001-6.

13. Возможность использования длинных некодирующих РНК в прогнозировании развития злокачественной трансформации цервикального эпителия / С.А. Леваков, Е.А. Обухова, Н.А. Шешукова [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2021. – № 9. – С. 120-126.

14. Давыдов, А.И. Хроническая тазовая боль при генитальном эндометриозе: вопросы этиопатогенеза и лечения / А.И. Давыдов, М.А. Стрижакова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4. - № 3. – С. 48–53.

15. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer / C. E. Barbieri, S. C. Baca, M. S. Lawrence [et al.] // *Nat Genet.* – 2012. - Vol. 44. - P. 685–689. - DOI: 10.1038/ng.2279.
16. Mediator links epigenetic silencing of neuronal gene expression with x-linked mental retardation / N. Ding, H. Zhou, P. O. Esteve [et al.] // *Mol Cell.* – 2008. – Vol. 31. – P. 347–359. - DOI: 10.1016/j.molcel.2008.05.023.
17. CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity / R. Firestein, A. J. Bass, S. Y. Kim [et al.] // *Nature.* – 2005. – Vol. 455. – P. 547–551.
18. Farquhar, C. M. Hysterectomy rates in the United States 1990–1997 / C. M. Farquhar, C. A. Steiner // *Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 99. – C. 229–234.
19. Stewart, E.A. Uterine fibroids. The complete guide. / E.A. Stewart ; - Johns Hopkins University Press, 2007. – 223 p.; ISBN 10, 0801887011.
20. Merrill, R.M. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. / R.M. Merrill // *Med. Sci. Monit.* - 2008. – Vol. 14. - № 1. – CR 24-31.
21. Association between patient characteristics and treatment procedure among patients with uterine leiomyomas. / B.J. Borah, S.K. Laughlin-Tommaso, E.R. Myers [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 127. - № 1. P. 67-77. - DOI: 10.1097/AOG.0000000000001160.
22. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. / E.R. Cardozo, A.D. Clark, N.K. Banks [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206. - № 3. –P. 211.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.002.
23. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. / S.D. Peddada, S.K. Laughlin, K. Miner [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. US A.* – 2008. – Vol. 105. - № 50. P. 19887-92. DOI: 10.1073/pnas.0808188105.
24. Stewart, E.A. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. / E.A. Stewart, R.A. Nowak // *Hum. Reprod. Update.* – 1996. – Vol. 2. - № 4. P. 295-306. DOI: 10.1093/humupd/2.4.295.

25. Персонафицированный подход к ведению пациенток с миомой матки. / С.А. Леваков, П.В. Буданов, О.В. Зайратьянц [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. - № 12. – С. 174-82.
26. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. / D.D. Baird, D.B. Dunson, M.C. Hill [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 188. - № 1. – P. 100-7. - DOI: 10.1067/mob.2003.99.
27. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. / L.M. Marshall, D. Spiegelman, R.L. Barbieri [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 90. - № 6. P. 967-73. - DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00534-6.
28. The burden of uterine fibroids in five European countries. / E. Downes, V. Sikirica, J. Gilabert-Estelles [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 152. - № 1. – P. 96-102. - DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.012.
29. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. / B.J. Borah, W.K. Nicholson, L. Bradley, E.A. Stewart // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 209. - № 4. – P. 319.e1-e20. - DOI: 10.1016/j.ajog.2013.07.017.
30. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. / S.K. Laughlin, D.D. Baird, D.A. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113. - № 3. - P. 630-5. - DOI: 10.1097/AOG.0b013e318197bbaf.
31. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. / E.E. Marsh, G.E. Ekpo, E.R. Cardozo [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99. - № 7. - P. 1951-7. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.017.
32. The incidence of uterine leiomyoma and other pelvic ultrasonographic findings in 2,034 consecutive women in a north London hospital. / D. Selo-Ojeme, O. Lawal, J. Shah, [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 28. - № 4. P. 421-3. - DOI: 10.1080/01443610802149863.
33. Self-report versus ultrasound measurement of uterine fibroid status. / S.L. Myers, D.D. Baird, A.F. [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2012. – Vol. 21. - № 3. – P. 285-93. - DOI: 10.1089/jwh.2011.3008.

34. Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on population trends. / M.E. Wechter, E.A. Stewart, E.R. Myers [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205. - № 5. – P. 492.e1-5. - DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.008.
35. Butt, J.L. An audit of indications and complications associated with elective hysterectomy at a public service hospital in South Africa. / J.L. Butt, S.T. Jeffery, Z.M. Van der Spuy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 116. - № 2. – P. 112-6. - DOI: 10.1016/j.ijgo.2011.09.026.
36. Relationship between hysterectomy and admixture in African American women. / L. Qi, R. Nassir, R. Kosoy [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 208. - № 4. – P. 279.e1-7. - DOI: 10.1016/j.ajog.2013.01.027.
37. African ancestry and genetic risk for uterine leiomyomata. / L.A. Wise, E.A. Ruiz-Narvaez, J.R. Palmer [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 176. - № 12. – P. 1159-68. - DOI: 10.1093/aje/kws276.
38. Pregnancy-related fibroid reduction. / S.K. Laughlin, A.H. Herring, D.A. Savitz [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94. - № 6. – P. 2421-3. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.035.
39. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. / K.L. Huyck, C.I. Panhuysen, K.T. Cuenco [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198. - № 2. – P. 168.e1-9. - DOI: 10.1016/j.ajog.2007.05.038.
40. Baird, D.D. Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure is associated with uterine leiomyoma development. / D.D. Baird, R. Newbold // *Reprod. Toxicol.* – 2005. – Vol. 20. - № 1. – P. 81-4. - DOI: 10.1016/j.reprotox.2005.01.002.
41. Иммуногистохимические маркеры рецидивирования миомы матки. / Н.М. Тоноян, И.Ф. Козаченко, А.В. Асатунова [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2022. - № 4. С. 123-31.
42. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. / L.A. Wise, J.R. Palmer,

B.L. Harlow [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159. - № 2. – P. 113-23. - DOI: 10.1093/aje/kwh016.

43. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. / L.M. Marshall, D. Spiegelman, M.B. Goldman [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1998. – Vol. 70. - № 3. – P. 432-9. - DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00208-8.

