

# Эпигенетика

## Взгляд на патогенез и лечение новообразований женской репродуктивной сферы

В большинстве случаев новообразования репродуктивной сферы связаны с изменениями функционирования генов в результате метилирования. А эпигенетические изменения, в отличие от генетических программ, ведущих организм человека от рождения к смерти через развитие различных патологий, — обратимы. Эти знания о функционировании генома позволяют формировать принципиально новый подход к лечению и профилактике воспалительных и онкологических заболеваний, в том числе и репродуктивной сферы

**С** момента окончания проекта «Геном человека» прошло уже почти 15 лет, а вопросов, связанных с ДНК человека, становится все больше.

В настоящее время идет активное изучение не только функции генов, но и значения тех последовательностей генетического кода, которые раньше считались бесполезными буквами генетического кода. Установлено, что эти последовательности могут влиять на экспрессию генов, заставляя их при сохранении структуры «замолкать» (переставать выполнять свою функцию).

Стало понятно, что генетическая программа, по которой развивается человек на протяжении своей жизни, предопределена не только наследственными факторами, полученными от родителей, но и генетическими приобретениями. На протяжении всей жизни человека меняется спектр геновой экспрессии.

Сегодня известны механизмы, с помощью которых ген функционально умалчивает, сохраняя свою структуру. Каждая клетка насыщена ферментами, регулирующими ее деятельность. Есть факторы, способные вызвать возмущение ферментативных систем и заставить их наносить ущерб геному и клетке. Способствовать запуску этого процесса могут такие внешние причины, как курение, длительный стресс, плохая экология, биологическое старение организма. В то же время благотворное влияние оказывает музыка, которую мы слушаем, она меняет эпигенетику, молитва меняет эпигенетику, и, что самое интересное, эти изменения регистрируются в лабораторных исследованиях. Если такое воздействие длится продолжительное время, то оно влияет на геном, и эти изменения в нем закрепляются.

Это уникальный дополнительный механизм регуляции генов. И важно,



*Киселев  
Всеволод  
Иванович*

д. б. н.,  
член-корреспондент РАН

что в отличие от генетических мутаций эпигенетические модификации не затрагивают структуру ДНК, они потенциально обратимы.

Изучение регуляции генома привело к выделению целого направления науки. Эпигенетика исследует наследственные и ненаследственные изменения экспрессии генов, которые не могут быть объяснены классическими мутациями или структурными нарушениями. Две разные клетки с совершенно одинаковым геномом могут быть различны только из-за

своего эпигенетического статуса [1]. В современной биологии эпигенетика — один из доминирующих трендов в изучении механизмов многих патологий.

В области акушерства и гинекологии есть несколько проблем, в основе которых лежат эпигенетические изменения. Это хронические рецидивирующие заболевания, бесплодие и онкозаболевания репродуктивной сферы. Во всех трех направлениях благодаря эпигенетике сейчас найдены решения, которые могут радикально изменить качество лечения.



*Ашрафян  
Лев  
Андреевич*

д. м. н., академик РАН

### БЕСПЛОДИЕ

В настоящее время научно доказаны морфологические и функциональные изменения эндометрия у всех женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Для начала беременности необходимо «узнавание» эндометрием оплодотворенной яйцеклетки и ее прикрепление. Эти функции определяются таким свойством эндометрия, как рецептивность. Воспаление и его хронизация на протяжении более чем 2 лет приводят к нарушению рецептивности

эндометрия [2]. В настоящее время известны гены (НОХА10, НОХА11), рассматриваемые как ключевые регуляторы рецептивности эндометрия. Эти гены и кодируемые ими белковые продукты играют одну из основных ролей при имплантации эмбриона и определяют фертильность женщины. Известно, что в ткани эндометрия у пациенток, страдающих бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, снижен уровень белков НОХА10 и НОХА11. Это определяется тем, что гены «замолчали», перестав выполнять свою функцию. Следовательно, можно повысить эффективность лечения таких пациенток за счет использования комбинированных схем с препаратами, обладающими эпигенетической активностью [3].

### ХРОНИЧЕСКИЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хронические заболевания имеют тенденцию к рецидивированию. Современные лекарства позволяют блокировать протекание хронического процесса, но при отмене препарата почти 65% женщин возвращаются к исходному состоянию. Это наводит на мысль о том, что при возникновении заболевания и его рецидивировании ткань или орган живут уже по другой эпигенетической программе. Следовательно, добиться клинических изменений и успеха в лечении без воздействия на эпигенетическую программу уже практически невозможно.

