

УДК 618.145

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-24-36>

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭНДОМЕТРИОЗА НА ОСНОВЕ ПЛАЗМЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК

ОРДИЯНЦ И. М.¹, НОВГИНОВ Д. С.¹, ЗЮКИНА З. В.¹, ХАЧАТРЯН А. М.^{2*}, ТИТОВ С. Е.³¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, г. Москва, Россия²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева», г. Москва, Россия³ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН», г. Новосибирск, Россия

Резюме

Цель. Разработать метод неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза на основе плазменных концентраций микроРНК.

Материалы и методы. Ретроспективно обследовано 80 женщин репродуктивного возраста, поступивших в гинекологическое отделение для плановой лапароскопии, по результату которой и гистологического исследования пациентки разделены на 2 группы: основную — 54 пациентки с лапароскопически и гистологически подтвержденным наружным генитальным эндометриозом (НГЭ); контрольную — 26 пациенток без НГЭ. Перед лапароскопией у всех пациенток взят образец крови для молекулярно-биологического исследования экспрессии 10 микроРНК: miR-183, miR-125b, miR-126, miR-16, miR-15a, miR-200a, miR-20a, miR-21, miR-222 и miR-29b. Выявление исследуемых и нормирующих РНК (РНК U6 и микроРНК 103a) выполнено по методике Chen и соавт. (2011). Представленные значения экспрессии изученных микроРНК даны в виде $2^{-\Delta Ct}$. Соотношение экспрессий дано в виде $2^{-\Delta Ct}$ (осн.)/ $2^{-\Delta Ct}$ (контроль), если экспрессия в группе пациенток с эндометриозом превышала таковую в контрольной группе, и в виде $2^{-\Delta Ct}$ (контроль)/ $2^{-\Delta Ct}$ (осн.), если наоборот.

Результаты. Сравнение экспрессии 10 микроРНК между двумя группами выявило статистически значимые отличия только по miR-183: её экспрессия у пациенток с НГЭ статистически значимо в 1,5 раза превышала таковую у женщин контрольной группы ($p=0,017$).

Нами не выявлена разница в экспрессии miR-200a, в то время как, по данным других исследователей, представители семейства miR-200 — одни из наиболее частых, чья экспрессия изменяется при эндометриозе. Экспрессия miR-16 также статистически не различалась среди обследованных нами пациенток, тогда как группой американских коллег выявлено её повышение у пациенток с эндометриозом и с эндометриоз-ассоциированными опухолями яичников. Нами не обнаружено разницы в экспрессии miR-21. Результаты других исследователей противоречивы: одними исследованиями обнаружено её повышение в эндометриоидных кистах по сравнению с эутопическим эндометрием, повышение в эпителии маточных труб при их эндометриозе в сравнении с непораженными; другими не выявлено разницы между эутопическим эндометрием больных эндометриозом и здоровых женщин, но показано снижение экспрессии в перитонеальных очагах и очагах глубокого инфильтративного эндометриоза по сравнению с эутопическим эндометрием.

Экспрессия miR-222 была снижена у обследуемых нами пациенток с эндометриозом, что идёт в разрез с существующими представлениями о проонкогенной роли данной микроРНК. Описано повышение её экспрессии при раке желудка, мочевого пузыря, печени, лёгких, молочной железы, эндометрия, яичников. В то же время известно и онкосупрессивное действие miR-222 при раке простаты, плоскоклеточном раке ротовой полости.

Для цитирования:

Орديанц И.М., Новгин Д.С., Зюкина З.В., Хачатрян А.М., Титов С.Е. Неинвазивная диагностика эндометриоза на основе плазменной экспрессии микроРНК. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 24-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-24-36>

*Корреспонденцию адресовать:

Хачатрян Анна Мартовна, 125824, Россия, г. Москва, 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15, E-mail: danna.khach@mail.ru

© Ордианц И.М. и др.

Заключение. С учетом выявленной статистически значимой разницы экспрессии микроРНК путем ROC-анализа мы определили их эффективность и специфичность в диагностике НГЭ. Безусловно, для подтверждения диагностической ценности указанных биомаркеров необходимы дальнейшие исследования с большим контингентом пациенток. Кроме того, наше исследование не позволило установить статистической разницы в экспрессии микроРНК у пациенток с нарушенной фертильностью. Но именно тест, позволяющий дифференцировать женское бесплодие — ассоциированное с эндометриозом и без такового, как правило, трубно-перитонеального генеза, — станет ключевым инструментом в персонифицированном ведении пациенток с бесплодием.

В нашей работе оказалось неравномерным распределение пациенток по стадиям НГЭ (женщин с I стадией не было вообще) и статистической разницы в экспрессии микроРНК в зависимости от «стажа» болезни установить не удалось.

Ключевые слова: неинвазивная диагностика, наружный генитальный эндометриоз, экспрессия микроРНК.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF ENDOMETRIOSIS BASED ON PLASMA MIRNA EXPRESSION

IRINA M. ORDIYANTS¹, DMITRIY S. NOVGINOV¹, ZOYA V. ZYUKINA¹, ANNA M. KHACHATRYAN^{2*}, SERGEI E. TITOV³

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

²City Clinical Hospital named after: A.K. Eramishantseva, Moscow, Russian Federation

³Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To develop a method for noninvasive diagnosis of external genital endometriosis based on plasma microRNA concentrations.

Materials and Methods. 80 women of reproductive age who were admitted to the gynecological department for routine laparoscopy were retrospectively examined, according to the results of which and histological examination, the patients were divided into 2 groups: the main group — 54 patients with laparoscopically and histologically confirmed external genital endometriosis (EGE); the control group — 26 patients without EGE. Before laparoscopy, a blood sample was taken from all patients for a molecular-biological study of the

expression of 10 microRNAs: miR-183, miR-125b, miR-126, miR-16, miR-15a, miR-200a, miR-20a, miR-21, miR-222 and miR-29b. Identification of the studied and normalizing RNAs (U6 RNA and 103a microRNA) was performed according to the method of Chen et al. The presented values of the expression of the studied microRNAs are given in the form of $2^{-\Delta Ct}$. The expression ratio is given in the form of $2^{-\Delta Ct (main)}/2^{-\Delta Ct (control)}$, if the expression in the group of patients with endometriosis exceeded that in the control group, and in the form of $2^{-\Delta Ct (control)}/2^{-\Delta Ct (main)}$, if vice versa.

Results. Comparison of the expression of 10 microRNAs between the two groups revealed statis-

◀ English

For citation:

Irina M. Ordiyants, Dmitry S. Novginov, Zoya V. Zyukina, Anna M. Khachatryan, Sergei E. Titov. Non-invasive diagnostics of endometriosis based on plasma miRNA expression. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 24-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-24-36>

*Corresponding author:

Dr. Anna M. Khachatryan, 15, Lenskaya st., Moscow, 129327, Russian Federation. E-mail: danna.khach@mail.ru

tically significant differences only in miR-183: its expression in patients with EGE was statistically 1.5 times higher than that in women of the control group ($p=0.017$).