44. Intake of fruit, vegetables, and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. / L.A. Wise, R.G. Radin, J.R. Palmer [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 94. - № 6. – P. 1620-31. - DOI:10.3945/ajcn.111.016600.

45. A prospective study of dairy intake and risk of uterine leiomyomata. / L.A. Wise, R.G. Radin, J.R. Palmer [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171. - № 2. – P. 221-32. - DOI:10.1093/aje/kwp355.

46. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. / S. Nesby-O'Dell, K.S. Scanlon, M.E. Cogswell [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 76. - № 1. – P. 187-92. - DOI: 10.1093/ajcn/76.1.187.

47. Vitamin D deficiency and supplementation in pregnancy in a multiethnic population-based cohort. / Å.R. Eggemoen, R.S. Falk, K.V. Knutsen [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16. - № 7. - DOI: 10.1186/s12884-016-0796-0.

48. Vitamin d and the risk of uterine fibroids. / D.D. Baird, M.C. Hill, J.M. Schectman., B.W. Hollis // *Epidemiology.* – 2013. – Vol. 24. - № 3. – P. 447-53. - DOI: 10.1097/EDE.0b013e31828acca0.

49. Laughlin, S.K. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. / S.K. Laughlin, J.C. Schroeder, D.D. Baird // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28. - № 3. – P. 204-17. - DOI: 10.1055/s-0030-1251477.

50. Faerstein, E. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. / E. Faerstein, M. Szklo, N. Rosenshein // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153. - № 1. – P. 1-10. - DOI: 10.1093/aje/153.1.1.

51. Cervical neoplasia-related factors and decreased prevalence of uterine fibroids among a cohort of African American women. / K.R. Moore, J.S. Smith, S.K. Laughlin-Tommaso, D.D. Baird // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101. - № 1. – P. 208-14. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.021.
52. Bulun, S.E. Uterine fibroids. / S.E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. - № 14. – P. 1344-55. - DOI:10.1056/NEJMra1209993.
53. Paracrine activation of WNT/ β -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth / M. Ono, P. Yin, A. Navarro [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2013. – Vol. 110. - № 42. – P. 17053-8. - DOI: 10.1073/pnas.1313650110.
54. Proteomics identification of annexin A2 as a key mediator in the metastasis and proangiogenesis of endometrial cells in human adenomyosis / S. Zhou, T. Yi, R. Liua [et al.] // *Mol. Cell Proteomics.* – 2012. – Vol. 11. - № 7. – P. M112.017988. - DOI: 10.1074/mcp.M112.017988.
55. Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues / S.J. Holdsworth-Carson, M. Zaitseva, B.J. Vollenhoven, P.A. Rogers // *Mol. Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 20. - № 3. – P. 250-9. - DOI:10.1093/molehr/gat083.
56. Common fibroid-associated genes are differentially expressed in phenotypically dissimilar cell populations isolated from within human fibroids and myometrium / S.J. Holdsworth-Carson, M. Zaitseva, J.E. Girling [et al.] // *Reproduction.* – 2014. – Vol. 147. - № 5. – P. 683-92. - DOI: 10.1530/REP-13-0580.
57. Comparative ultrastructure of collagen fibrils in uterine leiomyomas and normal myometrium / P. Leppert, T. Baginski, C. Prupas [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 82. - Suppl. 3. - № 0 3. – P. 1182-7. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.04.030.
58. Mechanical homeostasis is altered in uterine leiomyoma / R. Rogers, J. Norian, M. Malik [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198. - № 4. – P. 474.e1-11. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.11.057.

59. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth / M. Ono, W. Qiang, V.A. Serna [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. - № 5. – P. e36935. - DOI: 10.1371/journal.pone.0036935.
60. Fibroblast heterogeneity: existence of functionally distinct Thy 1(+) and Thy 1(-) human female reproductive tract fibroblasts / L. Koumas, A.E. King, H.O. Critchley [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 159. - № 3. – P. 925-35. - DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61768-3.
61. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing / M. Mehine, E. Kaasinen, N. Mäkinen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. - № 1. – P. 43-53. - DOI: 10.1056/NEJMoa1302736.
62. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing / M. Mehine, N. Mäkinen, H.R. Heinonen [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102. - № 3. – P. 621-9. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.050.
63. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas / N. Mäkinen, M. Mehine, J. Tolvanen [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol. 334. (6053) - № 252. – P. 5. - DOI: 10.1126/science.1208930.
64. Novel MED12 gene somatic mutations in women from the Southern United States with symptomatic uterine fibroids / S.K. Halder, A. Laknaur, J. Miller [et al.] // *Mol. Genet. Genomics*. – 2015. – Vol. 290. - № 2. – P. 505-11. - DOI: 10.1007/s00438-014-0938-x.
65. Borggreffe, T. Interactions between subunits of the Mediator complex with gene-specific transcription factors / T. Borggreffe, X. Yue / *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2011. – Vol. 22. - № 7. – P. 759-68. - DOI: 10.1016/j.semcdb.2011.07.022.
66. Uterine leiomyoma-linked MED12 mutations disrupt mediator-associated CDK activity / M. Turunen, J.M. Spaeth, S. Keskitalo [et al.] // *Cell Rep.* – 2014. – Vol. 7. - № 3. – P. 654-60. - DOI: 10.1016/j.celrep.2014.03.047.
67. MED12 mutations in uterine fibroids--their relationship to cytogenetic subgroups / D.N. Markowski, S. Bartnitzke, T. Löning [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2012. – Vol. 131. - № 7. – P. 1528-36. - DOI: 10.1002/ijc.27424.

