

УДК 618.3: 618.14-006.36-089
DOI 10.34014/2227-1848-2026-1-88-97

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВОВ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Р.А. Карамян¹, И.М. Ордянец¹, Д.А. Демура², М.А. Крот²,
К.В. Рыженков³, А.И. Мамыкин²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия

Лейомиома матки (ЛМ) характеризуется высокой частотой рецидивирования после органосохраняющих операций (до 70–80 % через 8 лет). Существующие прогностические модели немногочисленны и имеют ограничения.

Цель. Выявить морфологические и молекулярно-генетические факторы, предопределяющие развитие рецидивов ЛМ у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 75 женщин, оперированных по поводу ЛМ: 52 без рецидива и 23 с рецидивом. Рецидивом считалось возникновение ЛМ у женщин, которые уже перенесли миомэктомию на момент включения в исследование, либо обнаружение миоматозных узлов на контрольном осмотре через 1 год после произведенной миомэктомии. С целью определения предикторов рецидивирования ЛМ участки удаленного миометрия и миоматозные узлы после операции были направлены на морфологическое, иммуногистохимическое (VEGF, TGF- β) и молекулярно-генетическое (микроРНК: Let 7, miR-92a, miR-146b) исследование. Для создания базы данных и математической обработки был применен пакет модулей IBM SPSS STATISTICS v.26.0 for Windows (IBM Corporation, Somers, USA), Japovi version 1.2.27, StatTech v.1.2.0 (номер регистрации 2020615715). Результаты. Установлены ключевые предикторы рецидива ЛМ: макроскопические – размер матки 10–15 нед., диаметр узла 60–80 мм, быстрый рост новообразования; микроскопические – снижение гиалиноза, увеличение фибриноидного некроза, наличие зон роста; иммуногистохимические – гиперэкспрессия VEGF и TGF- β ; молекулярные – дисбаланс микроРНК (повышение Let-7 и miR-92a, снижение miR-146b). Разработана математическая модель прогнозирования риска рецидива с высокой точностью (AUC=0,99, чувствительность 95,5 %, специфичность 97,6 %).

Ключевые слова: лейомиома матки, молекулярно-генетические предикторы рецидивирования.

Введение. Лейомиома матки (ЛМ) является заболеванием, склонным к прогрессированию, росту и рецидивированию. Так, по данным M.P. Radosa et al., после лапароскопической миомэктомии риск рецидива составляет 4,9 % через 24 мес. и 21,4 % через 60 мес. после операции. Возраст женщины 30–40 лет и наличие более чем одного узла ЛМ на мо-

мент первичной лапароскопической миомэктомии были определены как факторы, значительно повышающие риск симптоматического рецидива ЛМ (31,25 % и 38,71 % соответственно, $p < 0,01$) [1]. Y. Kotani et al. показали, что кумулятивная частота рецидивов ЛМ через 8 лет после миомэктомии составляет 70–80 % [2]. Согласно наблюдениям Verena M.C.

Reichert et al. случайное удаление лейомиосаркомы матки влияет на выживаемость без рецидивов, но не оказывает негативного влияния на общую выживаемость [3].

С учетом высокой распространенности ЛМ у женщин репродуктивного возраста и мультифакторности заболевания прогнозирование риска рецидива опухоли в настоящее время является одной из ключевых задач, решение которой смогло бы улучшить не только качество жизни пациенток, но и снизить риск развития осложнений беременности после миомэктомии. Однако в настоящее время подобные прогностические модели представлены лишь в единичных публикациях.

Патентный поиск за последние 7 лет показал, что в отечественной литературе способ прогнозирования рецидива ЛМ представлен лишь в работе М.Г. Николаевой с соавт. [4]. Безусловно, он вызывает заслуженный практический интерес, однако применим лишь в случае использования в качестве метода лечения эмболизации маточных артерий.

Имеющаяся зарубежная прогностическая модель (X. Ming et al.) включает в расчет такой клинический показатель, как наличие эндометриоза. Это либо сужает область применения модели (только для сочетанной патологии), либо требует уточнения, насколько универсальным является этот фактор для всех случаев рецидива ЛМ [5].

Фундаментальные механизмы развития заболевания остаются не до конца ясными и дискуссионными (контраверсионными), что затрудняет поиск мишеней для терапии. Роль микроРНК в механизмах рецидивирования ЛМ изучена недостаточно, хотя их идентификация открывает перспективы для разработки новых методов лечения и профилактики повторного роста узлов. Это особенно актуально для тех пациентов репродуктивного возраста, хирургическое лечение которых может являться малоэффективным. Целенаправленная терапия также может предотвратить рецидивирование миомы матки, а следовательно, повторное хирургическое вмешательство.

