

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ МАТКИ

д.м.н., профессор Андреева М.В.

- **22-я Поволжской научно-практической конференция**
 - **с международным участием**
- **«Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления»**
 - **Волгоград, 17–18 сентября 2020 г.**

Наиболее распространенные пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы



миома
матки



эндометриоз



гиперплазия
эндометрия



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МИОМЫ МАТКИ

- **Миома матки — наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль у женщин в большинстве стран мира. По данным экспертов МЗ РФ, миому матки выявляют у 77% женщин в популяции.**

- Duhan N., 2011;
- Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P., Puscasiu L. et al., 2012;
- Donnez J., et al., 2012;
- Тихомиров А.Л., 2017

○



○ Миома матки

У 20-25% женщин миома матки (ММ) диагностируется в репродуктивном возрасте

Адамян Л.В., и др, 2015
Адамян Л.В., Кулаков В.И., 2000;
Вихляева Е.М., 2004

в 30% случаев миома матки сопровождается обильными менструальными кровотечениями, приводящими к хронической анемизации женщин

○ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МИОМЫ МАТКИ

- Миома матки- одна из самых распространенных причин обильных менструаций, в связи с чем наиболее часто используют хирургические методы лечения [4].
- В России выполняется до 50-70% оперативных вмешательств по поводу симптомной миомы матки [3].
- 60,9-95,5% из них приходится на радикальные операции, в том числе и в репродуктивном возрасте (24,0-26,8%).
- Миома матки - причина 60% из 600 000 гистерэктомий, выполняемых ежегодно в США [1,2].

1. Cardozo E.R., , e.a. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. N 3. P. 211-219.

- 2. AAGL Practice Report // J. Invasive Gynecol. 2012. Vol. 19. P. 152-171.
- 3. Адамян Л.В. и др., // Акушерство и гинекология, 2015. – С . 30-34.
- 4. Тихомиров А.Л. И др. // Status Praesens, № 04, 2017. – С. 31-37

- Хирургическое лечение до сих пор является основным методом лечения СММ, чаще всего применяются миомэктомия или экстирпация матки в зависимости от возраста и репродуктивного статуса пациенток [1].
- Консервативное лечение СММ приемлемо и достаточно эффективно в любом возрасте до наступления менопаузы, но особенно в репродуктивном периоде [1,2,3].
- Оно должно быть комплексным, эпигенетическим с учетом всех выявленных нарушений [1,2,3].
- Поэтому поиск новых альтернативных методов медикаментозного лечения СММ, не снижающих фертильность женщин, очень актуален [1].

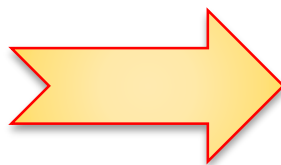
- 1. Адамян Л.В. и др., // Акушерство и гинекология, 2015. – С . 30-34.
- 2. Bulun S.E. // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. P. 1344-1355.
- 3. Horak P. et al.// Int. J. Endocrinol. 2012. Article ID 436174, 6 p.

