

КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

© В.С. Баранов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Баранов В.С. Критические периоды развития эндометриоза // Экологическая генетика. — 2018. — Т. 16. — № 2. — С. 36–39. doi: 10.17816/ecogen16236-39.

Поступила в редакцию: 15.05.2018

Принята в печать: 13.06.2018

✿ Предлагается гипотеза трех критических периодов (КП) репрограммирования генома стволовых клеток (СК) в развитии частого мультифакторного заболевания — наружного генитального эндометриоза (НГЭ): I — начальные стадии становления и развития женской половой системы (8–10 н. б.), II — трансцизия клеток эндометрия в мезенхимные СК, III — становление и развитие эндометриодных гетеротопий. Обсуждаются генетические и эпигенетические аргументы в пользу гипотезы КП и ее значение для понимания проблем этиологии и патогенеза НГЭ.

✿ **Ключевые слова:** эндометриоз; критические периоды развития; генетические и эпигенетические драйверы; репрограммирование генома.

SENSITIVE PERIODS IN DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOSIS

© V.S. Baranov

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Baranov VS. Sensitive periods in development of endometriosis. *Ecological genetics*. 2018;16(2):36-39. doi: 10.17816/ecogen16236-39.

Received: 15.05.2018

Accepted: 13.06.2018

✿ The hypothesis of three sensitive periods (SP) in development of common gynecological disease — external endometriosis (EM) is suggested: I — prenatal female genital system development from the stem cells (SC) of Mullerian ducts; II — uterine endometrial cells transition into mesenchymal meSC; III — endometriotic lesions implantation and growth within pelvic lining. Genetic and epigenetic drivers operative at each SP of EM are outlined and their implication for understanding EM origin and development are briefly discussed.

✿ **Keywords:** endometriosis; sensitive developmental periods; genetic; epigenetic drivers, genome reprogramming.

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) — типичное мультифакторное заболевание, в развитии которого прослеживаются как неблагоприятные наследственные, так и повреждающие (провоцирующие) внешние факторы. Высокая частота, хроническое, рецидивирующее течение, существенное ухудшение качества жизни (периодические боли, бесплодие), отсутствие действенных мер профилактики и эффективного лечения делают НГЭ серьезной медицинской и важной социальной проблемой [1]. Несмотря на свою более чем 150-летнюю историю как медицинская нозология [2], проблема этиологии и патогенеза НГЭ до сих пор остается нерешенной. В настоящее время существует более 10 различных теорий и гипотез, основанных на различных клинических, патофизиологических, генетических или гормональных проявлениях заболевания. В течение последних 20 лет особенно большие надежды в понимании этиологии и патогенеза НГЭ возлагали на молекулярно-генетические исследования. Методом функционального картирования идентифицированы бо-

лее 100 генов, ассоциированных с НГЭ, подробно изучены генные сети и соответствующие метаболические пути [3, 4].

Методами полногеномного анализа установлены генные и внегенные полиморфные сайты, достоверно сцепленные с НГЭ [5]. Активно изучаются особенности их экспрессии в клетках эндометрия и в эндометриодных гетеротопиях (ЭГТ) — доброкачественных разрастаниях ткани, сходной по структуре и функции с эндометрием [5, 6].

Следует признать, что, несмотря на масштабные поиски, проблема этиологии и патогенеза НГЭ до сих пор не решена и продолжает оставаться актуальной. Складывается впечатление, что для ее решения требуются концептуально новые подходы, объединяющие разрозненные гипотезы, представления и факты. Весьма перспективными в этом отношении выглядят подход к проблеме НГЭ с позиции системной генетики [7], теория унифицированного происхождения НГЭ из эмбриональных стволовых клеток (СК) [8] и гипотеза об иерархии

регуляторных механизмов (генетических, эндокринных, иммунологических, биологических), нарушения которых лежат в основе патогенеза НГЭ [9].

Предлагаемая гипотеза исходит из предположения, что наряду с программой нормального циклического развития эндометрия матки существует независимая генетическая программа патологического развития эндометрия (ГПРЭ), которая может включаться еще внутриутробно, сохраняясь и обостряясь в течение всего детородного периода женщины.

Основные предпосылки предлагаемой гипотезы следующие.