Таким образом, радикальное лечение ЛМ (гистерэктомия) неприемлемо для женщин, планирующих беременность, а другие методы

не всегда эффективны и не предотвращают рецидивы.

Цель исследования. Установить морфологические и молекулярно-генетические детерминанты рецидивирующей лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 75 женщин, оперированных по поводу ЛМ: 52 без рецидива и 23 с рецидивом. Рецидивом считалось возникновение ЛМ у женщин, которые уже перенесли миомэктомию на момент включения в исследование, либо обнаружение миоматозных узлов на контрольном осмотре через 1 год после произведенной миомэктомии.

С целью определения предикторов рецидивирования ЛМ участки удаленного миометрия и миоматозные узлы после операции были направлены на морфологическое, иммуногистохимическое (VEGF, TGF- β) и молекулярно-генетическое (микроРНК: Let 7, miR-92a, miR-146b) исследование.

Материал для гистологической и иммуногистохимической оценки фиксировался в 10 % забуференном формалине. Фиксация и гистологическая проводка выполнялись по стандартным протоколам. Затем материал заливался в парафин, из полученных парафиновых блоков изготавливались серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Для гистологического исследования срезы были окрашены гематоксилином и эозином.

Измерение уровней экспрессии микроРНК (Let 7, miR-92a, miR-146b) методом ПЦР в реальном времени проводили на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США). Данный этап был выполнен в ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения РАН в лаборатории молекулярной генетики отдела структуры и функции хромосом (заведующий лабораторией – доктор биологических наук А.В. Вершинин).

Для создания базы данных и математической обработки был применен пакет модулей IBM SPSS STATISTICS v.26.0 for Windows (IBM Corporation, Somers, USA), Jamovi version 1.2.27, StatTech v.1.2.0 (номер регистрации 2020615715).

Результаты. Результаты морфологических и молекулярно-генетических исследований позволили установить возможные предикторы рецидивирующей ЛМ. Ключевыми макроскопическими факторами являются увеличение размеров матки до 10–15 нед. (73,9 % пациенток с рецидивом против 46,2 % больных с первичной ЛМ, $p=0,052$), диаметр наибольшего миоматозного узла 60–80 мм (у 65,2 % против 36,5 % женщин соответственно, $p=0,051$), быстрый рост новообразования – до 6 мес. (17,4 % больных против 9,6 % соответственно, $p=0,051$).

Микроскопическими предикторами можно считать снижение гиалиноза (34,8 % пациенток с рецидивом против 65,4 % без такового, $p=0,044$), уменьшение отека стромы (13,0 % женщин против 25,0 % соответственно, $p=0,024$), увеличение фибриноидного некроза в 2 раза (30,4 % больных против 15,4 % соответственно, $p=0,027$), частые зоны роста (69,6 % пациенток против 57,7 % соответственно, $p=0,033$). Выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством узлов и гиалинозом ($r=0,452$, $p=0,001$).

Среди иммуногистохимических предикторов рецидива ЛМ необходимо указать ангиогенные факторы: увеличение концентрации VEGF (88,5 % женщин с рецидивом против 39,1 % с первичной ЛМ) в рецидивирующих узлах и гиперэкспрессия TGF- β (57,1 % против 24,0 % женщин соответственно), способствующая стимуляции фиброза. То есть рост ЛМ после миомэктомии связан с высокой экспрессией факторов роста (TGF- β , VEGF), что приводит не столько к пролиферации ЛМ, сколько к ее гипертрофии.

Таким образом, источниками рецидива ЛМ являются периваскулярные «зачатки» ЛМ в миометрии, микроскопические остаточные узлы и рубцовые изменения после миомэктомии, а критериями агрессивного течения – быстрый рост и множественные узлы (6 тип по FIGO), преобладание фибриноидного некроза над гиалинозом, а также высокая плотность зон роста.

Дисбаланс микроРНК (увеличение экспрессии Let-7 (2,73 против 1,85 отн. ед.), miR-92a

(1,63 против 1,45 отн. ед.) и снижение экспрессии miR-146b (0,59 против 0,73 отн. ед.)) играет ключевую роль в патогенезе рецидивирования ЛМ после органосохраняющих операций.

Таким образом, рецидивирующие лейомиомы – это не случайные новые узлы, а проявление системной биологической предрасположенности миометрия к опухолевой трансформации. Основными факторами, оказывающими влияние на рецидив лейомиомы матки в репродуктивном возрасте после органосохраняющего лечения, являются генетическая предрасположенность и остаточные клетки после миомэктомии. Патогенез рецидива ЛМ после миомэктомии представляет собой последовательный каскад нарушений, начинающийся на молекулярном уровне и завершающийся клиническими проявлениями на органном уровне.