68. MED12 alterations in both human benign and malignant uterine soft tissue tumors / G. Pérot, S. Croce, A. Ribeiro [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. - № 6. – P. e40015. - DOI: 10.1371/journal.pone.0040015.
69. Du, F. Acquisition of paclitaxel resistance via PI3K-dependent epithelial-mesenchymal transition in A2780 human ovarian cancer cells / F. Du // *Oncology reports*. – 2013. – Vol. 30, № 3. – P. 1113–1118.
70. Eades, G. lincRNA-RoR and miR-145 regulate invasion in triple-negative breast cancer via targeting ARF6 / G. Eades // *Molecular Cancer Research*. – 2015. – Vol. 13. - № 2. – P. 330–338.
71. Borgfeldt, C. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25–40 years / C. Borgfeldt, E. Andolf // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2000. – Vol. 79. – P. 202–207.
72. Fang, D. 17β -estradiol regulates cell proliferation, colony formation, migration, invasion and promotes apoptosis by upregulating miR-9 and thus degrades MALAT-1 in osteosarcoma cell MG-63 in an estrogen receptor-independent manner / D. Fang // *Biochemical and biophysical research communication*. – 2015. – Vol. 457. - № 4. – P. 500–506.
73. Ellis, M.J. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition / M. J. Ellis // *Nature*. – 2012. – Vol. 486. - № 7403. – P. 353–360.
74. Ghazal, S. H19 lnc RNA alters stromal cell growth via IGF signaling in the endometrium of women with endometriosis / S. Ghazal // *EMBO molecular medicine*. – 2015. – Vol. 7. - № 8. – P. 996–1003.
75. Friedman, R.C. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs / R.C. Friedman // *Genome research*. – 2009. – Vol. 19. - № 1. – P. 92–105.
76. Eißmann, M. Loss of the abundant nuclear non-coding RNA MALAT1 is compatible with life and development / M. Eißmann // *RNA biology*. – 2012. – Vol. 9. - № 8. – P. 1076–1087.

77. Uterine fibroid-related infertility: mechanisms and management/ J. Donnez, H. S. Taylor, L. Marcellin, M. M/ Dolmans // *Fertil Steril.* – 2024. – Vol. 122. - № 1. – P. 31-39. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.049.
78. Duru, N. Characterization of the CD49f+/CD44+/CD24– single-cell derived stem cell population in basal-like DCIS cells / N. Duru // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. - № 30. – P. 47511.
79. Menstruation: science and society / H. O. D. Critchley, E. Babayev, S. E. Bulun // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 223. - № 5. – P. 624-664. – DOI: 10.1016/j.ajog.2020.06.004.
80. Donnez, J. Ghafouri-Fard S. Uterine fibroid management: from the present to the future / J. Donnez, M. M. Dolmans // *Hum Reprod Update.* – 2016. – Vol. 22. – P. 665-686. – DOI: 10.1093/humupd/dmw023.
81. Dolmans, M.M. Conservative management of uterine fibroid-related heavy menstrual bleeding and infertility: time for a deeper mechanistic understanding and an individualized approach / M. M. Dolmans, L. Cacciottola, J. Donnez // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10. - № 19. – P. 4389. – DOI: 10.3390/jcm10194389.
82. Fibroids: diagnosis and management/ M. A. Lumsden, I. Hamoodi, J. Gupta, M. Hickey // *BMJ.* – 2015 . – Vol. 351. - P. h4887. – DOI: 10.1136/bmj.h4887.
83. Stewart, E. A. Clinical practice. Uterine fibroids / E. A. Stewart // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. - № 17. – P. 1646-55. – DOI: 10.1056/NEJMc1411029.
84. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013 / A. M. Soliman, H. Yang, E. X. Du [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 213. – № 2. - P. 141-60. – DOI: 10.1016/j.ajog.2015.03.019.
85. Ulipristal acetate for the management of large uterine fibroids associated with heavy bleeding: a review. / J. Donnez, G. E. Courtoy, O. Donnez, M. M. Dolmans // *Reprod Biomed Online.* – 2018. – Vol. 37. - № 2. – P. 216-223. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.04.040.

86. Donnez, J. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? / J. Donnez, O. Donnez, M. M. Dolmans // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 102. - № 3. – P. 640-8. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.041.
87. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence / E. Somigliana, P. Vercellini, R. Daguati [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2007. – Vol. 13. - № 5. – P. 465-76. – DOI: 10.1093/humupd/dmm013.
88. Fibroids and natural fertility: a systematic review and meta-analysis. / E. Somigliana, M. Reschini, V. Bonanni [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2021. – Vol. 43. - № 1. – P. 100-110. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.03.013.
89. Don, E. E. Infertility in patients with uterine fibroids: a debate about the hypothetical mechanisms / E. E. Don, V. Mijatovic, J. A. F. Huirne // *Hum Reprod.* – 2023. – Vol. 38. - № 11. – P. 2045-2054. – DOI: 10.1093/humrep/dead194.
90. Guo, F. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion / F. Guo // *Acta Biochim Biophys Sin.* – 2010. – Vol. 42. - № 3. – P. 224–229.
91. The effect of myomectomy on reproductive outcomes in patients with uterine fibroids: A retrospective cohort study / E. E. Don, V. Mijatovic, R. van Eekelen, J.A.F. Huirne // *Reprod Biomed Online.* – 2022. – Vol. 45. - № 5. – P. 970-978. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.05.025.
92. Gutschner, T. MALAT1-a paradigm for long noncoding RNA function in cancer / T. Gutschner, M. Hämmerle, S. Diederichs // *Journal of molecular medicine.* – 2013. – Vol. 91. - № 7. – P. 791–801.
93. Han, Y. Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder / Y. Han // *Urology.* – 2013. – Vol. 81. - № 1. – P. 209. e1–209. e7.

94. Donnez, J. Intramural myomas-related infertility: should the myomas be removed? Not easy to reach a consensus. / J. Donnez // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 116. - № 4. – P. 943-944. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.015.
95. Hashimoto, S. Requirement for Arf6 in breast cancer invasive activities / S. Hashimoto // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2004. – Vol. 101. - № 17. – P. 6647–6652.
96. Gutschner, T. Noncoding RNA gene silencing through genomic integration of RNA destabilizing elements using zinc finger nucleases / T. Gutschner, M. Baas, S. Diederichs // *Genome research.* – 2011. – Vol. 21. - № 11. – P. 1944–1954.
97. Intramural myomas more than 3-4 centimeters should be surgically removed before in vitro fertilization / M. M. Dolmans, K. Isaacson, W. Zhang [et al.] // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 116. - № 4. – P. 945-958. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.016.
98. Hou, P. LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis / P. Hou // *Cell death & disease.* – 2014. – Vol. 5. - № 6. – P. e1287–e1287.
99. Pritts, E. A. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence / E. A. Pritts // *Obstet Gynecol Surv.* - 2001. – Vol. 56. - № 8. – P. 483-91. - DOI: 10.1097/00006254-200108000-00022.
100. Hu, L. Up-regulation of long noncoding RNA MALAT1 contributes to proliferation and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma / L. Hu // *Journal of experimental & clinical cancer research.* – 2015. – Vol. 34. - № 1. – P. 1–13.
101. Pritts, E. A. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence / E. A. Pritts, W. H. Parker, D. L. Olive // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 91. - № 4. – P. 1215-23. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051.
102. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments / S. Bettocchi, O. Ceci, L. Nappi [et al.] // *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* – 2004. – Vol. 11. - № 1. – P. 59-61. – DOI: 10.1016/s1074-3804(05)60012-6.