1. Практически доказанным можно считать развитие НГЭ и его основных клинических проявлений — эндометриозных гетеротопий — из СК, природа которых до конца не выяснена. Считается, что таковыми могут быть СК эндометрия и близкие им по происхождению и способностям к дифференцировке в различные ткани мезенхимные стволовые клетки (меСК). Наличие характерных для СК маркеров *CD117* и *CD34* в прогениторных и стромальных клетках эндометрия матки, экспрессия генов «стволовости» *OCT4*, *NANOG*, *SSEA4*, *hTERT*, *SOX2* в клетках ЭГТ свидетельствует в пользу этого [8, 10].
2. Раннее, возможно, еще внутриутробное происхождение клеток, дающих начало эндометрию. Это доказывают случаи наличия эндометриозной ткани в брюшной полости у плодов женского пола, детские формы НГЭ, а также данные о том, что развитие НГЭ от его возникновения до первых клинических проявлений занимает в среднем около 10 лет, то есть происходит задолго до полового созревания [11].
3. Классические представления биологии развития о наличии в эмбриогенезе коротких критических периодов (КП), предшествующих видимым процессам морфогенеза и дифференцировки, характеризующихся повышенной чувствительностью к действию различных повреждающих факторов [12]. Согласно молекулярно-генетическим данным, КП соответствуют периодам репрограммирования генома [13].
4. Наличие большого объема несистематизированной и зачастую противоречивой информации о природе наследственных факторов, особенностях их экспрессии, равно как о гормональных и иммунологических механизмах, контролирующих развитие разных форм НГЭ и на разных стадиях заболевания [1, 5, 6, 14].

Согласно предлагаемой гипотезе, ГПРЭ имеет по крайней мере три КП: 1-й соответствует закладке женской репродуктивной системы, 2-й — трансформации эпителиальных клеток эндометрия в меСК, и 3-й — становлению и развитию ЭГТ.

Рассмотрим некоторые генетические и эпигенетические факторы, определяющие наличие каждого КП.

КП-1. Известно, что закладка женской репродуктивной системы (ЖРС), точнее, урогенитального тракта (УТ) происходит на 5–8-й неделях беременности (XVII–XX горизонты по классификации Стритера) [15, 16]. Все его составляющие — целомический эпителий брюшины и клетки Мюллеровых протоков — являются производными мезодермы (спланхноплеуры). Парные Мюллеровы протоки, сливаясь, образуют зачатки тела матки, влагалища, урогенитального синуса, яичников и широкой связки матки. Основные этапы формирования ЖРС завершаются к моменту рождения. Установлено, что решающая роль в сегментации мезодермы и ее росте в каудальном направлении принадлежит регуляторным генам семейства *HOX*, определяющим метамерию тела, и особенно генам *HOX10* и *HOX7*, контролирующим развитие матки и влагалища. Морфогенез матки и Мюллеровых протоков непосредственно контролируется генами семейства *WNT*. Гены метаболического пути *WNT/β-катенин* экспрессируются в клетках эндометрия и регулируют их пролиферацию. Один из генов этого семейства *WNT-4* экспрессируется как в эндометрии матки, так и в клетках брюшины, что позволяет предполагать его непосредственное участие в развитии НГЭ [17, 18].

Мутации или функционально неполноценные аллели этих генов, метаболически сцепленные с ними другие гены развития ЖРС (*MIF*, *VEGF*, *MMPs*, *VCAM*, *BMP*) могут нарушать сбалансированный механизм формирования ЖРС, в частности приводить к дезорганизации эндометрия, способствовать распространению эмбриональных меСК вне полости формирующейся матки, предрасполагать к эндометриозу (ЭМ) на более поздних стадиях развития [3, 6]. Действительно, методом полногеномного скрининга ассоциации получены молекулярно-генетические данные, доказывающие связь ЭМ с генами семейств *HOX10* и *WNT-4* [18–20]. Более того, недавно показана ассоциация неблагоприятного аллеля гена *WNT4* с ранним началом и более тяжелыми (стадии III–IV) формами ЭМ [17]. Важно отметить, что не только патологические аллели, но и многие повреждающие факторы, такие как оксидативный стресс, пестициды, половые гормоны и их антагонисты, могут нарушать морфогенез эндометрия, исказить программу развития и в дальнейшем способствовать развитию НГЭ, приводить к появлению в эндометрии «спящих» клеток — потенциальных источников будущих ЭМГ. Действительно, молекулярные исследования клеток эутопического эндометрия последних лет свидетельствуют о функциональной активности генов, которые способствуют выживаемости клеток эндометрия в брюшной полости и их участию в формировании ЭМГ [6, 10].