На основании иммуногистохимических исследований установлено изменение экспрессии генов, ответственных за апоптоз, пролиферацию, неоангиогенез и ремоделирование межклеточного матрикса при гиперплазии эндометрия (ГЭ), а также за сопутствующие заболевания матки (миома матки, аденомиоз) [4]. Накопление клинической массы изменений, рецидивирова-

ние и хронизация — это в чистом виде эпигенетические процессы.

### КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Все злокачественные новообразования в органах репродуктивной системы, да и не только репродуктивной, начинаются с накопления критической массы изменений. Опухоль обладает двумя свойствами: гетерогенностью и колоссальным потенциалом изменений. Установлено также, что гетерогенность (плейоморфизм) опухоли затрагивает фенотипические, генетические и эпигенетические признаки. В процессе прогрессии опухоли составляющие ее клетки претерпевают ряд разнообразных изменений [5], что обеспечивает новообразованию возможность приспособиться к огромному количеству вариантов воздействия внешней среды.

Как только начинается химиотерапия, опухоль мгновенно меняется. Вся современная химиотерапия — это мощнейший индуктор эпигенетических изменений. Да, назначается препарат, и опухоль уменьшается, но погибает самая нетуморогенная ее часть, которая почти безвредна. А туморогенная часть, корневая система опухоли, проходит переадаптацию, что делает последующую химиотерапию бесполезной.

Например, уровень метилирования промоторного участка гена WIF1 достоверно коррелирует со стадией ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Оценка статуса метилирования гена WIF1 может рассматриваться как потенциальный диагностический маркер цервикального канцерогенеза, а также прогностический клинический маркер в процессе комплексного лечения онкологических заболеваний шейки матки [6].

В настоящее время получены данные, свидетельствующие о важной роли мультитаргетных препаратов,

активные компоненты которых подавляют ключевые механизмы молекулярного патогенеза рака яичника — опухолевые стволовые клетки и воспаление. Кроме того, эти препараты осуществляют множественное ингибирование биологических процессов, влияющих на канцерогенез, и сигнальных каскадов, таких как гиперпролиферация, патологический ангиогенез, клеточная миграция, инвазия, подавление иммунного ответа, эпигенетическое «умолкание» генов опухолевой защиты [7]. По сути, эпигенетика спасает современную онкотерапию: вы делаете все, что вы делали, только на фоне препаратов эпигенетического ряда. В лечении рака яичников это позволяет получить увеличение выживаемости на 30–40%. Не 3–5% как дает современная моноклональная терапия, а принципиальный скачок в терапии опухоли. Биологическая система мобильна и адаптивна, а злокачественная опухоль невероятно адаптивна, она вырабатывает механизмы противостояния вмешательству. Природа этих механизмов известна, надо всего-то лишить опухоль возможности меняться. По сути, все, что сделано в лечении рака яичников, — на традиционную терапию наложены препараты, лишаящие опухоль способности к адаптации. Это простое решение не требует головокружительных вложений. Необходимо только одно — понимание врачей.

#### ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В США сейчас уже зарегистрированы два препарата эпигенетического характера, которые ингибируют процессы метилирования генов. Их эффективность доказана при некоторых видах рака крови.

Эпи-препараты существуют и в России: Индинол и Эпигаллат уже более 10 лет представлены на фармацевтическом рынке. Спектр их

эпигенетической активности заключается в одновременном подавлении ДНК-метилтрансферазы и влиянии на гистондеацетилазу. Индолкарбинол, входящий в состав Индинола, модулирует цитохромную систему так, что образующаяся изоформа цитохрома P450 CYP1A1 гидроксигирует эстрогены во 2-м положении с образованием 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1). Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами, а также их опасными метаболитами, в частности 16-альфагидроксиэстроном (16-OHE1), доля которого среди метаболитов снижается. Так подавляется индукция эстроген-зависимых генов, и клетка перестает получать чрезмерную эстроген-зависимую стимуляцию. Индолкарбинол также блокирует другие сигнальные механизмы (цитокиновые), стимулирующие патологический клеточный рост в тканях, посредством подавления сигнальных каскадов от соответствующих рецепторов. Действие эпигаллокатехина-3-галлата, входящего в состав Эпигаллата, основано на его способности восстанавливать активность генов-супрессоров опухолевого роста посредством специфического ингибирования ДНК-метилтрансферазы при селективном взаимодействии с субстратсвязывающим участком активного центра данного фермента. Индинол в сочетании с Эпигаллатом уже более 10 лет назначается гинекологами в комплексном терапевтическом лечении эндометриоза, аденомиоза, миомы матки и гиперплазии эндометрия без атипии, а также для профилактики рецидивов указанных заболеваний после хирургического лечения. Индинол как самостоятельный продукт занял свое место при комплексном лечении заболеваний генитальной сферы у женщин, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