Эпидемиология эндометриоза

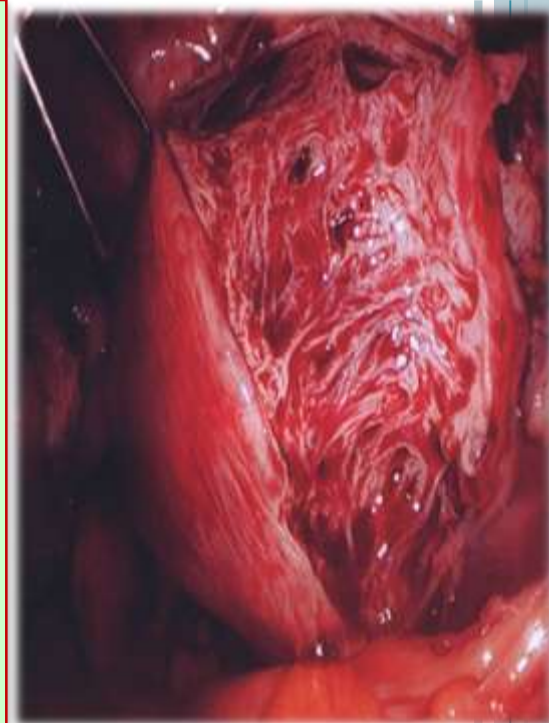
Генитальный эндометриоз
92-94%

Экстрагенитальный эндометриоз
6-8%

**Каждая 10-я женщина
репродуктивного возраста страдает
эндометриозом**



- Аденомиоз является формой эндометриоза, при которой эндометриоидная ткань определяется в миометрии.
- Аденомиоз является одной из главных проблем современной гинекологии.
- Частота аденомиоза варьирует от 12 до 40% у женщин репродуктивного возраста.
- Несмотря на значительное число исследований, посвященных аденомиозу, многие вопросы остаются нерешенными.
- Аденомиоз в последние годы все чаще рассматривают как совершенно особое заболевание.



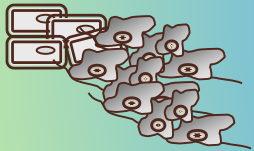
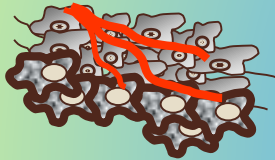
В основе **общего патогенеза** рассматриваемой сочетанной патологии матки (аденомиоза и миомы матки) лежат:

- молекулярно-генетические,
- эпигенетические изменения,
- гормональные нарушения.

Общие аспекты патогенеза миомы матки (ММ) и аденомиоза (АМ)

Основную роль в патогенезе ММ и АМ играют следующие процессы :

- Хроническое воспаление.
- Дисбаланс между клеточной пролиферацией и апоптозом – нарушение апоптоза.
- Усиленный процесс неоангиогенеза.
- Эпигенетические нарушения – это нарушение функции генов, ответственных за пролиферативные и опухолевые процессы, за рецепторный аппарат ММ и АМ.



Следовательно, необходима разработка новых методов эпигенетической терапии, которые будут не только временно сдерживать рост ММ, инвазию очагов АМ, но и возможно излечивать пациенток с этой патологией.

Но, чтобы понять, что такое эпигенетическая терапия, надо дать определение эпигенетике как науке.

Эпигенетика

- «Ветвь биологии, изучающая причинные взаимодействия между генами и их продуктами, образующими фенотип» (термин предложен К. Уоддингтоном, 1947 г.).
- Эпигенетика изучает **механизмы, контролирующие экспрессию генов и клеточную дифференцировку.**
- У организмов существуют мощные регуляторные элементы, которые контролируют работу генов, в том числе и в зависимости от разных внутренних и внешних сигналов биологической и абиотической природы. Набор и природа эпигенетических сигналов в клетке весьма разнообразны, таких сигналов много. Примером может служить метилирование ДНК.

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.

Эпигенетическая программа генов стабильна по отношению к факторам внутренней и внешней среды организма и защищает его от различных повреждений.

ВЫДЕЛЯЮТ ТРИ ОСНОВНЫХ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ:

- ДНК-метилирование.
- Модификация белков гистонов.
- РНК-интерференция.

- **Метилирование ДНК контролирует все генетические процессы в клетке, защищает геном от экспрессии экзогенных и эндогенных повторяющихся последовательностей ДНК.**
- Но при эпигенетических нарушениях, обусловленных хроническим воспалением, стрессом, инфекцией и др. возникает аномальное метилирование.
- Оно изменяет функцию гена, но не нарушает его структуру. При этом метилированные группы заполняют промоторные участки гена, выключают его из основной работы.
- Ген перестает контролировать процессы пролиферации, опухолевого роста, апоптоза и др.
- Такое аномальное метилирование выявлено при ММ, АМ, ряде онкозаболеваний.