Таким образом, нарушения развития ЖРС в эмбриогенезе создают реальные условия для развития ЭМ как из эмбриональных СК брюшной полости, так и из СК эндометрия матки.

КП-II. В постнатальном периоде именно эти клетки наиболее чувствительны к гормональным нарушениям и особенно к механическому стрессу, который активирует ген *TWIST* — ключевой ген, определяющий трансформацию эпителиальных клеток эндометрия в меСК. Этому также способствуют гены пролиферации *MYC*, *RRAS*, *Cyclin D* и особенно ген *BCL2*, препятствующий апоптозу и увеличивающий жизнеспособность меСК. Важную роль в мезенхимной трансформации эпителиальных клеток эндометрия (так называемая эпителиально-мезенхимная трасция) играет также нарушение экспрессии гена *CDH1*, обеспечивающего синтез белка межклеточного матрикса — кадгерина. Одновременная активация генов металлопротеиназ (ММП-1-9) ведет к ослаблению клеточных контактов и способствует увеличению подвижности и миграции СК [6, 10, 18].

КП-III. Достигнув в результате ретроградной менструации брюшной полости, меСК обнаруживают способность к имплантации, а в дальнейшем к образованию ЭМГ. Эти клетки имеют повышенную активность противовоспалительных цитокинов (IL-6, INF γ), матриксных металлопротеиназ (ММП-2, -3, -9), проангиогенных факторов (VEGF) и факторов, способствующих выживаемости меСК. Клетки характеризуются высоким уровнем фермента ароматазы, повышенным содержанием эстрогенов и устойчивостью к прогестерону. В этот же период включаются множество патологических механизмов, обусловленных гормональной, иммунной и биохимической дерегуляцией, которые сопровождаются нарушениями паттерна метилирования и, соответственно, дефектами экспрессии многих генов [19, 20].

Важным следствием данной гипотезы является возможность ее проверки. Для этого необходимо:

- провести анализ ассоциации частоты случаев ЭМ с действием возможных тератогенов (гормональная терапия, противозачаточные средства, перегревание, кислородное голодание и др.), которые могут повреждать развитие мочеполовой системы у зародышей женского пола до 8–10 н. б.;
- определить частоту неблагоприятных аллелей генов, контролируемых КП-1: *WNT7a*, *HOXA-10*, *Cdx*, *Notch*, *Wnt4*, *Foxa*, *TWIST* у женщин с предположительно наследственными формами ЭМ (III и IV стадии);
- сравнить особенности метилирования и гидроксиметилирования хромосом, длину теломерных районов, структуру и функции гетерохроматина в клетках эутопического эндометрия у больных ЭМ и у здоровых;
- изучить возможные иммунологические взаимодействия между клетками мезотелия брюшины и клетками менструальной крови в норме и у женщин с ЭМ (возможность индукции НГЭ меСК эндометрия).

Решение этих задач позволит не только критически оценить валидность предложенной гипотезы, но и получить дополнительную информацию о патогенезе и про-

исхождении ЭМ, выявить его биомаркеры, разрабатывать новые методы лечения и профилактики; уточнить, в какой мере ЭМГ можно рассматривать в качестве персистирующего тератом, развивающихся из единичных меСК. Последнее предположение кажется особенно заманчивым, учитывая возможность развития ЭМГ из эмбриональных СК или меСК, попавших в брюшину при формировании ЖРС (см. КП-1).

