

Обзор
УДК: 618.14-006.36
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-18-25>

Миома матки: взгляд на проблему

Р. А. Карамян¹, И. М. Ордиянц¹, В. А. Хорольский², Д. Р. Асатрян¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Автор, ответственный за переписку: Карамян Ромелла Артуровна, romikaramyan@mail.ru

Аннотация. В настоящее время отсутствует однозначное мнение о причинах возникновения и рецидивирования миомы матки, но благодаря высокому уровню молекулярной медицины достигнут значительный прогресс в изучении гормональных и молекулярно-генетических механизмов инициации, формирования и роста миоматозного узла. Актуальным остается вопрос патогенетического лечения и профилактики рецидива миомы матки в репродуктивном возрасте. Целью данного обзора является обобщение текущих данных о роли генетических и эпигенетических детерминант, сигнальных путей, микро-РНК в патофизиологии лейомиомы матки (ММ). Эти сведения могут улучшить понимание широкого молекулярного взаимодействия передачи сигнальных путей в формировании ММ и в дальнейшем поддержании эпигенетической регуляции. Были найдены и проанализированы оригинальные и обзорные статьи, главы книг в базе данных PubMed, связанные с изучением патогенеза миомы матки в период с 2004 по 2022 гг. Аналитический обзор показал, что аномальные стволовые клетки миометрия и миомы демонстрируют повышенный ответ на воздействие эстрогенов и прогестерона. Ряд генов-супрессоров опухолей аномально гиперметилированы в лейомиоме при сравнении с нормальным миометрием, генами, формирующими и регулирующими коллаген, и подмножество генов эстрогеновых рецепторов. Множественные исследования с использованием микроматричного анализа или секвенирования продемонстрировали существование нарушения регуляции ряда генов, кодирующих белок, вовлеченных в клеточную пролиферацию и апоптоз. Не имеют надёжной доказательной базы и не дают возможности для практического применения клинически значимые факторы риска, возможность математического прогнозирования роста миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Весьма противоречивы данные о влиянии экспрессии ряда микро-РНК на рост миомы матки *in vivo*. Не до конца изучены и обособлены эпигенетические процессы регуляции и патогенез роста лейофибромом в репродуктивном возрасте. Практически отсутствуют данные о прогнозировании роста миомы матки в репродуктивном возрасте. Дальнейшая работа над идентификацией специфических генов, микроРНК, которые участвуют в патогенезе ММ, может вдохновить на создание новых патогенетических методов лечения. Целенаправленное лечение также может предотвратить рецидив миомы матки, следовательно, необходимость повторного хирургического вмешательства.

Ключевые слова: миома матки, микро-РНК, эпигенетические детерминанты

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Карамян Р. А., Ордиянц И. М., Хорольский В. А., Асатрян Д. Р. Миома матки: взгляд на проблему. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(2):18-25. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-18-25.

Uterine fibroids: a look at the problem

R. A. Karamyan¹, I. M. Ordiyats¹, V. A. Khorolskiy², D. R. Asatryan¹

¹ Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

² Kuban State Medical University of Public Health Care of Russia, Krasnodar, Russian Federation

Corresponding author: Romella A. Karamyan, romikaramyan@mail.ru

Abstract. Despite scientific progress, there is currently no single opinion about the cause of the occurrence and recurrence of uterine fibroids, but due to the high level of molecular medicine, progress is being made in the hormonal and molecular genetic mechanisms of initiation, formation and growth of the fibroids. The issue of pathogenetic treatment and prevention of recurrence of uterine fibroids in reproductive age remains relevant. The aims of the review. The aim of this review is to summarize current data about microRNA in biology of uterine leiomyoma (LM). This information can improve our understanding of the broad molecular interaction of signaling pathways in the formation of LM, and further maintaining epigenetic regulation as an important mechanism in the pathogenesis of uterine leiomyoma. In leiomyomas, the expression of a number of non-protein-coding genes is altered, such as microRNAs (miRNAs), which target genes that code protein. Material and research methods. Original and review articles, book chapters in the PubMed database related to the study of the pathogenesis of uterine fibroids in the period from 2004 to 2022 were found and analyzed. Results and discussions. Based on an analytical review of the literature, it becomes obvious that as evidence should be considered: 1. Abnormal myometrial and fibroid stem cells show an increased response to estrogen and progesterone exposure, stimulating processes such as cell proliferation, inhibition of apoptosis, and extracellular matrix (ECM) formation. 2. A number of tumor suppressor genes are abnormally hypermethylated in the LM when

compared to normal myometrium, genes that form and regulate collagen, and a subset of estrogen receptor genes. 3. Multiple studies using microarray analysis or sequencing have demonstrated the existence of dysregulation of a number of protein-coding genes involved in cell proliferation and apoptosis, which are critical for the growth and progression of uterine fibroids. There are no reliable evidence base and do not provide an opportunity for practical application of clinically significant risk factors, the possibility of mathematical prediction of the growth of uterine fibroids in women of reproductive age. Data on the effect of the expression of a number of microRNAs on the growth of uterine fibroids in vivo are rather contradictory. The epigenetic processes of regulation and pathogenesis of the growth of leiomyomas in reproductive age have not been fully studied and substantiated. There are practically no data on predicting the growth of uterine fibroids in reproductive age, which will allow us to assess the risk of growth and determine further treatment tactics. Conclusion. Further work on the identification of specific genes, miRNAs, that are involved in the pathogenesis of LM may inspire the creation of new pathogenetic treatments. Such treatment is especially relevant for those groups of patients of reproductive age for whom surgical treatment may be ineffective. Targeted treatment can also prevent the recurrence of uterine fibroids, hence the need for repeat surgery.

