



© В. С. Баранов

## ЭНДОМЕТРИОЗ КАК ПРОБЛЕМА СИСТЕМНОЙ ГЕНЕТИКИ

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отга»  
СЗО РАМН, Санкт-Петербург

УДК: 618.145-007.415:575

■ Обзор современных представлений по вопросам этиологии и патогенеза эндометриоза (Э). Перечислены основные гипотезы и теории возникновения Э, базовые патологические процессы ведущие к заболеванию. Рассмотрена генная сеть Э, приведены известные гены-кандидаты, включая гены системы детоксикации, половых гормонов, их рецепторов, гены цитокинов, гены-супрессоры опухолевого роста, эмбрионального развития органов женской репродуктивной системы, клеточной пролиферации и другие. Э в настоящее время следует рассматривать как эпигенетическое заболевание, связанное с прогрессивной дезрегуляцией работы генома клеток эндометрия вследствие неблагоприятного сочетания аллельных вариантов генов-кандидатов важных метаболических путей и с нарушением их экспрессии в результате нарушения процессов метилирования ДНК, эпигенетических модификаций гистонов и дисбаланса регуляторных микроРНК. С позиции системной биологии рассмотрена канализированность патогенеза Э: патологический процесс может начинаться по-разному, но заканчивается однотипными патофизиологическими и патоморфологическими нарушениями. Рассмотрены наиболее вероятные механизмы патогенеза Э и пути их дальнейших исследований.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; системная генетика; экспрессия генов; генная сеть; регуляторные механизмы; эпигенетика; микроРНК.

## Введение

Расшифровка (прочтение) генома человека знаменовала собой начало новой эры в жизни человечества — эры молекулярной медицины, позволяющей осуществить комплексный анализ заболеваний, начиная от идентификации причинного гена, его экспрессии, характеристики белковых продуктов, выяснения места и до выяснения их роли в метаболических (сигнальных) путях клетки, целого организма в норме и в патологии. Такой комплексный подход положен в основу нового, стремительно развивающегося направления — системной генетики, рассматривающей развития любого количественного признака на уровне транскрипции генов, их экспрессии, синтеза белков, метаболических путей, межклеточных взаимодействий, формирования органа и систем [13].

Согласно современным представлениям, эндометриоз (Э) — дисгормональное, иммунозависимое и генетически обусловленное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, но находящейся за пределами полости матки [2, 3]. В настоящее время Э рассматривают не только как специфическое местное заболевание, но как патологический процесс (*эндометриоидную болезнь*), в который вовлечены как смежные, так и отдаленные органы и целые системы организма [2]. Современное состояние проблемы Э детально рассмотрено в фундаментальной монографии под редакцией Л. С. Джиндис и Л. Йоханнеса (2012) [4].

В настоящее время существует более десятка гипотез и различных теорий для объяснения происхождения и развития Э [3, 11]:

1. Трансплантационная
2. Метапластическая
3. Экзогенная (токсическая)
4. Денервационная-реинервационная
5. Гормональная
6. Иммунологическая
7. Стрессовая
8. Генетическая
9. Эпигенетическая
10. Инфекционная

За каждой из них стоит большое число фактов и клинических наблюдений, обосновывающих ее появление. Вместе с тем их многообразие свидетельствует о том, что реально проблемы этиология и патогенеза Э остаются неизвестными. Соответственно, несмотря на определенные успехи лечения этого очень распространенного, социально значимого заболевания, ранняя (досимптоматическая) диагностика, профилактика и эффективное лечение Э все еще отсутствуют.