We have not detected a difference in the expression of mir-200a, while according to other researchers, representatives of the mir-200 family are among the most frequent whose expression changes with endometriosis. MIR-16 expression also did not differ statistically among the patients we examined, whereas a group of American colleagues revealed its increase in patients with endometriosis and with endometriosis-associated ovarian tumors. We found no difference in mir-21 expression. The results of other researchers are contradictory: some found its increase in endometrioid cysts compared with eutopic endometrium, an increase in the epithelium of the fallopian tubes with their endometriosis compared with unaffected; others did not reveal a difference between the eutopic endometrium of endometriosis patients and healthy women, but showed a decrease in expression in peritoneal foci and foci of deep infiltrative endometriosis compared with eutopic endometrium.

The expression of mir-222 was reduced in the patients we examined with endometriosis, which goes against the existing ideas about the pro-oncogenic role of this microRNA. An increase in its expression in cancer of the stomach, bladder, liver,

lungs, breast, endometrium, ovaries is described. At the same time, the oncosuppressive effect of mir-222 is also known in prostate cancer, squamous cell carcinoma of the oral cavity.

Conclusion. Taking into account the revealed statistically significant difference in microRNA expression by ROC analysis, we determined their effectiveness and specificity in the diagnosis of EGE. Of course, further studies with a large contingent of patients are needed to confirm the diagnostic value of these biomarkers. In addition, our study did not allow us to establish a statistical difference in microRNA expression in patients with impaired fertility. But it is the test that makes it possible to differentiate female infertility — associated with endometriosis and without it, as a rule, tubal-peritoneal genesis — that will become a key tool in the personalized management of patients with infertility.

In our work, the distribution of patients by stages of EGE turned out to be uneven (there were no women with stage I at all) and it was not possible to establish a statistical difference in microRNA expression depending on the "length of service" of the disease.

Keywords: noninvasive diagnostics, external genital endometriosis, microRNA expression.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Введение

По-прежнему одной из важнейших задач в проблеме эндометриоза остается его диагностика, задержка которой составляет 6–12 лет [1]. Несмотря на годы хронической тазовой боли, дискомфорта, ухудшения качества жизни, многим женщинам впервые правильный диагноз устанавливают лишь во время диагностического поиска причин бесплодия. Отныне лапароскопия не является «золотым стандартом» диагностики эндометриоза и рекомендована только при безуспешности неинвазивной диагностики или неэффективности эмпирического лечения [2]. Перечисленное выше подчеркивает актуальность разработки эффективного неинвазивного теста, который обеспечит своевременность диагностики и адекватность тактики ведения женщин с эндометриозом. В качестве его перспективных биомаркеров все чаще рассматривают некодирующие малые РНК — микроРНК — ключевых игроков посттранскрипционной регуляции сигнала «ДНК–белок».

Цель исследования

Разработать метод неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза на основе плазменных концентраций микроРНК.

Материалы и методы

Нами проведено ретроспективное обследование 80 женщин репродуктивного возраста, поступивших в гинекологическое отделение для плановой лапароскопии, по результату которой и гистологического исследования пациентки разделены на 2 группы: основную — 54 пациентки с лапароскопически и гистологически подтвержденным наружным генитальным эндометриозом (НГЭ); контрольную — 26 пациенток без НГЭ. Перед лапароскопией у всех пациенток взят образец крови для молекулярно-биологического исследования экспрессии 10 микроРНК: miR-183, miR-125b, miR-126, miR-16, miR-15a, miR-200a, miR-20a, miR-21, miR-222 и miR-29b. Выявление исследуемых и нормирующих РНК (РНК U6 и микроРНК 103a) выполнено по ме-

тодике Chen и соавт. [3]. Представленные значения экспрессии изученных микроРНК даны в виде $2^{-\Delta Ct}$. Соотношение экспрессий дано в виде $2^{-\Delta Ct (осн.)}/2^{-\Delta Ct (контроль)}$, если экспрессия в группе пациенток с эндометриозом превышала таковую в контрольной группе, и в виде $2^{-\Delta Ct (контроль)}/2^{-\Delta Ct (осн.)}$, если наоборот [4].

Критерии включения женщин в основную группу: репродуктивный возраст, лапароскопически и гистологически подтвержденный НГЭ; в группу контроля: репродуктивный возраст, лапароскопически и морфологически не верифицированный НГЭ. Критерии исключения: злокачественные опухоли, острые воспали-

тельные заболевания, в том числе органов малого таза; аденомиоз; опухоли яичников; беременность и период лактации; отказ от участия в исследовании.

Результаты

Все обследованные были в возрасте от 20 до 48 лет. Средний возраст (33,2 года) пациенток обеих групп статистически не различался ($p=0,204$). Распределение пациенток основной группы по стадиям НГЭ, определенным во время лапароскопии, представлено в **таблице 1**.

	Абс. / Abs	%
Всего/Total	54	100
II стадия /Stage II	16	29,6
III стадия/ Stage III	29	53,7
IV стадия/ Stage IV	9	16,7

Таблица 1.
Распределение пациенток по стадиям наружного генитального эндометриоза

Table 1.
Distribution of patients by stage of external genital endometriosis

Как видно из таблицы, более чем у половины пациенток (70,4%) обнаружены поздние стадии заболевания (III–IV), а у каждой шестой (16,7%) — IV стадия. Пациенток с I стадией в исследова-

нии не оказалось, что может быть объяснено запоздалой диагностикой эндометриоза.

Результаты исследования экспрессии микроРНК отражены в **таблице 2**.

	Эндометриоз/ endometriosis				Контрольная группа/Control group				2-ΔCt (осн.)/ 2-ΔCt (контроль)	p
	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI		
miR-125b	54	0,064	0,047	0,082	26	0,055	0,035	0,075	1,16	0,501
miR-126	54	3,060	2,528	3,592	26	3,031	2,275	3,788	1,01	0,873
miR-16	54	26,869	20,310	33,427	26	30,222	17,961	42,484	0,89	0,809
miR-15a	54	2,107	1,740	2,475	26	2,369	1,605	3,132	0,89	0,778
miR-183	51	0,009	0,006	0,013	26	0,006	0,003	0,010	1,50	0,017
miR-200a	51	0,008	0,006	0,009	25	0,007	0,005	0,009	1,14	0,658
miR-20a	54	12,657	10,555	14,758	26	15,227	10,726	19,729	0,83	0,723
miR-21	54	18,275	15,470	21,079	26	18,423	13,928	22,917	0,99	0,971
miR-222	54	0,350	0,305	0,394	26	0,410	0,297	0,524	0,85	0,731
miR-29b	54	0,427	0,371	0,483	26	0,437	0,323	0,550	0,98	0,865

Таблица 2.
Экспрессия микроРНК у пациенток обеих групп

Table 2.
MicroRNA expression in patients of both groups

Среди 10 изучаемых микроРНК только экспрессия miR-183 у пациенток с НГЭ в 1,5 раза статистически значимо превышала таковую у пациенток контрольной группы ($p=0,017$).

Затем мы провели попарное сравнение экспрессии микроРНК между пациентками с различными стадиями эндометриоза и контрольной группой (**таблица 3**).

