

Роль генетических полиморфизмов генов VEGF, COX2, MUC в развитии эндометриозассоциированного бесплодия

Н.В. Куликова^{1,2}, И.И. Коваленко², Д.В. Байбуз², Я.А. Лебедева²

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

✉ dockulikova@rambler.ru

Аннотация

Эндометриозассоциированное бесплодие представляет собой важную медико-социальную проблему, так как поражает до 10% женщин репродуктивного возраста, при этом даже после длительной терапии беременность наступает лишь у 1/3 пациенток. Этиология эндометриоза до сих пор точно не определена, несмотря на постоянные научные исследования в этой области, поэтому в данном обзоре литературы мы постарались осветить основные работы, затрагивающие роль иммунологических и генетических факторов в патогенезе эндометриоза. Наиболее детально рассмотрено участие сосудистого эндотелиального фактора роста, муцинов и циклооксигеназы-2 в развитии данного заболевания. Дальнейшие исследования этих патогенетических механизмов бесплодия у пациенток с эндометриозом позволят своевременно их корректировать, тем самым увеличивая шансы наступления беременности.

Ключевые слова: эндометриозассоциированное бесплодие, муцины, сосудистый эндотелиальный фактор роста, циклооксигеназа-2, невынашивание беременности, репродуктивные потери.

Для цитирования: Куликова Н.В., Коваленко И.И., Байбуз Д.В., Лебедева Я.А. Роль генетических полиморфизмов генов VEGF, COX2, MUC в развитии эндометриозассоциированного бесплодия. Гинекология. 2019; 21 (2): 34–37. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190344

Review

The role of genetic polymorphisms of the VEGF, COX2, MUC genes in the development of endometriosis-associated infertility

Natalia V. Kulikova^{1,2}, Inna I. Kovalenko², Dmitrii V. Baibuz², Yanina A. Lebedeva²

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

✉ dockulikova@rambler.ru

Abstract

Endometriosis-associated infertility is an important medical and social problem, because affects up to 10% of women in the reproductive case, while even after treatment the pregnancy occurs in only one third of the patients. The etiology of endometriosis is still not precisely defined, despite ongoing research on this topic. In this review of the literature, we have tried to highlight the main work concerning the participation of immunological and genetic factors in the pathogenesis, and the role of vascular endothelial growth factor, mucins and cyclooxygenase-2 in more detail. Further studies of these pathogenetic manifestations of infertility in patients with endometriosis will make it possible to correct them in a timely manner, thereby increasing the chances of pregnancy.

Key words: endometriosis-associated infertility, mucins, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, miscarriage, pregnancy, reproductive loss.

For citation: Kulikova N.V., Kovalenko I.I., Baibuz D.V., Lebedeva Ya.A. The role of genetic polymorphisms of the VEGF, COX2, MUC genes in the development of endometriosis-associated infertility. Gynecology. 2019; 21 (2): 34–37. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190344

Введение

Как известно, бесплодный брак представляет собой одну из самых актуальных медицинских, социальных и экономических проблем [3, 8] и характеризуется отсутствием наступления беременности в течение одного года у супругов детородного возраста при условии регулярной половой жизни без применения средств контрацепции. В Российской Федерации данная патология встречается с частотой 8–17,5% [4] и имеет тенденцию к росту. При этом фактор женского бесплодия имеет место в 40–60% случаев [5], среди причин которого эндометриоз составляет в среднем около 50% [9].

Эндометриоз – хроническое воспалительное дисгормональное заболевание с локализацией подобной эндометрию ткани вне полости матки [8]. По данным разных авторов, это заболевание поражает 6–10% женщин репродуктивного возраста и проявляется хронической тазовой болью, дисменореей и бесплодием [2, 7, 8]. Несмотря на актуальность проблемы и продолжающиеся исследования, четких причин роста распространенности бесплодия у женщин с эндометриозом до сих пор нет. Кроме того, вероятность наступления беременности у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, даже после прохождения терапии не превышает 30–33% [2], что требует дальнейших научных исследований относительно патогенеза эндометриоза и его роли в снижении фертильности.

Как известно, важную роль в адгезии эмбриона играют муцины (MUC), высокогликозилированные протеины с большой молекулярной массой. Эти молекулы широко представлены в организме человека и функционируют как протективные агенты.