103. Cold loops applied to bipolar resectoscope: A safe "one-step" myomectomy for treatment of submucosal myomas with intramural development / A. Di Spiezio Sardo, G. Calagna, C. Di Carlo [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2015. – Vol. 41. - № 12. – P. 1935-41. – DOI: 10.1111/jog.12831.

104. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. / S. K. Sunkara, M. Khairy, T. El-Toukhy [et al.] // *Hum Reprod.* – 2010. – Vol. 25. - № 2. – P. 418-29. – DOI: 10.1093/humrep/dep396.

105. Hüttenhofer, A. Non-coding RNAs: hope or hype? / A. Hüttenhofer, P. Schattner, N. Polacek // *TRENDS in Genetics.* – 2005. – Vol. 21. -№ 5. – P. 289–297.

106. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. / L. Yan, L. Ding, C. Li [et al.] // *Fertil Steri.* – 2014. – Vol. 101. - № 3. – P. 716-21. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.023.

107. Effects of Non-Cavity-Distorting Intramural Fibroids on IVF Outcomes in Patients with Recurrent IVF Failure: Does Myomectomy Change IVF Outcomes ? / U. Deger, E. Altinbas, M. Karabay [et al.] // *J Obstet Gynaecol India.* – 2023. – Vol. 73. - № 4. – P. 322-328. – DOI: 10.1007/s13224-023-01750-2.

108. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria / G. Christopoulos, A. Vlismas, R. Salim [et al.] // *BJOG.* – 2017. – Vol. 124. – № 4. - P. 615-621. – DOI: 10.1111/1471-0528.14362.

109. Iyer, M.K. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome / M.K. Iyer // *Nature genetics.* – 2015. – Vol. 47. - № 3. – P. 199–208.

110. Ji, P. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer / P. Ji // *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22. - № 39. – P. 8031–8041.

111. Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study / L. Yan, Q. Yu, Y. N. Zhang //

Fertil Steril. –2018. – Vol. 109. - № 5. – P. 817-822. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.007.

112. Ji, Q. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/ β -catenin signal pathway / Q. Ji // PloS one. – 2013. –Vol. 8. - № 11. – P. e78700.

113. Taylor, H. S. Fibroids: when should they be removed to improve in vitro fertilization success? / H. S. Taylor // Fertil Steril. – 2018. – Vol. 109. - № 5. – P. 784-785. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.003.

114. Jiang, Y. The role of MALAT1 correlates with HPV in cervical cancer / Y. Jiang // Oncology letters. – 2014. – Vol. 7. - № 6. – P. 2135–2141.

115. The Effect of Intramural Myomas Without an Intracavity Component on In Vitro Fertilization Outcomes in Single Fresh Blastocyst Transfer Cycles/ S. Behbehani, S. Polesello, J. Hasson [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2018. – Vol. 25. - № 7 – P. 1241-1248. – DOI: 10.1016/j.jmig.2018.03.005.

116. The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on the Efficacy of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer: An Updated Meta-Analysis / X. Wang, L. Chen, H. Wang [et al.] // Biomed Res Int. – 2018. - 8924703. - DOI: 10.1155/2018/8924703.

117. Joulia, D. Mechanisms involved in the inhibition of myoblast proliferation and differentiation by myostatin / D. Joulia // Experimental cell research. – 2003. – Vol. 286. - № 2. – P. 263–275.

118. Kajiyama, H. Chemoresistance to paclitaxel induces epithelial-mesenchymal transition and enhances metastatic potential for epithelial ovarian carcinoma cells / H. Kajiyama // International journal of oncology. – 2007. – Vol. 31. - № 2. – P. 277-283.

119. The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on Live Birth Rate in *In Vitro* Fertilization Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Rikhraj, J. Tan, O. Taskin [et al.] // J Womens Health (Larchmt). – 2020. – Vol. 29. - № 2. – P. 210-219. – DOI: 10.1089/jwh.2019.7813.

120. Impact of FIGO type 3 uterine fibroids on in vitro fertilization outcomes: A systematic review and meta-analysis / A. Favilli, A. Etrusco, V. Chiantera [et al.] / *Int J Gynaecol Obstet.* – 2023. – Vol. 163. - № 2. – P. 528-539. – DOI: 10.1002/ijgo.14838.

121. Forssman, L. Blood flow in myomatous uteri as measured by intra-arterial ¹³³Xenon / L. Forssman // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 1976. – Vol. 55. - № 1. – P. 21-4. - DOI: 10.3109/00016347609156778

122. Keith, B. HIF1 α and HIF2 α : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression / B. Keith, R. S. Johnson, M. C. Simon // *Nature Reviews Cancer.* – 2012. – Vol. 12. - № 1. – P. 9–22.

123. Sladkevicius, P. Doppler examination of uteri with myomas / P. Sladkevicius, L. Valentin, K. Marsál // *J Clin Ultrasound.* – 1996. – Vol. 24. - № 3. – P. 135-40. – DOI: 10.1002/(SICI)1097-0096(199603)24:3<135::AID-JCU5>3.0.CO;2-I.

124. Fibroid vascularisation assessed with three-dimensional power Doppler ultrasound is a predictor for uterine fibroid growth: a prospective cohort study / L. L. Nieuwenhuis, A. L. Keizer, B. Stoelinga // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125. - № 5. – P. 577-584. – DOI: 10.1111/1471-0528.14608.

125. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles / A. Kim, H. Jung, W. J. Choi [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 53. - № 3. – P. 360-5. – DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.007.

126. Koshimizu, T. Oxytocin stimulates expression of a noncoding RNA tumor marker in a human neuroblastoma cell line / T. Koshimizu // *Life science.* – 2010. – Vol. 86. - № 11–12. – P. 455–460.