Keywords: uterine leiomyoma, microRNA, epigenetic determinants

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Karamyan R. A., Ordityats I. M., Khorolskiy V. A., Asatryan D. R. Uterine fibroids: a look at the problem. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):18-25. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-18-25.

Введение

Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что в структуре гинекологических заболеваний у женщин фертильного возраста большинства стран мира миома матки (ММ) занимает лидирующее место. Сведения о частоте встречаемости заболевания у пациенток разных возрастных групп свидетельствуют о её повышении в соответствии с возрастом: от 20 до 30 лет распространённость ММ составляет 4%, от 30 до 40 лет — 11–18%, от 40 до 60 лет — 33–40% [1].

По данным российских и зарубежных литературных источников, в 25–50% ММ сопровождается симптомами, вид и тяжесть которых коррелируют с локализацией, размерами и количеством миоматозных узлов, наличием либо отсутствием в них дегенеративных нарушений [2]. У пациенток репродуктивного возраста наличие лейомиомы нередко сопутствуют аномальные маточные кровотечения (АМК), реже межменструальные кровотечения [2]. АМК встречаются примерно у 40–50% женщин с миомой в репродуктивном возрасте. Так, по результатам исследования J. A. Fonseca-Moutinho с соавт.[3], при наличии жалоб на АМК во время ультразвуковой диагностики у 73,3% женщин выявляются миоматозные узлы [3].

Хирургическое лечение ММ остается ведущим. Единственным способом хирургического лечения, приводящим к полному излечению, является операция в объёме тотальной гистерэктомии, вместе с тем миомэктомия рассматривают в качестве наиболее актуальной операции у женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в реализации репродуктивной функции. Например, в США удаление матки стоит на втором месте после кесарева сечения среди хирургических вмешательств у женщин. В год в Америке проводится около 600 тыс. гистерэктомий, 200 тыс. из них — по поводу миомы матки [4]. В России на удаление матки по поводу лейомиомы приходится 40–42% от общего числа гистерэктомий [5–6]. Отмечено, что 50–70 % пациенток с ММ в репродуктивном возрасте подвергаются органосохраняющему хирургическому лечению [5]. Однако в силу недостаточной эффективности применяемых методов, высокой частоты рецидивов заболевания и побочных эффектов на фоне медикаментозного лечения существует необходимость разработки новых направлений в терапии ММ.

На сегодняшний день не сложилось однозначного мнения о причинах возникновения и рецидивирования ММ, но благодаря достижениям в молекулярной медицине наблюдается значительный прогресс в понимании гормональных и молекулярно-генетических механизмов инициации, формирования и роста миоматозного узла. Дальнейшее изучение патогенеза заболевания необходимо для совершенствования существующих методов терапии и открытия новых.

Этиология лейомиомы матки

Этиология ММ неясна, определён многофакторна; ММ возникают в результате пролиферации одного клона гладкомышечных клеток. Миометрий и ММ содержат мультипотентные соматические стволовые клетки, которые представляют собой резервуар, поддерживающий рост и самообновление. Стволовые клетки из ММ несут генетические мутации, тогда как ткань миометрия — нет, что позволяет предположить, что мутация в качестве первого «удара» необходима для формирования ММ из стволовой клетки миометрия.

Некоторые авторы считают, что ММ развивается в ответ на циклические колебания стероидных гормонов. Эстроген яичников и эстроген, индуцированный локально активностью ароматаз являются ключевыми регуляторами в клетках ММ. Эстроген поддерживает уровни рецепторов прогестерона, а прогестерон, взаимодействуя с рецепторами, способствует росту ММ. Прогестерон необходим для поддержания и роста ММ и, согласно исследованиям, оказывается даже более важным регулятором, чем эстроген. Эстроген и прогестерон, их ядерные рецепторы (ER и PR соответственно) стимулируют образование и рост ММ.

Другие исследования показали, что эстроген и прогестерон активируют сигнальные пути, такие как WNT/ β -катенин, что приводит к стимуляции различных факторов транскрипции и нижестоящей передачи сигналов, что в конечном итоге приводит к клональной пролиферации ММ. Прогестерон и рецепторы прогестерона влияют на пролиферацию ММ, регулируя экспрессию факторов роста, такие как эпидермальный фактор роста (EGF) и сигнальные пути. Рецепторы прогестерона могут напрямую связываться с антиапоптотическим

промотором BCL-2, предотвращая апоптоз в клетках ММ. Использование антипрогестинов или селективных модуляторов рецепторов прогестерона в клинических испытаниях является еще одним убедительным доказательством влияния прогестерона на рост ММ [7].

