
ЭПИГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АБЕРРАЦИИ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

Ф.М. Есенева¹, В.И. Киселев²,
Л.Я. Салимова³

¹Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
ул. Б. Черемушкинская, 25-1, Москва, Россия, 117218

³Городская клиническая больница им. В.М. Буянова
ул. Бакинская, 26, Москва, Россия, 115516

В статье приведен краткий обзор основных современных направлений патогенеза миомы матки, отдельно выделена эпигенетика как самостоятельная наука, изложены наиболее изученные эпигенетические механизмы, произведена попытка оценить роль эпигенетики в патогенезе миомы матки, а также рассмотрены возможные перспективы изучения эпигенетических механизмов и применения в практике.

Ключевые слова: миома матки, эпигенетика, эпигенетические механизмы, ДНК-метилирование, модификация гистонов, «замалчивание» микро-РНК, эпигенетическая терапия

Думай эпигенетически, действуй терапевтически!
Richard A. Stein, M.D., Ph.D. [25]

Генетика предполагает, а эпигенетика располагает.
P. Medawar & J. Medawar

Миома матки — моноклональная доброкачественная опухоль неизвестной этиологии. Специфические физиологические и патологические условия влияют на трансформацию миометрия, и, как следствие, на развитие и рост миомы. Большинство моноклональных гормонзависимых маточных неоплазий диагностируют у 60% женщин репродуктивного возраста и у 80% женщин в течение жизни.

Миома матки является самым частым гинекологическим заболеванием у женщин репродуктивного возраста, составляя 25%. В большинстве своем, течение миомы матки бессимптомно, только у 20% пациенток заболевание клинически проявляется болью в области малого таза, дисменореей, меноррагией, анемией, бесплодием, дефектом имплантации эмбриона [20]. К 50 годам около 70% представительниц европеоидной расы и более 80% представительниц негроидной расы имеют хотя бы один миоматозный узел, при этом у 15 до 30% — серьезные клинические проявления. Сравнивая развитие миомы матки у представительниц европеоидной и негроидной рас, обнаружено, что у последних миома развивается в более молодом возрасте, имеет большие размеры, протекает тяжелее и имеет более длительный период роста.

Миома матки остается самым частым показанием к гистерэктомии, в Китае за год производится примерно 1 миллион гистерэктомий. При этом к органосохраняющим операциям прибегают не только в случае гигантских форм миомы, но и

в случае множественной локализации небольших узлов [2]. Около 200 000 гистерэктомий, 30 000 миомэктомий, тысячи эмболизаций маточных артерий и ФУЗ-МРТ аблаций производится ежегодно в США. Ежегодные затраты в США на диагностику и лечение миомы матки составляют от 5,9 до 34,4 млрд долл. В Канаде около 30% гистерэктомий производится по поводу миомы матки, каждая четвертая женщина после 45 лет сталкивалась с гистеэктомией. Хотя чаще это заболевание диагностируют у пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возрастов, миому матки обнаруживают в 3,3—7,8% женщин моложе 30 лет.

Несмотря на распространенность заболевания и большое количество исследований, патогенез миомы матки, включающий клеточный, гормональный, генетический, эпигенетический компоненты, факторы роста и иммунологическую реактивность, до конца не ясен.

Клеточное происхождение. Некоторые исследователи выдвигают теорию о клеточном происхождении миомы матки, при котором под действием гормонов яичника происходит трансформация одной стволовой клетки будущего миометрия, подчеркивая тем самым, что миома матки является моноклональной опухолью. Большое число научных статей посвящено изучению роли семейства белков Wnt и сигнального пути Wnt в патогенезе различных опухолевых заболеваний, в частности, и в патогенезе миомы матки. Гены Wnt выявлены у всех многоклеточных животных, от губок до насекомых и млекопитающих.