С учетом выбора тактики хирургического лечения пациенток с впервые выявленной ЛМ, а также прогноза риска развития рецидива и вероятности успеха его преодоления была разработана и обоснована персонализированная модель морфологических и молекулярно-генетических предикторов рецидивирования лейомиомы матки в репродуктивном возрасте. В прогностическую модель включены возможные морфологические, молекулярно-генетические детерминанты рецидива ЛМ.

$$P=1/(1+e^{-Z})\times 100\%.$$

$$Z=-15,4+5,13\times X_{\text{микроРНК-let7}}-4,8\times X_{\text{микроРНК-92a}}-33,2\times X_{\text{микроРНК-146b}}+14,8\times X_{\text{VEGF в узле}}+5,6\times X_{\text{TGF-}\beta \text{ в узле}}+3,2\times X_{\text{гиалиноз}}-4,8\times X_{\text{размеры матки}}+1,4\times X_{\text{размер миоматозного узла}}+4,3\times X_{\text{скорость роста узла}},$$

где: P – вероятность рецидива ЛМ (%), e – число Эйлера – математическая константа ($\approx 2,718$), z – score – линейный предиктор всех факторов риска, $X_{\text{разм. матки}}$ – размер матки (нед.); $X_{\text{разм. миом. узла}}$ – размер миоматозного узла (мм); $X_{\text{ск.рост.узла}}$ – скорость роста узла (на 2 см за 12 мес.), $X_{\text{гиалиноз}}$ – замещенная ткань (%), $X_{\text{TGF-}\beta}$ – TGF- β (% позитивных клеток H-score, 0–300), X_{VEGF} – VEGF (% позитивных клеток H-score, 0–300), $X_{\text{микроРНК-146b}}$ – экспрессия микроРНК-146b в миоматозном

узле (отн. ед.), $X_{\text{микроРНК-let7}}$ – экспрессия микроРНК-Let7 в миоматозном узле (отн. ед.), $X_{\text{микроРНК-92a}}$ – экспрессия микроРНК-92a в миоматозном узле (отн. ед.).

ROC-кривая прогнозирования риска рецидива ЛМ, построенная на основе морфологических и молекулярно-генетических предикторов, представлена на рис. 1.

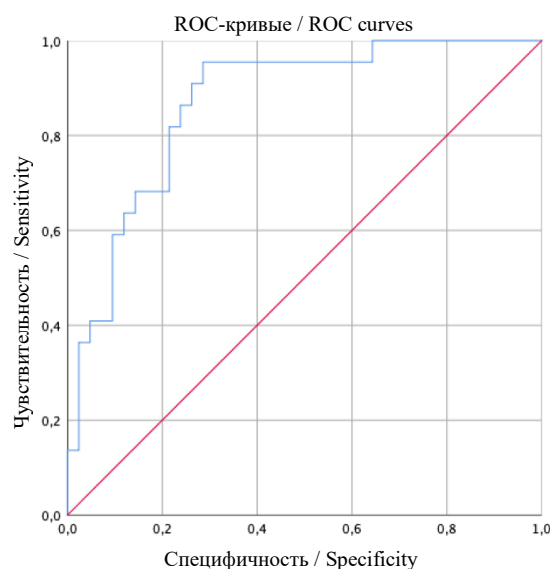


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования риска рецидива ЛМ, построенная на основе морфологических и молекулярно-генетических предикторов

Fig. 1. ROC curve for predicting the risk of LM recurrence based on morphological and molecular genetic predictors

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза рецидива ЛМ и значения логистической регрессионной функции, равнялась $0,99 \pm 0,011$ (95 % ДИ 0,97–1,0). Пороговое значение функции Р в точке cut-off составляло 0,4. Значения, равные или превышающие указанное, соответствовали высокому риску рецидива ЛМ. Чувствительность модели составила 95,5 %, специфичность – 97,6 %.

Обсуждение. Проблема рецидивирования лейомиомы матки после органосохраняющих операций остается одной из наиболее дискуссионной в гинекологии [6]. Наше исследование было направлено на поиск морфологических и молекулярно-генетических предикторов рецидива, что позволило не только выявить группу риска, но и обосновать патогенетические механизмы повторного роста опухоли. Полученные результаты демонстрируют высокую прогностическую значимость разработанной модели, что требует их сопоставления с актуальными научными данными [7–9].

