

М. О. Щербина, М. О. Карташова, О. В. Тарусіна

ПРОГРЕСІЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ БЕЗПЛІДНОСТІ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 618.145-007.61-092-07-085

Н. А. Щербина, М. А. Карташова, Е. В. Тарусина

ПРОГРЕССИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И БЕСПЛОДИЕ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

У пациенток с гиперплазией эндометрия, имеющих бесплодие, в избыточно пролиферирующих клетках эндометрия чаще возникают микросателлитная нестабильность (MSI) генома и метилирование гена *ESR*. Микросателлитная нестабильность и эпигенетическое нарушение гена *ESR* у больных с гиперплазией эндометрия встречаются чаще при появлении в клетках эндометрия атипии и могут служить критерием прогрессии патологического процесса. Цель исследования — изучить частоту встречаемости MSI и метилирования гена *ESR* у больных с полипами и гиперплазией эндометрия в зависимости от наличия бесплодия. Микросателлитная нестабильность и эпигенетическое нарушение гена *ESR* у больных с гиперплазией эндометрия встречаются чаще при появлении в клетках эндометрия атипии и могут служить критерием прогрессии патологического процесса.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, микросателлитная нестабильность, рак эндометрия, бесплодие, ген *ESR*.

UDC 618.145-007.61-092-07-085

М. О. Shcherbyna, М. О. Kartashova, О. V. Tarusina

PROGRESSION OF HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL PROCESSES AND INFERTILITY

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

During last 10 years, there has been a progressive increase in the number of cases of endometrial cancer, which occupies the 4th place among other forms of malignant neoplasms in women. Hyperplastic processes in the endometrium are among the proliferative processes that, with a long course without treatment, can serve as a backdrop for the development of neoplasias. The aim of the study was to study the rate of microsatellite instability (MSI) and *ESR* gene methylation in patients with endometrial polyps and hyperplasia, depending on the presence of infertility. 210 patients with endometrial pathology were examined: 61 patients with endometrial polyps, 80 with non-atypical endometrial hyperplasia, and 69 patients with atypical endometrial hyperplasia.

Patients with endometrial hyperplasia with infertility in the superfluous proliferative endometrial cells MSI and gene *ESR* methylation arise more often. The aim of the study was to study the rate of MSI occurrence and the *ESR* gene methylation in patients with endometrial polyps and hyperplasia, depending on the presence of infertility. In polyps and endometrial hyperplasia in nullipara women, the same causal relationship with the MSI + phenotype and the development of methylation of the gene regulating the function of estrogen receptors is traced. Microsatellite instability and epigenetic disruption of the *ESR* gene in patients with endometrial hyperplasia are more common when atypia appears in endometrial cells and can serve as a criterion for the pathological process progression.

Key words: endometrial hyperplasia, microsatellite instability, endometrial cancer, infertility, *ESR* gene.

Рак ендометрія (РЕ) посідає 4-те місце серед інших форм злоякісних новоутворень у жінок. На жаль, у поточному десятилітті спостерігається прогресивне збільшення кількості випадків РЕ. Гіперпластичні процеси в ендометрії належать до проліферативних, які при тривалому перебігу без ліку-

вання можуть служити фоном для розвитку неоплазій. Виникнення раку тіла матки у хворих з рецидивною формою ГЕ відмічене у 20–30 % випадків. У деяких випадках РЕ виникає з поліпа ендометрія [2; 6]. Малігнізація ендометріальних поліпів становить 2–5 %, але в постменопаузі кількість випад-

ків малігнізації досягає 10 % [3; 7]. Основне місце в патогенезі ГЕ відводиться абсолютній або відносній гіперестрогенемії, а також комплексу нейроендокринних і метаболічних порушень: цукровому діабету, гіпертонічній хворобі, ожирінню, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), порушенням функції печінки, які супроводжують зміни в естрогенному



статусі [1]. Нині доведено, що безплідність підвищує ризик розвитку РЕ в 3–5 разів [7].

Проте причини безплідності різноманітні, і якщо патогенез гіперплазії і раку ендометрія у хворих з безплідністю, зумовленою СПКЯ, зрозумілий і пов'язаний з відсутністю овуляції і гіперестрогенемією [3], то механізм розвитку карциноми у жінок з безплідністю потребує подальшого вивчення. За даними літератури, при GE функція гена *ESR* частіше порушується за рахунок метилування промоторної ділянки гена, тобто відбувається епігенетичне порушення [5; 8]. У 15–40 % випадків РЕ в пухлині спостерігається висока генетична нестабільність, яка виявляється за аналізом маркерів мікросателітів (нестабільність мікросателіта — MSI) [3; 5]. Проте роль цих генетичних порушень в розвитку гіперпластичних і неопластичних процесів у ендометрії потребує подальшого дослідження.