Кроме белков Wnt, выполняющих роль лигандов, в состав сигнального пути Wnt входят рецепторы Frizzled и LRP5/6, а также внутриклеточные мессенджеры Dishevelled и β -катенин. Согласно классическим представлениям, комбинация Wnt, его рецептора и корецептора определяет тип запускаемого сигнального каскада. На настоящий момент выделяют три сигнальных каскада, наиболее изученный канонический или β -катениновый сигнальный путь, при котором происходит стабилизация катенина в цитоплазме, после чего он транслоцируется в ядро, где играет роль коактиватора транскрипции TCF/LEF-зависимых генов. Результатом могут стать трансформация факторов роста, и, как следствие, пролиферация и формирование экстрацеллюлярного матрикса, а также снижение активности местных антикоагулянтных факторов, что может обуславливать обильные маточные кровотечения. В ходе недавних исследований выявлены 3 молекулы-ингибитора β -катенина: TCF4 (ICAT), никлозамид и XAV939, которые опосредованно, угнетая β -катениновый сигнальный путь, могут оказывать противоопухолевый эффект и при миоме матки [16].

Важна роль факторов роста и цитокинов в патогенезе миомы матки. К модуляторам клеточного роста, оказывающим выраженное митогенное влияние, относят инсулиноподобные, сосудисто-эндотелиальные, трансформирующие факторы роста и семейство эпидермальных факторов роста. Эффекты их разнообразны и зависят от многих сопутствующих факторов. Ростовые факторы (EGF, 3-PDGFs, IGF, FGF) оказывают местное действие. Выделяют стимуляторы неоангиогенеза (VEG, FGF, ангиогенин, EGF, PDGF, трансформирующие факторы роста α (TGF- α) и β (TGF- β) и др.) и ингибиторы неоангиогенеза — эндостатин, тромбоспондин, ангиостатин, вазостатин, рестин и др. С одной стороны, факторы роста

увеличивают пролиферативную способность, с другой — стимулируют образование новой сети питающих сосудов.

Иммунные клетки осуществляют контроль над пролиферацией и апоптозом. По данным ряда авторов, в результате сбоя этих процессов в миометрии возникает локальное уплотнение миометрия. В подтверждение этому обнаружено повышение экспрессии в миоматозном узле протоонкогена *bcl-2* (фактор торможения апоптоза) и *Ki-67* (маркер клеточной пролиферации). Иммуногистохимические исследования выявили высокий уровень *bcl-2* в лейомиоме по сравнению с нормальным миометрием, в особенности в прогестероновую фазу. Также зафиксировано угнетение всех звеньев иммунной системы в случае с миомой матки. Иммунорегуляторный индекс (отношение *CD4/CD8*) снижен в сторону относительного увеличения Т-супрессоров, снижено общее количество лейкоцитов, фагоцитов, так же при миоме матки снижена активность естественных киллеров. По мнению исследователей, возможно именно торможение апоптоза способствует усиленному росту миомы [15].

Генетический компонент. Генетический компонент в патогенезе миомы матки обусловлен семейной предрасположенностью, частотой миомы матки у представительниц негроидной расы, риском развития у монозиготный близнецов. Анализ мононуклеотидного полиморфизма ДНК в периферической крови выявил 3 хромосомных локуса: 10q24.33, 22q13.1 и 11p15.5, также обнаружены транслокации 12 и 14 хромосом, трисомия 12 хромосомы, транслокации 6 и 10 хромосом и делеции хромосом 3 и 7 [6]. Mehine M. et al (2014) выделяют, по крайней мере, 4 молекулярных подкласса миомы: мутация гена *MED12*, экспрессия *HMGA2*, инактивация *FH*, делеция *COL4A6-COL4A5* [18]. Ген *HMGA2*, найденный при транслокации 12 : 14, встречается в 20% случаев хромосомных нарушений при миоме матки. Он кодирует ДНК-связывающий белок высокой группы подвижности и эмбрионический модулятор пролиферации. *HMGA2* встречается во всех опухолевых тканях с пролиферирующим типом. Markowski D. с соавт. (2011) *in vitro* использовали антагонисты *HMGA2*, при этом фиксировали снижение клеточной пролиферации в клетках миомы [17].

Согласно последним данным, до 70% миом матки содержат серии мутаций гена *MED12*. *MED12* кодирует часть медиаторного комплекса, необходимого для процессов транскрипции всех эукариот и почти всех дрожжей. *MED12* совместно с *MED13*, циклинзависимой киназой 8 (*CDK8*) и циклином С формируют медиаторный комплекс *CDK8*, который участвует в транскрипции [7]. Также необходимо отметить, что недавние исследования выявили мутации гена *MED12* на уровне стволовых клеток, что подтверждает теорию происхождения миомы из одной клетки, при этом стало очевидным, что для формирования пула мутантных опухолевых клеток достаточен лишь один генетический «удар». *MED12* связывается непосредственно с β -катенином и участвует в регуляции канонического сигнального пути [10]. Во время эмбриогенеза *MED12* ограничивает β -катенинзависимый тканевый рост, отсутствие или поломки гена *MED12* приводят к β -катенинзависимому росту миомы.

