## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

**«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»**

**Шалькова Марія Юліївна**

УДК 618.145 – 006.6 – 036:575.113

**РАК ендометрію: МЕТИЛування ГЕНІВ hМLН1**

**І АРС ЯК ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ЗАКОНОМІРНІСТЬ ПРОГРЕСУВАННЯ**

14.01.07 – онкологія

# АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор

**Карташов Сергій Михайлович,** завідувач кафедри онкологічної гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Воробйова Люся Іванівна,**

Державна установа «Національний інститут раку», керівник науково-дослідного відділу онкогінекології;

доктор медичних наук, професор

**Шляховенко Володимир Олексійович,**

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України, завідувач відділу ензимології.

Захист дисертації відбудеться «16» квітня 2008 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 в Державній установі «Національний інститут раку» (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут раку» (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «14» березня 2008 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук С.О. Родзаєвський

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність роботи.** У структурі злоякісних новоутворень рак ендо-метрію (РЕ) залишається однією з найпоширеніших форм новоутворень, складаючи 7,9% і посідаючи 4-те місце серед онкологічних захворювань у жінок (Шалімов С.О., Федоренко З.П., Воробйова Л.І., Гулак Л.О., 2006). В останні десятиліття у світі відзначене збільшення захворюваності на РЕ, а показник захворюваності в Україні в період з 1996 до 2006 року збільшився з 20,7 до 25,2 на 100 000 населення (Бюлетень національного канцер-реєстру України №7). Кількість жінок, які захворіли на РЕ в 2006 році, склала 6448 випадків. Чітка тенденція до зростання захворюваності на РЕ відзначена в групі жінок передменопаузального віку (Вишневська К.Ю., 2004).

Основними причинами, що впливають на зростання захворюваності жінок на РЕ, є збільшення тривалості життя, збільшення кількості жінок з нейроендокринно-обмінними порушеннями, збільшення кількості генетичних порушень і не завжди адекватне використання гормональних препаратів з високим вмістом естрогенів. Оскільки для України не характерне, ні збіль-шення тривалості життя, ні широке застосування гормоно-замісної терапії, логічно припустити значну роль нейро-ендокринних порушень та генетичних чинників у зростанні захворюваності на РЕ.

Фактори ризику виникнення РЕ чітко визначені, але їх використання для профілактики РЕ не завжди призводить до бажаних результатів. Це об-ґрунтовує необхідність розробки й вивчення нових критеріїв як для визна-чення ризику розвитку РЕ, так і для прогнозування перебігу цього захворю-вання (Семикоз Н.Г., 2000).

З огляду на фактори ризику, варто пам'ятати, що для розвитку РЕ має значення не стільки кількість факторів, скільки поєднання порушень у двох системах: фенотипу й генотипу (Мельник М.М., 2005).

Виникнення РЕ відбувається на тлі патологічно зміненого ендомет-рію. Однак фонові зміни ендометрію в більшості випадків не трансформу-ються в передрак і РЕ, що обумовлено значною мірою і генетичними факто-рами (Бучинскька Л.Г., Поліщук Л.З., Воробйова Л.І., 2004). В останні роки велика увага приділяється епігеномним порушенням, зокрема питанню метилування генів, яке призводить до порушення функціонування гена. Пору-шення метилування, тобто запрограмована інактивація генів, може призводи-ти до активації протоонкогенів і таким чином сприяти малігнізації. За даними літературних джерел, перспективним напрямком і об'єднуючим моментом у визначені ризику розвитку як передраку, так і РЕ (як гормонозалежного, так і автономного) може бути визначення ролі генів hМLН1 і АРС (Пишак В.П., Сенютович Р.В., Пересунько О.П., 2004; [Kariola R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Kariola+R%22%5BAuthor%5D)., [Abdel-Rahman W.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Abdel%2DRahman+WM%22%5BAuthor%5D)., [Ollikainen M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Ollikainen+M%22%5BAuthor%5D). et al., 2005).

За даними літератури, інактивація генів hМLН1 і АРС сприяє розвиткові сімейного аденоматозного поліпозу товстої кишки, спадкового неполіпозного колоректального раку (Імянітов Е.М., 2005). Оскільки рак товстої кишки і рак ендометрію відносять до гормонозалежних пухлин, логічно припустити, що ці гени відіграють роль і у виникненні та розвитку раку ендометрію. Механі-зми залучення генів hМLН1 і АРС і їх роль у процесі малігнізації та прогре-суванні РЕ залишається маловивченими та фрагментованими. Саме через від-сутність достатніх критеріїв прогнозу РЕ на сьогодні не відзначено значних успіхів ні в діагностиці, ні в лікуванні захворювання. Дані літератури вказу-ють на можливість використання генів hМLН1 і АРС для оцінки ефективності лікування РЕ та прогнозу захворювання ([Marcelis C.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Marcelis+CL%22%5BAuthor%5D)., [van der Putten H.W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22van+der+Putten+HW%22%5BAuthor%5D)., [Tops C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Tops+C%22%5BAuthor%5D). et al., 2001).