При имплантации наиболее изученным является MUC-1. Доказано, что его экспрессия в эндометрии меняется в течение цикла, повышаясь в позднюю пролиферативную фазу цикла и достигая максимума в период «окна имплантации». Это позволило предположить, что данная молекула может участвовать в адгезии бластоцисты [17]. В частности, есть мнение, что MUC-1 отталкивает бластоцисту и препятствует ее адгезии к области эндометрия с низкими шансами на имплантацию [1].

Однако есть другие данные об экспрессии муцинов в эндометрии. Опыты *in vitro* показали, что при взаимодействии бластоцисты с эндометрием на этапе адгезии индуцируется локальный клиренс молекул MUC-1, что способствует имплантации непосредственно в этом участке эндометрия [24]. Существует мнение о необходимости наличия в эндометрии барьера, обусловленного муцинами, поскольку он способен защитить эмбрион от материнской иммунной системы [25].

Имеются данные, что полиморфизм гена MUC-4 также связан с эндометриозассоциированным бесплодием вследствие усиления клеточной пролиферации и миграции, а

также антиапоптотических свойств MUC-4 [14], тем самым повышая риск распространения эндометриоза с нарушением фертильности.

Не менее важна роль иммунологических факторов в защите эндометриальных клеток от апоптоза [13].

Существуют убедительные доказательства, что ангиогенез играет важную роль в эктопической имплантации ткани эндометрия и в развитии эндометрических поражений [12]. Ангиогенез, рост кровеносных сосудов из существующей сосудистой системы, подразумевает взаимодействие ряда плохо регулируемых молекул, которые включают ключевой фактор ангиогенеза, называемый сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) [11]. VEGF продуцируется многими клетками, включая стромальные, эндотелиальные, нейтрофильные и т.д. Однако стероидопосредованная регуляция макрофагов важна для повышения уровня VEGF и связана с VEGF-зависимой повышенной пролиферацией эндотелиальных клеток у женщин с эндометриозом [19].

В данное время роль VEGF в патогенезе эндометриозассоциированного бесплодия активно обсуждается, проводятся исследования по оценке данного иммунологического фактора у здоровых и бесплодных женщин.

A. Pellicier и соавт. отметили, что не было значительных различий в уровнях VEGF в сыворотке крови пациенток с эндометриозом в сравнении с контрольной группой [27]. I. Matalliotakis и соавт. зарегистрировали дискретную, но значимую разницу в концентрации VEGF в сыворотке крови женщин с эндометриозом в сравнении с контрольной группой [22]. В работе J. McLaren было показано, что перитонеальная жидкость и сыворотка крови пациенток с эндометриозом содержали более высокие уровни VEGF в сравнении со здоровыми женщинами [23]. Эти противоречивые результаты могут быть следствием небольших выборок, использованных в исследованиях.

Некоторые данные указывают на то, что концентрация VEGF может увеличиваться при некоторых доброкачественных гинекологических заболеваниях, таких как гиперплазия эндометрия, аномальное маточное кровоотечение и кисты яичников [15, 29].

Важность VEGF в патологическом ангиогенезе огромна, поскольку он регулирует практически каждый этап процесса, включая пролиферацию эндотелиальных клеток, прорастание, сборку, развитие просвета, проницаемость и распределение паттернов для сосудов [16]. Более того, известно, что VEGF действует на эндотелиальные клетки главным образом через VEGFR2-опосредованный путь, чтобы способствовать ранним ангиогенным ответам [26]. Результаты исследования S. Jana и соавт. (2016 г.) показывают увеличение VEGF и VEGFR2 в эктопических тканях, что указывает на неоваскуляризацию при эндометриозе. Также авторы установили, что с прогрессированием эндометриоза повышается экспрессия фактора фон Виллебранда, который является маркером ангиогенеза. Кроме того, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), ключевой фермент для синтеза простагландина E_2 из арахидоновой кислоты, также увеличивается при прогрессировании заболевания [19].

В исследовании M. Acimovic и соавт. (2016 г.) пациентки с эндометриозом имели значительно более высокое значение экспрессии мРНК для VEGF в сравнении с пациентками без эндометриоза. Авторами было показано, что обнаружение повышенных уровней экспрессии мРНК для VEGF в сыворотке крови пациентов с эндометриозом может играть важную роль в диагностике, а также в лучшем понимании этиологии данного заболевания [11].