Идентифицированы новые гены IRS1, COL4A1, COL4A2, COL6A3 и GSTM5, ассоциированные с миомой матки. Ген IRS1 является медиатором пролиферативных и антиапоптотических функций при определенных видах рака. IRS1 способствует клеточной трансформации, формированию колоний и опухолей. Так же доказана роль IRS1 в экспрессии генов COL4A1, COL4A2, COL6A3 и GSTM5 [21]. IRS1 формирует комплекс с ER alfa, который транслоцируется в ядро, взаимодействует с промотером, что способствует активации транскрипции и возможному росту опухоли [19]. Но, несмотря на колоссальную информацию, полученную благодаря современным исследованиям в области генетики, на данном этапе мы можем считать себя лишь некими наблюдателями, констатировать полученные факты, не воспользовавшись полученными знаниями в должной мере.

Эпигенетика. До недавнего времени считалось, что опухолевые процессы — лишь генетически обусловленные процессы. Однако исследования последних лет демонстрируют то, что опухолевые заболевания — лишь частично генетически обусловленные заболевания, так же в их развитии играют роль эпигенетические процессы. Существуют заболевания с доминированием генетического компонента и с превалированием эпигенетического компонента.

После заявлений, сделанных 26 июня 2000 г., когда исследователи объявили о завершении секвенирования генома человека («Сегодня нам стал известен язык, на котором Господь создавал жизнь», — Президент США Билл Клинтон; «Теперь у нас есть возможность достичь всего, о чем мы только мечтали в медицине», — министр науки Великобритании лорд Сейнсбери), ожидалось, что вся основная работа уже проделана. Из подобных цитат казалось, что на все вопросы, относящиеся к лечению заболеваний, мы получим ответы. Однако в реальности ДНК — это больше сценарий, и он может реализоваться в разных постановках. Если два генетически одинаковых организма не идентичны по каким-либо параметрам, которые мы можем оценить, то это и есть эпигенетика. Это процесс активации и репрессии генов без изменения самих генов. Впервые термин «эпигенетика» предложил выдающийся английский генетик Конрад Хэл Уоддингтон в 1947 г.

В 1957 г. он в качестве поясняющей метафоры сформулировал концепцию «эпигенетического ландшафта»: шарик на вершине холма — это зигота. Когда различные клетки организма начинают дифференцироваться, каждую клетку мы можем сравнить с катящимся по одному из желобов по склону холма шариком. Если не случится ничего экстраординарного, клетка не превратится в другую клетку, то есть не перепрыгнет в соседнюю ложбину. Так же ей практически нереально вернуться на вершину склона.

Эпигенетика исследует наследственные и ненаследственные изменения в экспрессии генов без каких-либо соответствующих структурных изменений в его нуклеотидной последовательности, которые не могут быть объяснены классическими мутациями или структурными нарушениями. Две разные клетки с одинаковым геномом могут быть различны только из-за разного эпигенетического статуса.

Геном клеток человеческого тела одинаков, но клетки разных тканей друг от друга отличны. В природе много примеров эпигенетического влияния. Метаморфозы гусеницы, куколки, бабочки — разных организмов, имеющих одинако-

вый генотип — настоящее чудо эпигенетической регуляции. Еще один пример: сезонная изменчивость окраски бабочки *Araschnia levana* определяется ее условиями развития, так же как и внешний вид и поведение пустынной саранчи.

