

Молекулярно-биологические и генетические индукторы изменения слизистой оболочки эндометрия при наружном генитальном эндометриозе

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², А.А. Бондаренко¹, Е.Г. Осадчук³, С.А. Журавлева¹

¹Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

³ Центр планирования семьи и репродукции человека, г. Кривой Рог

В статье описаны основные теории патогенеза эндометриоза. Изложен современный подход к механизмам развития эутопического эндометрия у пациенток с эндометриозом и эндометрионидных гетеротопий, включающих изменения в экспрессии индукторов адгезии, инвазии, ангиогенеза, гормональных индукторов, рецептивности и индукторов иммунитета.

Определены отличия здорового эндометрия, эндометрия пациенток с эндометриозом и эндометрионидных гетеротопий. Результаты исследований по этой теме способствуют расширению знаний о патогенезе эндометриоза, своевременному выявлению возможных лечебных мишеней и, кроме того, эффективности методов ранней диагностики и прогнозирования течения данной патологии.

Ключевые слова: эндометриоз, эктопический эндометрий, гормональные индукторы, эутопический эндометрий, рецептивность.

Эндометриоз – доброкачественное гормонозависимое заболевание, которое развивается на фоне гормонального и иммунного дисбаланса при наличии генетической предрасположенности и характеризуется появлением ткани, идентичной по структуре эндометрию.

Эндометриоз – одно из наиболее распространенных заболеваний, которое при эхографии обнаруживается в 10% случаев у молодых женщин репродуктивного возраста. Согласно данным зарубежной литературы [13], эндометриоз диагностируют почти у каждой второй пациентки с бесплодием и у 70–90% женщин с болевым синдром (дисменорея, диспареуния и/или хроническая тазовая боль).

По результатам исследований ряда авторов [12], проблема приобретает все большее медико-социальное значение, что связано с тяжелыми клиническими проявлениями, рецидивирующим течением заболевания и неблагоприятными последствиями для здоровья в целом, оказывающими негативное влияние на качество жизни и трудоспособность пациенток.

В 2012 г. S. Simoens и соавторы [14] провели крупное проспективное исследование реальных затрат при эндометриозе – EndoCost Study, которое показало, что потеря рабочей продуктивности, связанная с эндометриозом – ассоциирована болью, в 2 раза превышает ежегодные прямые затраты на медицинское обслуживание. Данные затраты вдвое выше стоимости лечения наиболее частых хронических заболеваний, таких, как сахарный диабет 2-го типа и ревматоидный артрит. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний и миомы матки, приводя к значительным нару-

шениям репродуктивной функции, стойкому болевому синдрому у 71–87% и бесплодию у 24–47% пациенток [9, 10].

Исследования многих авторов – A. Augoulea, S. Sourial и соавторов, R. Burney и соавторов [15, 16, 26] – показывают, что эндометриоз характеризуется присутствием и ростом за пределы полости матки ткани, по морфологическому строению и функциям подобной маточному эндометрию и так же, как эндометрий, отвечающей на циклические изменения яичниковых гормонов. Очаги эктопического эндометрия обычно локализуются на брюшине малого таза и тазовых органах; значительно более редко они могут быть выявлены на других органах, таких, как плевра, перикард, почки, мочевой пузырь, легкие и даже головной мозг (таблица).

В литературе имеется множество различных публикаций, определяющих теории [10, 16–20], которые объясняют патогенез эндометриоза, как, например, теории ретроградной менструации, метаплазии мезотелия брюшины, влияния половых гормонов, оксидативного стресса и воспаления, иммунной дисфункции, супрессии апоптоза, изменения клеточной гибели в клетках эндометрионидных очагов из стволовых клеток. Ни одна из них окончательно не подтверждена.

По мнению S. Sourial и соавторов (2014) [16], различные теории патогенеза эндометриоза указывают на то, что механизм развития эндометриоза представляет собой сложный многофакторный процесс и включает гормональный, генетический, иммунный и экологический компоненты. В результатах ряда исследователей [10, 14, 21] показано, что ретроградная менструация может быть основным инициирующим индуктором в патогенезе поверхностного эндометриоза, а генетические и микроэкологические индукторы препятствуют элиминации эктопических очагов и способствуют ремоделированию брюшины.

Согласно метапластической теории, эндометриоз берет свое начало от метаплазии специализированных клеток, которые присутствуют в мезотелиальной висцеральной или абдоминальной тканях брюшины, а гормональные или иммунологические факторы способны стимулировать превращение нормальных перитонеальных клеток в клетки, подобные эндометрию [16].

Проведенные A. Takebayashi и соавторами (2014) исследования [22] предполагают, что эндометриоз связан с аномальной работой иммунной системы в эутопическом эндометрии. Следовательно, имеет место патологическое изменение функции иммунной системы не только в эндометрионидных очагах, но и в пределах эутопического эндометрия пациенток с эндометриозом, которое проявляется в изменении жизнеспособности и функции эутопического эндометрия. Благода-

ГИНЕКОЛОГИЯ

Классификация эндометриоза Американского общества фертильности (R-AFS), баллы

Органы		Эндометриоз	Менее 1 см	1-3 см	Более 3 см
Брюшина		Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позадидаточного пространства		Частичная	4		
		Полная	40		
Спайки			Менее 1/3	1/3-2/3	Более 2/3
Яичники	Правый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16
	Левая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16

Примечание. * – Если полностью запаян фимбриальный отдел трубы, то выставляется 16 баллов [63].