Нами было подтверждено, что агрессивный фенотип ЛМ, склонной к рецидиву, характеризуется определенными макроскопическими чертами: тенденцией к увеличению размеров матки и диаметра доминантного узла, а также быстрым ростом. Эти наблюдения согласуются с выводами крупного ретроспективного исследования [10], в котором диаметр и множественность узлов включены в финальную номограмму для прогнозирования рецидива. Авторы также подчеркивают важную роль семейного анамнеза и наличия резидуальных узлов, что коррелирует с нашей концепцией о роли микроскопических остаточных «зачатков» в миометрии. Однако если в работе Emmanuel N Kontomanolis et al. подслизистая локализация узла рассматривалась как протективный фактор [11], то в нашем исследовании акцент сделан на интерстициальные и субсерозные узлы (включая FIGO 6 тип), что указывает на различную этиологию рецидивов в зависимости от исходного типа роста опухоли.

Гистологическое исследование позволило выявить ключевые микроскопические маркеры неблагоприятного прогноза. Снижение гиалиноза и отека стромы на фоне двукратного увеличения частоты фибриноидного некроза и зон роста указывает на преобладание процессов пролиферации над инволютивными изменениями. Эти данные расширяют классические представления о патоморфозе ЛМ, предлагая рассматривать соотношение некроза и гиалиноза в качестве диагностического критерия агрессивности.

Центральным звеном предложенного нами патогенеза рецидива является дисбаланс факторов роста (гиперэкспрессия VEGF и TGF- β), ведущий не столько к гиперплазии, сколько к гипертрофии гладкомышечных клеток и фиброзу. Так, в обзоре М.И. Ярмолинской и соавт., посвященном опухолям матки, особое внимание уделено сигнальным путям, участвующим в регуляции основных клеточных процессов, возникновении и прогрессировании заболевания. Отмечено, что значимую роль в развитии миомы матки играет активация таких сигнальных путей, как Wnt/ β -катенин, MAPK/ERK, TGF- β /SMAD [12].

Наше исследование вносит существенный вклад в понимание роли микроРНК при ЛМ. Выявленный нами дисбаланс (повышение экспрессии Let-7, miR-92a и снижение miR-146b) является одним из первых описаний специфического рецидивассоциированного профиля микроРНК для доброкачественной патологии. Эти данные перекликаются с выводами Ni et al., которые показали, что повышение уровня онкогенной miR-499a-5p в клетках ЛМ активирует Wnt/ β -катениновый сигнальный путь, способствуя пролиферации и миграции клеток. Важно подчеркнуть, что если в злокачественных опухолях (uLMS) наблюдается супрессия семейств miR-29 и miR-200, то паттерн рецидивирующих лейомиом иной, что подтверждает их доброкачественную, но биологически активную природу [13–15].

Разработанная нами прогностическая модель объединяет все выявленные разноуровневые предикторы. Высокие показатели чувствительности (95,5 %) и специфичности (97,6 %) отличают наш подход от существующих аналогов.

Так, имеющиеся модели [16, 17] базируются преимущественно на клинических и ультразвуковых данных, тогда как наша модель включает молекулярно-генетические маркеры (микроРНК, факторы роста), что позволяет точнее оценить биологический потенциал ткани.

Таким образом, концепция, согласно которой рецидивирующие лейомиомы являются проявлением системной предрасположенности миометрия к опухолевой трансформации, активируемой хирургическим вмешательством, находит подтверждение в свете новейших данных о роли микроРНК и ангиогенных факторов [18–20]. Внедрение данной прогностической модели в клиническую практику позволит перейти к действительно персонализированному ведению пациенток репродуктивного возраста с ЛМ.

Заключение. Патогенетические механизмы рецидивов лейомиомы матки в репродуктивном возрасте после органосохраняющего лечения представляют собой сложный многоуровневый комплекс процессов, обуславливающих предрасположенность миометрия к опухолевой трансформации: на молекулярном уровне отмечается дисбаланс микроРНК (повышение экспрессии Let-7, miR-92a и снижение miR-146b), который, подавляя апоптоз, создает среду для неконтролируемого роста остаточных клеток после миомэктомии; на клеточном – гиперактивация ключевых факторов роста (TGF- β и VEGF); на тканевом – гиалиноз, отек, несоответствие темпов роста и васкуляризации, фибриноидный некроз, что на органном уровне объясняет формирование крупных, быстрорастущих, множественных узлов, значительное увеличение матки, т.е. клинические проявления рецидивов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Карамян Р.А., Ордянец И.М., Демура Т.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Карамян Р.А.,

Крот М.А., Рыженков К.В.