В известном эксперименте, проведенном в Университете Дьюка (США), команде Р. Уотерлэнда удалось повлиять на фенотип мышей, носителей мутантного гена агути. Мыши с геном агути имеют золотистую окраску, страдают ожирением, сахарным диабетом и онкологическими заболеваниями. Ученые добавляли в пищу самкам агути за две недели до спаривания и во время беременности вещества-доноры метильных групп (витамин В12, фолиевую кислоту, бетаин и холин), в результате стали рождаться мышата с обычным бурым цветом шерсти. В течение жизни они обладали нормальным индексом массы тела и средним в популяции риском развития диабета и рака. Питание самок на уровне эпигенетики (метилирование ДНК) подавляло дефектный ген, несмотря на то, что генетический код не был изменен. Очевидно, помимо гена агути существуют и другие, который можно активировать или подавлять в период эмбриогенеза. Употребление фолатов во время беременности обеспечивает профилактику у детей таких тяжелых пороков развития, как расщепление позвоночника и волчья пасть. Эпигенетиками показано, что фолиевая кислота (донор метильной группы) за счет метилирования ДНК способствует эпигенетическому выключению измененного участка генома так же, как это происходит у мышей с геном агути.

Рассмотрим один интересный факт: монозиготные близнецы имеют абсолютный идентичный генетический материал, до определенного времени их условия развития, в основном, также идентичны, однако у одного близнеца развивается заболевание, а у второго — нет.

Эпигенетические карты близнецов при рождении практически одинаковы, к 3—4 годам начинают появляться различные индивидуальные эпигенетические метки, а к 50 годам отличия колоссальны. Интересен доказанный факт, что однопойцевые близнецы начинают различаться эпигенетически друг от друга уже к моменту рождения.

Еще один актуальный вопрос: возможен ли переход эпигенетических изменений от родителя ребенку? Пожинают ли потомки грехи своих отцов? Одними из наиболее ярких свидетельств существования трансгенерационной наследственности у человека являются истории людей, переживших Голландскую голодную зиму, последнюю зиму Второй мировой войны (кстати, Одри Хепберн, известная актриса, также в юности пережила Голландскую голодную зиму).

Люди, пережившие ее, представляли собой четко очерченную группу индивидуумов, недостаточно питавшихся в строго определенный период времени, границы которого были абсолютно одинаковыми для всех. Если мать хорошо питалась в период зачатия и недоедала лишь в последние несколько месяцев беременности, то ее ребенок с большой долей вероятности рождался с весом и ростом ниже нормы. С другой стороны, если мать получала недостаточное питание только в первые три месяца беременности (ребенок был зачат ближе к концу голодной зимы), а затем питалась полноценно, то масса тела ее новорожденного малыша в большинстве случаев соответствовала норме.

Удивительно то, что малыши, родившиеся с заниженными показателями, оставались астеничными всю жизнь. Еще одно интересное наблюдение: взрослые, чьи матери питались недостаточно только на первых неделях беременности, чаще страдали ожирением, психическими заболеваниями. И так, представители этой группы при рождении выглядели вполне здоровыми, однако что-то случившееся в период эмбриогенеза продолжало оказывать на них свое влияние в течение всей жизни [3]. И тут, очевидно, важно не то, что именно оказало эффект, а то, в какой момент это произошло.

Существует большое количество эпигенетических переключателей, выделяют 3 основных изученных эпигенетических механизма: ДНК-метилирование; модификацию белков гистонов и замалчивание микро-РНК.

Метилирование ДНК — модификация молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК, заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе цитозин-гуанинового динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца, при которой происходит выключение экспрессии гена, в то время как гипометилирование приводит к успешной транскрипции. Метилирование цитозина катализируется специфической ДНК-метилтрансферазой, которая переносит метильную группу от донора метильных групп S-аденозилметионина в 5'-позицию пиримидинового кольца. У млекопитающих выделяют 3 вида метилтрансфераз: DNMT1, DNMT3A и DNMT3B.

Метилирование ДНК контролирует все генетические процессы в клетке: репликацию, транскрипцию, репарацию ДНК, рекомбинацию, транспозиции генов, защищает геном от экспрессии экзогенных вирусных и эндогенных повторяющихся последовательностей ДНК. У человека метилировано около 1% геномной ДНК.

ДНК-метилирование специфично для каждого клеточного типа. Обнаружено, что ДНК-метилирование встречается при разных формах рака, сахарного диабета, сосудистых заболеваниях, заболеваниях иммунной системы, заболеваниях кожи. В последнее время проведено достаточное количество работ, подтверждающих наличие абберантного ДНК-метилирования в случае и с миомой матки [9; 24]. Что бы это могло значить? С большим списком генов, ответственных за развитие миомы матки, мы уже знакомы. На вопрос «почему у одних эти гены активированы и миома матки развивается, а у других, при наличии тех же самых генов, миомы матки нет» начала отвечать эпигенетика и в частности, ДНК-метилирование.