127. Прогнозирование пролиферативной активности лейомиомы матки. Модель дифференциальной диагностики простой и клеточной лейомиомы / А.С. Гаспаров, М.Ф. Дорфман, Е.Д. Дубинская [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* - 2022. – Т. 21. - № 3. – С. 63-69. - DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-63-69.

128. Улипристала ацетат и хирургическое лечение лейомиомы матки. Дифференциация подходов с учетом обновленной инструкции к лекарственному препарату / А.И. Давыдов, В.А. Лебедев, В.М. Пашков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21. - № 5. – С. 88-94. - DOI: 10.20953/1726-1678-2022-5-88-94.

129. Леваков, С. А. Эффективность применения препарата индинол форто у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез / С.А. Леваков, М.Г. Кавиладзе, А. З. Гелашвили // Фармакология & фармакотерапия. – 2022. - № 1. С. 90-4.

130. Alternative RNA splicing modulates ribosomal composition and determines the spatial phenotype of glioblastoma cells / T.D. Larionova, S. Bastola, T.E. Aksinina [et al.] // Nat Cell Biol. – 2022. – Vol. 24. - № 10. – P. 1541-1557. - DOI: 10.1038/s41556-022-00994-w

131. Оценка уровней экспрессии различных субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при эндометриозе яичников в рамках поиска новых перспективных методов таргетной терапии эндометриоза / С.А. Леваков, Ю.А. Перцева, Т.А. Громова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22. - № 5. – С. 5-14. - DOI: 10.20953/1726-1678-2023-5-5-14

132. The ribosomal protein Rpl22 controls ribosome composition by directly repressing expression of its own paralog, Rpl22l1 / M.N. O'Leary, K.H. Schreiber, Y. Zhang [et al.] // PLoS Genet. – 2013. – Vol. 9. - № 8. – P. e1003708. - DOI: 10.1371/journal.pgen.1003708.

133. Эпигенетика в клинической гинекологии / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, С.Н. Колесникова [и дру] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. - № 2. – С. 110-116. - DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-110-116.

134. Клинико-анамнестические особенности заболеваний шейки матки / С.А. Леваков, Е.А. Обухова, Н.А. Шешукова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. - № 9. – С. 122-128. - DOI: 10.18565/aig.2023.90.

135. Vaginal versus oral E(2) administration: effects on endometrial thickness, uterine perfusion, and contractility / R. Fanchin, C. Righini, L. M. Schönauer [et al.] // Fertil Steril. – 2001. – Vol. 76. - № 5. – P. 994-8. – DOI: 10.1016/s0015-0282(01)02841-2.

136. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin production by different uterine leiomyomas / S. Miura, K.N. Khan, M. Kitajima [et al.] // Hum Reprod. – 2006. – Vol. 21. – № 10. - P. 2545-54. – DOI: 10.1093/humrep/del205.

137. Li, L. Long non coding RNA ROR promotes proliferation, migration and chemoresistance of nasopharyngeal carcinoma / L. Li // Cancer science. – 2016. – Vol. 107. - № 9. – P. 1215–1222.

138. A comparison of uterine peristalsis in women with normal uteri and uterine leiomyoma by cine magnetic resonance imaging / M. Orisaka, T. Kurokawa, K. Shukunami // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2007. – Vol. 135. – № 1. - P. 111-5. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2006.07.040.

139. Ikhen, D. E. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function / D. E. Ikhen, S. E. Bulun // Reprod Sci. – 2018. – Vol. 25. – № 5. - P. 635-643. – DOI: 10.1177/1933719117725827.

140. Li, L. Role of human noncoding RNAs in the control of tumorigenesis / L. Li // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – Vol. 106. - № 31. – P. 12956–12961.

141. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis / J. A. Horcajadas, E. Goyri, M. A. Higón [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 93. – № 9. - P. 3490-8. – DOI: 10.1210/jc.2008-0565.

142. Endometrial implantation factors in women with submucous uterine fibroids / J. Ben-Nagi, J. Miell, D. Mavrellos [et al.] // *Reprod Biomed Online*. – 2010. – Vol. 21. - № 5. – P. 610-5. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.06.039.
143. Li, Z. Expression of the long non-coding RNAs MEG3, HOTAIR, and MALAT-1 in non-functioning pituitary adenomas and their relationship to tumor behavior / L. Li // *Pituitary*. – 2015. – Vol. 18. - № 1. – P. 42–47.
144. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome / S. Vannuccini, V. L. Clifton, I. S. Fraser [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2016. – Vol. 22. - № 1. – P. 104-15. - DOI: 10.1093/humupd/dmv044.
145. Ghafouri-Fard, S. The role of long non-coding RNA CASC2 in the carcinogenesis process / S. Ghafouri-Fard, S. Dashti, M. Taheri // *Biomed Pharmacother*. – 2020. - № 127. – P. 110202. - DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110202.
146. Long non-coding RNA HOTAIR in cervical cancer: Molecular marker, mechanistic insight, and therapeutic target / Y.H. Zhou, Y.H. Cui, T. Wang, Y. Luo // *Adv Clin Chem*. – 2020. - № 97. – P. 117-140. - DOI: 10.1016/bs.acc.2019.12.004.
147. Rackow, B. W. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity / B. W. Rackow, H. S. Taylor // *Fertil Steril*. – 2010. – Vol. 93. - № 6. – P. 2027-34. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.029.
148. Liu, W.T. LncRNAs expression signatures of hepatocellular carcinoma revealed by microarray / W.T. Liu // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2014.– Vol. 20. - № 20. – P. 6314.
149. Doherty, L. F. Leiomyoma-derived transforming growth factor- β impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity / L. F. Doherty, H. S. Taylor // *Fertil Steril*. – 2015. – Vol. 103. – № 3. - P. 845-52. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.099.
150. Submucous Fibroids, Fertility, and Possible Correlation to Pseudocapsule Thickness in Reproductive Surgery / A. Tinelli, I. Kosmas, O. A. Mynbaev [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2018. – 2804830. – DOI: 10.1155/2018/2804830.