Таблица 3.
Сравнение экспрес-
сии микроРНК при
различных стадиях
НГЭ с контрольной
группой

Table 3.
Comparison of
microRNA expression
at various stages of
NGE with the control
group

	II стадия и контроль Stage II of NGE and control group		III стадия и контроль Stage III of NGE and control group		IV стадия и контроль Stage IV of NGE and control group	
	2-ΔCt (осн.)/ 2-ΔCt (кон- троль)	P	2-ΔCt (осн.)/ 2-ΔCt (кон- троль)	P	2-ΔCt (осн.)/ 2-ΔCt (кон- троль)	P
miR-125b	1,27	0,386	1,16	0,655	1,02	0,865
miR-126	0,86	0,358	1,11	0,550	0,96	0,559
miR-16	0,79	0,948	1,03	0,453	0,62	0,509
miR-15a	0,84	0,990	0,97	0,463	0,71	0,584
miR-183	1,33	0,044	1,83	0,008	0,83	0,985
miR-200a	1,00	0,735	1,14	0,425	0,86	0,507
miR-20a	0,77	0,806	0,91	0,926	0,70	0,485
miR-21	0,87	0,560	1,02	0,820	1,12	0,865
miR-222	0,81	0,560	0,92	0,859	0,72	0,417
miR-29b	0,97	0,990	1,05	0,527	0,73	0,417

Как видно из таблицы 3, статистически значимое различие выявлено только в экспрессии miR-183 и лишь при сравнении II и III стадии НГЭ с контрольной группой ($p < 0,05$). К тому же экспрессия miR-183 при III стадии относительно контрольной группы выше, чем при II. Отсутствие статистической разницы в экспрессии микроРНК при IV стадии, вероятно, обу-

словлено малым (9) количеством пациенток.

В таблице 4 приведено сравнение экспрессии микроРНК у всех пациенток с НГЭ и пациенток контрольной группы с бесплодием. Экспрессия miR-183 у женщин с НГЭ статистически значимо в 1,8 раза превышала таковую у пациенток контрольной группы с бесплодием ($p = 0,012$).

Таблица 4.
Сравнение экспрес-
сии микроРНК при
эндометриозе и
бесплодии без эндо-
метриоза

Table 4.
Comparison of
microRNA expression
in endometriosis and
infertility without
endometriosis

	Эндометриоз/ endometriosis				Контрольная группа/Control group				2-ΔCt (осн.)/ 2-ΔCt (кон- троль)	p
	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ		
miR-125b	54	0,064	0,047	0,082	18	0,042	0,022	0,062	1,52	0,085
miR-126	54	3,060	2,528	3,592	18	2,771	1,780	3,762	1,10	0,563
miR-16	54	26,869	20,310	33,427	18	27,153	10,460	43,846	0,99	0,187
miR-15a	54	2,107	1,740	2,475	18	2,288	1,209	3,368	0,92	0,250
miR-183	51	0,009	0,006	0,013	18	0,005	0,001	0,010	1,80	0,012
miR-200a	51	0,008	0,006	0,009	18	0,006	0,003	0,008	1,33	0,271
miR-20a	54	12,657	10,555	14,758	18	11,637	6,701	16,572	1,09	0,191
miR-21	54	18,275	15,470	21,079	18	16,766	10,733	22,800	1,09	0,394
miR-222	54	0,350	0,305	0,394	18	0,324	0,208	0,441	1,08	0,333
miR-29b	54	0,427	0,371	0,483	18	0,337	0,237	0,437	1,27	0,092

Поскольку одна из основных задач перспективного неинвазивного теста — выявить среди пациенток с нарушенной фертильностью женщин с эндометриозом, мы сравнили экспрес-

сию микроРНК у женщин с бесплодием обеих групп (**таблица 5**), но статистически значимых различий не обнаружили ($p < 0,05$).

	Эндометриоз/ endometriosis				Контроль с бесплодием/ Control group with infertility				2-ΔCt (осн.)/ 2-Ct (контроль)	p
	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI		
miR-125b	13	0,076	0,022	0,129	18	0,042	0,022	0,062	1,81	0,193
miR-126	13	3,482	2,078	4,887	18	2,771	1,780	3,762	1,26	0,289
miR-16	13	23,903	16,460	31,345	18	27,153	10,460	43,846	0,88	0,271
miR-15a	13	1,927	1,531	2,323	18	2,288	1,209	3,368	0,84	0,347
miR-183	13	0,007	0,004	0,011	18	0,005	0,001	0,010	1,40	0,075
miR-200a	12	0,007	0,004	0,010	18	0,006	0,003	0,008	1,17	0,300
miR-20a	13	14,435	10,482	18,387	18	11,637	6,701	16,572	1,24	0,097
miR-21	13	20,136	13,041	27,232	18	16,766	10,733	22,800	1,20	0,347
miR-222	13	0,381	0,269	0,494	18	0,324	0,208	0,441	1,18	0,347
miR-29b	13	0,466	0,326	0,606	18	0,337	0,237	0,437	1,38	0,155

Таблица 5.
Экспрессия микроРНК у пациенток обеих групп

Table 5.
MicroRNA expression in patients of both groups

В **таблице 6** представлено сравнение экспрессии микроРНК у женщин обеих групп без бесплодия. Выявлено, что у женщин без бес-

плодия и НГЭ статистически значимо в 1,93; 1,77 и 1,59 раза выше экспрессия miR-20a, miR-222 и miR-29b соответственно ($p < 0,05$).

	Эндометриоз/ Endometriosis				Контроль/ Control group				2-ΔCt (осн.)/ 2-Ct (контроль)	p
	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI		
miR-125b	41	0,061	0,044	0,078	8	0,084	0,037	0,132	1,38	0,148
miR-126	41	2,926	2,349	3,503	8	3,617	2,342	4,892	1,24	0,164
miR-16	41	27,809	19,364	36,253	8	37,129	18,888	55,370	1,34	0,140
miR-15a	41	2,164	1,690	2,639	8	2,549	1,613	3,485	1,18	0,239
miR-183	38	0,010	0,005	0,014	8	0,008	-0,001	0,018	0,80	0,393
miR-200a	39	0,008	0,006	0,010	7	0,009	0,004	0,014	1,13	0,328
miR-20a	41	12,093	9,561	14,625	8	23,306	15,088	31,524	1,93	0,004
miR-21	41	17,684	14,575	20,794	8	22,149	15,575	28,724	1,25	0,096
miR-222	41	0,340	0,291	0,389	8	0,603	0,356	0,851	1,77	0,022
miR-29b	41	0,415	0,352	0,477	8	0,661	0,396	0,926	1,59	0,014

Таблица 6.
Экспрессия микроРНК у женщин без бесплодия обеих групп

Table 6.
MicroRNA expression in women without infertility of both groups

Экспрессию микроРНК у пациенток с тремя разными стадиями НГЭ (II-IV) мы сравнили при помощи непараметрического кри-

терия Краскела-Уоллиса (таблица 7). Статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 7.
Экспрессия микроРНК в зависимости от стадии наружного генитального эндометриоза

Table 7.
MicroRNA expression depending on the stage of external genital endometriosis