З огляду на викладене вище, дослідження значення генів hМLН1 і АРС у патогенезі гіперплазій і РЕ є актуальними, оскільки дозволять обґрунтувати нові фактори ризику РЕ і індивідуальні підходи до формування лікувальної тактики та профілактики захворювання.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисер-таційна робота виконана в межах планової науково-дослідної роботи кафедри онкохірургії та онкогінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти: «Етіопатогенетичні фактори розвитку раку органів репродуктивної системи у жінок і їх вплив на перебіг і рецидивування захворювання», № державної реєстрації 0105В002871. Тема дисертації затверджена РПК № 2 від 17.01.06.

**Мета роботи –** оцінити значення епігеномних змін генів-супресорів hМLН1 і АРС як маркерів прогресування гіперплазії ендометрію та уточнити їх роль у патогенезі виникнення і прогресування РЕ.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити частоту метилування генів hМLН1 і АРС у хворих на зало-зисту та атипову гіперплазію ендометрію.
2. Дослідити частоту метилування генів hМLН1 і АРС у хворих на РЕ.
3. Вивчити морфологічні критерії РЕ залежно від метилування генів hМLН1 і АРС.
4. Розробити алгоритм лікування хворих на гіперластичні процеси з врахуванням метилування генів hМLН1 і АРС.

**Об’єкт дослідження** –хворі на гіперплазію та РЕ.

**Предмет дослідження** – частота метилування генів hМLН1 і АРС у хворих на гіперпластичні процеси та РЕ, вплив метилування генів hМLН1 і АРС на результати лікування гіперплазії та РЕ.

**Методи дослідження** – клінічні, морфологічний, молекулярно-генетичний, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше доведено, що роз-виток гіперпластичних процесів і РЕ супроводжується змінами експресії ге-нів-супресорів пухлинного росту, метилування яких спостерігається з найбі-льшою частотою у хворих на атипову гіперплазію ендометрію та РЕ.

Вперше встановлена тенденція до зниження ефективності гормонотера-пії у хворих на гіперплазію ендометрію, що мають епігеномні порушення ге-нів hMLH1 і АРС.

Встановлено, що частота метилування гена hMLH1 частіше зустрічаєть-ся у хворих з ендометріоїдним раком ніж з неендометріоїдним РЕ, що вказує не тільки на істотні морфологічні зміни, а і на функцію зміни геному.

Вперше встановлено, що метилування гена hMLH1 властиве новоутво-ренням з більш високим ступенем диференціювання.

Вперше встановлено, що вірогідно частіше рецидив РЕ виникає у хво-рих з ендометріоїдними формами раку гормононезалежного варіанту, без епі-геномних порушень генів hMLH1 і АРС.

**Практична значимість отриманих результатів.** На підставі отрима-них результатів доведена можливість використання нових прогностичних критеріїв ризику виникнення РЕ – наявності метилування генів-супресорів hMLH1 і АРС. Розроблено алгоритми лікування хворих із залозистою, реци-дивною та атиповою гіперплазією ендометрію з урахуванням нових прогнос-тичних факторів – наявності метилування генів hMLH1 і АРС, що дозволило індивідуалізувати підходи до лікування хворих. Обґрунтована необхідність раннього хірургічного лікування атипової гіперплазії ендометрію з метою профілактики виникнення РЕ на основі епігеномних порушень. Результати дослідження впроваджені в роботу Харківського обласного клінічного онко-логічного диспансеру та Державної установи «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України .

**Особистий внесок здобувача.** Ідея дисертаційного дослідження нале-жить доктору медичних наук, професорові Карташову С.М. На підставі ви-вчення даних літератури та проведення патентного пошуку за темою дисер-тації, автором були визначені мета, завдання дослідження і підходи до їх ви-рішення. Здобувачем самостійно проводився набір і формування банку даних первинного матеріалу, клінічне обстеження хворих. Самостійно оброблені й проаналізовані результати дослідження, сформульовані основні положення та висновки дисертації, підготовлені публікації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації до-повідались і обговорювались на клінічних конференціях ХОКОД (2004); нау-ково-практичній конференції «Пухлини жіночих репродуктивних органів» (Харків, 2005); обласній науково-практичній конференції: «Рак тіла матки» (Харків, 2005), ХІ з'їзді онкологів України (Судак, 2006); ІV з'їзді онкологів і радіологів СНД (Баку, 2006); Харківському науковому товаристві онкологів (2006); науково-практичній конференції молодих вчених (Харків, 2006); VIII конференції молодих онкологів з міжнародною участю «Сучасні проблеми експериментальної й клінічної онкології» (Київ, 2007).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковані в 5 статтях у наукових журналах, 4 матеріалах і тезах конференцій.

**Обсяг і структура роботи.** Дисертаційна робота складається з таких розділів: вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, чотири розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновків і списку використаної літератури, що містить 157 джерел вітчизняних та зару-біжних авторів. Робота викладена на 140 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 25 таблицями і 11 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** В основу роботи покладено аналіз історій хвороби, амбулаторних карток пацієнтів, даних комплексного клініч-ного обстеження хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в Хар-ківському обласному клінічному онкологічному диспансері, Державній уста-нові «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків-ській обласній клінічній лікарні з 2004 до 2007 року.