151. Liu, Y. Identification of differences in microRNA transcriptomes between porcine oxidative and glycolytic skeletal muscles / Y. Liu // *BMC molecular biology*. – 2013. – Vol. 14. - № 1. – P. 1–8.
152. Loewer, S. Large intergenic non-coding RNA-RoR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells / S. Loewer // *Nature genetics*. – 2010. – Vol. 42. - № 12. – P. 1113–1117.
153. The importance of pseudocapsule preservation during hysteroscopic myomectomy / A. Tinelli, A. Favilli, R. B. Lasmar // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2019. – Vol. 243. – P. 179-184. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.09.008.
154. Looijenga, L.H.J. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors / L.H.J. Looijenga // *Cancer research*. – 2003. – Vol. 63. - № 9. – P. 2244–2250.
155. Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotropin-releasing hormone agonist: assessment by hystero-graphy / Donnez J, Schrurs B, Gillerot S [et al.] // *Fertil Steril*. – 1989. – Vol. 51. - № 6. – P. 947-50. – DOI: 10.1016/s0015-0282(16)60723-9.
156. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials / J. Donnez, H. S. Taylor, E. A. Stewart [et al.] // *Lancet*. – 2022. – Vol. 400. - № 10356. – P. 896-907. - DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01475-1.
157. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities / J. Bosteels, S. van Wessel, S. Weyers [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 12. - № 12. – DOI: 10.1002/14651858.CD009461.pub4.
158. Surgical treatment of fibroids for subfertility / M. Metwally, G. Raybould, Y. C. Cheong, A. W. Horne // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – Vol. 1. - № 1. – P. CD003857. – DOI: 10.1002/14651858.
159. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review / J.

Bosteels, S. Weyers, P. Puttemans [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2010. – Vol. 16. - № 1. – P. 1-11. – DOI: 10.1093/humupd/dmp033.

160. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy / Y. Kotani, T. Tobiume, R. Fujishima [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2018. – Vol. 44. - № 2. –P. 298-302.

161. Robot-assisted laparoscopic myomectomy: current status / S. E. Arian, J. L. Munoz, S. Kim, T. Falcone // *Robot Surg*. – 2017. – Vol. 23. - № 4. – P. 7-18. – DOI: 10.2147/RSRR.S102743.

162. Ma, J. Knockdown of long non-coding RNA MALAT1 increases the blood-tumor barrier permeability by up-regulating miR-140 / J. Ma // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*. – 2016. – Vol. 1859. - № 2. –P. 324–338.

163. Route of myomectomy and fertility: a prospective cohort study / L. A. Wise, L. Thomas, S. Anderson [et al.] // *Fertil Steril*. – 2022. – Vol. 117. - № 5. –P. 1083-1093. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.013.

164. Memczak, S. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency / S. Memczak // *Nature*. – 2013. – Vol. 495. - № 7441. – P. 333–338.

165. Mercer, T.R. Long non-coding RNAs: insights into functions / T. R. Mercer, M. E. Dinger, J. S. Mattick // *Nature reviews genetics*. – 2009. – Vol. 10. - № 3. –P. 155–159.

166. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids / J. K. Gupta, A. Sinha, M. A. Lumsden, M. Hickey // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. –Vol. 16. - № 5. – P. CD005073. – DOI: 10.1002/14651858.CD005073.pub3.

167. Michalik, K.M. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth / K.M. Michalik // *Circulation research*. – 2014. – Vol. 114. - № 9. – P. 1389–1397.

168. Mohamadkhani, A. Long noncoding RNAs in interaction with RNA binding proteins in hepatocellular carcinoma / A. Mohamadkhani // *Hepatitis monthly*. – 2014. – Vol. 14. - № 5.

169. Nagano, T. No-nonsense functions for long noncoding RNAs / T. Nagano, P. Fraser // *Cell*. – 2011. – Vol. 145 – № 2. – P. 178–181.
170. Ohtsuji, M. Nrf1 and Nrf2 play distinct roles in activation of antioxidant response element-dependent genes / M. Ohtsuji // *Journal of Biological Chemistry*. – 2008. – Vol. 283. - № 48. – P. 33554–33562.
171. Pregnancy rate and outcomes after uterine artery embolization for women: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis/ X. Yan, L. Zhou, G. He, X. Liu // *Front Med (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 21. - № 10. – P. 1283279. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1283279.
172. Fibroids and Fertility: A Comparison of Myomectomy and Uterine Artery Embolization on Fertility and Reproductive Outcomes / N. C. Zanolli, K. C. Bishop, J. A. Kuller [et al.] // *Obstet Gynecol Surv*. – 2022. – Vol. 77. - № 8. – P. 485-494. – DOI: 10.1097/OGX.0000000000001052.
173. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids / I. Manyonda, A. M. Belli, M. A. Lumsden [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. - № 5. – P. 440-451. – DOI: 10.1056/NEJMoa1914735.
174. Okugawa, Y. Metastasis-associated long non-coding RNA drives gastric cancer development and promotes peritoneal metastasis / Y. Okugawa // *Carcinogenesis*. – 2014. – Vol. 35. - № 12. – P. 2731–2739.
175. Stewart, E. A. Comparing Apples to Apples for Fibroids / E. A. Stewart // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. - № 5. – P. 489-490. – DOI: 10.1056/NEJMe2017266.
176. Rezaei, M. Altered expression of LINC-ROR in cancer cell lines and tissues / M. Rezaei // *Tumor biology*. – 2016. – Vol. 37. - № 2. – P. 1763–1769.
177. Ponting, C.P. Evolution and functions of long noncoding RNAs / C.P. Ponting, P.L. Oliver, W. Reik // *Cell*. – 2009. – Vol. 136. - № 4. – P. 629–641.
178. Kaump, G. R. The impact of uterine artery embolization on ovarian function / G. R. Kaump, J. B. Spies // *J Vasc Interv Radiol*. – 2013. – Vol. 24. - № 4. – P. 459-67. – DOI: 10.1016/j.jvir.2012.12.002.