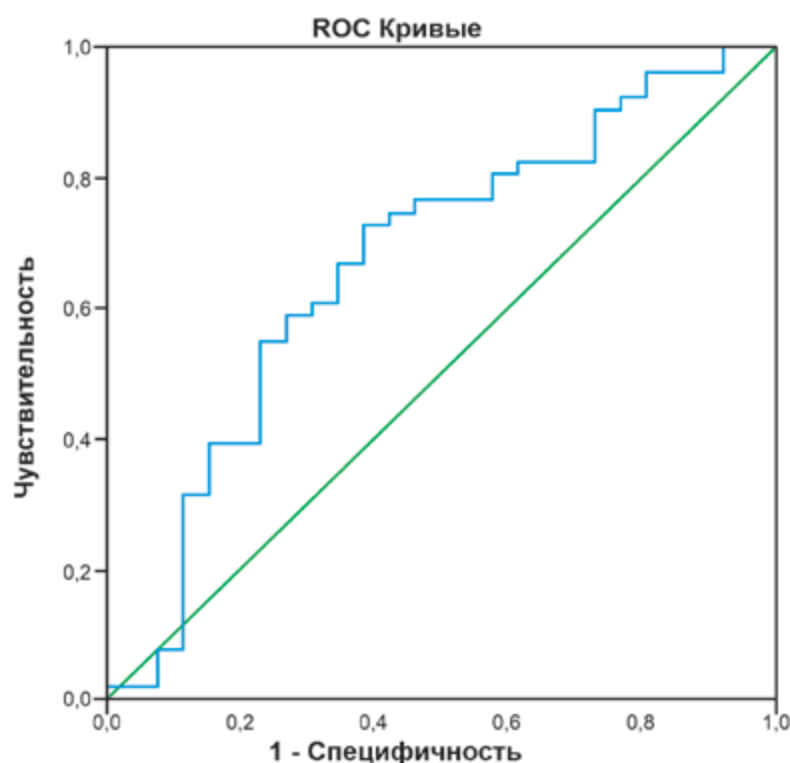
	Стадия эндометриоза/ Stage of endometriosis												p
	II				III				IV				
	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	
miR-125b	16	0,070	0,029	0,112	29	0,064	0,041	0,087	9	0,056	0,018	0,094	0,800
miR-126	16	2,606	1,773	3,439	29	3,355	2,564	4,147	9	2,915	1,244	4,587	0,425
miR-16	16	23,886	15,756	32,016	29	31,075	19,679	42,472	9	18,615	11,381	25,849	0,561
miR-15a	16	1,991	1,522	2,460	29	2,301	1,675	2,926	9	1,691	1,028	2,354	0,654
miR-183	15	0,008	0,005	0,010	27	0,011	0,005	0,018	9	0,005	0,002	0,008	0,053
miR-200a	13	0,007	0,004	0,010	29	0,008	0,006	0,011	9	0,006	0,001	0,012	0,521
miR-20a	16	11,686	8,217	15,156	29	13,792	10,541	17,043	9	10,722	5,469	15,976	0,801
miR-21	16	16,052	11,151	20,953	29	18,753	15,167	22,340	9	20,684	9,479	31,888	0,842
miR-222	16	0,332	0,243	0,420	29	0,376	0,314	0,439	9	0,297	0,181	0,412	0,605
miR-29b	16	0,426	0,307	0,546	29	0,461	0,383	0,538	9	0,320	0,203	0,436	0,318

Поскольку среди 10 изученных микроРНК только экспрессия miR-183 статистически значимо отличалась между пациентками двух

групп, при помощи ROC-анализа мы определили её диагностическую ценность в выявлении НГЭ (рисунок 1).

Рисунок 1.
ROC-кривая классификации женщин с наружным генитальным эндометриозом на основе экспрессии miR-183. AUC=0,668, 95% ДИ [0,535; 0,801]

Figure 1.
ROC curve for classifying women with external genital endometriosis based on miR-183 expression. AUC=0,668, 95% ДИ [0,535; 0,801]



При помощи критерия Юдена выбрана точка отсечения значения экспрессии miR-183: $2-\Delta Ct = 0,0042$. При этом значении чувствительность метода 73%, специфичность — 62%, диагностическая точность — 69%.

Поскольку экспрессия miR-20a, miR-222 и miR-29b статистически значимо отличалась между пациентками без бесплодия из двух групп, при помощи ROC-анализа мы определи-

ли их диагностическую ценность в выявлении НГЭ среди женщин без бесплодия (рисунок 2).

При помощи критерия Юдена выбраны точки отсечения значений экспрессии и рассчитаны соответствующие значения чувствительности, специфичности и диагностической точности в выявлении женщин с НГЭ среди пациенток без бесплодия (таблица 8).

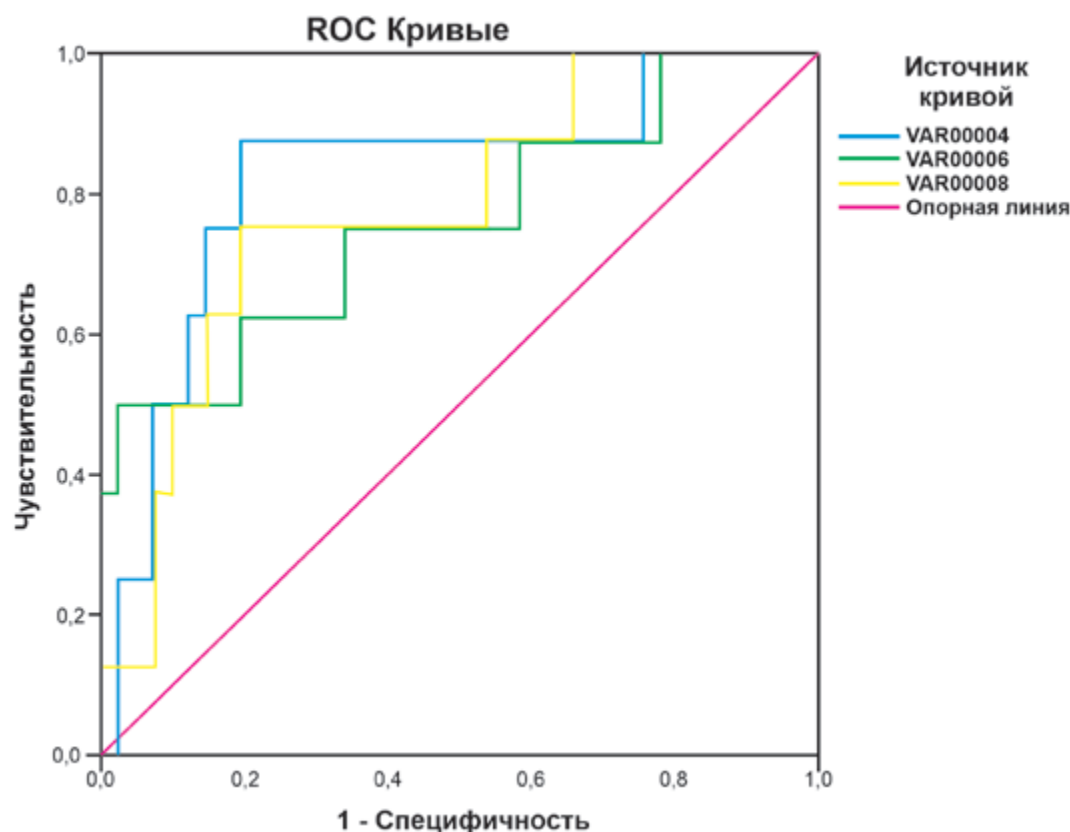


Рисунок 2. ROC-кривые классификации женщин с эндометриозом среди пациенток без бесплодия на основе экспрессии miR-20a, miR-222 и miR-29b