Стадия I (минимальные изменения) 1-5 баллов
 Стадия II (незначительные изменения) 6-15 баллов
 Стадия III (выраженные изменения) 6-40 баллов;
 Стадия IV (очень выраженные изменения) Более 40 баллов

ря данным исследования иммунного ответа аутопического эндометрия у пациенток с эндометриозом было обнаружено, что женщин с эндометриозом отличает от женщин, не имеющих данной патологии, распределение макрофагов в аутопическом эндометрии. Необходимо отметить, что огромную

роль в развитии эндометриоза, как полагают исследователи, играют и воспалительные изменения в эндометрии.

Хронический эндометрит – это постоянное воспаление слизистой оболочки тела матки с поражением как функционального, так и базального слоя. Известно, что для диагнос-

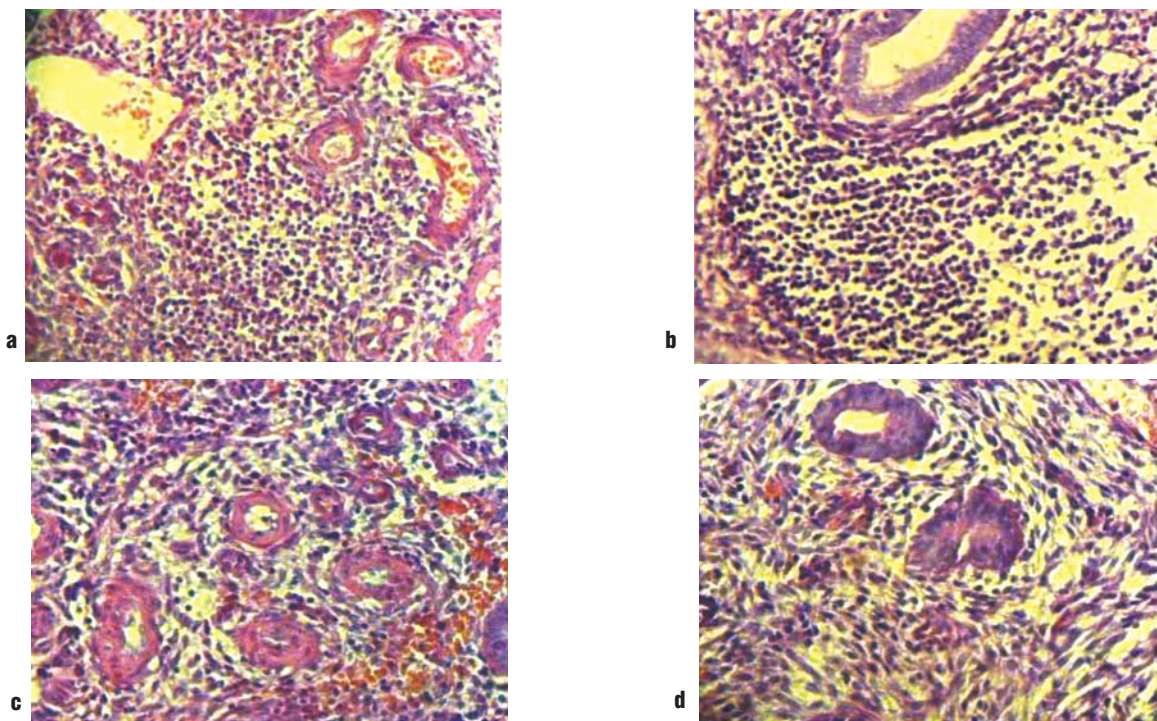


Рис. 1. Морфологические критерии диагностики хронического эндометрита: а – лимфоцитарная инфильтрация в функциональном и базальном слоях эндометрия; б – лимфоидная инфильтрация в форме «лимфоидного фолликула» в функциональном слое эндометрия; в – склероз базального слоя эндометрия и стенок спиральных артерий; д – склероз стромы эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином. ×200 [61]

тики хронического эндометрита необходимо наличие плазматических клеток в строме эндометрия.

А также, как отмечают Е. Tikhonchuk, А. Asaturova, L. Adamyan [11], при хроническом эндометрите фиксируют следующие морфологические признаки: лимфоидные инфильтраты, фиброз стромы, склеротические изменения спиральных артерий (рис. 1). В эндометрии снижается количество рецепторов к половым гормонам, результатом чего становится неполноценность превращений слизистой оболочки матки в течение менструального цикла. Клиническое течение хронического эндометрита латентное. Проведенные в 2010 г. исследования [23] иллюстрируют, что хронический эндометрит связан с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Авторы [23] сообщают, что он был обнаружен у 12–46% пациенток, страдающих бесплодием, у 30% пациенток с повторными неудачными имплантациями в программах ЭКО, у 28% афертильных пациенток – неясного генеза и у 12% – при необъясненных повторяющихся самопроизвольных абортках.

Исследователи [22] информируют, что при сопоставлении заболеваемости хроническим эндометритом у пациенток с эндометриозом и без него было обнаружено существенное различие: воспаление слизистой оболочки тела матки диагностировали у 52,94% женщин с эндометриозом и всего у 27,02% – без эндометриоза. В 40% случаев был выявлен хронический эндометрит при первой стадии эндометриоза, в 50,0% – при второй стадии, в 70,0% – при третьей и в 46,7% – при четвертой. Вообще, не было обнаружено значительной разницы между ранними стадиями (первой и второй) и поздними стадиями (третьей и четвертой).

Группа специалистов, занимающихся данной проблемой [24], в другом исследовании установила, что в эутопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом приблизительно в 19,9% (35 из 176) диагностировали полип эндометрия, включая 32 случая полипа эндометрия и 3 случая сочетания атипичической гиперплазии эндометрия с полипом эндометрия; в 4,0% (7 из 176) случаев у женщин с эндометриозом выявлена атипичическая гиперплазия эндометрия. Уровень патологических изменений в эутопическом эндометрии составил 22,2% (39 из 176) [19].