179. Ren, S. Long noncoding RNA MALAT-1 is a new potential therapeutic target for castration resistant prostate cancer / S. Ren // *The Journal of urology*. – 2013. – Vol. 190. - № 6. – P. 2278–2287.
180. De La Cruz, M. S. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment / M. S. De La Cruz, E. M. Buchanan // *Am Fam Physician*. – 2017. – Vol. 95. – № 2. - P. 100-107.
181. Taft, R.J. Noncoding RNAs: regulators of disease / R.J. Taft // *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. – 2010. – Vol. 220. - № 2. – P. 126–139.
182. Takahashi, K. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR / K. Takahashi // *Journal of cell science*. – 2014. – Vol. 127. - № 7. – P. 1585–1594.
183. Rizzino, A. Sox2 and Oct- 3/4: a versatile pair of master regulators that orchestrate the self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells / A. Rizzino // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. – 2009. – Vol. 1. - № 2. – P. 228–236.
184. Schmidt, L.H. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth / L. H. Schmidt // *Journal of thoracic oncology*. – 2011. – Vol. 6. - № 12. – P. 1984–1992.
185. Donnez, J. Uterine Fibroids and Progestogen Treatment: Lack of Evidence of Its Efficacy: A Review. / J. Donnez // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9. - № 12. – P. 3948. – DOI: 10.3390/jcm9123948.
186. Takahashi, K. Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer / K. Takahashi // *FEBS open Bio*. – 2014. – Vol. 4. – P. 458–467.
187. Shen, J. Exploration of deregulated long non-coding RNAs in association with hepatocarcinogenesis and survival / J. Shen // *Cancers*. – 2015. – Vol. 7. - № 3. – P. 1847–1862.

188. Reis, F. M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids / F. M. Reis, E. Bloise, T. M. Ortiga-Carvalho // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2016. –T. 34. – P. 13-24. – DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015.
189. Kim, J. J. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma / J. J. Kim, E. C. Sefton // *Mol Cell Endocrinol.* – 2012. – Vol. 358. – № 2. – P. 223-31. – DOI: 10.1016/j.mce.2011.05.044.
190. Tano, K. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes / K. Tano // *FEBS letters.* – 2010. – Vol. 584. - № 22. – P. 4575–4580.
191. Bulun, S. E. Uterine fibroids / S. E. Bulun // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. - № 14. – P. 1344-55. – DOI: 10.1056/NEJMra1209993.
192. Tee, A.E. The histone demethylase JMJD1A induces cell migration and invasion by up-regulating the expression of the long noncoding RNA MALAT1 / Tee A.E. // *Oncotarget.* – 2014. – Vol. 5. - № 7. – P. 1793.
193. Tripathi, V. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB / V. Tripathi // *PLoS genetics.* – 2013. – Vol. 9. - № 3. – P. e1003368.
194. Lethaby, A. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review / A. Lethaby, B. Vollenhoven, M. Sowter // *BJOG.* – 2002. –Vol. 109. - № 10. – P. 1097-108. – DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.01225.x.
195. Tripathi, V. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation / V. Tripathi // *Molecular cell.* – 2010. – Vol. 39. - № 6. – P. 925–938.
196. Sowter, M. C. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding / M. C. Sowter, A. Lethaby, A. A. Singla // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2002. – Vol. 3. - P. CD001124. – DOI: 10.1002/14651858.CD001124.

197. Donnez, J. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. / J. Donnez, T. F. Tatarchuk, P. Bouchard // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. - № 5. – P. 409-20. – DOI: 10.1056/NEJMoa1103182.

198. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids / J. Donnez, J. Tomaszewski, F. Vázquez [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. - № 5. – P. 421-32. – DOI: 10.1056/NEJMoa1103180.

199. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate / J. Donnez, O. Donnez, D. Matule [et al.] // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 105. - № 1. – P. 165-173.e4. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.032.

200. Vousden, K.H. Blinded by the light: the growing complexity of p53 / K.H. Vousden, C. Prives // *Cell.* – 2009. – Vol. 137. - № 3. – P. 413–431.

201. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids / M. Luyckx, J. L. Squifflet, P. Jadoul [et al.] // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 102. - № 5. – P. 1404-9. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1253.

202. Wang, D. LncRNA MALAT1 enhances oncogenic activities of EZH2 in castration-resistant prostate cancer / D. Wang // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6. - № 38. – P. 41045.

203. Pregnancy Outcomes Following Ulipristal Acetate for Uterine Fibroids: A Systematic Review / C. De Gasperis-Brigante, S. S. Singh, G. Vilos, S. Kives, A. Murji // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2018. – Vol. 40. - № 8. – P. 1066-1076.e2. – DOI: 10.1016/j.jogc.2018.05.020.

204. Wang, F. Development and prospective multicenter evaluation of the long noncoding RNA MALAT-1 as a diagnostic urinary biomarker for prostate cancer / F. Wang // *Oncotarget.* – 2014. – Vol. 5. - № 22. – P. 11091.

205. Donnez, J. Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy? / J. Donnez // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 110. - № 4. – P. 593-595. - Doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.044.

206. Wang, X. Silencing of long noncoding RNA MALAT1 by miR-101 and miR-217 inhibits proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell

carcinoma cells / X. Wang // *Journal of biological chemistry*. – 2015. – Vol. 290. - № 7. – P. 3925–3935.

207. Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids / W. D. Schlaff, R. T. Ackerman, A. Al-Hendy [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382. – № 4. - P. 328-340. – Doi: 10.1056/NEJMoa1904351.

208. Wang, Y. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal / Y. Wang // *Developmental cell*. – 2013. – Vol. 25. - № 1. – P. 69–80.

209. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy / A. Al-Hendy, A. S. Lukes, A. N. 3rd Poindexter [et al.] // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384. - № 7. – P. 630-642. - Doi: 10.1056/NEJMoa2008283.

210. Watts, R. Myostatin-induced inhibition of the long noncoding RNA Malat1 is associated with decreased myogenesis / R. Watts // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2013. – Vol. 304. - № 10. – P. C995–C1001.

211. Diagnosis and management of uterine fibroids: current trends and future strategies / A. Ahmad, M. Kumar, N. R. Bhoi [et al.] // *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. - 2023. – Vol. 34. - № 3. – P. 291-310. - Doi: 10.1515/jbcpp-2022-0219.

212. Weber, D.G. Evaluation of long noncoding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer / D.G. Weber // *BMC research notes*. – 2013. – Vol. 6. - № 1. – P. 1–9.

213. Ryan, G. L. Role, epidemiology, and natural history of benign uterine mass lesions / G. L. Ryan, C. H. Syrop, B. J. Van Voorhis // *Clin Obstet Gynecol*. – 2005. – Vol. 48. - № 2. – P. 312-24. - Doi: 10.1097/01.grf.0000159538.27221.