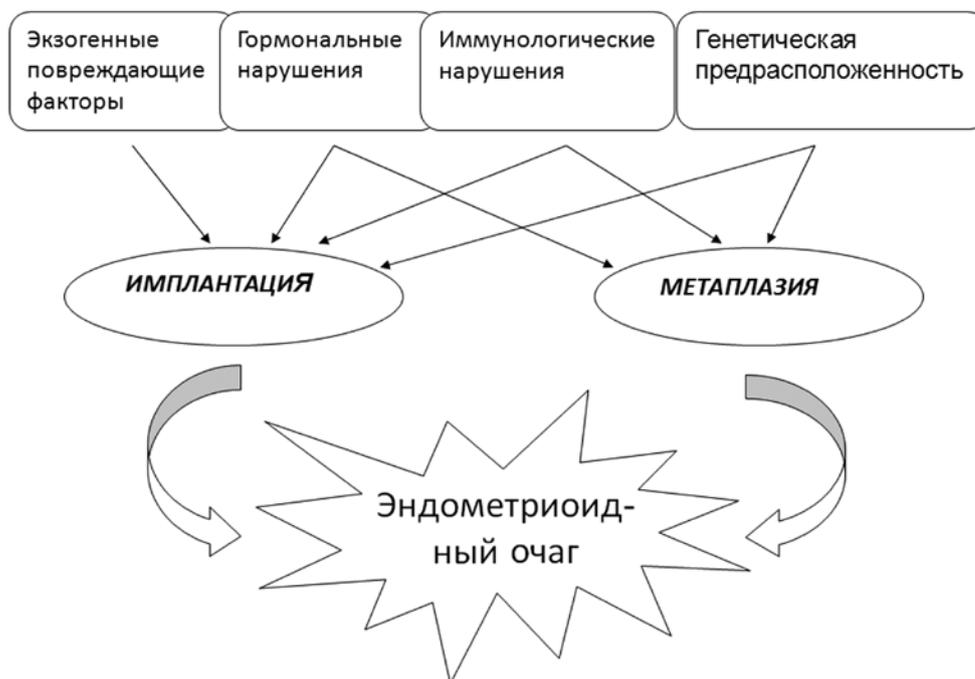


Рис. 1. Основные патогенетические механизмы развития эндометриоза [3]

Между тем все основные патогенетические механизмы Э уже достаточно хорошо известны [3, 4] (рис. 1). Они включают повреждающие (провоцирующие) экзогенные факторы, в качестве которых могут выступать не только внешние воздействия, но и экзогенные по отношению к эндометрию матки эндотоксины. Важная роль отводится гормональным нарушениям, которые проявляются повышенной активностью эстрогенов, простагландинов, фермента ароматазы (*CYP19 C2*), регулирующего синтез эстрогенов, при одновременном снижении активности прогестерона и уменьшении числа прогестероновых рецепторов. Характерны для Э также и многообразные иммунные нарушения, заключающиеся, прежде всего, в повышении активности цитокинов, особенно  $TNF\alpha$ ,  $IL-4$ ,  $IL-8$ , которые потенцируют рост эктопических стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий [8, 14].

Наконец, подавление генов супрессоров опухолевого роста (*CDKN2B*, *CDKN2A* и *ARF*) и активаций генов раннего (эмбрионального) развития женского репродуктивного тракта (*HOXA*, *HOXB*, *WNT4*) [способствует метаплазии (перерождению) клеток эндометрия, которые приобретают способность к пролиферации и, попадая в брюшную полость, имплантируются в брюшину благодаря особенностям клеточной адгезии, обеспечиваемой белками кадхеринами и ферментами металлопротеиназами, и дефекту естественных клеток-киллеров] [8].

Таким образом, на первом этапе Э генетически нормальные клетки эндометрия, подвергаясь метаплазии, трансформируются в клетки добро-

качественной опухоли, обладающие способностью к инвазии эпителиальных клеток брюшины. Имеются данные, позволяющие считать, что вся эндометриоидная ткань, как и при других опухолях, берет начало из единичной клетки, прошедшей метаплазию [6].

Следовательно, Э — пример детально изученного МФЗ, являющегося результатом взаимодействия неблагоприятных генетических, средовых и эпигенетических факторов [12]. Важно, однако напомнить, что экзогенная (токсическая) теория возникновения Э в настоящее время вызывает серьезные возражения, поскольку гены системы детоксикации не обнаруживают ассоциации с Э как при мета-анализе данных разных лабораторий, так и по результатам полногеномного скрининга ассоциаций (GWAS) [8].