Таким чином, патогенез гіперпластичних процесів ендометрія характеризується складною взаємодією загальних системних процесів (що відбуваються при безплідності) і локальних змін (рецепторного статусу та генетичного апарату клітин ендометрія). Подальше вивчення механізмів розвитку гіперпластичних процесів ендометрія при безплідності необхідно проводити на новому, молекулярному рівні, який дозволить пролити світло на патогенез і, отже, поліпшити ранню діагностику і профілактику передраку і раку ендометрія.

Мета дослідження — вивчити частоту зустрічальності MSI і метилування гена *ESR* у хворих з поліпами і гіперплазією ендометрія залежно від наявності безплідності.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 210 хворих з патологією ендометрія: 61 пацієнтка з поліпами ендометрія, 80 — з GE без атипії і 69 хворих з атипією GE. Діагноз у всіх випадках був верифікований морфологічно після діагностичного вишкрібання і/або гістероскопії з прицільною біопсією. Гістологічне дослідження тканин проводили відповідно до стандартної методики. Вік хворих коливався від 32 до 69 років, середній вік — $(54,4 \pm 2,6)$ року. При аналізі супутньої патології безплідність було виявлено у 23 (11 %) пацієнтів.

В усіх хворих у тканині методом полімеразно-ланцюгової реакції було вивчено наявність MSI і метилування гена *ESR*. Після виділення ДНК з тканини (поліп ендометрія, гіперплазований ендометрій) фенольним методом визначали метилування промоторної ділянки гена *ESR*, для чого ДНК обробляли метилчутливими рестриктазами. Хворим з діагнозом GE була проведена гормонотерапія за схемою згі-

дно з протоколом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. Отриманий в результаті дослідження цифровий матеріал оброблений загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням критерію χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення

Проводячи аналіз даних (табл. 1) у пацієток з поліпами ендометрія і безплідністю в анамнезі, виявили достовірне збільшення показника частоти MSI (20,0 %) порівняно з жінками, що виконали репродуктивну функцію (1,8 %). Серед пацієток, що мають гіперпластичні процеси в ендометрії без атипії, виявлено статистично достовірне збільшення частоти MSI у жінок, які страждають на безплідність. Так, при GE без атипії частота фенотипу MSI+ у жінок, що не народжували, була практично у 3 рази вищою — 33,3 %, а у жінок, які мали пологи в анамнезі — 11,3 %. Достовірність виявлена і при атиповій GE: при безплідності частота MSI сягала 44,4 % випадків, а за наявності пологів у анамнезі —

Таблиця 1

Частота наявності мікросателітної нестабільності та метилування гена *ESR* у хворих з поліпами і гіперплазією ендометрія залежно від порушення дітородної функції (безплідності), абс. (%)

Безплідність	MSI+	MSI-	Метильований ген <i>ESR</i>
Поліпи ендометрія, n=61			
Так, n=5	1 (20,0±17,9)	4 (80,0±17,9)	—
Ні, n=56	1 (1,8±1,7)**	55 (98,2±1,7)**	3 (5,4±2,9)
Гіперплазія ендометрія без атипії, n=80			
Так, n=9	3 (33,3±15,7)	6 (66,7±15,7)	4 (44,4±16,5)
Ні, n=71	8 (11,3±3,7)*	63 (88,7±3,7)*	14 (19,7±4,7)**
Атипова гіперплазія ендометрія, n=69			
Так, n=9	4 (44,4±16,5)	5 (55,6±16,5)	7 (77,8±13,8)
Ні, n=60	16 (26,7±5,7)**	44 (73,3±5,7)**	25 (41,7±6,4)**

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — відмінності в межах групи залежно від порушення дітородної функції статистично достовірні за критерієм χ^2 .



26,7 % ($p < 0,01$). Аналіз даних про частоту епігенетичних розладів гена *ESR* у хворих з поліпами ендометрія показав, що порушення експресії досліджуваного гена було характерне тільки для жінок, які виконали репродуктивну функцію.

У групах хворих з ГЕ зафіксована чітко виражена залежність — порушення функції досліджуваного гена було виявлене частіше у пацієнок з безплідністю. Зокрема, у групі хворих на ГЕ без атипії частота метилування гена *ESR* при безплідності була у 2,3 разу вищою, ніж у пацієнок з наявністю пологів у анамнезі: при безплідності в 44,4 % випадків, а за відсутності порушень дітородної функції — в 19,7 % випадків ($p < 0,01$). При атипії ГЕ виявлена достовірна закономірність аналогічної спрямованості: при безплідності частота зустрічальності метилування гена *ESR* становила 77,8 %, за відсутності порушень фертильності — 41,7 %.