Figure 2. ROC curves for classifying women with endometriosis among patients without infertility based on the expressions of miR-20a, miR-222 and miR-29b

	AUC	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	Точка отсечения $2-\Delta Ct$	Чувствительность Sensitivity, %	Специфичность Specificity, %	Диагностическая точность Diagnostic accuracy, %
miR-20a	0,823	0,651	0,995	16,06	88	80	82
miR-222	0,759	0,553	0,965	0,68	50	98	90
miR-29b	0,777	0,603	0,952	0,53	75	80	78

Таблица 8. Диагностическая ценность микроРНК в диагностике наружного генитального эндометриоза у женщин без бесплодия

Table 8. Diagnostic value of microRNAs in the diagnosis of external genital endometriosis in women without infertility

Наилучший диагностический потенциал из трех представленных у miR-20a: бо́льшая площадь под кривой и чувствительность.

Обсуждение

Сравнение экспрессии 10 микроРНК между двумя группами выявило статистически значимые отличия только по miR-183: её экспрессия

у пациенток с НГЭ статистически значимо в 1,5 раза превышала таковую у женщин контрольной группы ($p=0,017$).

В противовес нашим результатам, в литературе описано снижение экспрессии miR-183 в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим, снижение одновременно в эуто- и эктопическом эндометрии у женщин с эндо-

метриозом по сравнению со здоровыми [5, 6]. MiR-183 стимулирует апоптоз эндометриальных стромальных клеток, подавляет их инвазивную способность, но не влияет на клеточную пролиферацию. 17 β -эстрадиол, прогестерон и провоспалительные цитокины TNF- α и IL-6 подавляют экспрессию miR-183. На основании этих данных авторы пришли к выводу: снижение экспрессии miR-183 способствует пролиферации и инвазии эндометриальных стромальных клеток, а значит, прогрессии эндометриоза. Но эти выводы не однозначны: множество исследований обнаружило изменения экспрессии miR-183 при различных видах опухолей, и они были прямо противоположны даже при одних и тех же заболеваниях. miR-183 регулирует клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию и эпителиально-мезенхимальный переход (изменение эпителиальными клетками эпителиального фенотипа на мезенхимальный — один из механизмов канцерогенеза), но очевидно, в различных тканях совершенно по-разному, поскольку мишень данной микроРНК — сотни генов [7].

Нами не выявлена разница в экспрессии miR-200a, в то время как, по данным других исследователей, представители семейства miR-200 — одни из наиболее частых, чья экспрессия изменяется при эндометриозе. Эктопическому эндометрию присущи такие свойства злокачественной ткани, как инвазивность, высокая пролиферативная активность и метастазирование, а вместе с тем обнаружено, что снижение экспрессии представителей семейства miR-200 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход — предположительно, один из ключевых этапов патогенеза эндометриоза [8].

В отличие от нашей работы, Cosar E. et al. обнаружили повышение экспрессии miR-125b в сыворотке крови у пациенток с эндометриозом и более высокую экспрессию miR-125b у женщин с эндометриозом, чем у пациенток с другими до-

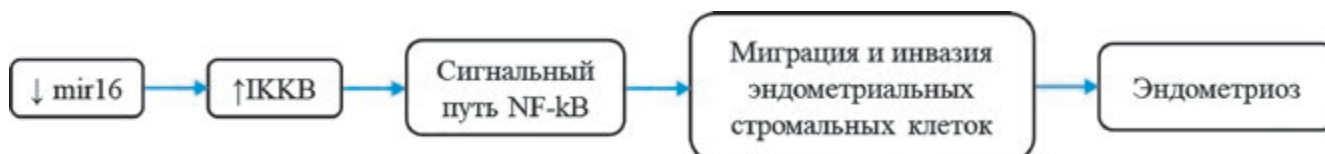
брокачественными образованиями (в основном, миомой матки) [9]. Одна из мишеней miR-125b — регулятор клеточного цикла и апоптоза TP53 — опухолесупрессорный белок, угнетающий клеточную миграцию, пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов и стимулирующий апоптоз. Вероятно, гиперэкспрессия miR-125b приводит к подавлению указанного белка [10].

Нами не обнаружено разницы в плазменной экспрессии miR-126 у женщин с эндометриозом и без него. В литературе описано снижение её экспрессии в эктопическом по сравнению с эутопическим эндометрием у пациенток с эндометриозом и по сравнению с эндометрием здоровых женщин. Данное изменение коррелировало с повышением экспрессии онкогена Crk, ответственного за клеточную миграцию, инвазию, фагоцитоз и выживаемость. Эти наблюдения позволили ученым из Китая предположить, что следующее за снижением miR-126 повышение Crk облегчает миграцию из полости матки клеток эутопического эндометрия и их выживаемость в эктопических участках — начальные этапы патогенеза эндометриоза [11].

Экспрессия miR-16 также статистически не различалась среди обследованных нами пациенток, тогда как группой американских коллег выявлено её повышение у пациенток с эндометриозом и с эндометриоз-ассоциированными опухолями яичников [12]. В то же время описано снижение экспрессии miR-16 одновременно в эутопическом и эктопическом эндометрии при эндометриозе; снижение в эктопическом по сравнению с эутопическим. Предполагают, что данная микроРНК препятствует инвазии эндометриальных клеток, блокируя внутриклеточный сигнальный путь IKK β /NF- κ B, гиперактивация которого характерна для некоторых типов злокачественных опухолей (рисунки 3). Обнаружено также, что гиперэкспрессия miR-16 замедляла *in vitro* адгезию, миграцию и инвазию эндометриальных стромальных клеток [13, 14].

Рисунок 3.
miR16 в патогенезе
эндометриоза

Figure 3.
miR16 in the
pathogenesis of
endometriosis



Экспрессия miR-15a в нашей работе также не различалась между группами, тогда как сообщают о значимом её снижении в эктопическом эндометрии параллельно с повышением про-

ангиогенного белка VEGF [15]. Известно, что miR-15a ингибирует пролиферацию, инвазию и миграцию клеток (механизмы, характерные для эндометриальной карциномы,

блокируя VEGF и сигнальный путь Wnt/ β -кактенин — один из основных регуляторов жизни клеток: пролиферации, дифференцировки, миграции, генетической стабильности, апоптоза и самообновления. Роль данного механизма описана в развитии многих пролиферативных заболеваний, а перспективные ингибиторы этого сигнального пути рассматривают в качестве их потенциальной терапии [16].