В то же время эксперименты с диоксином на обезьянах и наши многочисленные исследования по изучению сочетанных ассоциаций функционально неполноценных аллелей генов 2-й фазы детоксикации (*GSTM1*, *GSTT1*, *NAT2*, *mEPXH*) убедительно доказывают важную роль полиморфизма генов системы детоксикации в развитии Э [1].

Другой важной составляющей патогенеза Э являются гены-кандидаты гормональной и иммунной систем, часть которых наследственно изменены, тогда как функции других оказываются нарушенными в результате ошибок регуляции эпигенетических процессов, следствием которых могут быть стабильное выключение или усиление их экспрессии.



Рис. 2. Взаимодействие генетических, эпигенетических и средовых факторов в генезе хронических болезней [12]

При этом, как видно на диаграмме (рис. 2), заболевают Э отнюдь не все женщины, подвергавшиеся действию неблагоприятных внешних факторов или имеющие только генетическую предрасположенность или даже те, у которых встречались функциональные, эпигенетические изменения генов (эпимутации генов предрасположенности). Больными реально могут оказаться только около 20% всех женщин, у которых было неудачное совпадение всех этих трех факторов.

Генная сеть Э в настоящее время изучена достаточно подробно [8, 14] (см. рис. 3). Помимо ранее упомянутых генов, система детоксикации включает гены половых гормонов и их рецепторов, гены и рецепторы цитокинов, гены-супрессоры опухолевого роста, а также, что кажется достаточно неожиданным, гены эмбрионального развития женской репродуктивной системы и гены клеточной пролиферации.

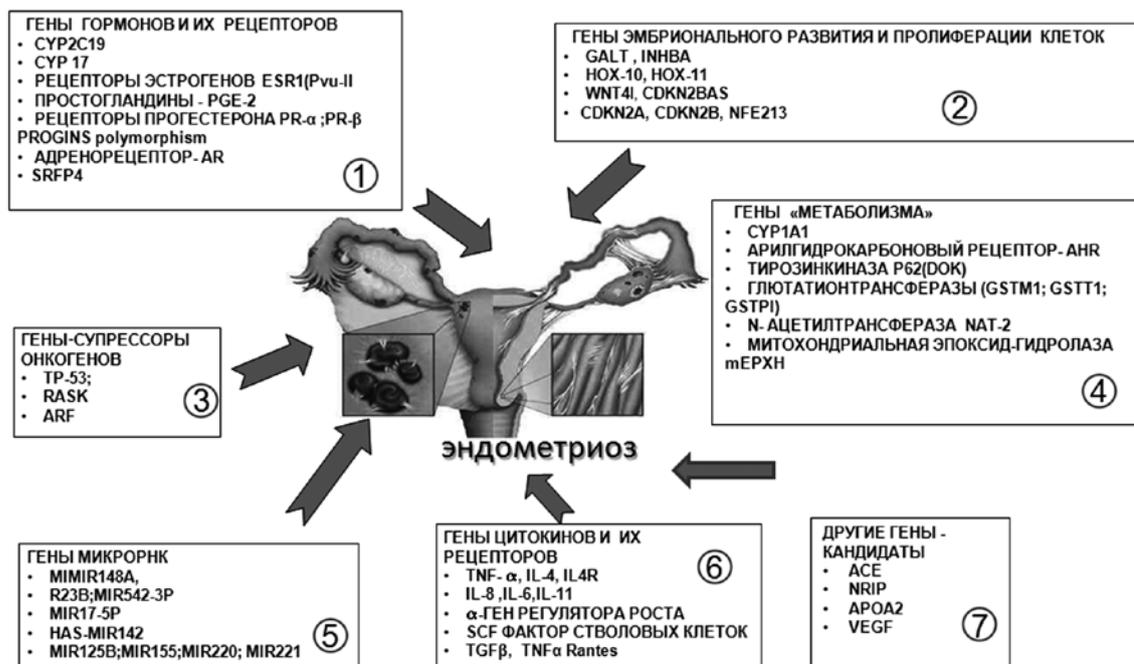


Рис. 3. Генная сеть эндометриоза [1, 8, 14]

Совершенно новую группу генов, разбалансировке функций которых, наряду с нарушениями процессов метилирования ДНК, отводят генам регуляторных микроРНК [7, 15]. Подробный сравнительный анализ спектра микроРНК в нормальном эндометрии и в клетках эндометриом позволил обнаружить выраженные нарушения синтеза этих важных регуляторных молекул, содержание которых в эндометриоидной гетеротопии сильно возрастает или, наоборот, становится существенно ниже нормы [7].