Эпигенетические механизмы



ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Два механизма генетических изменений

Мутация в гене MED12

Активация гена В-
катанина

Развитие миомы матки

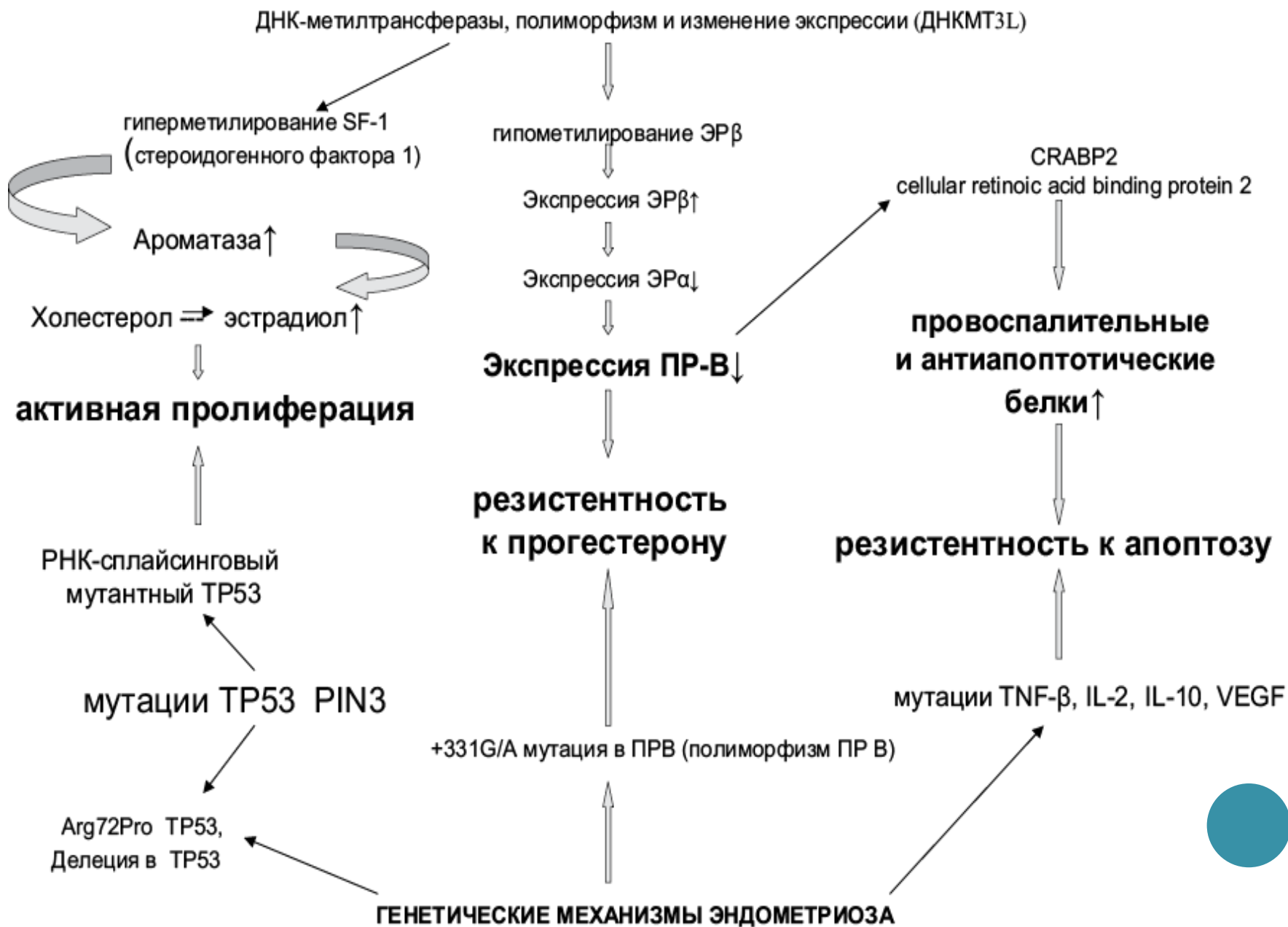
Транслокации хромосом t12,14
и q14,q15,q23,q24

Активность гена HMGA2

Полипептид ДНК-связывающих
гистоновых белков стимулирует
пролиферацию ГМК миомы матки

Избыточный рост миоцитов

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОМЕТРИОЗА



МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК ЯВЛЯЕТСЯ НАИБОЛЕЕ ВАЖНОЙ И АКТИВНО ИЗУЧАЕМОЙ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИЕЙ ПРИ МИОМЕ МАТКИ И АДЕНОМИОЗЕ

Метилирование гена прогестеронового рецептора широко изучено при аденомиозе [1].

