

# ТЕРАНОСТИКА ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ: СЬОГОДЕННЯ ТА МАЙБУТНЄ

## ВСТУП

Міома матки (ММ) залишається актуальною проблемою сучасної гінекології та репродуктології, адже є найпоширенішим доброякісним пухлинним захворюванням жіночих статевих органів. За різними літературними даними, частота ММ у жінок репродуктивного віку становить від 20 до 50%, хоча відсоток справжньої захворюваності значно вищий, оскільки це захворювання може мати безсимптомний перебіг, а отже, існують не діагностовані випадки [1].

ММ – одне з головних показань до гістеректомії, зокрема й у репродуктивному віці (28%), що призводить не тільки до втрати дітородної та менструальної функції, а й до виражених вегетосудинних та психоемоційних порушень [1, 2]. Тому пошук ефективних алгоритмів прогнозування перебігу ММ для вибору персоналізованої лікувальної тактики на підставі епігенетичних механізмів регуляції та клініко-лабораторних характеристик є актуальним науковим завданням сучасної медицини й тераностики. Остання уособлює новітній підхід до діагностики та лікування пацієнтів, який ґрунтується на унікальності кожної людини, коли вибір оптимальної терапевтичної стратегії базується на використанні молекулярно-генетичних технологій, зокрема для визначення епігенетичних змін при гіперпроліферативних захворюваннях.

На сьогодні питання прогнозування перебігу ММ, а особливо персоналізованого прогнозу, є надзвичайно актуальним, адже ця нозологічна форма має негативний вплив як на стан здоров'я, так і на якість життя жінки. Проте можливості прогнозування перебігу ММ обмежені та потребують упровадження нових методик. Модель прогнозування перебігу ММ повинна включати різноманітні клінічні й параклінічні чинники, зокрема епігенетичні. Дослідження останніх років показали значний внесок порушень епігенетичної регуляції у виникнення та перебіг ММ [7]. З'являється дедалі більше доказів щодо ролі епігенетичних змін у перепрограмуванні ключових сигнальних шляхів, що асоційовані з розвитком ММ, і показано, що вивчення прогностичної та діагностичної ролі мікроРНК є одним із найперспективніших напрямів [8]. Найбільш досліджуваними в патогенезі ММ є родини мікроРНК-29 та мікроРНК-146 [1, 9, 10].

Слід зауважити, що персоналізована (прецизійна) медицина (ПМ) останніми роками з теоретичної концепції перетворилася на потужний інструмент удосконалення медичної допомоги [11]. В основі ПМ лежить модель, яка поділяє людей на різні групи, залежно від фенотипу та особливостей перебігу захворювань. Усі види лікування, дози та групи препаратів, інвазивні або неінвазивні втручання добирають для кожного окремого пацієнта на основі його прогнозованої відповіді або ризику захворювання [12, 14]. Іноді автори використовують поняття «4Р-медицина». Воно містить такі детермінанти: predictive, preventive, personalized, participative – передбачувальна, профілактична, персоналізована, залучена [11, 15]. Хоча індивідуалізація лікування залежно від особистості пацієнта бере свій початок принаймні з часів Гіппократа – «лікую хворого, а не хворобу» [11, 16], останніми роками ця концепція набула більшої популярності завдяки появі нових діагностичних та інформаційних підходів. У ПМ діагностичне тестування часто використовують для вибору відповідної та оптимальної терапії на основі генетичного профілю пацієнта або іншого молекулярного чи клітинного аналізу [17, 18].

Однією зі складових ПМ є тераностика – підхід до лікування хвороби з використанням подібних молекул як для візуалізації (діагностики), так і для терапії. Термін «тераностика» походить від поєднання слів «терапія» і «діагностика» [19–21]. Певною мірою тераностика – це ще й застосування молекулярно-генетичних технологій для діагностики та вибору оптимальної лікувальної стратегії. Зокрема, це стосується визначення епігенетичних змін при гіперпроліферативних захворюваннях [11, 22]. Використання генетичної інформації відіграло важливу роль у певних аспектах ПМ (наприклад, фармакогеноміка). Вперше цей термін був уведений у контексті генетики, хоча відтоді він розширився, щоб охопити всі види заходів персоналізації, включно з протеомікою [19], аналізом зображень, тераностикою на основі наночастинок [23].

Якщо сьогодні тераностика переважно використовують в онкології та радіаційній медицині, то в майбутньому цей принцип може бути застосований і для доброякісних новоутворень, як із позицій диференціювання онкопатології, так і для активного ведення пацієнтів групи ризику.