Авторы [24] сообщают, что среди женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, уровень патологических изменений в эутопическом эндометрии составил 35,9%, что было значительно выше по сравнению с женщинами с ненарушенной репродуктивной функцией – 16,3% (рис. 2). А также у женщин с эндометриозом в эутопическом эндометрии изменена генная экспрессия и секреция протеинов. Исследование экспрессии генов выявило ряд кандидатных генов, которые по-разному экспрессируются при эндометриозе.

Генетические индукторы эндометриоза и бесплодия

Взаимосвязь между полиморфизмом генов и различными заболеваниями давно доказана. К примеру, еще в 50-х годах прошлого столетия [25] была установлена связь между группой крови и высоким риском онкологических заболеваний пищеварительного тракта.

В ряде исследований, посвященных изучению генетического полиморфизма при эндометриозе с позиций доказательной медицины, выявлены нарушения в системе генов второй фазы детоксикации.

Установлено повышение риска формирования эндометриоза на 29% у пациенток с полиморфизмом гена GSTT1 [27]. При этом исследователи С. Не и соавторы, В. Trabert и соавторы [28, 29] информируют, что, согласно данным мета-анализов и систематических обзоров, взаимосвязь между полиморфизмом генов при эндометриозе и биосинтезом половых стероидов и их рецепторов отсутствует. Также не выявлена взаимо-

связь между специфическим полиморфизмом генов, кодирующих воспалительные медиаторы, и протеинами, участвующими в метаболизме половых гормонов, функции сосудов микроциркуляторного русла и тканевом ремоделировании.

Н. Varanova и соавторы, G. Fakis и соавторы [30, 31] в конце 90-х годов прошлого столетия проиллюстрировали, что недостаточность системы детоксикации предопределена генетически и может стать индуктором риска развития эндометриоза. Доказано, что ген глутатион-S-трансфераз M1(GSTM1), связанный со второй фазой детоксикации, играет существенную роль в патогенезе данной патологии. Затем более современные исследования с использованием реэус-макак также позволили установить роль полиморфизма гена ариламиин N-ацетилтрансферазы (NAT2) в развитии эндометриоза.

Исследования, посвященные изучению взаимосвязи между эндометриозом, миомой матки и генетическим полиморфизмом в системе ферментов детоксикации, включающих гены NAT2, GST и ген цитохрома P450, немногочисленны и противоречивы [32].

Так, исследователями [33, 34] не установлено взаимосвязи между полиморфизмом генов системы NAT2 и эндометриозом.

В то же время другие исследователи [35, 36] дают противоречивые данные о том, что наличие определенных генов системы NAT (при медленном фенотипе ацетилирования) ассоциировано с распространенными стадиями эндометриоза и экстрагенитальным эндометриозом.

Особого внимания заслуживают данные, посвященные изучению генетических aberrаций при распространенных формах эндометриоза и бесплодия. Доказано, что одной из возможных причин бесплодия при эндометриозе может быть повышенная экспрессия генов ?? рецепторов эстрогенов и прогестерона в гранулезных клетках [37]. В последнее время продолжается также активное изучение генов системы детоксикации у женщин с эндометриозом. Так, например, выявлена взаимосвязь между генетическим полиморфизмом генов PCBs и GSTM1 null (*0/*0) [38].

При изучении особенностей генетического полиморфизма гена ароматазы CYP19 (TTTA)n и 2 генов второй фазы детоксикации – глутатион-S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) была обнаружена ассоциация сочетания полиморфизма гена ароматазы (TTTA)7/(TTTA)11 и «нулевого» варианта гена GSTM1 с наружным эндометриозом, более тяжелыми стадиями и рецидивирующими формами заболевания [39].

Морфогенез и индукторы дифференцировки тканей эмбриона, оказывающие прямое действие на рецептивность эндометрия

Исследование S. Japa и соавторов [40] установило, что гены гомеобокса HOXA 10 и HOXA 11 считаются регуляторами морфогенеза и дифференцировки тканей эмбриона, влияют на рост и дифференцировку эндометриальных клеток, рецептивность, децидуализацию и восприимчивость к эмбриональной имплантации. В развитии эндометриоза и связанного с ним бесплодия, как известно, ген HOXA 10 играет важную роль, влияя на рецептивность эндометрия.

Также исследователи [40,41] информируют, что определена значительно более низкая экспрессия HOXA 10 и HOXA 11 у пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без эндометриоза. Исследователи [40] предполагают, что отклонение в экспрессии генов HOXA 10 и HOXA 11 оказывает негативное влияние на реконструкцию и рецептивность эндометрия. Далее автор [40] сообщает, что более низкая экспрессия гена HOXA 10 в эутопической и эктопической эндометриальной ткани от пациенток с эндометриозом может быть связана с патогенезом эндометриоза и бесплодием, ассоциированным с эндометриозом.