214. Sankaran, S. Medical management of fibroids / S. Sankaran, I.T. Manyonda // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2008. – Vol. 22. – P. 655–76. – Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.03.001.

215. Xiang, Z.L. Gene expression profiling of fixed tissues identified hypoxia-inducible factor-1 α , VEGF, and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of lymph node

metastasis in hepatocellular carcinoma / Z. L. Xiang // *Clinical cancer research*. – 2011. – Vol. 17. - № 16. – P. 5463–5472.

216. Rein, M. S. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas / M. S. Rein, R. L. Barbieri, A. J. Friedman // *Am J Obstet Gynecol*. – 1995. – Vol. 172. – P. 14–8. – Doi: 10.1016/0002-9378(95)90077-2.

217. Xie, C. NONCODEv4: exploring the world of long non-coding RNA genes / C. Xie // *Nucleic acids research*. – 2014. – Vol. 42. - № D1. – P. D98–D103.

218. Fields, K. R. Uterine myomas in adolescents: case reports and a review of the literature / K. R. Fields, L. S. Neinstein. // *J Pediatr Adolesc Gynecol*. – 1996. – Vol. 9. – P. 195–8. – Doi: 10.1016/s1083-3188(96)70030-x.

219. Xie, Z. Clinical significance and prospective molecular mechanism of MALAT1 in pancreatic cancer exploration: a comprehensive study based on the GeneChip, GEO, Oncomine, and TCGA databases / Z. Xie // *OncoTargets and therapy*. – 2017. – Vol. 10. – P. 3991.

220. Cramer, S. F. The frequency of uterine leiomyomas / S. F. Cramer, A. Patel // *Am J Clin Pathol*. – 1990. – Vol. 94. – P. 435–8. – Doi: 10.1093/ajcp/94.4.435.

221. Xu, C. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3'end functional motif in colorectal cancer metastasis / C. Xu // *International journal of oncology*. – 2011. – Vol. 39. - № 1. – P. 169–175.

222. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers/ C. Templeman, S.F. Marshall, C. A. Clarke [et al.] // *Fertil Steril*. – 2009. – Vol. 92. – P. 1436–46. – Doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.074.

223. Yang, L. ncRNA-and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs / L. Yang // *Cell*. – 2011. – Vol. 147. - № 4. – P. 773–788.

224. Association of physical activity with / D. D. Baird, D. B. Dunson, M. C. Hill [et al.] // *Am J Epidemiol*. – 2007. – Vol. 165. – P. 157–63. – Doi: 10.1093/aje/kwj363.

225. Yin, K.J. Non-coding RNAs in cerebral endothelial pathophysiology: emerging roles in stroke / K.J. Yin, M. Hamblin, Y.E. Chen // *Neurochemistry international*. – 2014. – Vol. 77. – P. 9–16.
226. Oestradiol metabolism: crossroads in pulmonary arterial hypertension / S. P. Tofovic, E. K. Jackson // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21. – P. 116. – Doi: 10.3390/ijms21010116.
227. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study / S. A. Lippman, M. Warner, S. Samuels [et al.] // *Fertil Steril*. – 2003. – Vol. 80. – P. 1488–94. – Doi: 10.1016/s0015-0282(03)02207-6.
228. Yu, J. The modulation of endometriosis by lncRNA MALAT1 via NF- κ B/iNOS // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2019. – № 10 (23).
229. Physical therapy in the management of women with chronic pelvic pain / M. L. Montenegro, E. C. Vasconcelos, F. J. Candido Dos Reis [et al.] // *Int J Clin Pract*. – 2008. – Vol. 62. – P. 263–9. – Doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01530.x.
230. Yu, S. Targeting carcinogen metabolism by dietary cancer preventive compounds / S. Yu, A. N. Kong // *Current cancer drug targets*. – 2007. – Vol. 7. - № 5. – P. 416–424.
231. Zhan, H. LincRNA-ROR promotes invasion, metastasis and tumor growth in pancreatic cancer through activating ZEB1 pathway / H. Zhan // *Cancer letters*. – 2016. – Vol. 374. - № 2. – P. 261–271.
232. A prospective observational study of lower urinary tract symptoms before and after surgical removal of a large pelvic mass / K. Cvach, P. Dwyer, A. Rosamilia [et al.] // *Int Urogynecol J* 2015;26:201–6. – Doi: 10.1007/s00192-014-2463-1.
233. Timmerman, D. The use of mathematical models to evaluate pelvic masses; can they beat an expert operator? / D. Timmerman // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2004. – Vol. 18. – P. 91–104. – Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2003.09.009.

234. Zhang, J. LncRNA MALAT1 overexpression is an unfavorable prognostic factor in human cancer: evidence from a meta-analysis / J. Zhang // *International journal of clinical and experimental medicine*. – 2015. – Vol. 8. - № 4. – P. 5499.
235. Mukhopadhaya, N. Uterine fibroids: impact on fertility and pregnancy loss / N. Mukhopadhaya, G. P. Asante, I. T. Manyonda // *Obstet Gynaecol Reprod Med*. – 2007. – Vol. 17. – P. 311–7. – Doi: 10.1016/j.ogrm.2007.08.005.
236. Zheng, H.T. High expression of lncRNA MALAT1 suggests a biomarker of poor prognosis in colorectal cancer / H. T. Zheng // *International journal of clinical and experimental pathology*. – 2014. – Vol. 7. - № 6. – P. 3174.
237. Campo, S. Reproductive outcome before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserous or intramural myomas / S. Campo, V. Campo, P. Gambadauro // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2003. – Vol. – P. 110:215–9. – Doi: 10.1016/s0301-2115(03)00159-3.
238. Zhou, P. Long non-coding RNA lincRNA-ROR promotes the progression of colon cancer and holds prognostic value by associating with miR-145 / P. Zhou // *Pathology & Oncology Research*. – 2016. – Vol. 22. - № 4. – P. 733–740.
239. Parazzini, F. Pregnancy outcome and uterine fibroids / F. Parazzini, L. Tozzi, S. Bianchi // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. - 2016. – Vol. 34. – P. 74–84. – Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017.
240. PROMISe trial: a pilot, randomized, placebo-controlled trial of magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroid / V. L. Jacoby, M. P. Kohi, L. Poder // *Fertil Steril*. – 2016. – Vol. 105. – P. 773–80. – Doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.014