**О.С. САЛЕХ**  
аспірант, кафедра акушерства  
і гінекології, Одеський  
національний медичний  
університет, м. Одеса  
ORCID: 0000-0001-7776-7355

**Д.М. ЖЕЛЕЗОВ**  
д. мед. н., медичний директор  
КНП «Пологовий будинок № 5»,  
м. Одеса  
ORCID: 0000-0002-0071-2644

**І.З. ГЛАДЧУК**  
д. мед. н., професор, завідувач  
кафедри акушерства і гінекології  
Одеського національного  
медичного університету, м. Одеса  
ORCID: 0000-0003-2926-4125

**А.Г. ВОЛЯНСЬКА**  
д. мед. н., професор, кафедра  
акушерства та гінекології,  
Одеський національний медичний  
університет, м. Одеса  
ORCID: 0000-0003-4572-3141

Контакти:  
Гладчук Ігор Зіновійович  
ОНМедУ, кафедра акушерства і  
гінекології  
65082, Одеса, пров. Валіховський, 2  
Тел.: +38 (067) 654-70-00  
Email: igor.gladchuk@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.69.95-103>

Тераностика має справу зі спеціально розробленим планом лікування, що ґрунтується на унікальності кожної людини: правильний препарат для потрібного пацієнта в потрібний час. Це забезпечує перехід від традиційної медицини до персоналізованої. Генетика відіграє значну роль у тераностичі, так само як фармакогенетика, протеоміка та профілювання біомаркерів [19, 24, 25].

Майбутнє в діагностиці й лікуванні гінекологічної патології, зокрема ММ, належить саме тераностичі, яка являє собою цілісний перехід від медицини з методом проб і помилок до прогностичної, профілактичної та персоналізованої медицини, що сприяє покращенню якості життя пацієнтів.

**Мета дослідження:** розробка алгоритму прогнозування росту ММ з урахуванням стану епігенетичної регуляції; дослідження експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a в пухлинній тканині ММ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на базі клінічних підрозділів кафедри акушерства та гінекології у 2018–2021 рр. і включало 28 пацієток із фіброміомою матки.

Обсяг обстеження пацієток визначали відповідно до чинних клінічних протоколів та рекомендацій Американського коледжу акушерів-гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) [3]. Проводили оцінювання змін розмірів найбільшого міоматозного вузла впродовж року в абсолютних і відносних величинах.

Додатково в усіх жінок визначали експресію мікроРНК у пухлинній тканині за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу [4]. Тотальну РНК виділяли за допомогою комерційного набору RN-easy PFPE Kit (QIAGEN, Німеччина) за протоколом виробника. Кількість виділеної РНК визначали на спектрофотометрі NanoDrop 2000c Spectrophotometer (ThermoScientific, США). Чистоту виділеної РНК контролювали, використовуючи співвідношення величин оптичного поглинання при довжині хвиль 260 та 280 нм. РНК розчиняли у трис-ЕДТА буфері й до проведення ПЛР зберігали за температури -20 °С.

Одноланцюгову ДНК синтезували з 100 нг загальної РНК з використанням стандартного методу для зворотної транскрипції, для проведення ПЛР зі зворотною транскриптазою (ЗТ-ПЛР) використовували готовий набір «Реверта-Л» («Амплісенс», Росія) згідно з інструкцією виробника, із застосуванням специфічних до досліджуваних мікроРНК праймерів hsa-mRNA-29b та hsa-mRNA-146a.

Послідовності праймерів для ЗТ-ПЛР і ПЛР у режимі реального часу були визначені за допомогою інструмента Genomics (Угорщина) [5] та синтезовані компанією Metabion (Німеччина). ЗТ-ПЛР проводили в ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», Росія). Відповідно до послідовностей петльового праймера (stem-loop primer) для ПЛР у реальному часі було використано стандартний зворотний праймер (reverse primer) 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3' для мікроРНК-29b та -146a, а також прямі праймери (forward primers). Після закінчення ЗТ-ПЛР до продукту реакції додавали суміш реагентів (табл. 1).

Таблиця 1. Склад реакційної суміші для ПЛР

Компонент реакційної суміші	Кількість на 20 мкл реакційної суміші
2x-універсальна суміш Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X), ThermoScientific, США	10,00
Вода, очищена від нуклеаз	4,00
20x суміш forward та reverse праймерів для мікроРНК	1,00
кДНК	5,00
Всього	20,00

Як ендогенний контроль для об'єктивізації показників експресії використовували мікроРНК RNU48, оскільки для неї показана мінімальна дисперсія в періоди порогового циклу (Ct) порівняно з іншими ендогенними контролями. Ця мікроРНК є однією з валідованих house-keeping малих РНК для досліджень на пухлинному матеріалі людини як *in vitro*, так і *ex vivo* [4].