В исследовании Цхая В. Б. и др. [8] показано, что наиболее значимыми параметрами, оказывающими влияние на вероятность возникновения рецидива ММ, являются паритет родов (чем ниже паритет родов, тем выше вероятность возникновения рецидива ММ), наличие множественных узлов, удаленных вовремя миомэктомии, наличие интенсивной экспрессии маркера ангиогенеза VEGF, наличие слабой экспрессии маркера ингибитора апоптоза BCL-2. Учитывая тот факт, что в основе патогенеза миомы матки лежит нарушение механизмов апоптоза, пролиферации и ангиогенеза, течение заболевания и вероятность рецидива напрямую зависят от соотношения данных маркеров. Что же касается остальных параметров, таких как возраст, наследственность, быстрый рост узлов, то данные параметры показали неустойчивые и вариабельные показатели, на основании которых невозможно проследить определенную закономерность. В целом применение данного метода в прогнозировании заболевания и является перспективным для дальнейшего изучения различных закономерностей с использованием различных дополнительных факторов [9].

Активно изучаются провоцирующие факторы и молекулярные механизмы опухолевой трансформации гладкомышечных клеток ММ. Известно, что важную роль в этом играют различные стрессовые воздействия, особенно гипоксия и сокращения мышц матки во время менструации, беременности, родов. О присутствии стволовых клетках в ткани миометрия говорилось давно, в связи со способностью матки быстро расширяться и увеличиваться в объеме во время беременности. Впервые стволовые клетки в матке были обнаружены методом проточной цитометрии. Также было обнаружено, что у этих клеток низкая концентрация рецепторов к прогестерону и эстрогену [10]. У стволовых клеток были обнаружены маркеры Stro-1/CD44 или CD34/CD49(2) [11].

Недавние исследования показали важность экспрессии генов RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), которая регулируется прогестероном, для активации пролиферации и развития фиброида [12]. Другими авторами была установлена роль стволовых клеток костномозгового происхождения, которые восстанавливают эндометрий [13], участвуют в заживлении миометрия [14], необходимы во время беременности [15] и способствуют развитию эндометриоза [16]. Вероятно, у костномозговых клеток похожая роль в развитии миометрия и лейомиомы, как и в развитии эндометрия и эндометриоза. Предупреждение приживления стволовых клеток может ограничить рост лейомиомы. Moridi I et. al [17], показали в своем исследовании, что миометрий синтезирует продуцирует хемоаттрактант CXCL12, а лейомиома продуцирует его еще больше, что, скорее всего, приводит к ещё большему росту миомы за счёт приживления стволовых клеток. Авторы предлагают блокировать CXCL12, как возможный вариант лечения лейомиомы [17].

Роль стволовых клеток

Стволовые клетки ММ взаимодействуют со зрелыми клетками миометрия через паракринные пути, что приводит к пролиферации и накоплению внеклеточного матрикса (ВКМ). Фибробласты матки продуцируют большое количество белков ВКМ, таких как фибронектин, коллаген типа I и III, виментин и версикан, что приводит к плотной структуре ММ. Сообщается, что это нарушение регуляции индуцируется стимулами окружающей среды и внутриклеточными сигнальными путями. Задействовано несколько внутриклеточных путей, включая Wnt/ β -катенин, TGF- β (трансформирующий фактор роста- β)/SMAD, MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа)/p38, PI3K (фосфотидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B)/AKT/mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих) и JAK (янус-киназа)/STAT (преобразователь сигнала и активатор транскрипции). Предыдущие исследования предполагают, что нацеливание на передачу сигналов Wnt/ β -catenin может быть многообещающим терапевтическим подходом к УЛ из-за их aberrантной активации по сравнению с клетками миометрия. Таким образом, понимание сложной взаимосвязи между передачей сигналов Wnt/ β -catenin и развитием ММ имеет решающее значение для таргетной терапии [18]. Liu S. et.al [19], проанализировали уровни RANKL микро-РНК у 86 пациентов с миомой матки. RANKL микро-РНК были выше в тканях лейомиомы по сравнению с нормальным миометрием. RANKL увеличивает экспрессию генов пролиферации (циклин D1) и факторов стволовых клеток (KLF4 and NANOG), но не влияет на экспрессию маркеров дифференцировки (ESR1, PGR, and ACTA2). Эти открытия говорят о том, что RANKL приводит к росту ММ за счёт селективной индукции пролиферации в популяции стволовых клеток [19].

Роль генетических мутаций

Патогенез ММ остается малоизученным, что препятствует прогрессу в выявлении факторов риска, прогноза и разработки неинвазивных методов лечения. Некоторые клеточные механизмы вовлечены в формирование и рост миомы. Аномальные стволовые клетки миометрия и миомы демонстрируют повышенный ответ на воздействие эстрогенов и прогестерона, стимулирующие такие процессы, как пролиферация клеток, ингибирование апоптоза, и образование внеклеточного матрикса (ВКМ). Новые генетические методы предоставили новые возможности в понимании патогенеза ММ. Известны четыре основных подтипа генетических мутаций: мутации медиатор субъединицы транскрипции 12 (MED12), фумаратгидратазы (FH), высокая подвижность транслокации группы AT-hook 2 (HMG2) и делеции гена коллагена, также к ним относятся гены COL4A5-COL4A6.