- В случае с миомой матки в литературе описаны работы, подтверждающие наличие аномального ДНК метилирования в миоматозной ткани [2].**
- Выявлены особенности ДНК-метилирования при миоме матки: гипометилирование гена прогестеронового рецептора PRB и Era гипометилирование гена эстрогенового рецептора [3].**
- Таким образом, аномальное метилирование подавляет экспрессию генов и является первым сигналом развития патологического процесса в матке.**

Следовательно, для лечения сочетанной патологии матки нужны препараты, которые бы подавляли аномальное ДНК-метилирования и обладали эпигенетической противоопухолевой активностью, как в виде монотерапии, так и в составе комплексного лечения.

1. Lyn-Cook B.D., Mohammed S.I., Davis C., Word B. et al. Gender differences in gemcitabine (Gemzar) efficacy in cancer cells: effect of indole-3-carbinol // Anticancer Res. 2010. Vol. 30, N 12. P. 4907-4913.

2. Asada H., Yamagata Y., Taketani T., Matsuoka A. et al. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation // Mol. Hum. Reprod. 2008. Vol. 14, N 9. P. 539-545.

3. Киселев В.И., Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Есенева Ф.М. и др. Особенности ДНК-метилирования при миоме матки // Молекул. мед. 2017. Т. 15, № 3. С. 45-50.

- В связи с этим все большее внимание привлекают **вещества природного происхождения, обладающие противоопухолевой специфической эпигенетической активностью.**
- Среди нетоксичных веществ с эпигенетической активностью в настоящее время перспективными являются флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), а также индол-3-карбинол (I3C).
- В многочисленных исследованиях доказана их мультитаргетная противоопухолевая активность. Они абсолютно безопасны в терапевтических дозах.
- Они обладают выраженной способностью ингибировать ферменты ДНК-метилтрансферазу и гистондеацетилазу, а также подавлять экспрессию проканцерогенных микроРНК в опухолевых клетках различного происхождения [1,2,3].
- 1. Wu T.Y., Khor T.O., Su Z.Y., Saw C.L., et al. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. AAPS J. 2013; 15 (3): 864-74.
- 2. Mirza S., Sharma G., Parshad R., Gupta S.D., et al. Expression of DNA methyltransferases in breast cancer patients and to analyze the effect of natural compounds on DNA methyltransferases and associated proteins. J Breast Cancer. 2013; 16 (1): 23-31.
- 3. Khan M.A., Hussain A., Sundaram M.K., Alalami U., et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate reverses the expression of various tumor-suppressor genes by inhibiting DNA methyltransferases and histone deacetylases in human cervical cancer cells. Oncol Rep. 2015; 33 (4): 1976-84.

- В 2009 г. Gao и соавт. было установлено, что EGCG эффективно деметилирует и реактивирует экспрессию эпигенетически «молчащего» гена WIF-1 [1].
- Таким образом, применение инновационных препаратов с ДНК-деметилирующей эпигенетической активностью, которые восстанавливают функции генов опухолевой супрессии, является новым перспективным подходом при проведении патогенетической терапии пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы в составе их комплексного лечения, а также эффективной химиопрофилактики репродуктивных раков [2].
- Gao Z., Xu Z., Hung M.-S., Lin Y.-C. et al. Promoter demethylation of WIF-1 by epigallocatechin-3-gallate in lung cancer cells // Anticancer Res. 2009. Vol. 29, N 6. P. 2025-2030
- Киселев В.И.1, Муйжнек Е.Л.2, Ашрафян Л.А.1, Сухих Г.Т. Эпигенетика в гинекологии и онкогинекологии: WIF и реальность. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 1. С. 18-26.

