

БЕСПЛОДИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЭНДОМЕТРИИ

М. А. Карташова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Показано, что у больных с гиперплазией эндометрия, имеющих бесплодие, в избыточно пролиферирующих клетках эндометрия чаще возникают микросателлитная нестабильность (MSI) генома и метилирование гена ESR.

БЕЗПЛІДДЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ЕНДОМЕТРІЇ

М. О. Карташова

Показано, що у хворих із гіперплазією ендометрію, що мають безпліддя, в надлишково проліферуючих клітинах ендометрію частіше виникає микросателітна нестабільність (MSI) геному та метилювання гену ESR.

BARRENNESS AS THE RISK FACTOR OF DEVELOPMENT AND THE PROGRESSION OF HYPERPLASTIC PROCESSES IN ENDOMETRIUM

M. A. Kartashova

It is shown that at patients with endometrial hyperplasia, having barrenness, in the superfluous proliferative endometrial cells microsatellite instability (MSI) and methylation of gene ESR arise more often.

В текущем десятилетии наблюдается прогрессивное увеличение числа случаев рака эндометрия (РЭ), который занимает 4 место среди других форм злокачественных новообразований у женщин. Гиперпластические процессы в эндометрии относятся к числу пролиферативных процессов, которые при длительном течении без лечения могут служить фоном для развития неоплазий. Возникновение рака тела матки у больных с рецидивирующей формой гиперплазии эндометрия (ГЭ) отмечено в 20–30 % случаев. В ряде случаев РЭ возникает из полипа эндометрия [2, 8]. Малигнизация эндометриальных полипов составляет 2–5 %, но в постменопаузе число случаев малигнизации достигает 10 % [5, 6]. Основное место в патогенезе ГЭ отводится абсолютной или относительной гиперэстрогемии, а также комплексу нейроэндокринных и метаболических нарушений: сахарному диабету, гипертонической болезни, ожирению, синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), нарушениям функции печени, которым сопутствуют изменения в эстрогенном статусе [4].

В настоящее время доказано, что бесплодие повышает риск развития РЭ в 3–5 раз [7]. Однако причины бесплодия многообразны и если патогенез гиперплазии и РЭ у больных с бесплодием, обусловленным СПКЯ, известен и связан с отсутствием овуляции и гиперэстрогемией [1, 5], то механизм развития карциномы у женщин с бесплодием, которое обусловлено другими причинами (трубно-перитонеальными, иммунологическими), не совсем ясен [5, 7]. В частности, в литературе мало данных о фоновых и предраковых заболеваниях при данных видах бесплодия. Это связано с недостаточной клинической картиной процессов, происходящих в эндометрии и служащих основой для развития карциномы. Причины, по которым происходит такое повышение риска развития рака тела матки, остаются непонятными, а дальнейшее изучение данной проблемы должно происходить на генетическом уровне [3]. В ряде исследований при гиперплазии и РЭ показано увеличение количества aberrаций хромосом, нестабильность их микросателлитов, что позволяет высказать предположение о наличии генного контроля

над процессом пролиферации клеток эндометрия [3, 9]. Значительный вклад в развитие гиперплазии и РЭ отводят нарушению чувствительности эндометрия к внешним сигналам — рецепторам эстрогена, прогестерона, а также генетическим факторам, влияющим на данные процессы — гену рецепторов эстрогена (ESR). По данным литературы, при ГЭ функция гена ESR чаще нарушается за счет метилирования промоторной области гена, то есть происходит эпигенетическое нарушение [2, 9]. В 15–40% случаев РЭ в опухоли наблюдается высокая генетическая нестабильность, которая выявляется по анализу микросателлитных маркеров (микросателлитная нестабильность — MSI) [2, 7]. Однако роль данных генетических нарушений в развитии гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии требует дальнейшего изучения [5, 9].

Патогенез гиперпластических процессов эндометрия характеризуется сложным взаимодействием общих системных процессов (происходящих при бесплодии) и локальных изменений (рецепторного статуса и генетического аппарата клеток эндометрия). Дальнейшее изучение механизмов развития гиперпластических процессов эндометрия при бесплодии необходимо проводить на новом молекулярном уровне, который позволит пролить свет на патогенез и, следовательно,

улучшить раннюю диагностику и профилактику предрака и РЭ.