Принимая во внимание то, что диагноз эндометриоза очень сложен, и из-за неспецифического и позднего проявления симптомов использование лапароскопии в качестве инструмента золотого стандарта для окончательной диагностики не всегда целесообразно ввиду ограничения финансовыми ресурсами, доступностью, опытом хирурга и тяжестью инвазии самого заболевания. Оценка уровня VEGF предлагается в качестве нового биомаркера в диагностике эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия [11].

Далее, что касается роли VEGF в патогенезе эндометриозассоциированного бесплодия, имеются предположения, что ингибирование функции VEGF может привести к снижению фертильности из-за блокировки функции желтого тела. Инактивация одиночного VEGF аллеля ведет к связанной с гаплонедостаточностью гибели эмбрионов из-за аномалий развития кровеносных сосудов, которая приводит к нарушению перфузии в эндометрии, что делает эндометрий невосприимчивым. В результате происходит ранняя потеря беременности – примерно на 9-й день гестации [6].

З.С. Ходжаевой и соавт. выявлена значимая прямая связь между уровнем VEGF и толщиной эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности. Было отмечено, что с повышением сыровоточного уровня VEGF увеличивалась толщина эндометрия, и наоборот. В периоде предполагаемой имплантации у женщин с привычной потерей беременности в анамнезе наблюдались взаимосвязанные нарушения: активация CD56+ клеток в иммунном статусе, низкая секреция проангиогенного фактора VEGF и нарушение гемодинамики матки, которые, вероятно, играют решающую роль в патогенезе ранних потерь беременности [10].

Молекулярные механизмы дифференцировки и регуляции инвазии трофобласта изучены недостаточно. Обсуждаются функции LIF, интерлейкина-1, инсулиноподобных факторов роста I и II, колониестимулирующего фактора 1 и трансформирующих факторов роста α и β , VEGF, экспрессируемого децидуальной оболочкой, и т.д. [20, 21, 30, 32]. Также обсуждают вклад различных физиологических регуляторов, например, влияние напряжения кислорода в периферической крови на разные аспекты функционирования трофобласта, включая экспрессию интегринов α и β [18, 31]. Недостаток прогестерона или дефекты его рецепции, избыточная экспрессия ЦОГ-2 могут сопровождаться избытком провоспалительных цитокинов в крови и эндометрии и нарушением имплантации [28].

Для успешного завершения фазы обмена информацией значимы физиологические уровни экспрессии ЦОГ – ферментов, способствующих конверсии арахидоновой кислоты в простагландин H_2 . Обе изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) экспрессируются в эндометрии преимущественно в лютеиновую фазу цикла. Экспрессия ЦОГ-1 снижается в ответ на повышение уровней прогестерона и 17β -эстрадиола. Продукция ЦОГ-2 не регулируется стероидными гормонами, ее экспрессия повышена в месте имплантации и, возможно, регулируется интерлейкином-1. Считается, что достаточная экспрессия ЦОГ-2 определяет готовность бластоцисты к имплантации. У больных эндометриозом активность ЦОГ-2 повышена, с тяжестью заболевания она увеличивается, что может серьезно ухудшать результаты имплантации [19].

Известно, что для успешной имплантации необходима транспортировка кальция в люминальный эпителий матки. ЦОГ-2, по-видимому, является наиболее важной для ряда сигнальных путей, участвующих в ранних событиях имплантации. Она регулирует воздействие простагландинов и VEGF на сосудистую проницаемость и ангиогенез. ЦОГ-2 люминального эпителия также может играть роль в подготовке матки к имплантации. Неадекватная рецептивность эндометрия отвечает за 2/3 неудач при имплантации [1].

По некоторым данным, идентифицированные телоциты могут участвовать в поддержании структурной и функциональной целостности тканей фаллопиевых труб, однако весь механизм их потенциального влияния на фертильную функцию до сих пор остается неизвестным.

В частности, в работе X. Yang (2015 г.) при исследовании на крысах было обнаружено, что в пораженных эндометриозом тканях фаллопиевых труб наблюдались обширные ультраструктурные повреждения, значительно снижались количество телоцитов и интерстициальный фиброз наряду с повышением уровня индуцибельной синтазы оксида азота, ЦОГ-2, перекиси липидов и эстрадиола. Это позволило авторам предположить наличие воспаления и повреждения телоцитов, вызванных ишемией. Основываясь

на распределении телочитов и межклеточных связях, исследователи решили, что такое повреждение может быть связано со структурными и функциональными аномалиями фаллопиевых труб, такими как ослабленная межклеточная сигнализация и сократимость, нарушенная иммунорегуляция, пространственное нарушение архитектуры интерстиция и фиброз тканей. Следовательно, повреждение телочитов может дать новое объяснение повреждению труб, вызванного эндометриозом с нарушением фертильности [33].