Безусловно, наряду с рассмотрением генной сети Э особого внимания заслуживают результаты иммунологических исследований, убедительно доказывающих важную роль иммунных факторов и, прежде всего, цитокиновой системы макрофагов, интерлейкинов и их рецепторов [8]. Особую роль в патогенезе Э отводят фактору некроза опухоли альфа и эндотелиальному фактору роста сосудов (*VEGF2*).

Важно отметить, что наблюдаемые изменения отмеченных иммунных факторов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости больных Э подробно изучены и, в целом, хорошо согласуются с соответствующими аллелями генов, контролирующими синтез этих белков [3, 8]. Прямая зависимость между содержанием белковых продуктов и аллельными вариантами соответствующих генов показана и в отношении генов половых гормонов и их рецепторов [3, 8].

Признавая наличие повреждающего действия внешних факторов, сложной и до конца не выясненной генной сети Э, включающей, по некоторым данным, гены более 30 метаболических путей [9], последние пять лет все больше внимания обращают на проблемы эпигенетической регуляции генов-кандидатов, ассоциированных с этим заболеванием [6, 8]. Анализ взаимодействия генов и их

продуктов (РНК, белков) на молекулярном уровне, в пределах генных сетей того или иного биологического процесса, в пределах клетки, на межклеточном, тканевом и органном уровнях и является основным подходом исследований в рамках системной генетики — нового биоинформационного направления современной науки [13].

В норме в организме функционирует сложная, четко сбалансированная система ген-генных и белок-белковых взаимодействий, которая управляется гормонами, генами-регуляторами, эпигенетическими изменениями ДНК, включающими метилирование ДНК, изменения гистоновых белков, структуру хроматина, спектры регуляторных микроРНК. Нарушения механизмов этой регуляции составляют основу патогенеза Э.

В пользу регуляторной (эпигенетической) модели Э свидетельствует ряд важных обстоятельств: изменения экспрессионных профилей многих генов, вследствие нарушений метилирования ДНК и баланса регуляторных микроРНК (1), индукция Э у обезьян с помощью диоксина (2), выраженный лечебный эффект при Э ингибиторов деацетилазы гистонов, активирующих некоторые выключенные гены (3), активация в клетках эндометриом эстрогеновых рецепторов при одновременной репрессии вследствие метилирования гена прогестероновых рецепторов (4), развитие эндометриом из единичных клеток, в которых произошли митотически наследуемые эпигенетические изменения (5).

В итоге разбалансировка всех звеньев эпигенетической регуляции в настоящее время все чаще рассматривается в качестве основной причины возникновения и развития Э [6]. Именно это обстоятельство дает основание утверждать, что Э — это, прежде всего, эпигенетическая болезнь (рис. 4).