Цель работы — изучить частоту встречаемости MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами и ГЭ в зависимости от наличия бесплодия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 210 женщин с патологией эндометрия: 61 пациентка с полипами эндометрия, 80 — с ГЭ без атипии и 69 больных с атипичической ГЭ. Диагноз во всех случаях был верифицирован морфологически после диагностического выскабливания и/или гистероскопии с прицельной биопсией. Гистологическое исследование тканей проводилось в соответствии со стандартной методикой. Возраст больных колебался от 32 до 69 лет, а средний возраст составил $54,4 \pm 2,6$ года. При анализе сопутствующей патологии бесплодие было выявлено у 23 (11%) пациентов.

У всех больных в ткани методом полимеразно-цепной реакции было изучено наличие MSI и метилирование гена ESR. После выделения ДНК из ткани (полип эндометрия, гиперплазированный эндометрий) фенольным методом определяли метилирование промоторной области гена ESR, для чего ДНК обрабатывали метилчувствительными рестриктазами. Наличие MSI генома определяли с использованием

Таблица

Частота наличия MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами и ГЭ в зависимости от нарушения детородной функции (бесплодия)

Патология эндометрия	Бесплодие	MSI +, абс./%	MSI –, абс./%	Метилированный ген ESR (абс./%)
Полипы эндометрия, n=61	Есть n=5	1 (20,0±17,9%)	4 (80,0±17,9%)	–
	Нет n=56	1 (1,8±1,7%) **	55 (98,2±1,7%) **	3 (5,4±2,9%)
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=80	Есть n=9	3 (33,3±15,7%)	6 (66,7±15,7%)	4 (44,4±16,5%)
	Нет n=71	8 (11,3±3,7%) *	63 (88,7±3,7%) *	14 (19,7±4,7%) **
Атипичическая гиперплазия эндометрия, n=69	Есть n=9	4 (44,4±16,5%)	5 (55,6±16,5%)	7 (77,8±13,8%)
	Нет n=60	16 (26,7±5,7%) **	44 (73,3±5,7%) **	25 (41,7±6,4%) **

Примечания: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — различия в пределах группы в зависимости от нарушения детородной функции статистически достоверны по критерию χ^2 .

маркеров VAT 25 и VAT 26 [10]. Исследования проводили в лаборатории «Вирола» ХМАПО.

Больным с диагнозом ГЭ была проведена гормонотерапия по схеме согласно протоколу МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г.

Полученный в результате исследования цифровой материал обработан общепринятыми методами вариационной статистики с использованием критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проводя анализ данных (табл. 1) у пациенток с полипами эндометрия и бесплодием в анамнезе выявлено достоверное увеличение показателя частоты MSI (20,0%) в сравнении с женщинами, выполнившими репродуктивную функцию (1,8%).

У пациенток, имеющих гиперпластические процессы в эндометрии без атипии, выявлено статистически достоверное увеличение частоты встречаемости MSI у женщин, страдающих бесплодием. Так, частота фенотипа MSI+ у нерожавших женщин была практически в 3 раза выше, чем у рожавших больных с ГЭ без атипии, и показатели составили 33,3% и 11,3%, соответственно. Достоверная закономерность выявлена и при атипической ГЭ: при бесплодии частота встречаемости MSI составила 44,4% случаев, а при наличии родов в анамнезе — 26,7% ($p < 0,01$).

Анализ данных о частоте эпигенетических нарушений гена ESR у больных с полипами эндометрия показал, что нарушение экспрессии исследуемого гена было характерно только для рожавших женщин.

В группах больных с ГЭ выявлена четко выраженная зависимость — нарушение функции исследуемого гена было выявлено чаще у пациенток с бесплодием. В частности, в группе больных с ГЭ без атипии частота метилирования гена ESR при бесплодии была в 2,3 раза выше, чем у пациенток с наличием родов в анамнезе: при бесплодии в 44,4% случаев, а при отсутствии нарушений детородной функции — в 19,7% случаев ($p < 0,01$). При атипической ГЭ выявлена достоверная закономерность аналогичной направленности: при бесплодии частота встречаемости метилирования гена ESR составила 77,8%, при отсутствии нарушений фертильности — 41,7%.