Генетические мутации играют важную роль в развитии ММ, примерно у 70% пациентов с ММ имеются специфические мутации в MED12. MED12 кодирует субъединицу медиаторного комплекса, регулирует инициацию и элонгацию транскрипции путем присоединения регуляторных элементов в промоторах комплекса инициации РНК-полимеразы. Мутации MED12 в ММ преимущественно происходят в экзонах 1 и 2 гена MED12, и

большинство из них представляют собой делеционные, инсерционные и миссенс-мутации. Роль этих мутаций до конца не изучена, но данные свидетельствуют о том, что мутации MED12 вовлечены в регуляцию сигнального пути Wnt/ β -катенина. Эта же группа показала, что ингибирование взаимодействия β -катенин/MED12 подавляет активацию β -катенина в ответ на передачу сигналов Wnt. Было показано, что MED12 необходим для эталонной передачи сигналов Wnt, а MED12 ограничивает β -катенин-зависимый рост во время эмбрионального развития мышцы, таким образом можно постулировать, что мутации гена MED12 приводят к отсутствию или дефектам субъединицы MED12, что может приводить к росту, зависимому от пути β -катенина. Действительно, ММ с мутациями MED12 связаны с увеличением экспрессии лиганда Wnt, Wnt4 в клетках ММ при сравнении с ММ без мутаций MED12 [20]. Другие авторы сообщили, что у ММ с абберациями в HMGA2 (high mobility group A) отмечается значительное усиление регуляции PLAG1 (pleiomorphic adenoma gene 1), предполагая, что HMGA2 способствует онкогенезу через активацию PLAG1 [7]. Транслокации на 12q14–15 участке в лейомиомах повышают экспрессию гена HMGA2. Изменённая экспрессия этого белка, который вовлечен в регуляцию транскрипции, связана с ростом миомы в том числе опосредованно через стимуляцию ангиогенеза, E α -индуцированную пролиферацию клеток [21]. В настоящее время известно, что HMGA2 является мишенью семейства микро-РНК let-7. Экспрессия miRНК-29b в ткани ММ была ниже, чем в миометрии, восстановление микро-РНК-29b ингибирует чрезмерное накопление ВКМ и рост ММ. Блокирование микро-РНК-29b в трансплантатах миометрии оказалось недостаточным, чтобы вызвать рост опухоли. Важно отметить, что исследование подтвердило предыдущие наблюдения о том, что эстрогены и прогестерон могут подавлять регуляцию miRНК-29b и, как следствие, повышать экспрессию коллагена [22]. Paul, E.N. et. al [23] включил в исследование три типа тканей: нормальный миометрий, ткань лейомиомы и ткань нормального миометрия, полученного из матки с лейомиомой. Всего 1169 генов были дифференциально экспрессируемы при сравнении ткани нормального миометрия и ткани здорового миометрия полученного от матки с лейомиомой, включая рецептор фактора роста фибробластов 1 (FGFR1), циклин D1 (CCND1), протокадгерин 11 X-сцепленный (PCDH11X), рецептор витамина D (VDR), N-Мус нисходяще-регулируемый ген 2 (NDRG2) и инозитол полифосфат-4-фосфатаза тип II B (INPP4B). Регуляция этих генов оказалась нарушена в тканях лейомиом, что позволяет предположить их роль в патогенезе ММ. FGF-сигнальный путь ведет к активации митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и увеличению внеклеточного матрикса. Известно, что ген FGFR1 вовлечен в патогенез лейомиомы. Также повышение экспрессии этого гена ассоциировано с повышенной экспрессией CCND1, который является важным регулятором клеточного цикла и пролиферации. Ген CCND1 был единственным из обнаруженных во всех трёх образцах тканей. Также было обнаружено, что микроРНК-93 блокирует рост клеток и стимулирует

апоптоз в ММ. Напротив, ген SERPINE1 обнаруживается в нормальном миометрии, ассоциированном с миомой, также отмечается снижение его экспрессии в тканях ММ. Таким образом, существует предположение, что CCND1 участвует в ангиогенезе и росте ММ [23].

Роль эпигенетической регуляции: сигнальные пути

Сигнальные пути, которые вовлечены в рост и пролиферацию миомы матки, могут быть использованы как терапевтические мишени. Изменения в сигнальных путях являются критическими для развития миомы матки. Сигнальные пути — различные факторы роста; SMAD-протеин; фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K); мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR)- PI3K/AKT/mTOR. Наблюдается репрограммирование генома при изменении микроокружения под воздействием воспалительных факторов. К примеру, цитокины могут являться причиной симптомов, ассоциированных с миомой матки, однако современные исследования сфокусированы на их роль в росте ММ. Различные цитокины вовлечены в патогенез ММ. TNF- α и TGF- β оказываются одними из главных факторов определяющих клинические проявления. TGF- β регулирует экспрессию противofiбротических микро-РНК. Из проведённых исследований стало известно, что miRНК-21 усиливает синтез избыточного ВКМ посредством Smad7 протеина. Тем временем повышенная экспрессия микро-РНК-26a становится причиной откладывания коллагена также посредством белков семейства Smad.