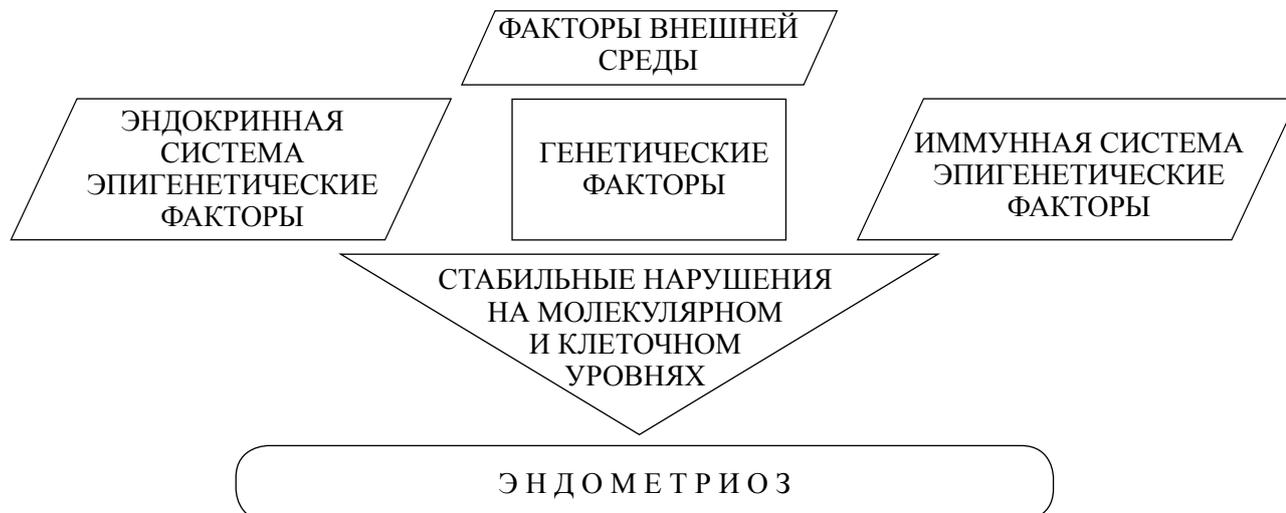


Рис. 4. Взаимоотношения основных составляющих в патогенезе эндометриоза

Наличие данных об основных генах-кандидатах Э, особенностях их регуляции и участии в различных метаболических путях клетки позволяет уже сегодня с позиции системной генетики рассмотреть наиболее вероятные молекулярные патогенетические механизмы этого заболевания. Вероятным, первичным толчком к началу патологического процесса, ведущим к Э, может быть локальное воспаление брюшины, связанное с попаданием инфекционных агентов из кишечника или с эндометриоидной тканью, попавшей в брюшную полость при менструации. Локальное воспаление приводит к активации гена *TNF $\alpha$* , других цитокинов (*IL-12*, *IL-4* и их рецепторов), дезрегуляции генов рецептора прогестерона, стероидогенного белка острой фазы, ревертазы *CYP2C19*, супрессоров опухолевого роста *CDKN2B* и *CDKN2A*, ранних эмбриональных генов *HOXA*, *WNT4* *GALT*, тогда как гены эстрогенов и их рецепторы остаются гипометилированы и, соответственно, гиперактивны [8, 10]. Дезрегуляция процесса метилирования и нарушение функции многих генов, ассоциированных с Э, объясняется разбалансировкой регуляторной активности многих микроРНК [5, 7].

Предлагаемая общая схема — лишь один из многих возможных вариантов патогенеза Э, рассматриваемых с позиции системной генетики. В действительности патогенетические механизмы этого комплексного эпигенетического заболевания могут быть и другими, значительно более сложными.

Для более углубленного объяснения патогенеза Э с позиции системной генетики обратимся к классическому положению генетики развития — «эпигенетическому ландшафту» — понятию, введенному в биологию основателем эпигенетики Конрадом Уоддингтоном [16].

Согласно определению К. Уоддингтона, «эпигенетический ландшафт» — ветвящиеся пути (каналы) возможных направлений, которые проходит клетка в процессе дифференцировки. Направления этих каналов, их конечная стадия и результат дифференцировки зависят от действия многих внешних и внутренних факторов, суживающих на каждой развилке эпигенетического ландшафта потенции клетки (рис. 5).

Это положение имеет два важных следствия:

1. Изменения эпигенетического ландшафта могут менять программу развитие клетки.
2. Комбинации различных эпигенетических регуляторов могут приводить к однотипным изменениям нормальной программы дифференцировки, то есть к канализованности процесса развития, следствием которого, в конечном счете, может быть одно и то же заболевание.

В случае Э это означает, что патологический процесс может быть индуцирован изменениями программы развития клеток эндометрия как за счет действия внешних факторов, так и вследствие нарушений гормонального или иммунного гомеостаза или активации «ранних» генов, контролирующих деление клеток и приводящих к их метаплазии. При этом конечный результат будет один и тот же — клетки эндометрия приобретают способность к инвазии брюшины, имплантации, индуцируют васкуляризацию и персистируют в виде эндометриоидных гетеротопий.