Эстроген и ДНК-метилирование. В последнее время появились данные, подтверждающие возможность неординарного ДНК-метилирования в случае с геном ER alpha [14]. Эстрадиол традиционно считался одним из основных индукторов роста миомы. Выявлена прямая пропорциональная зависимость между количеством эстрогеновых рецепторов и содержанием в узле гладкомышечной ткани: чем больше узел в размерах и более способен к пролиферации, тем большее в нем количество эстрогеновых рецепторов. По ДНК-метилированию эстрогеновых рецепторов при миоме матки в литературе немного данных. Hiromi Asada с соавторами (2008) изучили статус метилирования ДНК в области промотора гена ER alpha

(1188 to p299) в нормальной миометрии и в миоматозных клетках и пришли к выводу, что цитозин в проксимальной части промотера ER alpha не метилирован ни в клетках миометрия, ни в клетках миомы матки. Однако 7 CpG участки дистальной части промотера гипометилированы, при этом это коррелирует с экспрессией м-рнк ER alpha.

Необходимо отметить, что подобный вид корреляции не замечен при других гинекологических заболеваниях [1].

Также выделены гены промотора ER альфа: COL4A1, COL6A3, DAPK1 и NUAК1 и др., подверженные аберрантному ДНК метилированию [14; 22]. Если подтвердится гипометилирование миомы матки, возможно, это будет означать, что те гены, которые должны были быть репрессированы, после процесса гипометилирования ДНК будут активны. Но это, безусловно, лишь предположения, так как в процессе метилирования ДНК не все так однозначно и зависит во многом от области гипометилирования гена. Исследования в данном направлении продолжаются в различных мировых эпигенетических лабораториях.

Прогестерон и ДНК-метилирование. Прогестерон посредством рецепторов PR-A и PR-B играет ключевую роль в биологии миометрия и лейомиомы. Миома возникает и растет у женщин репродуктивного возраста и часто регрессирует после наступления менопаузы.

Согласно прогестероновой теории, прогестерон играет ключевую роль в иницировании каскада биологических нарушений и совместно с эстрадиолом является регулятором данного процесса. Прогестерон угнетает экспрессию эстрогеновых рецепторов и действует непосредственно через рецепторы прогестерона. В недавних исследованиях в миоматозных узлах зафиксировано в 2 раза больше эстрогеновых рецепторов и в 3 раза больше прогестероновых по сравнению со здоровым миометрием [4]. В случае с миомой матки происходит поломка рецепции к половым гормонам. Fujimoto J. (1998) с соавторами обнаружили большее количество PR-B м-рнк на поверхности клеток миомы матки, чем на поверхности клеток миометрия [5].

Эти данные подтверждены различными исследованиями, что подчеркивает исключительную роль прогестерона в патогенезе миомы матки. Прогестерон усиливает экспрессию генов эпидермального фактора роста (EGF) и трансформирующего фактора роста (TGF-) β 3 с одной стороны. С другой стороны, PR-B снижает экспрессию IGF-I, в то время как PR-A ингибирует эту функцию [25].

Существует предположение, что прогестерон стимулирует рост миомы, стимулируя экспрессию белка В-клеточной лимфомы (Bcl-) β 2 и снижая экспрессию гена фактора некроза опухоли (TNF-)альфа [11]. Luo X. et al (2009) выдвинули предположение о том, что геном-мишенью для прогестерона является транспортер 2 L-аминокислоты (LAT2) [13].

Известно, что прогестерон значительно увеличивает уровень LAT2 м-РНК, что может быть заблокировано антагонистом прогестерона мифепристоном. На сегодняшний день опубликованы исследования, посвященные изучению статуса метилирования гена прогестерона при раке молочной железы [12], а также Jichan Nie с соавторами [8] изучили статус метилирования В-изоформы прогестеронового рецептора в случае с аденомиозом, зафиксировав гиперметилирование прогесте-

ронового рецептора В. На сегодняшний день данных по метилированию генов прогестероновых рецепторов в случае с миомой матки не опубликовано.