Другие авторы считают, что кариотипические изменения имеют второстепенное значение в развитии миомы независимо от того, являются ли они первичными или происходят вовремя клонального развития миомы матки. Предполагается, что к индукции генетических или эпигенетических повреждений приводят предшествующие генетические стимулы, условия или повреждения, то есть приобретённые генетические изменения могут рассцениваться как вторичные, что является потенцирующим фактором [1]. Молекулярная классификация ММ основывается на мутациях «ведущих генов» (MED12, FH, HMGA2). Тем не менее, некоторые ММ не подходят ни к одной категории или подходят сразу к нескольким. Это демонстрирует необходимость дальнейшего изучения генетических подтипов и создания более точной классификации.

Наряду с уже установленной генетической стратификацией на четыре основных подтипа важным механизмом в нарушении регуляции генов в патогенезе ММ является эпигенетическая дисфункция [23]. Основные механизмы эпигенетической регуляции включают метилирование ДНК, модификацию гистонов, микро-РНК и длинных некодирующих РНК (lncRNA). МикроРНК небольшие (<22 нуклеотидов), некодирующие молекулы РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов посредством их ингибирования. Прогнозируемые гены-мишени этих микроРНК модулируют процессы, которые могут играть важную роль в патофизиологии миомы матки, включая пролиферацию клеток, апоптоз и синтез ВКМ. Рост ММ может быть связан с эпигенетическими аномалиями, вызванными неблагоприятным воздействием окружающей среды. Показано,

что ряд генов-супрессоров опухолей аномально гиперметилированы в ММ при сравнении с нормальным миометрием, генами, формирующими и регулируемыми коллаген, и подмножество генов эстрогеновых рецепторов (ЭР). 22 гена, включая COL4A1, COL6A3, GSTM5, NUA1 и DAPK1, имеют определённую последовательность ответа на ЭР. Другие отметили, что уменьшение экспрессии HDAC6 приводит к низкой экспрессии ЭР α в клетках ММ, в результате чего происходит подавление пролиферации. Таким образом, авторы предполагают, что ацетилирование гистонов может модулировать рецепторы эстрогена. Известно, что 46 микроРНК по-разному экспрессируются в сравнении с нормальным миометрием. Из них в ММ у 19 отмечается повышенная экспрессия, а у 27 — подавленная. Подтверждена экспрессия miRNA 21, 34a, 125b, 139 и 323 с использованием ПЦР-диагностики в реальном времени. Та же группа исследователей отметила, что экспрессия членов семейства miRNA-29 (29a, 29b и 29c) подавляется в ММ по сравнению с нормальным миометрием *in vivo*. Они утверждают, что дифференциальная экспрессия микроРНК способствует избыточному синтезу внеклеточного матрикса, которая наблюдается в ММ [7].

Роль эпигенетической регуляции: микроРНК

В лейомиоме значительно снижена экспрессия miR-29c, но повышена экспрессия TGF- β 3 по сравнению с нормальным миометрием. Уровни miR-29c подавлены в миомах по сравнению с миометрием и находятся под контролем яичниковых стероидов, факторов транскрипции SP1 (специфичность белка 1), NF- κ B (ядерный фактор каппа-легкой цепи-энхансер активированных В-клеток) и эпигенетической регуляцией. В совокупности эти исследования указывают на очень важную роль семейства miR-29 в патогенезе миомы. Анализ показал, что экспрессия miR-29c снижена, в то время как экспрессия TGF- β 3 на уровнях как мРНК, так и белка повышена в лейомиомах по сравнению с нормальным миометрием. Регуляторное взаимодействие между miR-29c и TGF- β 3 обеспечивает механизм прямой связи, который может объяснять рост лейомиомы за счёт накопления ВКМ и является идеальной терапевтической мишенью для прерывания роста миомы [24].

Недавно было продемонстрировано, что сигнальный путь регуляции апоптоза и пролиферации клеток, TAZ и YAP, играют ключевую роль в фиброзе тканей и активации миофибробластов. Этот путь управляет не только переходом от эпителия к мезенхиме, но и переходом эпителия/фибробласта в миофибробласт, который характеризуется экспрессией α -SMA и активным синтезом ВКМ [25].

Результаты и обсуждения

Продолжаются исследования по изучению прогнозирования функциональных мишеней микроРНК путём интегративного моделирования микроРНК, чтобы экспериментально идентифицировать гены, которые подавляются 25 микроРНК. Этот набор данных RNA-seq объединяется с общедоступными данными связывания микро-РНК-мишени для систематической идентификации микро-РНК особенности нацеливания, которые характерны как для связывания микро-РНК, так и для подавления мишени. Интегрируя эти общие черты в структуре машинного обучения,