Статистическая обработка данных: Карамян Р.А., Мамыкин А.И.

Анализ и интерпретация данных: Ордянец И.М., Демура Т.А., Мамыкин А.И.

Написание и редактирование текста: Карамян Р.А., Демура Т.А., Ордянец И.М.

Литература

1. *Radosa M.P., Owsianowski Z., Mothes A., Weisheit A., Vorwegk J., Asskaryar F.A., Camara O., Bernardi T.S., Runnebaum I.B.* Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 180: 35–39. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.029.
2. *Yasushi Kotani, Takako Tobiume, Risa Fujishima, Mamoru Shigeta, Hisamitsu Takaya, Hidekatsu Nakai, Ayako Suzuki, Isao Tsuji, Masaki Mandai, Noriomi Matsumura.* Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. *The Journal of Obstetrics and Gynecology Research.* 2018; 44 (2): 298–302. DOI: 10.1111/jog.13519.
3. *Verena M.C. Reichert, Zaher Alwafai, Marek T. Zygmunt, Marcus Vollmer, and Günter Köhler.* Accidental Morcellation of Uterine Leiomyosarcoma Influences Relapse Free Survival but Does Not Negatively Influence Overall Survival. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 591. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12020591>.
4. *Николаева М.Г., Тимченко М.А., Морозова Т.И., Кузнецова Т.А.* Способ прогнозирования риска рецидива симптомной миомы матки после проведения селективной эмболизации маточных артерий: патент на изобретение № 2766809 С1 РФ; 2022.
5. *Xiu Ming, Junying Zhou, Jinhai Gou, Na Li, Dan Nie, Luqi Xue, Zhengyu Li.* A prognostic index model for predicting long-term recurrence of uterine leiomyoma after myomectomy. *PLOS ONE.* 2021; 16 (7): e0254142.
6. *Кириленко В.П., Грудницкая (Гончарова) Е.Н., Воскресенский С.Л.* Миома матки: пересмотр радикальных подходов и переход к стратегии органосохраняющих операций. *Медицинские новости.* 2022; 6 (333): 27–32.
7. *Беженарь В.Ф., Линде В.А., Аракелян Б.В., Садыхова Э.Э., Резник М.В., Тарасенкова В.А.* Миома матки и фертильность: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Журнал акушерства и женских болезней.* 2022; 71 (2): 79–86.
8. *Пономаренко М.С., Решетников Е.А., Пономаренко И.В., Чурносков М.И.* Молекулярно-генетические факторы формирования миомы матки. *Медицинский совет.* 2025; 19 (4): 21–25. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2025-051>.
9. *Chengzhi Song, Zhen Li, Yueling Wu, Jingjing Zou, Xinwei Lin, Bilian Zou, Shibo Zhao, Yijin Xu, Yingying Li, Yanjun Liu, Ziyang Tu, Weiyu Huang, Ying Zhang, Wenle Li.* Development and validation of a nomogram-based predictive model for recurrence risk of uterine leiomyoma after myomectomy. *Sci Rep.* 2025; 15: 30499. DOI: 10.1038/s41598-025-14390-5.
10. *Emmanuel N. Kontomanolis, Ioakeim Sapantzoglou, Konstantinos Nikolettos, Evangelia Kontogeorgi, Vasiliki Lampraki, Dimitrios Papageorgiou, Paraskevas Perros, Zacharias Fasoulakis, Aristotelis-Marios Koulakmanidis, Maria-Anastasia Daskalaki, Vasilios Pergialiotis, Panagiotis Antsaklis, Marianna Theodora, George Daskalakis.* Clinicopathological Predictors of Recurrence in Uterine Sarcomas-A Narrative Review. *J Clin Med.* 2025; 14 (14): 4883. DOI: 10.3390/jcm14144883.
11. *Ярмолинская М.И., Поленов Н.И., Куница В.В.* Миома матки – роль сигнальных путей в патогенезе заболевания (обзор литературы). *Журнал акушерства и женских болезней.* 2020; 69 (5): 113–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD695113-124>.
12. *Caroline Diener, Andreas Keller, Eckart Meese.* The miRNA-target interactions: An underestimated intricacy. *Nucleic Acids Res.* 2024; 52 (4): 1544–1557. DOI: 10.1093/nar/gkad1142.
13. *Narjes Jafari, Saeid Abediankenari.* Role of microRNAs in immunoregulatory functions of epithelial cells. *BMC Immunol.* 2024; 25: 84. DOI: 10.1186/s12865-024-00675-3.