Х-хромосомы и ДНК-метилирование. Любопытным является факт наличия ДНК-гипометилирования генов Х-хромосомы при миоме матки в сравнении с нормальным миометрием (гипометилирования ДНК Х-хромосомы также встречается при раке молочной железы, раке яичников, раке шейки матки). Sato S. и соавторы (2014) изучили 11 гипометилированных генов Х-хромосомы, предложили TSPYL2 как биомаркер миомы матки [21]. Maekawa R. (2013) с соавторами выделили 14 генов Х-хромосомы с гипометилированным статусом ((FAM9A, CPXCR1, CXORF45, TAF1, NXF5, VBP1, GABRE, DDX53, FHL1, BRCC3, DMD, GJB1, AP1S2 and PCDH11X)) и один гиперметилированный локус (HDAC8). Авторы предложили данные гипометилированные локусы и 1 гиперметилированный в качестве биомаркеров миомы матки [14].

Таким образом, аномалии метилирования ДНК играют значительную роль в возникновении и развитии миомы матки. В связи с этим возникает необходимость в изучении данных аббераций для более точного понимания патогенеза миомы матки.

Модификация гистоновых белков относится к следующему наиболее изученному эпигенетическому механизму.

Гистоны — обширный класс ядерных белков, выполняющих две основные функции: они участвуют в упаковке нитей ДНК в ядре и в эпигенетической регуляции таких ядерных процессов, как транскрипция, репликация и репарация. Существует пять различных типов гистонов H1/H5, H2A, H2B, H3, H4. К посттрансляционным модификациям гистонов относят ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, сумоилирование. В отличие от ДНК-метилирования метилирование гистонов может завершиться как активацией, так и репрессией гена при транскрипции, а гистоновое ацетилирование приводит к активации гена. ДНК-связывающиеся активаторы привлекают НАТ (гистоновые ацетилтрансферазы) для ацетилирования нуклеосомных гистонов, а репрессоры привлекают HDAC (гистоновые деацетилазы) для деацетилирования гистонов. Эти события приводят к изменению структуры нуклеосом и активации или репрессии транскрипции соответственно.

Также необходимо отметить, что модификации гистонов могут влиять на метилирование ДНК, как и ДНК-метилирование влияет на модификацию гистонов. Хотя на сегодняшний день большинство работ посвящено изучению ДНК-метилирования, однако последние исследования демонстрируют то, что модификация гистонов играет одну из ключевых ролей в патогенезе миомы матки. Qiwei Y. et al. (2015) с соавторами выдвинули гипотезу о том, что гистоновая деацетилаза HDAC6 участвует в регуляции ERα в случае с миомой матки [23]. HDAC6 принадлежит к семейству гистоновых деацетилаз, являясь уникальным членом этого семейства, так как локализуется в цитоплазме. Wei с соавторами обнаружил, что экспрессия гена HDAC6, происходящая главным образом в цитоплазме клеток гладкомышечной мускулатуры, связана с экспрессией гена ERα.

Какие перспективы использования информации по модификациям гистонов мы имеем? При подтверждении роли модификации гистонов при миоме матки

следующим этапом, возможно, будет разработка эпигенетического препарата, например ингибитора гистондеацетилаз, в лечении миомы матки.

«Замалчивание» ДНК мРНК — это третий эпигенетический механизм. мРНК (miRNAs -*micro RNAs*) — класс 19—25 нуклеотидных одноцепочечных РНК, закодированных в уникальных генах геномов многоклеточных организмов, обеспечивающих сайленсинг различных генов, обычно за счет частично комплементарного связывания с мРНК, в результате которого блокируется ее трансляция. Малые интерферирующие РНК (siRNAs — *short interfering RNAs*) — класс 21—22 нуклеотидных двуцепочечных РНК, образующихся из более длинных двуцепочечных РНК. SiRNA обеспечивают сайленсинг мобильных генетических элементов, гетерохроматиновых повторов; генетического материала вирусного происхождения, ограничение степени экспрессии гена в определенных тканях. мРНК регулируют различные клеточные процессы, такие как клеточная пролиферация, апоптоз, клеточная адгезия, активация Wnt сигнального пути, активация митогенактивированной протеинкиназы (МАРК), активация нуклеинового фактора (NF- κ B). Важно выделить дерегулированные мРНК, которые играют важную роль в патогенезе миомы матки. К ним относятся *let-7*, *miR-21*, *miR-23b*, *miR-29b* и *miR-197* [23].