Определение минимальной сохраненной функции по заключению хирурга



Расчет индекса фертильности при эндометриозе

Анамнестические данные			Данные хирургического вмешательства		
Фактор	Определение	Баллы	Фактор	Определение	Баллы
Возраст	< 35 лет	2	LF-оценка	От 7 до 8	3
	От 36 до 39 лет	1		От 4 до 6	2
	> 40 лет	0		От 1 до 3	0
Длительность периода бесплодия	< 3 лет	2	AFS-классификация Оценка эндометриоза	Менее 16	1
	Более 3 лет	0		>16	0
Предыдущие беременности	Наличие	1	AFS-классификация Полная оценка	Менее 71	1
	Отсутствие	0		>71	0
Итого анамнестических данных			Итого операционных данных		

Индекс фертильности = ● + ●

Частота наступления беременности при определенном индексе фертильности

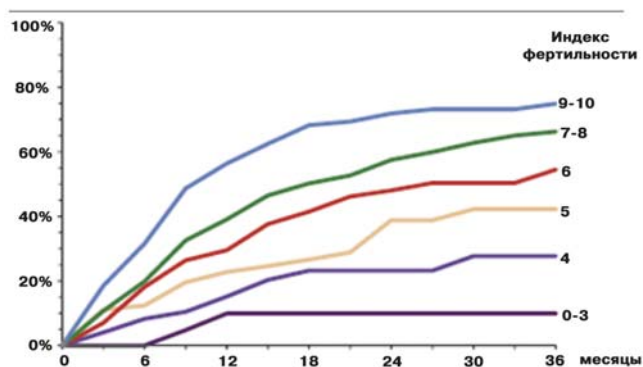


Рис. 2. Подсчет индекса фертильности у пациенток с эндометриозом [62]

Онкологические индукторы

Опираясь на многочисленные исследования, сегодня эндометриоз рассматривается как доброкачественное заболевание, связанное с возрастанием риска злокачественной трансформации приблизительно у 1,0% из всех заболевших женщин. Это иллюстрируют проведенные исследования A. Forte и соавторов [41], подтвержденные эпидемиологическими исследованиями о взаимосвязи между эндометриозом и раком яичников.

В своих исследованиях некоторые авторы [42] констатируют, что ген RhoC участвует в процессах реорганизации цитоскелета и клеточной адгезии и, кроме того, играет определенную канцерогенную и метастатическую роль в некоторых злокачественных опухолях. Было выявлено увеличение экспрессии RhoC в эндометриодных очагах и эутопическом эндометрии от пациенток с генитальным эндометриозом по сравнению с эндометрием от здоровых женщин во все фазы менструального цикла. Изменения экспрессии RhoC могут быть среди основных элементов, вовлеченных в происхождение и развитие эндометриоза.

F. Mafra и соавторы [43] сообщают, что в связи с вовлечением сложных клеточных и молекулярных механизмов в формирование и прогрессию эндометриоза и, кроме того, взаимосвязью эндометриоза и онкогенеза и метастазирования была выдвинута гипотеза о возможной связи между функцией теломеразы и развитием/прогрессией эндометриоза.

E. Tikhonchuk, L. Adamyan и соавторы [11] в своей обзорной работе информируют, что фермент теломераза восстанавливает теломеры и их синтез, что ведет к приобретению клеткой неограниченного потенциала к делению. Теломеразная активность не обнаруживается в обычных соматических тканях. В здоровом организме теломераза образуется лишь в стволовых

эмбриональных клетках – клетках-предшественниках сперматоцитов и ооцитов, обладающих неограниченным числом делений. Как отмечают ученые [43], средняя экспрессия hTERT mRNA (теломераза) в эктопическом и эутопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом оказалась намного выше по сравнению с эутопическим эндометрием пациенток без данной патологии, которая подтверждается связью между экспрессией теломеразы и развитием эндометриоза.

Индукторы адгезии

У пациенток с эндометриозом ретроградно менструальная кровь попадает в брюшную полость, может непрерывно экспрессировать молекулы, в частности ламинины, участвующие в инвазии и миграции, приводя к развитию эндометриоза. Ламинин, кроме того, способствует адгезии и миграции моноцитов, которые могут приводить к изменению функционирования иммунной системы у больных с эндометриозом.

Ламинин – семейство крупных адгезивных гликопротеинов, они являются ключевыми компонентами базальных мембран и выполняют множество функций. Зарегистрировано увеличение уровня mRNA LAMC2 в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без этого заболевания.

Аналогичные результаты были получены исследователями [44] при иммуногистохимическом анализе экспрессии гамма-2 цели ламинина эутопического эндометрия пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без данной патологии.

Группа исследователей [45, 6] сообщает, что также экспрессия mRNA LAMC1 оказалась снижена в эндометрии от больных с эндометриозом по сравнению с эндометрием женщин из контрольной группы в пролиферативную фазу цикла.

Авторы [45, 46] сообщают, что AroE был идентифицирован как маркер клеточного выживания и пролиферации, которые являются важными для выживаемости очагов эндометриоза. JAM-1 относится к семейству адгезивных молекул. На протяжении всего менструального цикла экспрессия генов AroE и JAM-1 была снижена в эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с эндометрием пациенток из контрольной группы. Экспрессия белка ITGB2, кроме того, различалась в эпителиальных клетках эндометрия здоровых женщин и пациенток с эндометриозом в секреторную фазу.

A. Timologou и соавторы (2016) [47] информируют, что KAI-1 – трансмембранный белок, индуктор супрессии метастазов. KAI-1 связывается с протенами, играющими роль в миграции клеток, такими, как молекулы клеточной адгезии, и подавляет их активность, уменьшая таким образом миграцию клеток. Экспрессия белка KAI-1 значительно снижена в эутопическом эндометрии от женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами, не имеющими данной патологии.

Регулятор апоптоза Bcl-2, способствующий ингибированию апоптоза в эндометрии [54], значительно увеличен в эндометрии от пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без данного заболевания.