формируется улучшенная вычислительная модель для полногеномного предсказания мишени микро-РНК. Для вычислительного анализа целей необходимы высококачественные данные не только для выявления релевантных целевых функции, но и для правильной оценки и возможности комбинировать эти функции для построения окончательных моделей прогнозирования. Следует отметить, что CLIP (crosslinking and immunoprecipitation — секвенирование перекрёстного связывания и иммунопреципитации) способен идентифицировать мишени для транскриптов, связанные с функциональным комплексом сайленсинга, индуцированным микро-РНК (RISC). Помимо CLIP-seq, другой популярной стратегией анализа мишеней является идентификация транскриптов с пониженной регуляцией, возникающих в результате сверхэкспрессии микро-РНК. Цели, идентифицированные таким образом, с большей вероятностью будут функционально релевантными, что подразумевает значительным подавлением экспрессии. Тем не менее, есть также опасения по поводу стратегии сверхэкспрессии микро-РНК, поскольку часто бывает сложно отличить прямые мишени микроРНК от непрямых мишеней (то есть гены, которые косвенно подавляются из-за подавления прямых мишеней). Другая проблема заключается в том, что некоторые мишени, идентифицированные при сверхэкспрессии miRNA в клеточной культуре, могут быть физиологически незначимыми. Кроме того, анализ сверхэкспрессии микро-РНК также сильно ограничен из-за отсутствия высококачественных данных профилирования всего транскриптома. В частности, большинство существующих наборов данных имеют небольшой масштаб, фокусируясь только на нескольких микро-РНК в любом отдельном исследовании, и поэтому не являются идеальными для обучения общей модели прогнозирования целей. Хотя данные из нескольких небольших исследований можно объединить, значительная неоднородность между различными экспериментами представляет серьёзную проблему для точного моделирования целей. Несмотря на вышеупомянутые проблемы, данные микрочипов из исследований сверхэкспрессии микро-РНК оказались ценными для анализа мишеней и использовались для обучения нескольких широко используемых моделей прогнозирования мишеней [26].

Заключение

Дальнейшая работа над идентификацией микро-РНК, которые участвуют в патогенезе ММ, может вдохновить на создание новых патогенетических методов лечения. Особенно актуальным такое лечение является для тех групп пациентов репродуктивного возраста, для которых хирургическое лечение может быть малоэффективным. Целенаправленное лечение также может предотвратить рецидив миомы матки, следовательно, необходимость повторного хирургического вмешательства. Таким образом, дальнейшее изучение соотношения процессов пролиферации и апоптоза при различных вариантах пролиферативных заболеваний матки наравне с регулируемыми их механизмами представляется целесообразным и полезным для понимания тонких звеньев патогенеза изолированных и сочетанных пролиферативных процессов в матке, что позволит персонализировать патогенетически обоснованную лечебную тактику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярмолинская М.И., Поленов Н.И., Куница В.В. Миома матки- роль сигнальных путей в патогенезе заболевания. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(5):113–24. DOI: 10.17816/JOWD695113-124
2. Fonseca- J.A., Barbosa L.S., Torres D.G., Nunes S.M. Abnormal uterine bleeding as a presenting symptom is related to multiple uterine leiomyoma : an ultrasound-based study. *Int J Womens Health*. 2013;(5):689–94. DOI: 10.2147/IJWH.S50786
3. Ono M, Qiang W, Serna VA, Yin P, Coon JS, Navarro A, et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One*. 2012;(7):5. DOI: 10.1371/journal.pone.0036935
4. Simms KT, Yuill S, Killen J, Smith MA, Kulasingam S, et al. Historical and projected hysterectomy rates in the USA: Implications for future observed cervical cancer rates and evaluating prevention interventions. *Gynecol Oncol*. 2020;158(3):710-718. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.05.030.
5. Высоцкий М.М., Манухин И.Б., Дигаева М.А. Осложнения при выполнении радикальных операций у гинекологических пациенток лапароскопическим доступом. *Эндоскопическая хирургия*. 2009;(2):59-62. eLIBRARY ID: 13332922
6. Высоцкий М.М., Беженарь В.Ф. Объем гистерэктомии при доброкачественной патологии матки. Роль сопутствующей аднексэктомии (обзор литературы). *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(3):72- 75. eLIBRARY ID: 23753513
7. dos Anjos LG, da Cunha IW, Barakat EC, Carvalho KC. Genetic and Epigenetic Features in Uterine Smooth Muscle Tumors: An Update. *Clin Oncol*. 2019; 4: 1637.
8. Цхай В.Б., Бадмаева С.Ж., Наркевич А.Н., Цхай И.И.З., Михайлова А.В. Прогностическая модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после оперативного вмешательства. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3):64–70. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-64-70
9. Zota A.R., Geller R.J., VanNoy B.N., Marfori C.Q., Tabbara S., et al. Phthalate Exposures and MicroRNA Expression in Uterine Fibroids: The FORGE Study. *Epigenetics Insights*. 2020;13. 2020;2(13):1-11. DOI: 10.1177/2516865720904057.
10. Ono M., Qiang W., Serna V.A., Yin P., Coon J.S., et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One*. 2012;7(5):e36935. DOI: 10.1371/ journal.pone.0036935
11. Yin P, Ono M., Moravek M.B., Coon J.S.V., Navarro A., et al. Human uterine leiomyoma stem/progenitor cells expressing CD34 and CD49b initiate tumors in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E601–6. DOI: 10.1210/jc.2014-2134
12. Lian WS, Ko JY, Chen YS, Ke HJ, Hsieh CK, et al. MicroRNA-29a represses osteoclast formation and protects against osteoporosis by regulating PCAF-mediated RANKL and CXCL12. *Cell Death Dis*. 2019;10(10):705. DOI: 10.1038/s41419-019-1942-1.
13. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA*. 2004;292(1):81-5. DOI: 10.1001/jama.292.1.81.
14. Liu Y, Tal R, Pluchino N, Mamillapalli R, Taylor HS. Systemic administration of bone marrow-derived cells leads to better uterine engraftment than use of uterine-derived cells or local injection. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):67-76. DOI: 10.1111/jcmm.13294.