Такой сценарии патогенеза Э представляется особенно реальным, если первичным пусковым механизмом Э является дедифференцировка клеток функционального эндометрия, попавших при менструации в брюшную полость. В этих клетках, как было ранее показано в знаменитых работах

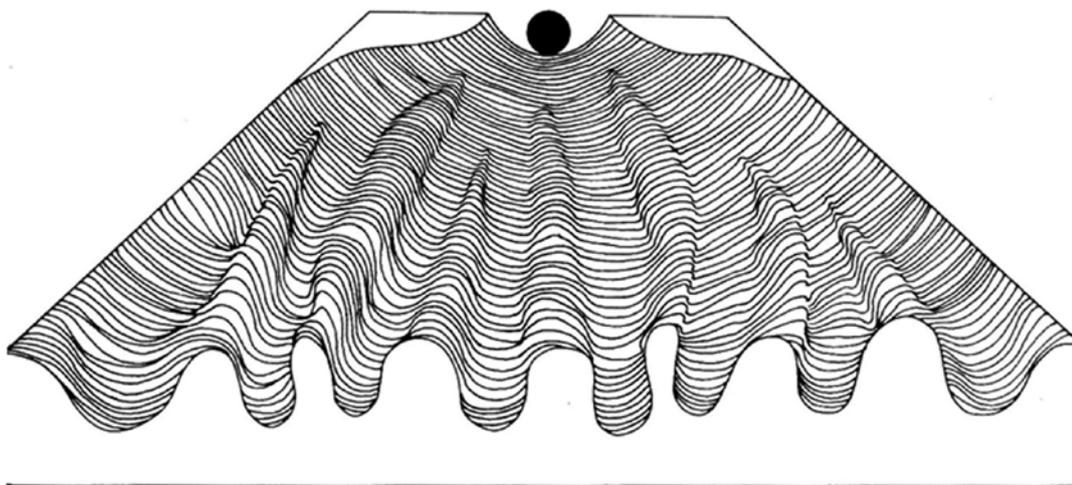


Рис. 5. Эпигенетический ландшафт Уоддингтона. Шарик на вершине — клетка; долины и каналы под ним — различные возможные пути дифференцировки [16]



Рис. 6. Возможные варианты патогенеза Э. с позиции системной генетики

по клонированию животных (овечка Долли), отсутствие нормальной трофики («голодание» клеток) может индуцировать включение «ранних» генов [15]. В случае Э таковыми являются гены *WNT4, HOXA, HOXB, GALT*. Важно обратить внимание, что именно эти гены, равно как ген *CDKN2BAS* — циклин-зависимый киназный ингибитор генов-супрессоров опухолевого роста (*CDKN-2B, CDKN-2B*), как показали результаты полногеномного скрининга, обнаружили особенно тесную ассоциацию с Э [8]. При этом процесс метаплазии клеток функционального эндометрия в клетки доброкачественной опухоли эндометриомы также становится канализованным и на определенной стадии — необратимым (рис. 6).

Исходя из вышеизложенного, наиболее вероятными представляются два пути патогенеза Э. Согласно первому — инфекционные агенты, эндо- и экзотоксины на фоне наследственно ослабленной системы детоксикации ксенобиотиков вызывают локальные изменения брюшины, которые индуцируют активацию генов воспаления. В места воспаления активно проникают перитонеальные макрофаги, вызывающие апоптоз и стимулирующие процесс метаплазии эктопических клеток эндометрия. Последние приобретают способность к адгезии, имплантации в брюшину и в результате активных процессов ангиогенеза формируют эктопический очаг.