Индукторы инвазии

Многие исследователи – Y. Huang и соавторы, A. Trovo de Marqui [48, 49] – отмечают, что инвазия в ткань происходит под действием матриксных металлопротеиназ (ММП) с последующей пролиферацией клеток и образованием эндометриодных гетеротопий и под действием индукторов роста и стероидных гормонов. Уровень экспрессии ММП-1, ММП-2 и ММП-9 в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом оказался намного выше по сравнению с женщинами, не имеющими данной патологии.

Индукторы ангиогенеза

Эндометриальные фрагменты, попадающие в брюшную полость при ретроградной менструации, как известно, первоначально не имеют собственного кровоснабжения. Дальнейшее формирование новых микроваскулярных участков приводит к быстрой васкуляризации.

Такое требование необходимо для длительного выживания и роста фрагментов эндометрия в эктопических очагах. По сравнению с эндометрием от женщин без эндометриоза была повышена при эндометриозе экспрессия белков сосудисто-эндотелиального индуктора роста VEGF-A, VEGF-B и VEGF-C в эутопическом и эктопическом эндометрии. Кроме того, было обнаружено, что mRNA VEGF-A в эктопическом эндометрии были значительно увеличены при сравнении с эндометрием от здоровых женщин контрольной группы.

Исследования ряда ученых [49–51] показывают, что, кроме того, было зарегистрировано изменение экспрессии VEGF-C и VEGF-D в эндометрии от пациенток с эндометриозом. Но в то же время имеется множество публикаций [52, 53], в которых связи между экспрессией VEGF и эндометриозом не обнаружено.

Как отмечают исследователи, среди изученных 84 генов, связанных с ангиогенезом, уровень экспрессии оказался намного выше у AKT1 (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, Protein kinase B alpha), TYMP (Thymidine Phosphorylase – тимидинфосфорилаза), JAG1 (Jaggedl), LAMA5 и TIMP1 в эутопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без эндометриоза. Белковая экспрессия оказалась значительно выраженной только для AKT1. В экспрессии отобранных генов изменения могли быть связаны с ранним дефектом в физиологической деятельности пролиферативного эндометрия и, в конечном счете, могли привести к его чрезмерно быстрому росту вне полости матки.

Гормональные индукторы

В патогенезе наружного генитального эндометриоза огромную роль играют изменения в биосинтезе стероидных гормонов. Основными ферментами [10, 16], участвующими в биосинтезе эстрогенов, являются ароматаза P450 и 17-β-гидроксистероиддегидрогеназа (17β-HSD) 1,2,3,5,7-го и 12-го типов и, кроме того, стероидная сульфатаза (STS), которая конвертирует сульфатированные эстрогены в биологически активные эстрогены [10,16].

Многие исследователи в своих работах [50, 55, 56] указывают, что стероидогенный индуктор-1 (SF-1) – это транскрипционный индуктор, важный для активации стероидогенных генов для эстрогенового биосинтеза в эндометриозоподобных стромальных клетках. Метилирование кодирующей последовательности экзон/интрон в гене SF-1 положительно влияет на его экспрессию при эндометриозе, тогда как его гипометилиция в нормальном эндометрии была связана со значительно более низким уровнем SF-1.

Ряд исследователей – S. Sourial и соавторы, J. Kitawaki [16, 57] – информируют, что эстрогеновый метаболизм, включающий ароматазу и 17β-HSD 2-го типа (фермент, который конвертирует эстрадиол в эстрон), изменен в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с эутопическим эндометрием пациенток, не имеющих данной патологии.

А что касается [58] уровня экспрессии ферментов, синтезирующих эстрадиол (мРНК-ароматазы, мРНК 17β-HSD 1-го типа) в нормальном эндометрии, то он очень низкий.

Авторы [58] сообщают, что транскрипты мРНК 17β-HSD 1-го типа в эндометрии не были выявлены у здоровых женщин. Затем исследователи отмечают, что это можно объяснить тем, что транскрипты быстро разрушаются или синтезируются в небольшом количестве.

L. Margarit и соавторы, C. Jones и соавторы [1, 2] установили значительно более низкий уровень 17β-HSD 2-го типа в эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с эндометрием женщин с нарушенной репродуктивной функцией без эндометриоза и, кроме того, в очагах эндометриоза по сравнению с эутопическим эндометрием и в эндометрии пациенток с другими доброкачественными эстрогензависимыми заболеваниями в секреторную фазу цикла.

Интересные данные показаны в работе S. Colette и соавторов (2013) [3] – уровень mRNA 17β-HSD 2-го типа оказался выше в секреторной фазе менструального цикла в эндометрии женщин без эндометриоза по сравнению с эутопическим эндометрием больных с эндометриозом, в то время как mRNA 17β-HSD 1-го типа была одинаково экспрессирована в различных исследованных тканях.

В 2016 г. исследователи X. Yu и соавторы [4] информируют, что простагландин Е-синтаза (PTGES) – фермент, вовлеченный в синтез простагландина E₂, чрезмерно экспрессируется в эндометриодных очагах. Затем авторы [4] отмечают, что простагландин E₂ является потенциальным фактором CYP19A1. В данном исследовании сообщается о чрезмерной экспрессии гена CYP19A1 в эндометриодных очагах, кроме того, о повышении в 34 раза экспрессии белка ароматазы P450 в эндометриодных очагах по сравнению с эндометрием здоровых женщин. Простагландин PTGS2 – изоформа эндопероксидсинтазы-2 (кроме того, известная как циклооксигеназа), участвующая в ферментативной конвертации арахидоновой кислоты в простаноиды. Как сообщают еще ученые [5], простаноиды обеспечивают важный гомеостатический контроль в нормальных тканях и регулируют воспаление.