REFERENCES

1. Yarmolinskaya MI, Polenov NN, Kunitsa V V. Uterine fibroids: the role of signaling pathways in the pathogenesis. A literature review. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2020;69(5):113–24. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD695113-124
2. Fonseca- J.A., Barbosa L.S., Torres D.G., Nunes S.M. Abnormal uterine bleeding as a presenting symptom is related to multiple uterine leiomyoma: an ultrasound-based study. *Int J Womens Health*. 2013;(5):689–94. DOI: 10.2147/IJWH.S50786
3. Ono M, Qiang W, Serna VA, Yin P, Coon JS, Navarro A, et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One*. 2012;(7):5. DOI: 10.1371/journal.pone.0036935
4. Simms KT, Yuill S, Killen J, Smith MA, Kulasingam S, et al. Historical and projected hysterectomy rates in the USA: Implications for future observed cervical cancer rates and evaluating prevention interventions. *Gynecol Oncol*. 2020;158(3):710-718. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.05.030.
5. Vysotskii M.M., Manukhin I.B., Digaeva M.A. The complications of radical operations in gynecological patients by laparoscopic approach. *Endoscopic surgery*. 2009;(2):59-62. (In Russ.) eLIBRARY ID: 13332922
6. Vysotskii M.M., Bezhenar' V.F. The volume of hysterectomy in benign uterine pathology. The role of concomitant adnexectomy (Literature review). *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015;14(3):72-75. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23753513
7. dos Anjos LG, da Cunha IW, Barakat EC, Carvalho KC. Genetic and Epigenetic Features in Uterine Smooth Muscle Tumors: An Update. *Clin Oncol*. 2019; 4: 1637.
8. Tskhay V.B., Badmaeva S.Z., Narkevich A.N., Tskhay I.I., Mikhaylova A.V. A predictive model for calculating the likelihood of recurrent uterine fibroids after surgical intervention. *Fundamental Clinical Medicine*. 2021;6(3):64–70. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-64-70
9. Zota A.R., Geller R.J., VanNoy B.N., Marfori C.Q., Tabbara S., et al. Phthalate Exposures and MicroRNA Expression in Uterine Fibroids: The FORGE Study. *Epigenetics Insights*. 2020;13. 2020;2(13):1-11. DOI: 10.1177/2516865720904057.
10. Ono M., Qiang W., Serna V.A., Yin P., Coon J.S., et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One*. 2012;7(5):e36935. DOI: 10.1371/ journal.pone.0036935
11. Yin P, Ono M., Moravek M.B., Coon J.S.V., Navarro A., et al. Human uterine leiomyoma stem/progenitor cells expressing CD34 and CD49b initiate tumors in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E601–6. DOI: 10.1210/jc.2014-2134
12. Lian WS, Ko JY, Chen YS, Ke HJ, Hsieh CK, et al. MicroRNA-29a represses osteoclast formation and protects against osteoporosis by regulating PCAF-mediated RANKL and CXCL12. *Cell Death Dis*. 2019;10(10):705. DOI: 10.1038/s41419-019-1942-1.
13. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA*. 2004;292(1):81-5. DOI: 10.1001/jama.292.1.81.
14. Liu Y, Tal R, Pluchino N, Mamillapalli R, Taylor HS. Systemic administration of bone marrow-derived cells leads to better uterine engraftment than use of uterine-derived cells or local injection. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):67-76. DOI: 10.1111/jcmm.13294.