Эпигенетическая терапия. Так как эпигенетика играет одну из ключевых ролей в биологии клетки, возможные сбои эпигенетических механизмов несут существенные последствия для организма. Эпигенетические изменения, в отличие от изменений последовательности ДНК, обратимы, а значит возможна разработка лекарственных препаратов, регулирующих работу эпигенетических механизмов.

5-азациитидин — ингибитор ДНК-метилтрансферазы — первый эпигенетический препарат, одобренный FDA в 2004 г., в России данный препарат зарегистрирован в 2010 г. под торговым названием Видаза. Данный препарат активирует гены-онкосупрессоры, выключенные под действием усиленного ДНК-метилования, применяется в лечении гемобластозов. Еще один эпигенетический препарат с подобным действием — децитабин, также одобренный FDA, в России зарегистрирован под торговым названием Дакоген.

Ингибиторы гистондеацетилаз — группа эпигенетических препаратов, успешно применяемых в онкологии. Вориностат и ромидеписин, например, одобрены FDA для применения в клинике при лечении кожной Т-клеточной лимфомы и ряда других гемобластозов. Вориностат (торговое название Золинза (*Zolinza*)) используется при лечении онкологических больных в России.

Заключение. Эпигенетические процессы, как мы уже указывали, являются механизмом регуляции экспрессии генома, их нарушения приводят к существенным последствиям. Выявление закономерностей, связанных с эпигенетическими механизмами, позволит выяснить патогенетические аспекты развития и течения миомы матки, предугадать ответ организма пациента на терапию, тем самым позволит выработать алгоритм ведения и лечения пациенток с миомой матки. Новые исследования позволят собрать пазл в полноценную картину. Результаты применения эпигенетических препаратов вызывают все более растущий интерес к этой области.

На сегодняшний день доказана роль эпигенетического компонента в патогенезе миомы матки, но остаются открытыми многие вопросы, например, по какой причине у одной пациентки развивается единичный миоматозный узел больших размеров, а у другой — множество мелких узлов? Не влиянием ли внешних факторов окружающей среды еще на уровне эмбриогенеза и стволовых клеток, степенью накопления эпигенетических изменений в течение жизни это обусловлено? Как просчитать скорость роста узла и силу эпигенетических процессов? Открытых вопросов достаточно, но ясно то, что перспективы эпигенетических исследований огромны, так как этот век по праву называется «веком эпигенетики». Изучение эпигенетического статуса генома при миоме является необходимым пунктом для более точного понимания механизмов клеточной трансформации, для выявления нового суперкласса биомаркеров с целью ранней диагностики миомы матки, а так же разработок принципиально нового класса лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- [1] Asada H., Yamagata Y., Taketani T. et al. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Mol. Hum. Reprod.* 2008. Vol. 14. Iss. 9. P. 539—545.
- [2] Cardozo E.R., Clark A.D. et al. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States of America. *Obstetrics & Gynecology.* 2012. P. 211.e1-211.e9.
- [3] Carey N. The epigenetics revolution. How modern biology is rewriting our understanding of genetics, disease and inheritance. N. Carey. Phenix. 2012. P. 349.
- [4] Coddington C.C., Grow D.R., Ahmed M.S. et al Gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment did not decrease postoperative adhesion formation after abdominal myomectomy in a randomized control trial. *Fertility and Sterility.* 2009. Vol. 91. Iss. 5. P. 1909—1913.
- [5] Fujimota J., Hirose R., Ichigo S. et al. Expression of progesterone receptor form A and B mRNAs in uterine leiomyoma. *Tumor Biology.* 1998. Vol. 19. No. 2. P. 126—131.
- [6] Gross K.L., Morton C.C. Genetics and the development of fibroids. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2001. Vol. 44. P. 335—349.
- [7] Guo X., Wang X.F. A mediator lost in the war on cancer. *Cell.* 2012. P. 927—929.
- [8] Jichan N., Liu Xishi, Guo S.W. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in adenomyosis and its rectification by a histone deacetylase inhibitor and a demethylation agent. *Reproductive Science.* 2010. Vol. 17. Iss. 11. P. 995—1005.
- [9] Kawakami T., Zhang C., Taniguchi T. et al. Characterization of loss-of-inactive X in Klinefelter syndrome and female-derived cancer cells. *Oncogene.* 2004. P. 6163—6169.
- [10] Kim S., Xu X., Hecht A., Boyer T.G. Mediator is a transducer of Wnt/beta-catenin signaling. *Biology and Chemistry.* 2006. Vol. 281. P. 14066—14075.
- [11] Kurachi O., Matsuo H., Samoto T. et al Tumor necrosis factor- α expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2001. Vol. 86. No. P. 2275—2280.
- [12] Lian Li, Lee Kyoung-Mu, Han Wonshik et al. Estrogen and progesterone receptor status affect genome-wide DNA methylation profile in breast cancer. *Human Molecular Genetics.* 2010. Vol. 19. Iss. 2. P. 4273—4277.
- [13] Luo X., Yin P., Reierstad S. et al Progesterone and mifepristone regulate L-type amino acid transporter 2 and 4F2 heavy chain expression in uterine leiomyoma cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. Iss. 11. P. 4533—4539.
- [14] Maekawa R., Sato Shun et al. Genome-Wide DNA Methylation Analysis Reveals a Potential Mechanism for the Pathogenesis and Development of Uterine Leiomyomas. *PLOS.* 2013. P. 1—13.