Значительно увеличена в эутопическом и эктопическом эндометрии экспрессия PTGS2 по сравнению со здоровой тканью (9,6- и 6,3-кратное увеличение соответственно; p=0,001).

Иммунореактивность, сообщают исследователи [6], PTGS2 постепенно увеличивалась от нормального эндометрия к эутопическому и эктопическому эндометрию (96,7±55,0, 128,3±66,1, и 226,7±62,6 соответственно; $p < 0,001$). В продолжение изучения данной патологии исследователями [6] показано, что экспрессия рецепторов простагландина E₂, E₃ и E₄ (PTGER2, PTGER3 и PTGER4) увеличивалась значительно и постепенно от нормального к эутопическому и эктопическому эндометрию, тогда как экспрессия рецептора простагландина E₁ (PTGER1) осталась неизменной.

В данном исследовании видно [6], что сильно дисрегулирован простагландиновый путь в эутопическом и эктопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом за счет увеличения экспрессии PTGS2.

М. Wöfler и соавторы (2016) [7] иллюстрируют изменение активности рецепторов эстрадиола (ER-β, ER-α) и прогестерона, локальное снижение экспрессии индуктора роста и цитокинов вызывает пролиферацию клеток эндометрия, перитонеальную адгезию и воспаление очагов эндометриоза. Многими исследователями [7, 59, 60] демонстрируется, что увеличение экспрессии изоформ A и B прогестеронового рецептора (PR-A, PR-B) было обнаружено в течение пролиферативной и ранней секреторной фазы в эутопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом, по сравнению с эндометрием от женщин без эндометриоза.

В продолжение данной темы указывается [4], что увеличенная экспрессия белков ER-β, ER-α, TrkB (тирозинкиназный рецептор B) и SGPL1 (ефингозин-1 – фосфатная лиаза-1)

была определена в пролиферативную фазу в эутопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом яичников.

Автор [4] отмечает, что экспрессию белков TrkB, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и SGPL1 в эндометрии от здоровых женщин вообще не регистрировали.

Группа ученых P. Carrarelli и соавторы [8] в 2016 г. установили участие суперсемейства трансформирующего индуктора роста-β (TGF-β) в клеточной пролиферации, иммунной функции и апоптозе при эндометриозе. В данном исследовании отмечается, что значительную роль в половой дифференцировке играет антимюллеров гормон (АМН), который является членом суперсемейства TGF-β. В эндометрии пациенток с эндометриозом была значительно выше экспрессия АМН и AMHR11 mRNA по сравнению с эндометрием пациенток из контрольной группы, не показывая существенных изменений в течение менструального цикла.

Таким образом, согласно данным обзора зарубежной литературы, установлено отличие клеток здорового эндометрия от эндометриодных гетеротопий, которые включают усиление экспрессии ароматазы в эндометриодных гетеротопиях, создающее условия для локальной гиперэстрогемии. При этом становится возможным усиление пролиферативного потенциала клеток, приводящее к бесплодию.

Результаты этих исследований способствуют расширению знаний о патогенезе эндометриоза, своевременному обнаружению возможных лечебных мишеней и, кроме того, эффективности методов ранней диагностики и прогнозирования течения данной патологии.

Молекулярно-біологічні генетичні індуктори зміни слизової оболонки ендометрія при зовнішньому генітальному ендометріозі

П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, А.А. Бондаренко, Е.Г. Осадчук, С.А. Журавлева

Описано основні теорії патогенезу ендометріозу. Викладено сучасний підхід до механізмів розвитку еутопічного ендометрія у пацієнток з ендометріозом і ендометріодних гетеротопій, що включають зміни в експресії індукторів адгезії, інвазії, ангиогенезу, гормональних індукторів, рецептивності і індукторів імунітету. Визначено відмінності здорового ендометрія, ендометрія пацієнток з ендометріозом і ендометріодних гетеротопій. Результати досліджень з цієї теми сприяють розширенню знань про патогенез ендометріозу, своєчасному виявленню можливих лікувальних мишеней і, крім того, ефективності методів ранньої діагностики і прогнозування перебігу даної патології.

Ключові слова: ендометріоз, ектопічний ендометрій, гормональні індуктори, еутопічний ендометрій, рецептивність.

Molecular and biological genetic inducers of change mucous endometrium at external genital endometriosis

P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, A.A. Bondarenko, E.G. Osadchuk, S.A. Zhuravleva

The main theories of the pathogenesis of endometriosis are described. A modern approach concerning the eutopic endometrium of patients with endometriosis and endometrioid heterotopia, including changes in the expression of inducers of adhesion, invasion, angiogenesis, hormonal inducers, receptivity and inducers of immunity. Differences in healthy endometrium, endometrium of patients with endometriosis and endometrioid heterotopia have been determined. These studies contribute to increasing knowledge of the pathogenesis of endometriosis, the timely identification of possible therapeutic targets and, in addition, realize the effectiveness of methods for early diagnosis and prediction of the course of this pathology.

Key words: endometriosis, ectopic endometrium, hormonal inducers, eutopic endometrium, receptivity.