Стратегия лечения гиперпластических процессов

Гормональная терапия

Создание благоприятного гормонального фона:

- Поддержка лютеиновой фазы
- Подавление гормональных флуктуаций
- Подавление гормонального биосинтеза

Коррекция факторов риска

Лечение ожирения, нарушений метаболизма, иммунных нарушений:

- Здоровый образ жизни
- Препараты для снижения массы тела
- Инсулиносенситайзеры
- Иммуномодуляторы, антиоксиданты



Эпигенетическая терапия

Для лечения ММ в сочетании с АМ необходимы препараты, эпигенетически обоснованные, действующие на все звенья патогенеза заболевания

Эпи-
генетическая
терапия

Снижение эстрогензависимой и эстрогеннезависимой пролиферации.

Подавление воспаления.

Подавление неоангиогенеза.

Стимуляция апоптоза.

Стабилизация генома.

Ингибирование ДНК-метилирования.

Наличие эпигенетической противоопухолевой активности.

Подавление ДНК-метилтрансферазы.

Влияние на гистондеацетилазу.

Возобновление экспрессии генов.

МУЛЬТИТАРГЕТНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЕЙСТВУЮЩИХ СУБСТАНЦИЙ ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА И ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН-3-ГАЛЛАТА



Эпигенетические эффекты действующих субстанций I3C и EGCG

Индол-3-карбинол
(I3C)



Эпигаллокатехин
-3-галлат (EGCG)



Подавление ДНК-
метилтрансферазы

Влияние на гистондеацетилазу



**ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ,
ответственных за апоптоз, подавление процессов пролиферации и
неоангиогенеза**



Индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат в терапии гиперпластических заболеваний



Более
10 лет
исследований
в терапии
гиперпластических
заболеваний



Эффективность
доказана по
результатам
сравнительных
исследований у
700
пациенток с
гиперпластическим
и заболеваниями



В среднем
6-9 месяцев
отсутствие
рецидивов
после терапии



Обзор отечественных исследований

Исследование	Дизайн	Результаты
Нужнов С.Г., Брюхина Е.В. Фармакологическая коррекция миомы матки. Челябинск	Включено 68 пациенток с миомой матки. 1 группа 28 пациенток гормональное лечение 2 группа 40 пациенток Индинол и Эпигаллат	После лечения замечено уменьшение матки у всех пациенток. Спустя 12 месяцев миоматозные узлы слегка увеличились, но были меньше первоначального размера
И.С. Сидорова, А.Л. Унанян и др. Новые аспекты патогенеза и патогенетически обоснованной терапии аденомиоза. Москва	Включено 148 больных с внутренним эндометриозом тела матки: 32 подверглись оперативному вмешательству, 44 пациенткам проводилось консервативное лечение с использованием гормональных препаратов, а 72 женщинам была проведена терапия с использованием препаратов Индинол и Эпигаллат	Наблюдалось достоверное снижение показателей клинической симптоматики; уменьшение толщины стенки матки; отсутствие побочных эффектов
И.С. Сидорова, А. Унанян и др. Миома матки в сочетании с аденомиозом. Пути фармакологической коррекции. Москва	Включено 59 пациенток; проводился курс терапии с использованием препаратов Индинол и Эпигаллат	За время терапии в 94% случаев не зарегистрировано роста миоматозного узла; в течение 1 года после начала терапии ни разу не был обнаружен рецидивирующий рост новых узлов; уменьшение толщины стенки матки
Ю.Э. Доброхотова, М.Г. Венедиктова и др. Применение комбинации препаратов Индинол и Эпигаллат у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Москва	Включено 32 больных с гиперплазией эндометрия; проводился курс терапии с использованием препаратов Индинол и Эпигаллат	Клиническая эффективность применения комбинации препаратов Индинол и Эпигаллат составила 87,5%; осложнений и побочных эффектов лечения не наблюдалось.
И.В. Станоевич, А.И. Ищенко и др. Сравнительная эффективность гормонотерапии и таргетных медикаментозных средств при гиперплазии эндометрия. Москва	Включено: 80 больных репродуктивного и перименопаузального возраста. 1 группа: 41 пациентка, получавшая гормональную терапию ; 2 группа: 39 пациенток, которым были назначены Индинол и Эпигаллат.	Терапия Индинол и Эпигаллат снизила рецидив заболевания в 5 раз по сравнению с гормональной терапией