15. Tal R, Shaikh S, Pallavi P, Tal A, López-Giráldez F, et al. Adult bone marrow progenitors become decidual cells and contribute to embryo implantation and pregnancy. *PLoS Biol.* 2019;17(9):e3000421. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000421.
15. Tal R, Shaikh S, Pallavi P, Tal A, López-Giráldez F, et al. Adult bone marrow progenitors become decidual cells and contribute to embryo implantation and pregnancy. *PLoS Biol.* 2019;17(9):e3000421. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000421.
16. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells.* 2007;25(8):2082-6. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0828.
16. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells.* 2007;25(8):2082-6. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0828.
17. Moridi I, Mamillapalli R, Kodaman PH, Habata S, Dang T, Taylor HS. CXCL12 Attracts Bone Marrow-Derived Cells to Uterine Leiomyomas. *Reprod Sci.* 2020;27(9):1724-1730. DOI: 10.1007/s43032-020-00166-x.
17. Moridi I, Mamillapalli R, Kodaman PH, Habata S, Dang T, Taylor HS. CXCL12 Attracts Bone Marrow-Derived Cells to Uterine Leiomyomas. *Reprod Sci.* 2020;27(9):1724-1730. DOI: 10.1007/s43032-020-00166-x.
18. Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:633180. DOI: 10.3389/fcell.2021.633180.
18. Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:633180. DOI: 10.3389/fcell.2021.633180.
19. Liu S, Yin P, Kujawa SA, Coon JS 5th, Okeigwe I, Bulun SE. Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. *Oncogene.* 2019;38(15):2722-2735. DOI: 10.1038/s41388-018-0612-6.
19. Liu S, Yin P, Kujawa SA, Coon JS 5th, Okeigwe I, Bulun SE. Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. *Oncogene.* 2019;38(15):2722-2735. DOI: 10.1038/s41388-018-0612-6.
20. El Sabeh M, Saha SK, Afrin S, Islam MS, Borahay MA. Wnt/β-catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(9):3513-3536. DOI: 10.1007/s11010-021-04174-6.
20. El Sabeh M, Saha SK, Afrin S, Islam MS, Borahay MA. Wnt/β-catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(9):3513-3536. DOI: 10.1007/s11010-021-04174-6.
21. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8483. DOI: 10.3390/ijms22168483.
21. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8483. DOI: 10.3390/ijms22168483.
22. Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyński S, Łoziński T, Walczak K, Czekerowski A. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids-From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):3016. DOI: 10.3390/ijms21083016.
22. Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyński S, Łoziński T, Walczak K, Czekerowski A. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids-From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):3016. DOI: 10.3390/ijms21083016.
23. Paul EN, Burns GW, Carpenter TJ, Grey JA, Fazleabas AT, Teixeira JM. Transcriptome Analyses of Myometrium from Fibroid Patients Reveals Phenotypic Differences Compared to Non-Diseased Myometrium. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3618. DOI: 10.3390/ijms22073618.
23. Paul EN, Burns GW, Carpenter TJ, Grey JA, Fazleabas AT, Teixeira JM. Transcriptome Analyses of Myometrium from Fibroid Patients Reveals Phenotypic Differences Compared to Non-Diseased Myometrium. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3618. DOI: 10.3390/ijms22073618.
24. Zota AR, Geller RJ, VanNoy BN, Marfori CQ, Tabbara S, et al. Phthalate Exposures and MicroRNA Expression in Uterine Fibroids: The FORGE Study. *Epigenet Insights.* 2020;13:2516865720904057. DOI: 10.1177/2516865720904057.
24. Zota AR, Geller RJ, VanNoy BN, Marfori CQ, Tabbara S, et al. Phthalate Exposures and MicroRNA Expression in Uterine Fibroids: The FORGE Study. *Epigenet Insights.* 2020;13:2516865720904057. DOI: 10.1177/2516865720904057.
25. Lazzarini R, Caffarini M, Delli Carpini G, Ciavattini A, Di Primio R, Orciani M. From 2646 to 15: differentially regulated microRNAs between progenitors from normal myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):596.e1-596.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.016.
25. Lazzarini R, Caffarini M, Delli Carpini G, Ciavattini A, Di Primio R, Orciani M. From 2646 to 15: differentially regulated microRNAs between progenitors from normal myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):596.e1-596.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.016.
26. Liu W, Wang X. Prediction of functional microRNA targets by integrative modeling of microRNA binding and target expression data. *Genome Biol.* 2019;20(1):18. DOI: 10.1186/s13059-019-1629-z.
26. Liu W, Wang X. Prediction of functional microRNA targets by integrative modeling of microRNA binding and target expression data. *Genome Biol.* 2019;20(1):18. DOI: 10.1186/s13059-019-1629-z.

Информация об авторах

Карамян Ромелла Артуровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, romikaramyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4368-2203>

Ордианц Ирина Михайловна, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, ordiyanc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>

Хорольский Вадим Александрович, к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, vadim23_67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0790-0928>

Асатрян Дарья Рубеновна, студентка 6 курса Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, asterdasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9997-378X>

Вклад авторов:

И. М. Ордианц, Р. А. Карамян – концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение версии для публикации;

И. М. Ордианц, В. А. Хорольский – редактирование;

Р. А. Карамян, Д. Р. Асатрян – написание текста;

Р. А. Карамян – согласие нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Romella A. Karamyan, postgraduate of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatal Medicine department, Peoples' Friendship University, Moscow, Russia, romikaramyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4368-2203>

Irina M. Ordityats, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatal Medicine, Peoples' Friendship University, Moscow, Russia, ordiyanc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>

Vadim A. Khorolskiy, candidate of medical sciences, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, vadim23_67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0790-0928>

Daria R. Asatryan, student, Peoples' Friendship University, Moscow, Russia, asterdasha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9997-378X>

Authors' contribution:

I. M. Ordityats, R. A. Karamyan – concept and design of the study, final approval of the version for publication;

I. M. Ordityats, V. A. Khorolskiy – editing;

R. A. Karamyan, D. R. Asatryan – writing the text;

R. A. Karamyan – agreement to be responsible for all aspects of the work and guarantee appropriate consideration and resolution of issues related to the accuracy and conscientiousness of all parts of the work.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 30.03.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 02.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 16.05.2022