Сведения об авторах

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Бондаренко Алла Алексеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-38-37. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Осадчук Елена Григорьевна – Центр планирования семьи и репродукции человека, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 11; тел.: (0564) 92-37-66

Журавлева Светлана Александровна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika7@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Margarit L, Taylor A, Roberts MH, Hopkins L, Davies C, Brenton AG et al. 2010. MUC1 as a discriminator between endometrium from fertile and infertile patients with PCOS and endometriosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 95(12): 5320-9.
- Jones CJ, Nardo LG, Litta P, Fazleabas AT. 2009. Peritoneal ectopic lesions from women with endometriosis show abnormalities in progesterone-dependent glycan expression. Fertil. Steril. 91(4, Suppl.): 1608-10.
- Colette S, Defrère S, Van Kerk O, Van Langendonck A, Dolmans MM, Donnez J. 2013. Differential expression of steroidogenic enzymes according to endometriosis type. Fertil. Steril. 100(6): 1642-9.
- Yu X, Ren H, Liu T, Yong M, Zhong H. 2016. Expression and significance of ERα and TrkB in endometriosis. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 43(1): 75-81.
- Chishima F, Hayakawa S, Yamamoto T, Sugitani M, Karasaki-Suzuki M, Sugita K, Nemoto N. 2007. Expression of inducible microsomal prostaglandin E synthase in local lesions of endometriosis patients. Am. J. Reprod. Immunol. 57(3): 218-26.
- Santulli P, Borghese B, Noni JC, Fayt I, Anaf V, de Ziegler D et al. 2014. Hormonal therapy deregulates prostaglandin-endoperoxidase synthase 2 (PTGS2) expression in endometriotic tissues. J. Clin. Endocrinol. Metab. 99(3): 881-90.