14. Зыкова Т.А., Шевякова Е.А., Златник Е.Ю., Никитина В.П., Женило О.Е., Вереникина Е.В., Крузе П.А. Локальная экспрессия мРНК генов цитокинов как предиктор развития послеоперационных осложнений у больных миомой матки. Вопросы онкологии. 2022; 68 (3S): 245–246.
15. Michał Ciebiera, Marta Włodarczyk, Stanisław Zgliczyński, Tomasz Łoziński, Klaudia Walczak, Artur Czekierdowski. 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.
16. Иванов И.И., Гордиенко Ю.В., Попова-Петросян Е.В., Ляшенко Е.Н., Черипко М.В. Белки-регуляторы клеточного цикла в качестве диагностических маркеров миомы матки. Таврический медико-биологический вестник. 2023; 26 (4): 15–20.
17. Зиганшин А.М., Дикке Г.Б., Янбарисова А.Р. Прогнозирование возникновения миомы матки у женщин репродуктивного возраста с помощью нейронной сети. Акушерство, гинекология и репродукция. 2025; 19 (2): 180–191. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347>.
18. Адамян Л.В., Акулеко Л.В., Нерсисян Е.А., Кузнецова М.В., Чернышенко Т.А., Ненахов Ф.В., Тонян Н.М., Михайловская Г.В., Свирицова К.А., Раснер П.И., Трофимов Д.Ю. Гетерогенность молекулярного фенотипа при миоме матки. Сообщение I. Проблемы репродукции. 2024; 30 (4): 121–130. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202430041121>.
19. Kovács P., József Gábor Joó, Tamás V. The role of apoptosis in the complex pathogenesis of the most common obstetrics and gynaecology diseases. Physiology International. 2020; 107 (1): 106–119. DOI: 10.1556/2060.2020.00014.
20. Цхай В.Б., Бадмаева С.Ж., Наркевич А.Н., Цхай И.И., Михайлова А.В. Прогностическая модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после оперативного вмешательства. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021; 6 (3): 64–70.

Поступила в редакцию 31.05.2025; принята 27.12.2025.

Авторский коллектив

Карамян Ромелла Артуровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: romikaramyan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4368-2203>.

Ордянец Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: ordiyantc@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Демура Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: demura_t_a@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

Крот Марина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: masolomahina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-913X>.

Рыженков Константин Валерьевич – заведующий гинекологическим отделением, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы». 129327, Россия, г. Москва, ул. Ленская, 15; e-mail: dr-kostya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5440-3541>.

Мамыкин Александр Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: doktor1985mma@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9324-4925>.

Образец цитирования

Карамян Р.А., Ордянец И.М., Демура Д.А., Крот М.А., Рыженков К.В., Мамыкин А.И. Морфологические и молекулярно-генетические предикторы рецидива лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста после органосохраняющего лечения. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 1: 88–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-88-97.

MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC PREDICTORS OF UTERINE LEIOMYOMA RECURRENCE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT

R.A. Karamyan ¹, I.M. Ordiyants ¹, D.A. Demura ², M.A. Krot ²,
K.V. Ryzhenkov ³, A.I. Mamykin ²

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

³ City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Uterine leiomyoma (ULM) is characterized by a high recurrence rate after organ-preserving surgery (up to 70–80 % after 8 years). Existing prognostic models are limited in number and have certain constraints. Objective. The aim of the study is to identify morphological and molecular genetic factors that predetermine the development of ULM recurrences in patients of reproductive age.

Materials and Methods. The study involved 75 women who underwent myomectomy: 52 without recurrence and 23 with recurrence. Recurrence was defined as the occurrence of myomatous nodes during a follow-up examination 1 year after myomectomy. To identify predictors of myomectomy recurrence, samples of the excised myometrium and myomatous nodes were subjected to morphological, immunohistochemical (VEGF, TGF- β), and molecular genetic (microRNA: Let 7, miR-92a, miR-146b) analysis. Data management and statistical processing were performed using the IBM SPSS STATISTICS v.26.0 for Windows (IBM Corporation, Somers, USA), Jamovi version 1.2.27, and StatTech v.1.2.0 (registration number 20206157150).

Results. Key predictors of ULM recurrence were identified: macroscopic – uterine size 10–15 weeks, node diameter 60–80 mm, and rapid tumor growth; microscopic – decreased hyalinos, increased fibrinoid necrosis, development of growth zones; immunohistochemical – hyperexpression of VEGF and TGF- β ; molecular – microRNA imbalance (increased Let-7 and miR-92a, decreased miR-146b). A high-accuracy mathematical model for predicting recurrence risks was developed (AUC=0.99, sensitivity 95.5 %, specificity 97.6 %).