- [15] Maruo T., Matsuo H., Samoto T. et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids*. 2000. P. 585—592.
- [16] Masanori O., Yin Ping, Navarro Antonia et al. Inhibition of canonical WNT signaling attenuates human leiomyoma cell growth. *Fertility and Sterility*. 2014. Vol. 101. No. 5. P. 1441—1449.
- [17] Markowski D., Helmke B.M., Belge G. et al. HMGA2 and p14Arf: major roles in cellular senescence of fibroids and therapeutic implications. *Anticancer Research*. 2011. Vol. 31. No. 3. P. 753—761.
- [18] Mehine M. et al. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 5.
- [19] Morelli C., Garofalo C., Bartucci M. et al. Estrogen receptor-alpha regulates the degradation of insulin receptor substrates 1 and 2 in breast cancer cells. *Oncogene*. 2003. P. 4007—4016.
- [20] Radzinsky V.E., Totchiev G.F. Myoma: course on organsaving treatment. *Informational bulletin. Status Praesens*. 2014. P. 24.
- [21] Shun, S. Potential mechanisms of aberrant DNA hypomethylation on the x chromosome in uterine leiomyoma / Shun Sato, Ryo Maekawa et al // *Journal of Reproduction and Development*. 2014. Vol. 60. No. 1. P. 47—54.
- [22] Tseng Y.H., Butte A.J., Kokkotou E. et al. Prediction of preadipocyte differentiation by gene expression reveals role of insulin receptor substrates and necdin. *National Cell Biology*. 2005. P. 601—611.
- [23] Qiwei Y., Aymara Mas, P. Michael Diamond et al The Mechanism and Function of Epigenetics in Uterine Leiomyoma Development. *Reproductive Sciences*. 2015. P. 1—13.
- [24] Yamagata Y., Maekawa R., Asada H. et al Aberrant DNA methylation status in human uterine leiomyoma. *Molecular Human Reproduction*. 2009. P. 259—267.
- [25] Ying Z., Weiyuan Z. Dual actions of progesterone on uterine leiomyoma correlate with the ratio of progesterone receptor A: B. *Gynecological Endocrinology*. 2009. Vol. 25. No. 8. P. 520—523.

EPIGENETICS AND EPIGENETIC MECHANISMS IN MYOMA

F.M. Eseneeva¹, V.I. Kiselev², L.Y. Salimova³

¹Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklay str., 6, Moscow, Russia, 117198

²Research division of early carcinogenesis, prevention, diagnosis
and complex treatment of oncological diseases of the female reproductive
organs fsbi "Russian scientific center of radiology"
B. Cheremushkinskaya str., 25-1, Moscow, Russia, 117218

³V.M. Buyanov City Clinical Hospital
Bakinskaya str., 26, Moscow, Russia, 115516

This article is about main modern aspects of pathogenesis of myoma, including epigenetics. The authors made an attempt to demonstrate the most investigated epigenetic mechanisms, perspectives of their researching and possible application in practice.

Key words: myoma, epigenetics, epigenetic mechanisms, DNA methylation, Histone modification, Micro RNA, Epigenetic therapy