Исследование «Тактика ведения пациенток с миомой в сочетании с аденомиозом»

Дизайн исследования

Включено 50 женщин репродуктивного возраста с ММ и АМ, которые отказались от приема гормональных препаратов или имели противопоказания к гормональной терапии. Средний возраст больных составил $40,62 \pm 0,9$ года.

Все пациентки принимали индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат , каждый препарат по 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 месяцев.

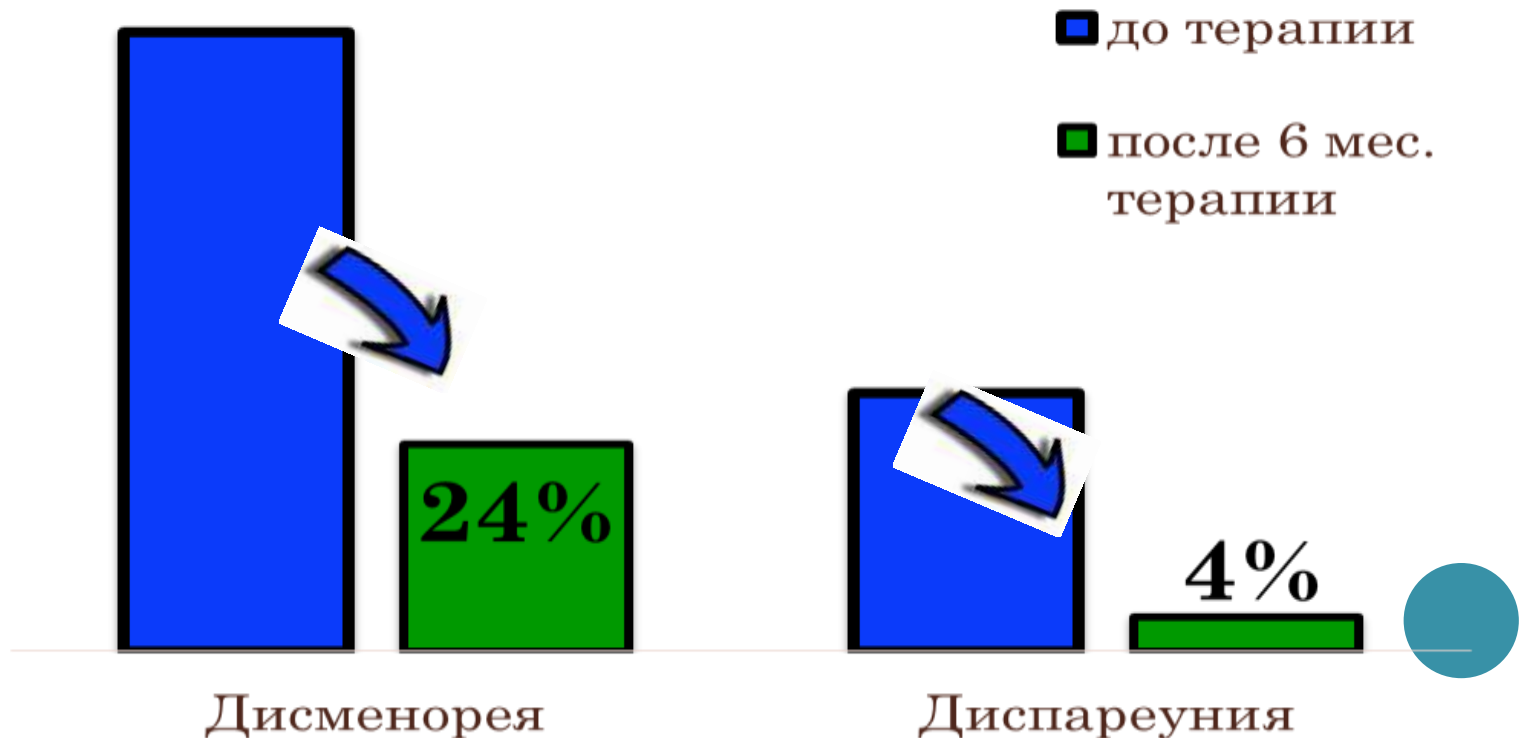
После проведения гистологического исследования соскоба из полости матки исключалась необходимость хирургического лечения и на основании клинического обследования, УЗИ с ЦДК органов малого таза, проводился контроль эффективности лечения.