Key words: uterine leiomyoma, molecular genetic predictors of recurrence.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: R.A. Karamyan, I.M. Ordiyants, T.A. Demura

Literature Search, participation in the study, and data processing: R.A. Karamyan, M.A. Krot, K.V. Ryzhenkov

Statistical data processing: R.A. Karamyan, A.I. Mamykin

Data analysis and interpretation: I.M. Ordiyants, T.A. Demura, A.I. Mamykin

Text writing and editing: R.A. Karamyan, T.A. Demura, I.M. Ordiyants

References

1. Radosa M.P., Owsianowski Z., Mothes A., Weisheit A., Vorwerk J., Asskaryar F.A., Camara O., Bernardi T.S., Runnebaum I.B. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 180: 35–39. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.029.

2. Yasushi Kotani, Takako Tobiume, Risa Fujishima, Mamoru Shigeta, Hisamitsu Takaya, Hidekatsu Nakai, Ayako Suzuki, Isao Tsuji, Masaki Mandai, Noriomi Matsumura. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. *The Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 2018; 44 (2): 298–302. DOI: 10.1111/jog.13519.
3. Verena M.C. Reichert, Zaher Alwafai, Marek T. Zygmunt, Marcus Vollmer, and Günter Köhler. Accidental Morcellation of Uterine Leiomyosarcoma Influences Relapse Free Survival but Does Not Negatively Influence Overall Survival. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 591. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12020591>.
4. Nikolaeva M.G., Timchenko M.A., Morozova T.I., Kuznetsova T.A. *Sposob prognozirovaniya riska retsidiva simptomnoy miomy matki posle provedeniya selektivnoy embolizatsii matochnykh arteriy* [Method for predicting the recurrence risk of symptomatic uterine fibroids after selective uterine artery embolization]: patent na izobreteniyе № 2766809 C1 RF [patent № 2766809 C1 RF]; 2022 (in Russian).
5. Xiu Ming, Junying Zhou, Jinhai Gou, Na Li, Dan Nie, Luqi Xue, Zhengyu Li. A prognostic index model for predicting long-term recurrence of uterine leiomyoma after myomectomy. *PLOS ONE*. 2021; 16 (7): e0254142.
6. Kirilenko V.P., Grudnitskaya (Goncharova) E.N., Voskresenskiy S.L. Mioma matki: peresmotr radikal'nykh podkhodov i perekhod k strategii organosokhranyayushchikh operatsiy [Uterine fibroids: revision of radical approaches and transition to a strategy of organ-preserving operation]. *Meditinskiye novosti*. 2022; 6 (333): 27–32 (in Russian).
7. Bezhenar' V.F., Linde V.A., Arakelyan B.V., Sadykhova E.E., Reznik M.V., Tarasenkova V.A. Mioma matki i fertil'nost': sovremennyy vzglyad na problemu (obzor literatury) [Uterine fibroids and fertility: a modern view of the problem. A literature review]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2022; 71 (2): 79–86 (in Russian).
8. Ponomarenko M.S., Reshetnikov E.A., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Molekulyarno-geneticheskiye faktory formirovaniya miomy matki [Molecular and genetic factors in the formation of uterine fibroids]. *Meditinskiy sovet*. 2025; 19 (4): 21–25. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2025-051> (in Russian).
9. Chengzhi Song, Zhen Li, Yueling Wu, Jingjing Zou, Xinwei Lin, Bilian Zou, Shibo Zhao, Yijin Xu, Yingying Li, Yanjun Liu, Ziyang Tu, Weiyu Huang, Ying Zhang, Wenle Li. Development and validation of a nomogram-based predictive model for recurrence risk of uterine leiomyoma after myomectomy. *Sci Rep*. 2025; 15: 30499. DOI: 10.1038/s41598-025-14390-5.
10. Emmanuel N. Kontomanolis, Ioakeim Sapantzoglou, Konstantinos Nikolettos, Evangelia Kontogeorgi, Vasiliki Lampraki, Dimitrios Papageorgiou, Paraskevas Perros, Zacharias Fasoulakis, Aristotelis-Marios Koulakmanidis, Maria-Anastasia Daskalaki, Vasilios Pergialiotis, Panagiotis Antsaklis, Marianna Theodora, George Daskalakis. Clinicopathological Predictors of Recurrence in Uterine Sarcomas-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2025; 14 (14): 4883. DOI: 10.3390/jcm14144883.
11. Yarmolinskaya M.I., Polenov N.I., Kunitsa V.V. Mioma matki – rol' signal'nykh putey v patogeneze zabolovaniya (obzor literatury) [Uterine fibroids: the role of signaling pathways in disease pathogenesis (literature review)]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2020; 69 (5): 113–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD695113-124> (in Russian).
12. Caroline Diener, Andreas Keller, Eckart Meese. The miRNA-target interactions: An underestimated intricacy. *Nucleic Acids Res*. 2024; 52 (4): 1544–1557. DOI: 10.1093/nar/gkad1142.
13. Narjes Jafari, Saeid Abediankenari. Role of microRNAs in immunoregulatory functions of epithelial cells. *BMC Immunol*. 2024; 25: 84. DOI: 10.1186/s12865-024-00675-3.
14. Zykova T.A., Shevyakova E.A., Zlatnik E.Yu., Nikitina V.P., Zhenilo O.E., Verenikina E.V., Kruze P.A. Lokal'naya ekspressiya mRNK genov tsitokinov kak prediktor razvitiya posleoperatsionnykh oslozhneniy u bol'nykh miomoy matki [Local expression of cytokine gene mRNA as a predictor of postoperative complications in patients with uterine fibroids]. *Voprosy onkologii*. 2022; 68 (3S): 245–246 (in Russian).
15. Michał Ciebiera, Marta Włodarczyk, Stanisław Zgliczyński, Tomasz Łoziński, Klaudia Walczak, Artur Czekierdowski. 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.
16. Ivanov I.I., Gordienko Yu.V., Popova-Petrosyan E.V., Lyashenko E.N., Cheripko M.V. Belki-regulyatory kletochnogo tsikla v kachestve diagnosticheskikh markerov miomy matki [Cell cycle regulatory proteins as diagnostic markers of uterine fibroids]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2023; 26 (4): 15–20 (in Russian).
17. Ziganshin A.M., Dikke G.B., Yanbarisova A.R. Prognozirovaniye vozniknoveniya miomy matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s pomoshch'yu neyronnoy seti [A neural network for predicting