Анализируя полученные результаты, можно провести закономерную параллель между

наличием бесплодия у больных и частотой встречаемости MSI во всех трех группах исследуемых нозологий. Микросателлитная нестабильность и метилирование гена ESR у больных с полипами встречаются реже, чем у пациентов с ГЭ независимо от наличия бесплодия. Проведенный анализ частоты эпигенетических нарушений гена ESR у больных с полипами и ГЭ в зависимости от нарушения детородной функции также позволил выявить достаточно четкую зависимость только у больных с ГЭ. Прослеженная зависимость заключается в большей частоте нарушений функции гена ESR у пациенток с бесплодием. Это может быть связано с особенностями гормонального статуса, обусловленного отсутствием беременности, лактации и связанным с ними длительным влиянием прогестерона на гормонозависимые органы и ткани [4, 5]. Кроме того, как у пациенток с полипами, так и у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия отмечены тенденции одинаковой направленности: исследуемые генетические нарушения были более характерны для пациенток с бесплодием, т. е. при полипах и ГЭ у нерожавших женщин прослеживается одинаковая причинно-следственная связь с фенотипом MSI+ и развитием метилирования гена, регулирующего функцию рецепторов эстрогена.

ВЫВОДЫ

1. У больных с бесплодием гиперпластические процессы и полипы эндометрия сопровождаются более частым развитием микросателлитной нестабильности генома и метилированием гена ESR.

2. MSI и метилирование гена ESR у больных с полипами эндометрия встречаются реже, чем у пациентов с ГЭ независимо от наличия бесплодия.

3. Микросателлитная нестабильность и эпигенетическое нарушение гена ESR у больных с ГЭ встречаются чаще при появлении в клетках эндометрия атипии и могут служить критерием прогрессии патологического процесса.

Изучение микросателлитной нестабильности (MSI) генома и метилирования гена ESR является *перспективным*, так как дает возможность уточнить этиологию возникновения гиперплазии эндометрия и обосновать патогенетическое лечение.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Грищенко В. И. Женское бесплодие: состояние проблемы / В. И. Грищенко, Н. А. Щербина // *Международ. мед. журнал.* — 1997. — № 1. — С. 89–93.
2. Казубская Т. П. Генетические основы этиологической гетерогенности злокачественных новообразований: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12, 03.02.07 / Т. П. Казубская — М., 2010. — 36 с.
3. Киселев В. И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В. И. Киселев, А. А. Ляшенко. — М.: Медицина, 2005. — 190 с.
4. Роузвия Сильвия К. Гинекология: справочник практикующего врача [пер. с англ.] / Сильвия К. Роузвия; под ред. Э. К. Айла-Мазяна. — М.: МБДпресс-информ, 2004. — 519 с.
5. Серов В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. Я. Пшеничникова. — М.: Медицина, 2008. — 178 с.
6. Хужокова И. Н. Диагностика и лечение полипов эндометрия / И. Н. Хужокова // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 102–106.
7. Coupier I. Hereditary predispositions to gynaecological cancers / I. Coupier, P. Pujol // *Gynecol. Obstet. Fertil.* — 2005. — Vol. 33, № 11. — P. 851–856.
8. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia / G. L. Mutter, R. J. Zaino, J. P. Baak [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2007. — Vol. 26, № 2. — P. 103–106.
9. Hu K. Expression of estrogen receptors ER α and ER β in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma / K. Hu, G. Zhong, F. He // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2005. — № 15. — P. 537–541.
10. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients / W. J. De Letuw, J. Dierssen, H. F. Vasen [et al.] // *J. Pathol.* — 2007. — Vol. 192, № 3. — P. 328–335.

Перелік платних циклів, проведення яких планується в 2013 р.**Кафедра ТРАВМАТОЛОГІЇ, ВЕРТЕБРОЛОГІЇ ТА АНЕСТЕЗИОЛОГІЇ****Опорна кафедра за спеціальністю «Ортопедія і травматологія»****Зав. кафедри проф. О. М. Хвисяк, тел.: 711-41-45**

Ортопедія і травматологія (випуск 2012 р.)	02.01–28.02
Ортопедія і травматологія (випуск 2011 р.)	01.02–27.06
Ортопедія і травматологія (випуск 2013 р.)	02.09–31.12

**Кафедра ЛІКУВАЛЬНОЇ ФІЗКУЛЬТУРИ,
СПОРТИВНОЇ МЕДИЦИНИ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ****Зав. кафедри проф. В. О. Малахов, тел.: 711-75-01**

Реабілітація хворих із порушеннями рухів та мови (для лікарів ЛФК, лікарів ЛФК та СМ, терапевтів, неврологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини) 15.05–29.05

Реабілітація хворих із порушеннями рухів та мови (для лікарів ЛФК, лікарів ЛФК та СМ, терапевтів, неврологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини) 23.09–07.10

За довідками звертатися до навчального відділу ХМАПО за тел. (057) 711-80-31**Адреса: 61176, м. Харків, вул. Корчагинців, 58****www.med.edu.ua med.edu.ua@gmail.com**