Результаты исследования

После 6-месячного курса эпигенетической терапии у **70%** женщин с аденомиозом нормализовался характер менструального цикла:

- в **3** раза произошло снижение частоты дисменореи с **72 %** до **24 %**.

У них в **7,5** раз уменьшилась частота диспареунии с **30%** до **4%**.



Результаты исследования

- ✓ По данным УЗИ с ЦДК, после 6-месячного курса эпигенетической терапии аденомиоза было выявлено уменьшение размеров задней стенки матки и объема матки у 86% и 62% больных соответственно.

средний размер задней стенки
матки

7,63 ± 0,28 мм

5,10 ± 0,23 мм



средний объем матки

6,14 ± 0,14 мм³

5,13 ± 0,12 мм³



■ до терапии

■ после 6 мес. терапии



Результаты исследования

- ✓ После 6-месячного курса эпигенетической терапии аденомиоза выраженность болевого синдрома в среднем не превышала 2,41 балла по шкале ВАШ : от 0 (нет боли) до 10 (нестерпимая боль).

выраженность болевого синдрома

7,15 ± 0,24 балла

2,41 ±
0,13 балла



■ до терапии ■ после 6 мес. терапии



Результаты исследования

- ✓ Регресс эндометриоидных гетеротопий выявлен в 70% случаев.
- ✓ У 36 пациенток (72%) исчезла патологическая симптоматика.
- ✓ У всех женщин, получавших эпигенетическую терапию, наблюдалось улучшение качества жизни.
- ✓ Отмечена хорошая переносимость этих препаратов и отсутствие побочных эффектов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Число миоматозных узлов в матке у всех женщин колебалось от 2 до 3 и, в среднем, составило 2,7.
- По данным УЗИ с ЦДК, средний диаметр узлов составил $2,45 \pm 0,25$ см.



Результаты исследования

- На фоне эпигенетической терапии миомы матки произошло **уменьшение:**
 - диаметра миоматозных узлов;
 - объёма матки;
 - диаметра самого большого миоматозного узла; диапазон уменьшения составил 23.5-64,9% ;
 - толщины стенок матки