- occurrence of uterine fibroids in women of reproductive age]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2025; 19 (2): 180–191. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347> (in Russian).
18. Adamyan L.V., Akuleko L.V., Nersesyan E.A., Kuznetsova M.V., Chernyshenko T.A., Nenakhov F.V., Tonoyan N.M., Mikhaylovskaya G.V., Svirepova K.A., Rasner P.I., Trofimov D.Yu. Geterogenost' molekulyarnogo fenotipa pri miome matki. Soobshcheniye I [Heterogeneity of the molecular phenotype in uterine myoma. Report I]. *Problemy reproduksii*. 2024; 30 (4): 121–130. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202430041121> (in Russian).
19. Kovács P., József Gábor Joó, Tamás V. The role of apoptosis in the complex pathogenesis of the most common obstetrics and gynaecology diseases. *Physiology International*. 2020; 107 (1): 106–119. DOI: 10.1556/2060.2020.00014.
20. Tskhay V.B., Badmaeva S.Zh., Narkevich A.N., Tskhay I.I., Mikhaylova A.V. Prognosticheskaya model' dlya rascheta veroyatnosti vozniknoveniya retsidiva miomy matki posle operativnogo vmeshatel'stva [A predictive model for calculating the likelihood of recurrent uterine fibroids after surgical intervention]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2021; 6 (3): 64–70 (in Russian).

Received May 31, 2025; accepted December 27, 2025.

Information about the authors

Karamyan Romella Arturovna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: romikaramyan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4368-2203>.

Ordians Irina Mikhaylovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: ordiyanc@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Demura Tat'yana Aleksandrovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2; e-mail: demura_t_a@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

Krot Marina Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2; e-mail: masolomahina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-913X>.

Ryzhenkov Konstantin Valer'yevich, Head of the Gynecology Department, City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev, Moscow Department of Healthcare. 129327, Russia, Moscow, Lenskaya St., 15; e-mail: dr-kostya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5440-3541>.

Mamykin Aleksandr Igorevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2; e-mail: doktor1985mma@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9324-4925>.

For citation

Karamyan R.A., Ordians I.M., Demura D.A., Krot M.A., Ryzhenkov K.V., Mamykin A.I. Morfolo-gicheskiye i molekulyarno-geneticheskiye prediktory retsidiva leyomyomy matki u zhenshchin reproduk-tivnogo vozrasta posle organosokhranyayushchego lecheniya [Morphological and molecular genetic predic-tors of uterine leiomyoma recurrence in women of reproductive age after organ-preserving treatment]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2026; 1: 88–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-1-88-97 (in Russian).