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что проблема эндометриозассоциированного бесплодия таит в себе еще немало нерешенных вопросов, имеются основательные данные, свидетельствующие о роли генетических, гормональных и иммунологических факторов. Дальнейшие исследования в этом направлении продолжают оставаться чрезвычайно актуальными, поскольку знания патогенетических механизмов нарушения репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом позволят провести своевременную коррекцию и повысить эффективность лечения, тем самым способствуя реализации репродуктивного потенциала женщин с данной патологией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Абу-Абдаллах М., Артымук Н.В., Сурина М.Н. Рецептивность эндометрия. Маркеры имплантации. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3: 71–7.
- [Abu-Abdallah M., Artyuk N.V., Surina M.N. Retseptivnost' endometrii. Markery implantatsii. Fundamental'naia i klinicheskai meditsina. 2018; 3: 71–7 (in Russian).]
- Азаркова Т.А. Полиморфизм гена TGFB при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Фундаментальные исследования. 2013; 3: 241–4.
- [Agarkova T.A. Polimorfizm gena TGFV pri endometrio-ssotsirovanom besplodii. Fundamental'nye issledovaniia. 2013; 3: 241–4 (in Russian).]
- Ведищев С.И., Прокопов А.Ю., Османов Э.М. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия в браке. Евразийский союз ученых. 2015; 7 (16): 33–4.
- [Vedishchev S.I., Prokopov A.Ju., Osmanov E.M. Kliniko-epidemiologicheskie aspekty zhenskogo besplodiia v brake. Evraziiskii soiuз uchenykh. 2015; 7 (16): 33–4 (in Russian).]
- Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В. Медико-генетические аспекты бесплодия. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 6 (2): 35–40.
- [Goncharova N.N., Martysheva E.Ju., Kaznacheeva T.V. Mediko-geneticheskie aspekty besplodiia. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia. 2012; 6 (2): 35–40 (in Russian).]
- Долбина А.Ю. Полиморфизм генетических маркеров, особенности течения беременности и исход родов после лечения женского бесплодия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007.
- [Dolbina A.Ju. Polimorfizm geneticheskikh markerov, osobennosti techeniia beremennosti i iskhod rodov posle lecheniia zhenskogo besplodiia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2007 (in Russian).]
- Козырева Е.В., Давидян Л.Ю. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности. Современные проблемы науки и образования. 2015; 4: 12.
- [Kozyreva E.V., Davidian L.Ju. Rol' faktorov rosta v patogeneze besplodiia i nevynashivaniia beremennosti. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2015; 4: 12 (in Russian).]
- Корсак В.С., Васильева О.Е., Исакова Э.В. Эндометриоз и ВРТ. Проблемы репродукции. 2006; 3: 41–6.
- [Korsak V.S., Vasil'eva O.E., Isakova E.V. Endometriozi i VRT. Problemy reproduksii. 2006; 3: 41–6 (in Russian).]
- Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Бесплодный брак: алгоритмы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2016; 22: 24–7.
- [Ovsiannikova T.V., Kulikov I.A. Besplodnyi brak: algoritmy diagnostiki i lecheniia. Effektivnaia farmakoterapiia. 2016; 22: 24–7 (in Russian).]
- Смирнова И.В., Бресский А.Г., Лысенко О.В. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Охрана материнства и детства. 2011; 1 (17): 63.
- [Smirnova I.V., Bresskii A.G., Lysenko O.V. Endometrio-ssotsirovanoe besplodie. Okhrana materinstva i detstva. 2011; 1 (17): 63 (in Russian).]
- Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В. Клинико-патогенетическое обоснование исследования секреции ангиогенных факторов в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с повторными потерями беременности в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2011; 8.
- [Khodzhaeva Z.S., Musienko E.V. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie issledovaniia sekretiia angiogenykh faktorov v liuteinovuiu fazu menstrual'nogo tsikla u zhenshchin s povtornymi poteriami beremennosti v anamneze. Akusherstvo i ginekologiya. 2011; 8 (in Russian).]
- Acimovic M et al. Survivin and VEGF as Novel Biomarkers in Diagnosis of Endometriosis M. Acimovic. J Med Biochem 2016; 35 (1): 63–8.
- Baranov VS et al. Systems genetics view of endometriosis: a common complex disorder. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015; 185: 9–65.