Также нами не обнаружено разницы в экспрессии miR-21. Результаты других исследователей противоречивы: одними обнаружено её повышение в эндометриодных кистах по сравнению с эутопическим эндометрием, повышение в эпителии маточных труб при их эндометриозе в сравнении с непораженными; другими не выявлено разницы между эутопическим эндометрием больных эндометриозом и здоровых женщин, но показано снижение экспрессии в перитонеальных очагах и очагах глубокого инфильтративного эндометриоза по сравнению с эутопическим эндометрием [17, 18]. Снижение плазменной концентрации miR-20a и miR-21 у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми показано в работе иранских исследователей [19]. Haikal M.E. et al. (2018) обнаружена зависимость уровня экспрессии от расположения гетеротопий: экспрессия в перитонеальных очагах оказалась ниже, чем в эндометриодных кистах. Mir-21 в патогенезе эндометриоза объясняют ее влиянием на опухолевый супрессор PTEN, регулятор клеточной гибели Bcl-2 и гликопротеин RECK — ингибитор матричных протеиназ, обеспечивающих инвазию и метастазирование опухолевых клеток [20].

Поскольку одна из главных задач будущего неинвазивного теста — выявлять среди пациенток с нарушенной фертильностью женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, мы оценили экспрессию 10 микроРНК у бесплодных пациенток обеих групп и не обнаружили статистически значимой разницы. Вероятно, схожие патологические процессы в малом тазу при ассоциированном и неассоциирован-

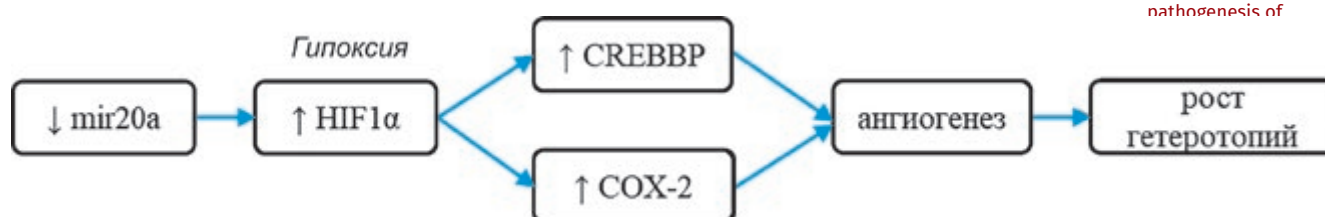
ном с НГЭ бесплодии одинаково влияют на экспрессию изученных микроРНК.

Сравнение экспрессии 10 микроРНК у пациенток обеих групп с ненарушенной фертильностью выявило три микроРНК (miR-20a, miR-222 и miR-29b), экспрессия которых при НГЭ была статистически значимо снижена. Результаты других исследователей чрезвычайно противоречивы. Zhao M. и соавт. (2014) обнаружили повышенную экспрессию miR-20a в тканях ЭКЯ в сравнении с доброкачественными опухолями, причем ассоциированную с более тяжелыми стадиями (III–IV). Они также показали снижение при ЭКЯ экспрессии одного из многих генов-мишеней указанной микроРНК — NTN4, подавляющего ангиогенез. Напротив, итальянскими учеными выявлена более низкая экспрессия miR-20a в эктопических очагах по сравнению с эутопическими, и с этим связали повышение экспрессии одних её генов-мишеней (CAV1/2, FZD7, KCNMA1, LMO3) и снижение — других (PLS1, RPS6KA5). Перечисленные гены кодируют белки, участвующие в жизненных циклах клетки, межклеточных взаимодействиях и пр. Так, кавеолин 1 и 2 (продукты генов CAV1/2) входят в состав плазматической мембраны преимущественно эпителиальных, эндотелиальных клеток, адипоцитов, фибробластов и пневмоцитов. Изменённое функционирование кавеолинов связывают с формированием трансформированного и метастатического фенотипов клеток, опухолепрототирующих и супрессирующих путей [21]. Teague E. и соавт., суммируя имеющиеся представления о влиянии miR-20a на гены-мишени, представили следующую патогенетическую цепочку (**рисунк 4**) [22].

Выявленное нами снижение экспрессии miR-29b не описано в литературе при эндометриозе, но обнаружено при многих эпителиальных опухолях (гепатоцеллюлярная карцинома, мелкоклеточный рак легкого, желудка, простаты и другие). Предполагают роль miR-29b в подавлении пролиферации, усилении апоптоза и клеточной дифференцировки

Рисунок 4.
miR20a в патогенезе
эндометриоза

Figure 4.
miR20a in the
pathogenesis of



[23, 24, 25, 26]. Как известно, нарушения указанных механизмов также лежат в основе развития эндометриоза.

Экспрессия miR-222 была снижена у обследуемых нами пациенток с эндометриозом, что идёт вразрез с существующими представлениями о проонкогенной роли данной микроРНК. Описано повышение ее экспрессии при раке желудка, мочевого пузыря, печени, лёгких, молочной железы, эндометрия, яичников. В то же время известно и онкосупрессивное действие miR-222 при раке простаты, плоскоклеточном раке ротовой полости [27]. В очередной раз множество генов-мишеней для одной и той же микроРНК определяет прямо противоположные эффекты эпигенетических регуляторов.

Заключение

С учетом выявленной статистически значимой разницы экспрессий микроРНК путем ROC-анализа мы определили их эффективность и специфичность в диагностике НГЭ. Безусловно, для подтверждения диагностической ценности указанных биомаркеров необ-

ходимы дальнейшие исследования с большим контингентом пациенток. Кроме того, наше исследование не позволило установить статистической разницы в экспрессии микроРНК у пациенток с нарушенной фертильностью. Но именно тест, позволяющий дифференцировать женское бесплодие — ассоциированное с эндометриозом и без такового, как правило, трубно-перитонеального генеза, — станет ключевым инструментом в персонифицированном ведении пациенток с бесплодием. В нашей работе оказалось неравномерным распределение пациенток по стадиям НГЭ (женщин с I стадией не было вообще) и статистической разницы в экспрессии микроРНК в зависимости от «стажа» болезни установить не удалось, а ведь как раз разработка неинвазивного теста, дифференцирующего стадию НГЭ, чрезвычайно актуальна. Верификация стадии принципиально важна для выбора тактики ведения и позволит избежать ненужных оперативных вмешательств, а у неперспективных для хирургического лечения пациенток использовать иные пути оздоровления и реализации репродуктивной функции.