Уже накоплен значительный терапевтический опыт и продолжается изучение эпи-препаратов. И сегодня одним из перспективных направлений молекулярной медицины является прием Эпигаллата у женщин с гистологически верифицированным диагнозом «хронический эндометрит» и бесплодием. Препарат входит в программы подготовки к беременности при бесплодии неясного генеза в циклах ВРТ.

В России продолжается разработка лекарственных препаратов, которые объединяют механизм действия, дающий мультитаргетную терапию. Они обладают возможностью подавлять десятки сценариев развития опухоли, ингибируют до 70% известных в настоящее время механизмов.

#### Литература

1. Есенева Ф. М., Киселев В. И., Салимова Л. Я. Эпигенетика и эпигенетические изменения при миоме матки. Вестник РУДН. Медицина. 2016. 2:160–170.
2. Вартамян Э. В. Преодоление повторных неудач ВРТ: автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2011. С. 46.
3. Сухих Г. Т., Осипьянц А. И., Мальцева Л. И., Смолина Г. Р., Полозников А. А., Муйжнек Е. Л., Киселев В. И. Аномальное гиперметилование генов НОХА10 и НОХА11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2015. 12:69–74.
4. Станоевич И. В., Землякова В. В., Фен И., Аброкова Б. С., Залетаев Д. В. Аномальное метилирование ряда генов при гиперплазии эндометрия на фоне хронического эндометрита. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. 1:20–23.
5. Visvader J. E. Cells of origin in cancer. Nature. 2011. 469(7330):314–22.
6. Сухих Г. Т., Ашрафян Л. А., Байрамова Г. Р., Бабкина И. О., Чернова В. Ф., Осипьянц А. И., Королькова А. И., Полозников А. А., Асфарова Г. Р., Муллабаева С. М., Коган Е. А., Муйжнек Е. Л., Друх В. М., Киселев В. И. Метилирование гена WIF1 при цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях. Акушерство и гинекология. 2017. 5:114–123.
7. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л., Герфанова Е. В., Антонова И. Б., Кузнецов И. Н., Алешикова О. И. Современные принципы эффективной терапии рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. 11(2):68–75. □

# Индинол® Форто

Единственное лекарственное средство для лечения мастопатии и профилактики рака молочной железы\*



- Снимает боль и нагрубание молочных желез у 84% пациенток<sup>1</sup>
- Мягко нормализует баланс женских гормонов, что в 2 раза снижает риск развития рака молочной железы<sup>1,2</sup>
- Возможно применение при всех формах мастопатии, в том числе при узловой<sup>3</sup>

## Схема применения

2 раза в сутки по 200 мг. длительность курса лечения 6 месяцев

## Информация из инструкции по медицинскому применению Индинола Форто:

Индинол® Форто является универсальным корректором патологических гиперпластических процессов в тканях молочной железы. В основе терапевтического эффекта Индинола® Форто лежит его антиэстрогенное и антипролиферативное действие. Главным свойством Индинола® Форто является его способность вызывать избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью.

Индолкарбинол, входящий в состав Индинола® Форто, модулирует цитохромную систему таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 - CYP1A1 гидроксигирует эстрогены во 2-м положении, с образованием 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1). Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами, а также их опасными метаболитами, в частности, 16-альфа-гидроксиэстроном (16α-OHE1), доля которого среди метаболитов снижается. Так подавляется индукция эстроген-зависимых генов, и клетка перестает получать чрезмерную эстроген-зависимую стимуляцию. Курсовое применение препарата способствует уменьшению интенсивности и исчезновению болевого синдрома в молочной железе при циклической масталгии (мастодинии).

#### Показания к применению:

Циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы.

<sup>1</sup>Киселев В.И., Сметник В.П., и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. Акушерство и гинекология. 2013;7:56–62.

<sup>2</sup>Muti P, Bradlow HL, Micheli A, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16αphahydroxyestronone ratio in premenopausal and postmenopausal women. Epidemiology 2000;11:635–640.

<sup>3</sup>Из инструкции по медицинскому применению ЛС Индинол® Форто

\* Среди продуктов компании ИльмиксГрупп