Молекулярно-генетичні дослідження виконані на базі ТОВ «Онкотераностика» (Київ, Україна).

Для визначення впливу різних чинників на ріст ММ проводили лінійний регресійний аналіз. Індивідуальні кореляції перевіряли за допомогою двовимірної кореляції за Пірсоном або за Спірменом для змінних, які не розподілялися нормально й не були придатні до ранжування за інтервалом шкали співвідношень [6]. Лінійний і багатофакторний регресійний аналіз виконували з використанням абсолютної зміни розміру та відсоткової швидкості росту як залежних величин, з урахуванням віку пацієнтки, рівня естрадіолу та прогестерону, початкового розміру ММ, типу міоми та експресії мікроРНК як незалежної величини. Визначали прості двофакторні кореляції між віком на момент першої консультації та початковим розміром ММ, а також між наявністю симптомів, пов'язаних із міомою, і віком, початковим розміром ММ, швидкістю її росту й локалізацією. Відповідно досліджували вплив віку пацієнтки, початкового розміру та локалізації ММ на її ріст, а також перевіряли, чи може наявність симптомів асоціюватися з епігенетичними чинниками ризику.

Оцінювання даних проводили за допомогою статистичної програми Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нульова гіпотеза приймалася для  $p < 0,05$  [6].

Дослідження виконане з дотриманням сучасних біоетичних стандартів. Дослідження затверджене лікарсько-експертною комісією (протокол № 16 від 18.05.2020 р.). Всі пацієнтки, які прийняли участь у дослідженні, давали письмову інформовану згоду.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Середній вік пацієток становив  $39,3 \pm 1,0$  року. У 39,3% хворих виявлено більш як два міоматозних вузли, середня кількість вузлів налічувала  $2,7 \pm 0,4$  вузла. Їхня локалізація варіювала, найчастіше траплялася інтрамурально-субсерозна (39,3%) та множинна гібридна локалізація (клас XX за класифікацією Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)) – 17,9%. У половині випадків розміри ММ перевищували  $7 \times 5$  см.

Гормональний профіль обстежених жінок характеризувався помірною гіперестрогенією. Середній вміст естра-

діолу в I фазі менструального циклу (МЦ) становив  $222,2 \pm 12,8$  пг/мл, а у II фазі МЦ –  $188,6 \pm 11,4$  пг/мл. Середній вміст прогестерону в I фазі МЦ сягав  $1,1 \pm 0,1$  нг/мл, у II фазі МЦ –  $11,3 \pm 0,3$  нг/мл.

Ознаки зростання ММ впродовж катamnестичного періоду виявлені у 12 жінок (42,8%) із середнім інкрементом за найбільшим діаметром у  $14,2 \pm 0,4\%$  з них. У 2 пацієток (7,1%) відбулося зменшення розмірів пухлини на 6 та 12% відповідно. У решти учасниць або не було змін у розмірах вузла, або було виконане оперативне втручання різного ступеня радикальності (9 осіб). Подальші розрахунки проведені для 19 осіб, у яких був виконаний повний план спостереження.

Оскільки такі ключові процеси росту ММ, як-от клітинний процес, розростання екстрацелюлярного матриксу та апоптоз, перебувають під контролем генних продуктів, а отже, і мікроРНК, ми дослідили експресію мікроРНК. Ґрунтуючись на аналізі літератури та баз даних щодо ролі мікроРНК при рості ММ, для дослідження обрали мікроРНК-29b і мікроРНК-146a.