Благодарности: ведущему сотруднику д-ру биол. наук Татьяне Владимировне Кузнецовой за помощь при подготовке рукописи в печать.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 14-15-00737.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные стороны проблемы. — СПб.: Эко-Вектор, 2017. [Yarmolinskaya MI, Aylamazyan EK. Genital'nyy endometrioz. Razlichnye storony problemy. Saint Petersburg: Eko-Vektor; 2017. (In Russ.)]
2. Bat RI. A history of endometriosis. London: Springer; 2011.
3. Barragan F, Irwin JC, Balayan S, et al. Human Endometrial Fibroblasts Derived from Mesenchymal Progenitors Inherit Progesterone Resistance and Acquire an Inflammatory Phenotype in the Endometrial Niche in Endometriosis1. *Biol Reprod.* 2016;94(5). doi: 10.1095/biolreprod.115.136010.
4. Krishnamoorthy K, Decherney AH. Genetics of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(3):531-538. doi: 10.1097/GRF.0000000000000293.
5. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, et al. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin Genet.* 2017;91(2):254-264. doi: 10.1111/cge.12897.
6. Missmer S, Becker C, Montgomery G, et al. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med.* 2016;34(04):242-254. doi: 10.1055/s-0036-1585408.
7. Baranov VS, Ivaschenko TE, Liehr T, Yarmolinskaya MI. Systems genetics view of endometriosis: a common complex disorder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;185:59-65. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.036.
8. Lagana AS, Vitale SG, Salmeri FM, et al. Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. *Med Hypotheses.* 2017;103:10-20. doi: 10.1016/j.mehy.2017.03.032.
9. Сельков С.А., Ярмолинская М.И. Эндометриоз как патология регуляторных механизмов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66. — № 2. — С. 9–13. [Selkov SA, Yarmolins-

- kaya MI. Endometriosis as a pathology of regulatory mechanisms. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(2):9-13. (In Russ.]. doi: 10.17816/JOWD6629-13.
10. Gargett CE, Gurung S. Endometrial Mesenchymal Stem/Stromal Cells, Their Fibroblast Progeny in Endometriosis, and More. *Biol Reprod*. 2016;94(6):129. doi: 10.1095/biolreprod.116.141325.
11. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, et al. Embryologic origin of endometriosis: Analysis of 101 human female fetuses. *J Cell Physiol*. 2012;227(4):1653-1656. doi: 10.1002/jcp.22888.
12. Светлов П.Г. Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез // Вопросы цитологии и общей физиологии: сборник работ. — М.: Издательство АН СССР, 1960. — С. 253–285. [Svetlov PG. Teoriya kriticheskikh periodov razvitiya i ee znachenie dlya ponimaniya printsipov deystviya sredy na ontogenez. In: Voprosy tsitologii i obshchey fiziologii: sbornik rabot. Moscow: Izdatel'stvo AN SSSR; 1960. P. 253-285. (In Russ.)]
13. Нейфакх А.А. Использование ингибиторов нуклеинового обмена для исследования периодов морфогенетической активности ядер в развитии // Лопашов Г.В. Клеточная дифференцировка и индукционные механизмы. — М.: Наука, 1965. — С. 38–59. [Neyfakh AA. Ispol'zovanie ingibitorov nukleinovogo obmena dlya issledovaniya periodov morfogeneticheskoy aktivnosti yader v razvitii. In: Lopashov GV. Kletoch-
- naya differentsirovka i induktsionnye mekhanizmy. Moscow: Nauka; 1965. P. 38-59. (In Russ.)]
14. Baranov VS, Ivaschenko TE, Yarmolinskaya MI. Comparative systems genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma: Two sides of the same coin? *Syst Biol Reprod Med*. 2016;62(2):93-105. doi: 10.3109/19396368.2015.1123325.
15. Кнорре А.Г. Краткий очерк эмбриологии человека. — М.: Медицина, 1967. [Knorre AG. Kratkiy ocherk embriologii cheloveka. Moscow: Meditsina; 1967. (In Russ.)]
16. Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. New York: Elsevier; 2009.
17. Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, et al. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):5881-5886. doi: 10.3892/mmr.2017.7398.
18. Sapkota Y, Steinthorsdottir V, Morris AP, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun*. 2017;8:15539. doi: 10.1038/ncomms15539.
19. Aghajanova L, Burney RO, Tran ND, Giudice LC. mRNA and miRNA Biomarkers for Endometriosis. In: Biomarkers for Endometriosis. Ed by T. D'Hooghe. Cham: Springer; 2017. P. 165-183. doi: 10.1007/978-3-319-59856-7_9.
20. Koukoura O, Sifakis S, Spandidos DA. DNA methylation in endometriosis (Review). *Mol Med Rep*. 2016;13(4):2939-2948. doi: 10.3892/mmr.2016.4925.

✿ Информация об авторах

Владислав Сергеевич Баранов — профессор, засл. деятель наук, член-корр. РАН, руководитель лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: baranov@vb2475.spb.edu.

✿ Information about the authors

Vladislav S. Baranov — Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Laboratory Prenatal Diagnosis of Hereditary and Congenital Diseases. Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. E-mail: baranov@vb2475.spb.edu.