Таким чином, аналізуючи вищевикладене, можна провести закономірну паралель між наявністю безплідності у хворих і частотою MSI в усіх трьох групах досліджуваних нозологій. Нестабільність мікросателітів і метилування гена *ESR* у хворих з поліпами трапляється рідше, ніж у пацієнтів з ГЕ, незалежно від наявності безплідності. Проведений аналіз частоти епігенетичних порушень гена *ESR* у хворих з поліпами і ГЕ залежно від порушення дітородної функції також дозволив виявити досить чітку залежність тільки у хворих на ГЕ. Простежена залежність полягає у більшій частоті порушень функції гена *ESR* у пацієнок з безплідністю. Це можна пояснити особливостями гормонального статусу, зу-

мовленого відсутністю вагітності, лактації та пов'язаним з ними тривалим впливом прогестерону на гормонозалежні органи і тканини [3; 8].

Крім того, як у пацієнок з поліпами, так і у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія відмічені тенденції однакової спрямованості: досліджувані генетичні порушення були характерніші для пацієнок з безплідністю. Тобто при поліпах і гіперплазіях ендометрія у жінок, що не народжували, простежується однаковий причинно-наслідковий зв'язок з фенотипом MSI+ і розвитком метилування гена, що регулює функцію рецепторів естрогену.

Висновки

1. У хворих з безплідністю гіперпластичні процеси і поліпи ендометрія супроводжуються частішим розвитком мікросателітної нестабільності геному і метилуванням гена *ESR*.

2. Метилування гена *ESR* і MSI у хворих з поліпами ендометрія трапляються рідше, ніж у пацієнтів з ГЕ незалежно від наявності безплідності.

3. Мікросателітна нестабільність і епігенетичне порушення гена *ESR* у хворих з ГЕ виявляються частіше при появі в клітинах ендометрія атипії і можуть служити критерієм прогресування патологічного процесу.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, мікросателітна нестабільність, рак ендометрія, безплідність, ген *ESR*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Веропотвелян П. М., Яручик С. П. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієнок з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2012. № 5. С. 73.

2. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Юнусова Н. В., Кондакова И. В. Гормонально-метаболические особенности у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. *Медицинский альманах*. 2012. № 4. С. 36–39.

3. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В. Н. Запорожан, Т. Ф. Татарчук и др. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 1 (3). С. 5–12.

4. Antonsen S. L., Ulrich L., Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 125, № 1. P. 124–128.

5. A pilot study of microsatellite instability and endometrial cancer survival in white and African American women / M. L. Cote, A. Kam, C. Y. Chang et al. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2012. Vol. 31, № 1. P. 66–72.

6. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia / A. J. Armstrong, W. W. Hurd, S. Elguero et al. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012. Vol. 19, № 5. P. 562–571.

7. Improved risk assessment of endometrial cancer by combined analysis of MSI, PI3K-AKT, Wnt/-catenin and P53 pathway activation / R. A. Nout, T. Bosse, C. L. Creutzberg et al. *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 126, № 3. P. 466–473.

8. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer : a systematic review and meta-analysis / I. Diaz-Padilla, N. Romero, E. Amir et al. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013. Vol. 88, № 1. P. 154–167.

REFERENCES

1. Veropotvelyan P.M., Yaruchyк S.P. Polymorphism of estrogens in metabolism of enzymes in children with a hypoplasia in endometrium in a reproductive reproductive condition. *Pediatrics, akusherstvo ta hinekolohiya* 2012; 5: 73.

2. Chernyshova A.L., Kolomyets L.A., Yunusova N.V., Kondakova I.V. Hormonal-metabolic features in patients with hyperplastic processes and endometrial cancer. *Meditsynskiy al'manakh* 2012; 4: 36-39.

3. Zaporozhan V.N., Tatarchuk T.F., Dubinina V.G., Kosey N.V. Modern diagnostics and treatment of hyperplastic endometrial processes. *Reproduktivnaya endokrinologiya* 2012; 1 (3): 5-12.



4. Antonsen S.L., Ulrich L., Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125 (1): 124-128.

5. Cote M.L., Kam A., Chang C.Y. et al. A pilot study of microsatellite instability and endometrial cancer survival in white and African American women. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2012; 31 (1): 66-72.

6. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S. et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012; 19 (5): 562-571.

7. Nout R.A., Bosse T., Creutzberg C.L. et al. Improved risk assessment of endometrial cancer by combined analysis of MSI, PI3K-AKT, Wnt/?-catenin and P53 pathway activation. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126 (3): 466-473.

8. Diaz-Padilla I., Romero N., Amir E. et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013; 88 (1): 154-167.

Надійшла до редакції 22.04.2019

*Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. М. Рожковська,
дата рецензії 15.05.2019*

*Передплачуйте
і читайте*



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