Аналіз рівнів експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a в пухлинній тканині фіброміоми матки виявив значну варіабельність їхніх показників. Характерною ознакою більшості досліджених зразків тканини були рівні експресії мікроРНК-29b в межах 2–7 умовних одиниць (у.о.) та мікроРНК-146a 30–67 у.о., які визначались у 71,42% ( $p < 0,05$ ) і 75,0% ( $p < 0,05$ ) жінок. Оскільки в межах вибірки було виявлено відносно рівномірний розподіл зразків за експресією досліджуваних мікроРНК, проведено аналіз суміжної експресії мікроРНК-29b та -146a. Проте в загальній вибірці не вдалося виділити когорти зі специфічною експресією зазначених мікроРНК, адже не існувало лінійної залежності між експресією мікроРНК-29b та -146a. Не було також виявлено істотних відмінностей показників мікроРНК-29b та мікроРНК-146a залежно від віку, кількості й розміру фіброматозного вузла. Однак простежувалася чітка кореляція рівнів обох досліджуваних мікроРНК з індексом маси тіла (ІМТ) хворих: для мікроРНК-29b  $r = 0,42$  ( $p < 0,05$ ), для мікроРНК-146a  $r = 0,45$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

У таблиці 3 наведено відносні значення експресії мікроРНК-29b та -146a залежно від кількості й розміру міоматозних вузлів.

Дослідження асоціації рівнів мікроРНК-29b та мікроРНК-146a із кількістю вузлів і розмірами найбільшого вузла не виявило достовірних відмінностей, проте аналіз суміжної експресії зазначених мікроРНК дозволив сформувати когорти хворих, для яких ці показники матимуть прогностичне значення (табл. 2). Так, у 90% зразків із показниками мікроРНК-29b 2–6 у.о. та мікроРНК-146a 30–75 у.о. було виявлено 3 і більше міоматозних вузлів, у 75% хворих із експресією мікроРНК-29b 2–6 у.о. та мікроРНК-146a 20–75 у.о. розмір найбільшого вузла перевищував  $7 \times 5$  см.

Подальший аналіз показав, що найбільше значення для прогнозу росту має експресія мікроРНК-29b (метод Wald).

Загалом рівняння логістичної регресії має такий вигляд:  
 $X(\Delta) = -0,39A + 0,52E_1(1) - 0,90E_2(2) - 0,30PG(1) + 0,35PG(2) - 0,27S - 0,44miRNA-29b - 0,24miRNA-146a$ , де А – вік (роки),  $E_1(1)$  – рівень естрадіолу в I фазі МЦ (пг/мл),  $E_2(2)$  – рівень

Таблиця 2. Показники експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a в пухлинній тканині залежно від ІМТ і віку

Показники	мікроРНК-29b		мікроРНК-146a	
	≤ 40	> 40	≤ 40	> 40
Вік, роки	≤ 40	> 40	≤ 40	> 40
M	4,24	5,15	48,86	56,92
m	2,90	2,74	28,28	20,86
r	0,27		0,45	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	< 24	> 24	< 24	> 24
M	3,91	5,59	44,89	62,22
m	1,01	1,21	23,06	25,43
r	0,42*		0,45*	

\*  $p < 0,05$ .

Таблиця 3. Відносні значення експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a

Параметр	Показники експресії відносно внутрішнього контролю RNU48	
	мікроРНК-29b	< 4 / > 5
1–2 міоматозних вузли	мікроРНК-29b	< 4 / > 5
	мікроРНК-146a	< 40 / > 50
> 2 міоматозних вузли	мікроРНК-29b	2–6
	мікроРНК-146a	30–75
Розмір найбільшого вузла < $6 \times 6$ см	мікроРНК-29b	< 4 / > 6
	мікроРНК-146a	< 40 / > 60
Розмір найбільшого вузла > $7 \times 5$ см	мікроРНК-29b	2–6
	мікроРНК-146a	20–75

естрадіолу у II фазі МЦ (пг/мл), PG(1) – рівень прогестерону в I фазі МЦ (нг/мл), PG(2) – рівень прогестерону у II фазі МЦ (нг/мл), S – діаметр найбільшого вузла, miRNA-29b – експресія мікроРНК-29b, miRNA-146a – експресія мікроРНК-146a (табл. 4).

Можна припустити, що виявленими основними каталізаторами росту міоматозного вузла є опосередкований вплив мікроРНК на синтез колагену у тканинах матки, а також їхній вплив на продукцію статевих гормонів та їхню рецепцію тканиною міометрію.

## ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного дослідження свідчать, що застосування динамічного аналізу профілю експресії мікроРНК як додаткового маркера в діагностиці та лікуванні ММ є перспективним і потребує більш детального дослідження з позицій тераностики. Подальше вивчення кореляції клінічних та параклінічних параметрів може дати змогу прогнозувати перебіг ММ, а отже, застосовувати ефективний персоналізований план лікування.

2. Тераностика – новий підхід до діагностики та лікування пацієнта, що ґрунтується на унікальності кожної людини, з метою вибору оптимальної лікувальної стратегії на тлі використання молекулярно-генетичних технологій, зокрема для визначення епігенетичних змін при гіперпроліферативних захворюваннях. Дослідження експресії мікроРНК надалі може знайти своє місце в тераностіці ММ.

## Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

**Таблиця 4.** Внесок різних чинників ризику у прогностичній моделі

Показники	b* вільний член	Часткова кореляція	Напівчасткова кореляція	Толерантність	R <sup>2</sup>	T (10)	p
Вік	-0,385386	-0,515495	-0,298627	0,600435	0,399565	-1,90238	0,086283
E <sub>1</sub> (1)	0,523476	0,669599	0,447527	0,730879	0,269121	2,85094	0,017222
E <sub>2</sub> (2)	-0,896065	-0,789961	-0,639535	0,509389	0,490611	-4,07411	0,002235
PG(1)	-0,303440	-0,477695	-0,269915	0,791242	0,208758	-1,71948	0,116271
PG(2)	0,348822	0,494001	0,282039	0,653748	0,346252	1,79671	0,102601
Розмір	-0,268280	-0,427847	-0,234976	0,767132	0,232868	-1,49690	0,165300
miRNA-29b	-0,435790	-0,599865	-0,372168	0,729330	0,270670	-2,37087	0,039219
miRNA-146a	-0,237977	-0,362780	-0,193249	0,659425	0,340575	-1,23108	0,246461

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yang, Q., Ciebiera, M., Bariani, M.V., et al. "Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment." *Endocr Rev* 43.4 (2022): 678–19. DOI: 10.1210/endo/bnab039. PMID: 34741454; PMCID: PMC9277653.
- Stewart, E.A., Nowak, R.A. "Uterine Fibroids: Hiding in Plain Sight." *Physiology (Bethesda)* 37.1 (2022): 16–27. DOI: 10.1152/physiol.00013.2021. PMID: 34964688; PMCID: PMC8742728.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG guideline. Management of symptomatic uterine leiomyomas. Available from: [https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/06/management-of-symptomatic-uterine-leiomyomas].
- LABOME. MicroRNA Experimental Protocols. Available from: [https://www.labome.com/method/MicroRNA-Experimental-Protocols.html#:~:text=Basic%20principle%3A%20microRNA%20RT%20PCR,transcription%20of%20small%20RNA%20U6].
- Jeelani, S., Reddy, R.C., Maheswaran, T., et al. "Theranostics: A treasured tailor for tomorrow." *J Pharm Bioallied Sci* 6.1 (2014): 56–8. DOI: 10.4103/0975-7406.137249. PMID: 25210387; PMCID: PMC4157283.
- Антомонов, М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. — 2-е изд. — Киев: Мединформ, 2017. — 578 с. Antomonov, M.Y. Mathematical processing and analysis of biomedical data. 2nd ed. Kyiv: Mediinform (2017): 578 p.
- Chuang, T.D., Khorram, O. "Regulation of cell cycle regulatory proteins by microRNAs in uterine leiomyoma." *Reproductive Sciences* 26.2 (2019): 250–8.
- Ciarmela, P., Petraglia, F. "New epigenetic mechanism involved in leiomyoma formation." *Fertil Steril* 115.1 (2021): 94–5.
- Marsh, E.E., Steinberg, M.L., Parker, J.B., et al. "Decreased expression of microRNA-29 family in leiomyoma contributes to increased major fibrillar collagen production." *Fertil Steril* 106.3 (2016): 766–72.
- Kolanska, K., Bendifallah, S., Canlorbe, G., et al. "Role of miRNAs in Normal Endometrium and in Endometrial Disorders: Comprehensive Review." *J Clin Med* 10.16 (2021): 3457. DOI: 10.3390/jcm10163457. PMID: 34441754; PMCID: PMC8396961.
- Чехун, В.Ф. От системной биологии рака до методологии персонализированного лечения / В.Ф. Чехун // Онкология. — 2012. — Т. 14, № 2. — С. 84–88. Chekhun, V.F. "From systemic biology of cancer to the methodology of personalized treatment." *Oncology* 14.2 (2012): 84–8.
- Goetz, L.H., Schork, N.J. "Personalized medicine: motivation, challenges, and progress." *Fertil Steril* 109.6 (2018): 952–63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006. PMID: 29935653; PMCID: PMC6366451.
- Di Sanzo, M., Cipolloni, L., Borro, M., et al. "Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge." *Curr Pharm Biotechnol* 18.3 (2017): 194–203. DOI: 10.2174/1389201018666170224105600. PMID: 28240172.
- National Academy of Engineering. Engineer Better Medicines. Available from: [http://www.engineeringchallenges.org/challenges/medicines.aspx].
- Vicente, A.M., Ballensiefen, W., Jönsson, J.I. "How personalised medicine will transform healthcare by 2030: the ICPeMed vision." *J Transl Med* 18.1 (2020): 180. DOI: 10.1186/s12967-020-02316-w
- Pulciani, S., Di Lonardo, A., Fagnani, C., Taruscio, D. "P4 Medicine versus Hippocrates." *Ann Ist Super Sanita* 53.3 (2017): 185–91. DOI: 10.4415/ANN\_17\_03\_02. PMID: 28956796.
- Zannotti, A., Greco, S., Pellegrino, P., et al. "Macrophages and Immune Responses in Uterine Fibroids." *Cells* 10.5 (2021): 982. DOI: 10.3390/cells10050982. PMID: 33922329; PMCID: PMC8146588.
- Huang, D., Xue, H., Shao, W., et al. "Inhibiting effect of miR-29 on proliferation and migration of uterine leiomyoma via the STAT3 signaling pathway." *Aging (Albany NY)* 14.3 (2022): 1307–20. DOI: 10.18632/aging.203873. PMID: 35113040; PMCID: PMC8876902.
- Dobson, P. Theranostics: A combination of diagnosis and therapy. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-theranostics-nanoparticles-peter-dobson-oxford-university\_en.pdf].
- Sanli, Y., Garg, I., Kandathil, A., et al. "Neuroendocrine Tumor Diagnosis and Management: 68Ga-DOTATATE PET/CT." *AJR Am J Roentgenol* 211.2 (2018): 267–77. DOI: 10.2214/AJR.18.19881. PMID: 29975116.
- Herrmann, K., Schwaiger, M., Lewis, J.S., et al. "Radiotheranostics: a roadmap for future development." *Lancet Oncol* 21.3 (2020): e146-e156. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30821-6. PMID: 32135118; PMCID: PMC7367151.
- Navarro, A., Bariani, M.V., Yang, Q., Al-Hendy, A. "Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function." *Front Cell Dev Biol* 9 (2021): 633180. DOI: 10.3389/fcell.2021.633180. PMID: 34113609; PMCID: PMC8186666.
- Garello, F., Svenskaya, Y., Parakhonskiy, B., Filippi, M. "Micro/Nanosystems for Magnetic Targeted Delivery of Bioagents." *Pharmaceutics* 14.6 (2022): 1132. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061132. PMID: 35745705; PMCID: PMC9230665.
- Baranov, V.S., Osinovskaya, N.S., Yarmolinskaya, M.I. "Pathogenomics of Uterine Fibroids Development." *Int J Mol Sci* 20.24 (2019): 6151. DOI: 10.3390/ijms20246151. PMID: 31817606; PMCID: PMC6940759.
- Dumitrescu, R.G. "Early Epigenetic Markers for Precision Medicine." *Methods Mol Biol* 1856 (2018): 3–17. DOI: 10.1007/978-1-4939-8751-1\_1. PMID: 30178243.