- Bilotas M et al. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls. J Reprod Immunol 2010; 84 (2): 193–8.
- Chang CY et al. MUC4 gene polymorphisms associate with endometriosis development and endometriosis – related infertility. BMC Medicine 2011; 9: 19.
- Dai H et al. Expression of Efp, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. Oncol Rep 2010; 23 (3): 795–9.
- Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. Nat Rev Cancer 2002; 2 (10): 795–803.
- Grunner R et al. Different regulatory pathways of endometrial connexin expression: preimplantation hormonal-mediated pathway versus embryo implantation-initiated pathway. Biol Reprod 2004; 71 (1): 273–81.
- Heng S et al. PC6 levels in uterine lavage are closely associated with uterine receptivity and significantly lower in a subgroup of women with unexplained infertility. Hum Reprod 2011; 26 (4): 840–6.
- Jana S et al. Regulation of Matrix Metalloproteinase-2 Activity by COX-2-PGE2-pAKT Axis Promotes Angiogenesis in Endometriosis. PLoS One 2016; 11 (10): e0163540.
- Krieg SA et al. Global alteration in gene expression profiles of deciduas from women with idiopathic recurrent pregnancy loss. Mol Hum Reprod 2012; 18 (9): 442–50.
- Laanpere M et al. Folate-metabolizing gene variants and pregnancy outcome of IVF. Reprod Biomed Online 2011; 22 (6): 603–14.
- Matalliotakis IM et al. Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti-endometriosis medicines. Int Immunopharmacol 2003; 3: 81–9.
- McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. Hum Reprod Update 2000; 6 (1): 45–55.
- Meseguer M et al. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. Biol Reprod 2001; 64: 590–601.
- Mourik MS, Macklon NS, Heijnen CJ. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules and immune cells in establishing an implantation environment. Lekoc Biol 2009; 85: 4–19.
- Olsson AK et al. VEGF receptor signaling – in control of vascular function. Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7 (5): 359–71.
- Pellicer A et al. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. Fertil Steril 1998; 70: 425–31.
- Puschett JB, Agunanne E, Uddin MN. Marinobufagenin, resibufogenin and preeclampsia. Biochim Biophys Acta 2010; 1802 (12): 1246–53.
- Robati M et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) improves the sensitivity of CA125 for differentiation of epithelial ovarian cancers from ovarian cysts. Arch Gynecol Obstet 2013; 288 (4): 859–65.
- Sater MS et al. Anti-annexin V IgM and IgG autoantibodies and the risk of idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. J Reprod Immunol 2011; 89 (1): 78–83.
- Shaw JL et al. Lymphoid and myeloid cell populations in the non-pregnant human Fallopian tube and in ectopic pregnancy. J Reprod Immunol 2011; 89 (1): 84–91.

32. *Urato AC, Norwitz ER. A guide towards pre-pregnancy management of defective implantation and placentation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; 25 (3): 367–87.*

33. *Yang XJ Telocytes damage in endometriosis-affected rat oviduct and potential impact on fertility. J Cell Mol Med 2015; 19 (2): 452–62.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Куликова Наталья Владимировна – аспирант лаб. иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ.
E-mail: dockulikova@rambler.ru

Коваленко Инна Ильинична – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ.
E-mail: innakov2010@yandex.ru

Байбуз Дмитрий Васильевич – зам. дир. по медицинской части (гинекология) Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ.
E-mail: baybooz@mail.ru

Лебедева Янина Александровна – зав. отд-нием, врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ.
E-mail: yanina_simakova@mail.ru

Natalia V. Kulikova – Graduate Student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Saint Petersburg State University. E-mail: dockulikova@rambler.ru

Inna I. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University.
E-mail: innakov2010@yandex.ru

Dmitrii V. Baibuz – Deputy Director, Saint Petersburg State University.
E-mail: baybooz@mail.ru

Yanina A. Lebedeva – obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State University.
E-mail: yanina_simakova@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.06.2019