Во втором варианте — основной упор делается на процессы метаплазии, то есть на перепрограммирование нормальных клеток функ-

ционального эндометрия в патологические опухолевые клетки эндометриом. Первичными провоцирующими факторами Э в этом случае являются: дефицит в организме естественных киллеров (1), транзиторное голодание клеток функционального эндометрия, попавших при менструации в брюшную полость (2), эпигенетические нарушения спектра микро-РНК (3). Цепь дальнейших рассуждений и предположений строится на основе уже установленных генов-кандидатов Э [8, 10, 14], участие которых в патологическом процессе при Э доказано различными генетическими и молекулярно-генетическими методами, включая семейный анализ сцепления и полногеномного скрининга ассоциаций [8]. Решающим фактором метаплазии, по всей видимости, является активация ранних генов *WNT4, HOXA, HOXB, GALT*, ответственных за возникновение и эмбриональное развитие органов женского репродуктивного тракта [10]. При этом клетки, прошедшие метаплазию, то есть с измененной наследственной программой, под влиянием продуктов генов *INHBA, SERP4* активно пролиферируют, чему немало способствует происходящая одновременно супрессия генов опухолевого роста *CDKN2B, CDKN2A* (их супрессор ген *CDKN2BAS* найден в результате полногеномного скрининга), а также гена *P53*. Активное развитие патологического процесса поддерживается усиленной экспрессией генов эстрогеновых и андрогеновых рецепторов, гена ароматазы *CYP2C19* и простагландинами. При этом,

по принципу обратной связи, заблокированными оказываются рецепторы прогестерона *PR8* (*PROGINS*).

Активация в этих клетках металлопротеаз *MMP1*, *MMP9*, а также гена *NFE213* и генов межклеточного матрикса — кадхеринов способствует имплантации эндометриозидных клеток в брюшину, а повышенная активность гена сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGFA*) — васкуляризации эндометриомы.

### Заключение

Конечно, существование таких канализированных патогенетических путей развития эндометриозидных гетеротопий еще требует прямых доказательств. Однако клинические данные и результаты молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о патогенетической гетерогенности Э [8, 9]

Таким образом, генетические программы, корректируемые и направляемые эпигенетическими факторами, лежат в основе патогенеза Э. Следовательно, досимптоматическое выявление и коррекция функции мутантных (аллельных) вариантов генов-кандидатов может стать эффективным способом профилактики, диагностики и лечения Э.

Следует, однако, напомнить, что даже при использовании полногеномного скрининга ассоциаций, нет гарантии, что идентифицированы все гены-кандидаты Э [8]. Возможно, что еще не обнаружены главные гены, мутации которых могут приводить к моногенным вариантам Э. Такие гены найдены при болезни Паркинсона, раке молочной железы, болезни Альцгеймера и других МФЗ [1]. Пока фрагментарно изучена эпигенетическая регуляция генов-кандидатов Э, их экспрессионные профили, паттерны метилирования, регуляторные микроРНК.

Дальнейшие исследования с помощью полногеномного секвенирования и изучение функциональной активности генов-кандидатов в условиях стабильных эпигенетических нарушений, связанных с ошибками процесса метилирования и дезрегуляцией микроРНК представляют собой магистральный стратегический путь для расшифровки этиологии и патогенеза Э [8].

В этом плане особенно перспективно провести сопоставление аллельных вариантов генов-кандидатов и их продуктов на разных стадиях патологического процесса; уточнить схемы регуляции этих генов с помощью микроРНК; выяснить их экспрессию и профили метилирования; выявить наличие в периферической крови женщин микроРНК или других метаболитов, сигнализирующих о риске развития заболевания.