# Lactofem®

## ДЛЯ ІНТИМНОГО ЗДОРОВ'Я

### Зволожуючий крем

БЕЗ ГОРМОНІВ

ДЛЯ ДОГЛЯДУ  
ТА УСУНЕННЯ  
СУХОСТІ ПІХВИ

3-х компонентна основа:  
РОСЛИННИЙ СПЕРМАЦЕТ  
(АНАЛОГ КИТОВОГО ЖИРУ)  
+ ВИСОКИЙ ВМІСТ ВОДИ + МОЛОЧНА КИСЛОТА



### Супозиторії

ДЛЯ ПІДТРИМКИ  
ТА ВІДНОВЛЕННЯ  
ПРИРОДНОГО РІВНЯ pH

2-х компонентна основа:  
МОЛОЧНА КИСЛОТА  
+ натрію лактат



**mib**  
Company of the **Dermapharm Group**

Згідно сертифікату відповідності № PR-823-19 на медичний виріб Lactofem зволожуючий крем та Lactofem супозиторії вагінальні з молочною кислотою. Дата останнього перегляду інструкції для застосування – квітень 2021.  
Виробник: Антон Жобнер GmbH & Co.KG, Шлосс-трассе, 11-17, 79238 Еренкірхен, Німеччина.  
Уповноважений представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна»: 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13.  
Тел./факс: (044) 254-39-36

Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції. Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення.  
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.