Литература :

- Hudelist G., Fritzer N., Thomas A., Niehues C., Oppelt P., Haas D., Tammaa A., Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum. Reprod.* 2012;27(12):3412-3416. <https://doi.org/10.1093/humrep/des316>
- Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., Kiesel L., King K., Kvaskoff M., Nap A., Petersen K., Saridogan E., Tomassetti C., van Hanegem N., Vulliamoz N., Vermeulen N.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum. Reprod. Open.* 2022;2022(2): hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
- Chen C, Tan R, Wong L, Fekete R, Halsey J. Quantitation of microRNAs by real-time RT-qPCR. *Methods Mol. Biol.* 2011; 687:113-134. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-944-4_8
- Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402-408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- Filigheddu N., Gregnanin I., Porporato P.E., Surico D., Perego B., Galli L., Patrignani C., Graziani A., Surico N. Differential expression of microRNAs between eutopic and ectopic endometrium in ovarian endometriosis. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2010: 369549. <https://doi.org/10.1155/2010/369549>
- Zhao M., Tang Q., Wu W., Xia Y., Chen D., Wang X. miR-20a contributes to endometriosis by regulating NTN4 expression. *Mol. Biol. Rep.* 2014;41(9):5793-5797. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3452-7>
- Nezhat C., Li A., Abed S., Balassiano E., Solimannjad R., Nezhat A., Nezhat C.H., Nezhat F. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas. *JSLs.* 2016;20(3):e2016.00053. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2016.00053>
- Agrawal S., Tapmeier T., Rahmioglu N., Kirtley S., Zondervan K., Becker C. The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(2):599. <https://doi.org/10.3390/ijms19020599>
- Cosar E., Mamillapalli R., Ersoy G.S., Cho S., Seifer B., Taylor H.S. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil. Steril.* 2016;106(2):402-409. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.013>
- Hajimaqsoodi E., Darbehesti F., Kalantar S.M., Javaheri A., Mirabutalebi S.H., Sheikhha M.H. Investigating the expressions of miRNA-125b and TP53 in endometriosis. Does it underlie cancer-like features of endometriosis? A case-control study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2020;18(10):825-836. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v13i10.7767>
- Liu S., Gao S., Wang X.Y., Wang D.B. Expression of miR-126 and Crk in endometriosis: miR-126 may affect the progression of endometriosis by regulating Crk expression. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;285(4):1065-1072. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2112-6>
- Monnaka V.U., Hernandez C., Heller D., Podgaec S. Overview of miRNAs for the non-invasive diagnosis of endometriosis: evidence, challenges and strategies. A systematic review. *Einstein (Sao Paulo).* 2021;19: eRW5704. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RW5704
- Филиппова Е.С., Межлумова Н.А., Гамисония А.М., Эльдаров Ч.М., Кузнецова М.В., Трофимов Д.Ю., Павлович С.В., Козаченко И.Ф., Бобров М.Ю., Адамян Л.В. Профилирование микроРНК и мРНК в тканях эутопического и эктопического эндометрия при эндометриозных кистах яичников. *Проблемы репродукции.* 2019;25(2):27-45. <https://doi.org/10.17116/repro20192502127>
- Wang X., Ren R., Shao M., Lan J. MicroRNA-16 inhibits endometrial stromal cell migration and invasion through suppression of the inhibitor of nuclear factor-κB kinase subunit β/nuclear factor-κB pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2020;46(2):740-750. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4620>
- Yang R.Q., Teng H., Xu X.H., Liu S.Y., Wang Y.H., Guo F.J., Liu X.J. Microarray analysis of microRNA deregulation and angiogenesis-related proteins in endometriosis. *Genet. Mol. Res.* 2016;15(2). <https://doi.org/10.4238/gmr.15027826>
- Wang H., Yang Q., Li J., Chen W., Jin X., Wang Y. MicroRNA-15a-5p inhibits endometrial carcinoma proliferation, invasion and migration

- via downregulation of VEGFA and inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncol. Lett.* 2021;21(4):310. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12570>
17. Qi H., Liang G., Yu J., Wang X., Liang Y., He X., Feng T., Zhang J. Genome-wide profiling of miRNA expression patterns in tubal endometriosis. *Reproduction.* 2019;157(6):525-534. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0631>
 18. Ramón L.A., Braza-Boils A., Gilabert-Estellés J., Gilabert J., España F., Chirivella M., Estellés A. microRNAs expression in endometriosis and their relation to angiogenic factors. *Hum. Reprod.* 2011;26(5):1082-1090. <https://doi.org/10.1093/humrep/der025>
 19. Papari E., Noruzinia M., Kashani L., Foster W.G. Identification of candidate microRNA markers of endometriosis with the use of next-generation sequencing and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Fertil. Steril.* 2020;113(6):1232-1241. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.026>
 20. Haikalís M.E., Wessels J.M., Leyland N.A., Agarwal S.K., Foster W.G. MicroRNA expression pattern differs depending on endometriosis lesion type. *Biol. Reprod.* 2018;98(5):623-633. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy019>
 21. Зборовская И.Б., Галецкий С.А., Комельков А.В. Белки мембранных микродоменов и их участие в онкогенезе. *Успехи молекулярной онкологии.* 2016;3(3):16-29. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2016-3-3-16-29>
 22. Teague E.M., Print C.G., Hull M.L. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum. Reprod. Update.* 2010;16(2):142-165. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp034>
 23. Ivanovic R.F., Viana N.I., Morais D.R., Silva I.A., Leite K.R., Pontes-Junior J., Inoue G., Nahas W.C., Srougi M., Reis S.T. miR-29b enhances prostate cancer cell invasion independently of MMP-2 expression. *Cancer Cell. Int.* 2018; 18:18. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0516-0>
 24. Wang T., Hou J., Jian S., Luo Q., Wei J., Li Z., Wang X., Bai P., Duan B., Xing J., Cai J. miR-29b negatively regulates MMP2 to impact gastric cancer development by suppress gastric cancer cell migration and tumor growth. *J. Cancer.* 2018;9(20):3776-3786. <https://doi.org/10.7150/jca.26263>
 25. Xie Y., Zhao F., Zhang P., Duan P., Shen Y. miR-29b inhibits non-small cell lung cancer progression by targeting STRN4. *Hum. Cell.* 2020;33(1):220-231. <https://doi.org/10.1007/s13577-019-00305-w>
 26. Yan B., Guo Q., Fu F.J., Wang Z., Yin Z., Wei Y.B., Yang J.R. The role of miR-29b in cancer: regulation, function, and signaling. *Oncotargets Ther.* 2015; 8:539-548. <https://doi.org/10.2147/OTT.S75899>
 27. Song Q., An Q., Niu B., Lu X., Zhang N., Cao X. Role of miR-221/222 in Tumor Development and the Underlying Mechanism. *J. Oncol.* 2019; 2019:7252013. <https://doi.org/10.1155/2019/7252013>

References:

1. Hudelist G., Fritzer N., Thomas A., Niehues C., Oppelt P., Haas D., Tammaa A., Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3412-3416. <https://doi.org/10.1093/humrep/des316>
2. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
3. Chen C, Tan R, Wong L, Fekete R, Halsey J. Quantitation of microRNAs by real-time RT-qPCR. *Methods Mol Biol.* 2011;687:113-134. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-944-4_8
4. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402-408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
5. Filigheddu N, Gregnanin I, Porporato PE, Surico D, Perego B, Galli L, Patrignani C, Graziani A, Surico N. Differential expression of microRNAs between eutopic and ectopic endometrium in ovarian endometriosis. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010:369549. <https://doi.org/10.1155/2010/369549>
6. Zhao M, Tang Q, Wu W, Xia Y, Chen D, Wang X. miR-20a contributes to endometriosis by regulating NTN4 expression. *Mol Biol Rep.* 2014;41(9):5793-5797. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3452-7>
7. Nezhat C, Li A, Abed S, Balassiano E, Solimannjad R, Nezhat A, Nezhat CH, Nezhat F. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas. *JSLs.* 2016;20(3): e2016.00053. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2016.00053>
8. Agrawal S, Tapmeier T, Rahmioglu N, Kirtley S, Zondervan K, Becker C. The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):599. <https://doi.org/10.3390/ijms19020599>
9. Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril.* 2016;106(2):402-409. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.013>
10. Hajimaqsoodi E, Darbeheshti F, Kalantar SM, Javaheri A, Mirabutalebi SH, Sheikha MH. Investigating the expressions of miRNA-125b and TP53 in endometriosis: does it underlie cancer-like features of endometriosis? A case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2020;18(10):825-836. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v13i10.7767>
11. Liu S, Gao S, Wang XY, Wang DB. Expression of miR-126 and Crk in endometriosis: miR-126 may affect the progression of endometriosis by regulating Crk expression. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(4):1065-1072. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2112-6>
12. Monnaka VU, Hernandez C, Heller D, Podgaec S. Overview of miRNAs for the non-invasive diagnosis of endometriosis: evidence, challenges and strategies. A systematic review. *Einstein (Sao Paulo).* 2021;19:eRW5704. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RW5704
13. Filippova ES, Mezhlumova NA, Gamisoniya AM, El'darov ChM, Kuznetsova MV, Trofimov DYU, Pavlovich SV, Kozachenko IP, Bobrov MYU, Adamyan LV. Profiling of miRNA and mRNA in eutopic and ectopic endometrial tissues in endometrioma. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2019;25(2):27-45. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/repro20192502127>
14. Wang X, Ren R, Shao M, Lan J. MicroRNA-16 inhibits endometrial stromal cell migration and invasion through suppression of the inhibitor of nuclear factor- κ B kinase subunit β /nuclear factor- κ B pathway. *Int J Mol Med.* 2020;46(2):740-750. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4620>
15. Yang RQ, Teng H, Xu XH, Liu SY, Wang YH, Guo FJ, Liu XJ. Microarray analysis of microRNA deregulation and angiogenesis-related proteins in endometriosis. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). <https://doi.org/10.4238/gmr.15027826>
16. Wang H, Yang Q, Li J, Chen W, Jin X, Wang Y. MicroRNA-15a-5p inhibits endometrial carcinoma proliferation, invasion and migration via downregulation of VEGFA and inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncol Lett.* 2021;21(4):310. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12570>
17. Qi H, Liang G, Yu J, Wang X, Liang Y, He X, Feng T, Zhang J. Genome-wide profiling of miRNA expression patterns in tubal endometriosis. *Reproduction.* 2019;157(6):525-534. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0631>
18. Ramón LA, Braza-Boils A, Gilabert-Estellés J, Gilabert J, España F, Chirivella, Estellés A. microRNAs expression in endometriosis and their relation to angiogenic factors. *Hum Reprod.* 2011;26(5):1082-1090. <https://doi.org/10.1093/humrep/der025>
19. Papari E, Noruzinia M, Kashani L, Foster WG. Identification of candidate microRNA markers of endometriosis with the use of next-generation sequencing and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1232-1241. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.026>
20. Haikalís ME, Wessels JM, Leyland NA, Agarwal SK, Foster WG. MicroRNA expression pattern differs depending on endometriosis lesion type. *Biol Reprod.* 2018;98(5):623-633. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy019>
21. Zborovskaya IB, Galetskiy SA, Komel'kov AV. Microdomain forming proteins in oncogenesis. *Advances in molecular oncology.* <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2016-3-3-16-29>

22. Teague EM, Print CG, Hull ML. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum Reprod Update*. 2010;16(2):142-165. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp034>
23. Ivanovic RF, Viana NI, Moraes DR, Silva IA, Leite KR, Pontes-Junior J, Inoue G, Nahas WC, Srougi M, Reis ST. miR-29b enhances prostate cancer cell invasion independently of MMP-2 expression. *Cancer Cell Int*. 2018; 18:18. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0516-0>
24. Wang T, Hou J, Jian S, Luo Q, Wei J, Li Z, Wang X, Bai P, Duan B, Xing J, Cai J. miR-29b negatively regulates MMP2 to impact gastric cancer development by suppress gastric cancer cell migration and tumor growth. *J Cancer*. 2018;9(20):3776-3786. <https://doi.org/10.7150/jca.26263>
25. Xie Y, Zhao F, Zhang P, Duan P, Shen Y. miR-29b inhibits non-small cell lung cancer progression by targeting STRN4. *Hum Cell*. 2020;33(1):220-231. <https://doi.org/10.1007/s13577-019-00305-w>
26. Yan B, Guo Q, Fu FJ, Wang Z, Yin Z, Wei YB, Yang JR. The role of miR-29b in cancer: regulation, function, and signaling. *Onco Targets Ther*. 2015; 8:539-548. <https://doi.org/10.2147/OTT.S75899>
27. Song Q, An Q, Niu B, Lu X, Zhang N, Cao X. Role of miR-221/222 in Tumor Development and the Underlying Mechanism. *J Oncol*. 2019; 2019:7252013. <https://doi.org/10.1155/2019/7252013>

Сведения об авторах

Ордианц Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, Россия, г. Москва, Миклухо-Маклая, д. 6).
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0001-5882-9995

Новгинов Дмитрий Сергеевич, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, Россия, г. Москва, Миклухо-Маклая, д. 6).
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0002-7184-8469

Зюкина Зоя Викторовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, Россия, г. Москва, Миклухо-Маклая, д. 6).
Вклад в статью: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.
ORCID: 0000-0002-2756-1962

Хачатрян Анна Мартуновна, врач-ординатор ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» (129327, Россия, г. Москва, ул. Ленская, д. 15).
Вклад в статью: редактирование текста статьи в соответствии с требованиями.
ORCID: 0009-0005-5357-8898

Титов Сергей Евгеньевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН», (630090, Россия, г. Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, д. 8, корп. 2).
Вклад в статью: проведение исследований для статьи.
ORCID: 0000-0001-9401-5737

Authors

Prof. Irina M. Ordiancy, MD, DSc, Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Course. Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute (6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation).
Contribution: checking and editing the text, approving text of the review.
ORCID: 0000-0001-5882-9995

Dr. Dmitry S. Novginov, MD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute (6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation).
Contribution: checking and editing the text, approving text of the review.
ORCID: 0000-0002-7184-8469

Dr. Zoya V. Zyukina, MD, PhD student, the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute (6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation).
Contribution: thematic publications reviewing, text of the manuscript.
ORCID: 0000-0002-2756-1962

Dr. Anna M. Khachatryan, MD, resident doctor, City Clinical Hospital named after. A.K. Eramishantseva (15, Lenskaya st., Moscow, 129327, Russian Federation).
Contribution: editing the text of the review in accordance with the requirements.
ORCID: 0009-0005-5357-8898

Mr. Titov E. Sergei, PhD (Biology), Senior Researcher, Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS (8/2, ave. acad. Lavrentieva, Novosibirsk, 630090, Russian Federation).
Contribution: conducting research for the article.
ORCID: 0000-0001-9401-5737

Статья поступила: 17.02.2023 г.

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 17.02.2023

Accepted: 30.11.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.