7. Wöfler MM, Küppers M, Rath W, Buck VU, Meinhold-Heerlein I, Classen-Linke I. 2016. Altered expression of progesterone receptor isoforms A and B in human eutopic endometrium in endometriosis patients. *Ann. Anat.* 206: 1-6.
8. Carrarelli P, Rocha AL, Belmonte G, Zupi E, Abbro MS, Arcuri F et al. 2014. Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. *Fertil Steril.* 101(5): 1353-8.
9. Adamyan LV, Spitsyn VA, Andreyeva E N. 2008. Genetic aspects of gynecologic diseases. M.: GEOTAR-media; 215.
10. Adamyan LV, Aznaurova Ya B. 2015. Molecular aspects of pathogenesis of endometriosis. *Reproduction problems.* 21(2): 67-77.
11. Tikhonchuk EYu, Asaturova AV, Adamyan LV. 2016. Molecular and biological changes of endometrium at women with external genital endometriosis. *Obstetrics and gynecology.* 11: 42-48.
12. Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. 2006. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Curr. Med. Res. Opin.* 22(9): 1787-97.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. 2014. The Practice Committee. *Fertil. Steril.* 101(4): 927-35.
14. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes et al. 2012. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum. Reprod.* 27(5): 1292-9.
15. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinouadaki I. 2012. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch. Gynecol. Obstet.* 286(1): 99-103.
16. Sourial S, Tempest N, Hapangama D. 2014. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Reprod. Med.* 2014: 179515.
17. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. 2011. Lymphocytes in endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 65(1): 1-10.
18. Laschke MW, Giebels C, Menger MD. 2011. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum. Reprod. Update.* 17(5): 628-36.
19. Taniguchi F, Kaponis A, Izawa M, Kiyama T, Deura I, Ito M et al. 2011. Apoptosis and endometriosis. *Front. Biosci. (Elite Ed).* 3: 648-62.
20. Albertsen HM, Chettier R, Farrington P, Ward K. 2013. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLoS One.* 8(3): e58257.
21. Nasu K, Yuge A, Tsuno A, Nishida M, Narahara H. 2009. Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis. *Histol. Histopathol.* 24(9): 1181-92.
22. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A et al. 2014. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One.* 9(2): e88354.
23. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. 2010. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 93(2): 437-41.
24. Tong JL, Lang JH, Zhu L, Feng RE, Cui QC. 2012. Study on pathological characteristics of eutopic endometrium in endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 47(11): 829-32.
25. Billington BP. 1956. Gastric cancer; relationships between ABO blood-groups, site, and epidemiology. *Lancet.* 271: 859-862.
26. Burney RO, Giudice LC. 2012. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 98(3): 511-9.
27. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. 2005. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 26: 251-282.
28. He C, Song Y, He X, Zhang W, Liao L. 2006. No association of endometriosis with galactose-1-phosphate uridylyl transferase mutations in a Chinese population. *Environ. Mol. Mutagen.* 47: 307-309.
29. Trabert B, Schwartz SM, Peters U et al. 2011. Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes. *Fertil. Steril.* 96(6): 1401-1406.
30. Baranova H, Canis M, Ivaschenko T et al. 1999. Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 5(7): 636-641.
31. Fakis G, Boukouvala S, Kawamura A. 2007. Description of a novel polymorphic gene encoding for arylamine N-acetyltransferase in the rhesus macaque (*Macaca mulatta*), a model animal for endometriosis. *Pharmacogenet. Genomics.* 17(3): 181-188.
32. Huang PC, Tsai EM, Li WF. 2010. Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis. *Hum. Reprod.* 25(4): 986-994.
33. Guo SW. 2006. The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 124(2): 134-143.
34. Matsuzaka Y, Kikuti YY, Goya K et al. 2012. Lack of an association human dioxin detoxification gene polymorphisms with endometriosis in Japanese women: results of a pilot study. *Environ. Health Prev. Med.* 17(6): 512-517.
35. Babu KA, Rao KL, Reddy NG et al. 2004. N-acetyl transferase 2 polymorphism and advanced stages of endometriosis in South Indian women. *Reprod. Biomed. Online.* 9(5): 533-540.
36. Ivaschenko TE, Shved Nlu, Kramareva NA et al. 2003. Analysis of the polymorphic alleles of genes encoding phase 1 and phase 2 detoxication enzymes in patients with endometriosis. *Genetika.* 39(4): 525-529.
37. Boyarskii KYu, Gaidukov SN, Chinchaladze AS. 2009. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei - Journal of obstetrics and women's diseases. 58(2): 65-71.
38. Royra R, Baludu GS, Reddy S. 2009. Possible aggravating impact of gene polymorphism in women with endometriosis. *Indian J. Med. Res.* 129: 395-400.
39. Sonova MM. 2009. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii - Journal of new medical technologies 16(1): 79-80.
40. Jana SK, Banerjee P, Mukherjee R, Chakravarty B, Chaudhury K. 2013. HOXA-11 mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 30(11): 1505-12.
41. Forte A, Cipollaro M, Galderisi U. 2014. Genetic, epigenetic and stem cell alterations in endometriosis: new insights and potential therapeutic perspectives. *Clin. Sci. (London).* 126(2): 123-38.
42. Meola J, Dentillo DB, Rosa e Silva JC, Hidalgo Gdos S, Paz CC, Ferriani RA. 2013. RHOC: a key gene for endometriosis. *Reprod. Sci.* 20(8): 998-1002.
43. Mafra FA, Christofolini DM, Cavalcanti V, Vilarino FL, Andriá GM, Kato P. et al. 2014. Aberrant telomerase expression in the endometrium of infertile women with deep endometriosis. *Arch. Med. Res.* 45(1): 31-5.
44. Locci R, Nisolle M, Angioni S, Foidart JM, Munaut C. 2013. Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 11: 94.
45. Sundqvist J, Andersson KL, Scarselli G, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. 2012. Expression of adhesion, attachment and invasion markers in eutopic and ectopic endometrium: a link to the aetiology of endometriosis. *Hum. Reprod.* 27(9): 2737-46.
46. Li X, Zhang Y, Zhao L, Wang L, Wu Z, Mei Q et al. 2014. Whole-exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes. *Hum. Mol. Genet.* 23(22): 6008-21.
47. Timologou A, Zafrakas M, Grimbizis G, Miliaras D, Kotronis K, Stamatopoulos P, Tarlatzis BC. 2016. Immunohistochemical expression pattern of metastasis suppressors KAI1 and KISS1 in endometriosis and normal endometrium. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 199: 110-5.
48. Huang Y, Shen L, Cai A, Xiao J. 2015. Effect of warming Yang and removing blood stasis method on matrix metalloproteinases / tissue inhibitor metalloproteinases levels secreted by cultured endometrial cells from patients with endometriosis. *J. Tradit. Chin. Med.* 35(5): 571-6.
49. Trovy de Marqui AB. 2012. Genetic polymorphisms and endometriosis: contribution of genes that regulate vascular function and tissue remodeling. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 58(5): 620-32.
50. Noni JC, Borghese B, Vaiman D, Fayt I, Anaf V, Chapron C. 2010. Steroidogenic factor-1 expression in ovarian endometriosis. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 18(3): 258-61.
51. Cho S, Choi YS, Jeon YE, Im KJ, Choi YM, Yim SY et al. 2012. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor-1 in endometriosis. *Microvasc. Res.* 83(2): 237-42.
52. Salimnejad K, Memariani T, Ardekani AM, Kamali K, Edalatkhah H, Pahlevanzadeh Z, Khorram Khorshid HR. 2013. Association study of the TNF- α -1031T/C and VEGF+450G/C polymorphisms with susceptibility to endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 29(11): 974-7.
53. Laudanski P, Charkiewicz R, Kuzmicki M, Szamatowicz J, HwiNitecka J, Mroczko B, Niklinski J. 2014. Profiling of selected angiogenesis-related genes in proliferative eutopic endometrium of women with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 172: 85-92.
54. Harada T, Taniguchi F, Izawa M, Ohama Y, Takenaka Y, Tagashira Y et al. 2007. Apoptosis and endometriosis. *Front. Biosci.* 12: 3140-51.
55. Xue Q, Zhou YF, Zhu SN, Bulun SE. 2011. Hypermethylation of the CpG island spanning from exon II to intron III is associated with steroidogenic factor 1 expression in stromal cells of endometriosis. *Reprod. Sci.* 18(11): 1080-4.
56. Xue Q, Xu Y, Yang H, Zhang L, Shang J, Zeng C et al. 2014. Methylation of a novel CpG island of intron 1 is associated with steroidogenic factor 1 expression in endometriotic stromal cells. *Reprod. Sci.* 21(3): 395-400.
57. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. 2002. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen dependent disease. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 83: 149-55.
58. Dassen H, Punyadeera C, Kamps R, Delvoux B, Van Langendonck A, Donnez J et al. 2007. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis. *Hum. Reprod.* 22(12): 3148-58.
59. Kogan EA, Kalinina EA, Kolotovkina AV, Fayzulina NM, Adamyan LV. 2014. Morfologicheskoy i molekulyarny substratum of violation of a retseptivnost of endometrium at infertile patients with external and genital endometriosis. *Obstetrics and gynecology.* 8: 71-5.
60. Zayratyants OV, Adamyan LV, Somova MM, Borzenkova IP, Opalenov KV, Barsanova TG, Movtayev XP. 2008. An expression of an aromatase of R-450 cytochrome in ectopic and eutopic endometrium at endometriosis. *Archive of pathology* 70(5): 16-20.
61. Akhmetov JB. 2012. Morphological criteria of the diagnosis of chronic endometriosis. *Scientific-Practical Journal of Medicine, «Vestnik KazNMU».*
62. Johnson NP et al. 2017. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 32(2): 315-324.
63. Management to a practical training on gynecology: The education guidance 2007. / Under the editorship of V. E. Radzinsky. 600 pages: silt.

Статья поступила в редакцию 21.03.17