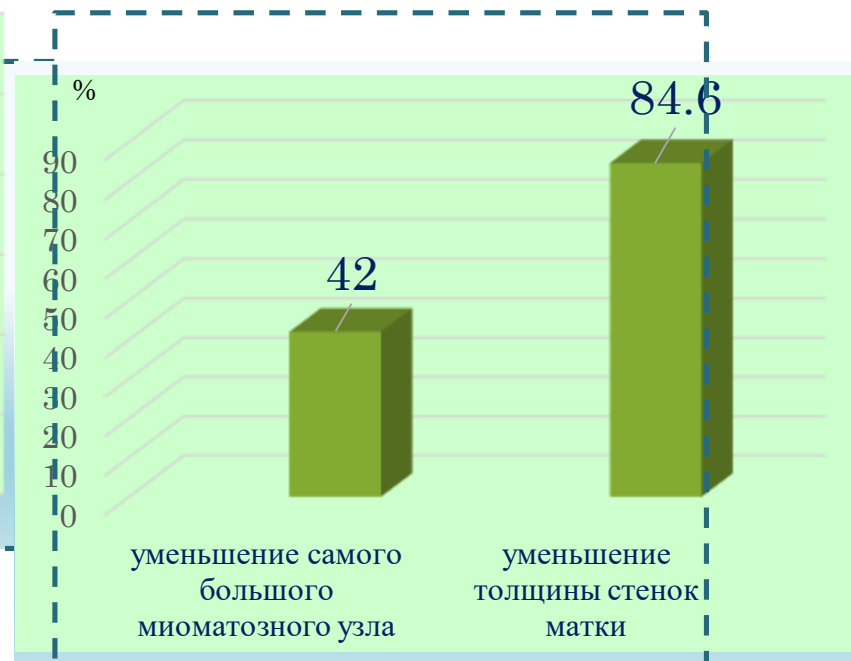
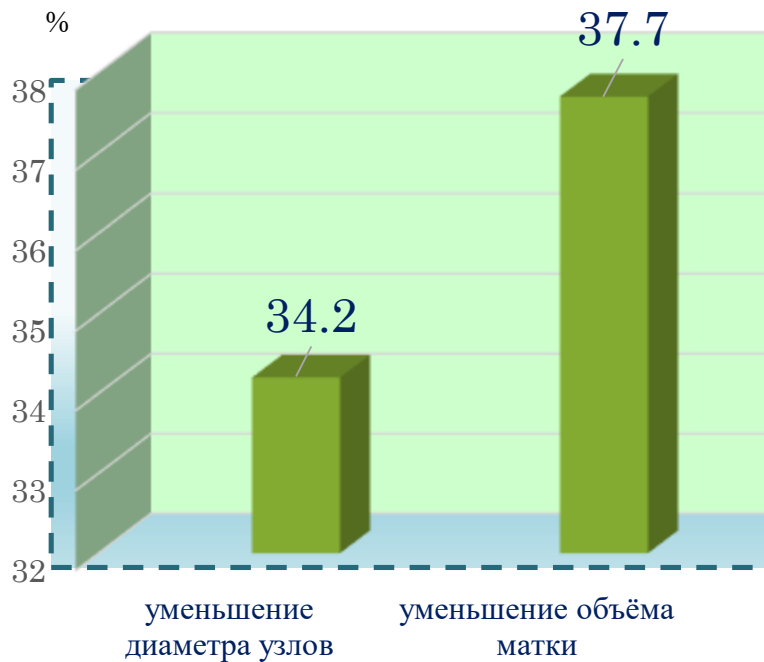


Схема приёма

**Индол-3-карбинол
(Индинол®)**



2 капсулы 2 раза в день

**Эпигаллокатехин-3-галлат
(Эпигаллат®)**



2 капсулы 2 раза в день

Курс 6 месяцев



Выводы

Таким образом, применение эпигенетической терапии пациенток с ММ и АМ показало ее высокую клиническую эффективность.

Главным условием успешного применения эпигенетических препаратов для консервативной терапии ММ и АМ является их безопасность и отсутствие выраженных побочных эффектов при длительном использовании, что и было получено в ходе нашей работы.

Данные препараты могут быть альтернативой гормонального метода лечения, т.к. обладают мощной антипролиферативной активностью, что обеспечивало торможение роста, развития эндометриоидных гетеротопий и ММ. Они могут быть также использованы в комбинации с гормональными препаратами (И.С. Сидорова и др., 2014, 2016).

Выводы

- **Эффективность эпигенетических препаратов доказана как в моно-, так и в комплексной терапии гиперпластических заболеваний женской репродуктивной системы (И. С. Сидорова, А.Л.Унанян, и др., 2014).**
- **Выбор этих препаратов является оптимальным для лечения пациенток с ММ и АМ при наличии противопоказаний к гормональной терапии или отказе от ее применения.**
- **Они имеют благоприятный профиль безопасности, подходящий для длительного применения.**



Благодарю за внимание !