Безусловно, заслуживает внимания разработка специальных статистических, биоинформационных методов анализа результатов комплексного генетического, иммунологического и эндокринологического обследования с целью разработки и совершенствования прогностических тестов на Э.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 527 с.
2. Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кура Е. Ф. Эндометриозидная болезнь. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 452 с.
3. Наружный генитальный эндометриоз: Пособие для врачей / Ярмолинская М. И., Тарасова М. А., Сельков С. А., Баранов В. С., Рулев В. В. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. — 83 с.
4. Endometriosis: science and practice / eds. Giudice L. C., Johannes L. [et al.] — 1st edn. — New York: Blackwell Publ. Ltd., 2012.
5. Evaluation of polymorphisms target sites for microRNAs differentially expressed in endometriosis / Zhao Z. Z., Croft L., Nyholt D. R [et al.] // Mol. Human Reprod. — 2011. — Vol. 17, N 2. — P. 92–103.
6. Guo S. W. Epigenetics of endometriosis // Mol. Hum. Reprod. — 2009. — Vol. 15, N 10. — P. 587–607.
7. Hull M. L., Print C. G. Micro RNA in endometriosis // Endometriosis: science and practice / eds. Giudice L. C., Johannes L. [et al.] — 1st edn. — New York: Blackwell Publ. Ltd., 2012. — P. 173–183.
8. Insights into Assessing the Genetics of Endometriosis / Rahmioglu N., Missmer S. A., Montgomery G. W., Zondervan K. T. // Currant Obstet. Gynecol. Rep. — 2012. — Vol. 1, N 3. — P. 124–130.
9. Kim J. J., Yin X. Signaling Pathways in Endometriosis (Eutopic/Ectopic) Endometriosis: science and practice / eds. Giudice L. C., Johannes L. [et al.] — 1st edn. — New York: Blackwell Publ. Ltd., 2012. — P. 164–171.
10. Kulp J. L., Cakmak H., Taylor H. S. HOX genes and endometriosis Endometriosis: science and practice / eds. Giudice L. C., Johannes L. [et al.] — 1st edn. — New York: Blackwell Publ. Ltd., 2012. — P. 184–189.
11. Neoendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: interdisciplinary approach / Tariverdian N., Theoharides T. C., Siedentopf Fr. [et al.] // Semin. Immunopathol. — 2007. — Vol. 29. — P. 193–210.
12. Roach H., Bronner F., Oreffa R. O. C. Epigenetic aspects of chronic diseases. — London: Springer, 2011. — 231 p.
13. Sieberts S. K., Schadt E. E. Moving toward a system genetics view of disease // Mamm. Genome. — 2007. — Vol. 18, N 6–7. — P. 389–401.
14. The search for genes contributing to endometriosis risk/Montgomery G. W., Nyholt D. R., Zhao Z. Z. [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2008. — Vol. 14. — P. 447–457.
15. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells / Wilmut I., Schnieke A. E., McWhir J., Kind A. J., Campbell K. H. // Nature. — 1997. — Vol. 385. — P. 810–813.

16. Waddington C. H. Principles of development and differentiation. — New York: Macmillan Publ. Co. Inc, 1966. — 375 p.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,  
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

#### ENDOMETRIOSIS AS SYSTEMIC GENETIC PROBLEM

Baranov V. S.

■ **Summary:** Current data contributing to the origin and development of endometriosis (E) — sever common disease of reproductive age women are reviewed. Numerous theories and hypothesis as well as basic pathological mechanisms underlying E are briefly outlined. Whole gene-net and particular groups of candidate genes involved in E are presented. The later include genes of detoxification system, sex hormones and their receptors, cytokines gene, onco- suppressors the genes con-

tributing to embryonic development of female reproductive organs and cell proliferation Major molecular genetic data imply epigenetic impact in the origin of disease which results from progressive disregulation of endometrium genome functions provoked by unfavorable combinations of candidate genes of some signaling pathways and defects in their expression due to abnormal methylation pattern. Histone modifications and the faults of miRNA content. In line with systemic genetic concept initial stages of E could be provoked by different genetic, epigenetic and even external factors which outcome is the same pathophysiological and pathomorphological damages clinically classified as E. Two feasible molecular genetic routs of E. are suggested. Both are relying on unscheduled expression of early embryonic genes such as WNT4, HOX10, HOX11, GALT provoking the changes in genetic program of endometriotic cells (metaplasia) and their subsequent progression as the lesions of ectopic endometrium.

■ **Key words:** endometriosis; systemic genetics; gene expression; GeneNet; regulatory mechanisms; epigenetic; microRNA.

#### ■ Адрес автора для переписки

*Баранов Владислав Сергеевич* — член корр. РАМН, профессор, руководитель лаборатории пренатальной диагностики ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Baranov Vladislav Sergeevich* — Corresponding Member of RAMS, Chief Lab. for Prenatal Diagnosis of Inherited and Inborn Disorders. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.