До дослідження було включено 364 жінки віком від 35 до 80 років. Ос-новну групу складали 39 пацієнток із залозистою, рецидивною і атиповою гіперплазією ендометрію та 164 пацієнтки хворі на РЕ, у яких було визначено метилування генів hMLH1 і АРС. Контрольну групу склали 105 жінок із зало-зистою, рецидивною та атиповою гіперплазією ендометрію і 56 хворих на РЕ, у яких було відсутнє метилування досліджуваних генів (hMLH1 і АРС). Ком-плексне обстеження всіх жінок включало: гінекологічний огляд, цитологічне дослідження мазків із шийки та порожнини матки, гістологічне вивчення операційного матеріалу, визначення наявності або відсутності метилування генів hMLH1 і АРС у тканині ендометрію. У пацієнток збирали анамнез хво-роби, з'ясовували особливості менструальної, репродуктивної, статевої функ-цій. У всіх випадках діагноз було верифіковано при морфологічному дослі-дженні.

Хворим з діагнозом гіперпластичні процеси ендометрію (залозиста гі-перплазія ендометрію, рецидивна гіперплазія та атипова гіперплазія ендомет-рію) проводили курс гормонотерапії керуючись нормативними документами. Гормонотерапія залозистої гіперплазії, рецидивної гіперплазії ендометрію була проведена з урахуванням вікового періоду жінок, наявністю порушень менструального циклу. У репродуктивному періоді хворі отримували: Депо-Провера 400 мг 1 раз на тиждень внутрішньом'язово, сумарною дозою 4 – 5 г (залежно від ваги тіла) потім, дуфастон 10 мг двічі на день (per os) – 2 місяці в неперервному режимі, потім дуфастон по 10 мг 1 раз на день (per os) протя-гом 2 місяців; у клімактеричному періоді: Депо-Провера 400 мг 1 раз на тиж-день внутрішньом'язово, сумарною дозою 5 – 6 г (залежно від ваги тіла), по-тім, дуфастон 10 мг двічі на день (per os) – 2 місяці в неперервному режимі, потім дуфастон по 10 мг 1 раз на день (per os) протягом 2 місяців; у менопау-зальному періоді – Депо-Провера 400 мг 2 рази на тиждень внутрішньом'язо-во, сумарною дозою 9 – 10 г (залежно від ваги тіла).

Пацієнтки з діагнозом атипова гіперплазія ендометрія отримували гор-монотерапію за схемою: Депо-Провера 1000 мг 1 раз на тиждень внутрі-шньом'язово, сумарною дозою 15 – 18 г (залежно від ваги тіла).

За стадією пухлинного процесу хворі на РЕ розподілялись так: I стадія – 60,9% (Iа – 23,9%, Ib – 43,3%, Iс – 32,8%); II стадія – 24,5% (IIа – 48,1%, IIb – 51,9%) і хворі з III стадією процесу – 14,6%; віком: у репродуктивному пері-оді знаходилося 11,4% жінок, у клімактеричному – 32,7%, у періоді менопау-зи – 55,9%; гістологічною структурою пухлини: ендометріоїдний рак – 87,3%, неендометріоїдний рак – 12,7%.

Визначення метилування генів hMLH1 і АРС було проведено на матері-алі 130 хворих на залозисту гіперплазію ендометрію, 14 – на атипову гіпер-плазію ендометрію, 220 – хворих на рак ендометрію. Після операції дослі-джувану тканину (пухлинну тканину ендометрію розмірами 0,5×0,3 см) замо-рожували (до –10…18 ºС). Наступним етапом дослідження було виділення ДНК, для чого з тканини одержували гомогенат, до якого додавали протеїна-зу К та інкубували 12 годин при tº 37 С°. Потім робили екстракцію ДНК і по-лімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) за допомогою програмованого термоци-клера фірми «Techne» з використанням термофільної ДНК- полімерази (НПО «Ферментас», м. Вільнюс). Для визначення метилування промоторної ділянки генів hMLH1 і АРС ДНК обробляли метилчуттєвими рестриктазами. Пошук сайтів рестриктації здійснювали за допомогою програми «WIN-SUN». Дослі-дження проводили в лабораторії «Вірола» ХМАПО (зав. лабораторії Куль-шин В.Е.).

Гістологічне дослідження тканин включало вивчення зскрібків з матки, пухлинної тканини ендометрію, лімфатичних вузлів, тканини сальника. Об-робку матеріалу та отримання гістологічних препаратів проводили за станда-ртною методикою.

Усі пацієнтки з патологією ендометрію були розподілені на дві групи за ознакою наявності чи відсутності метилування генів АРС і hMLH1.

У всіх хворих вивчали безпосередні результати лікування. Критеріями оцінки ефективності лікування були тривалість безрецидивного періоду та частота виникнення рецидиву.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Згідно з даними літератури, в 25% випадків протягом одного-трьох років атипова гіперплазія ендометрію переходить в інвазивний рак (Чушкова О.В., 2000). У канцерогенезі РЕ особ-ливо важливу роль відводять генетичним факторам, а також епігеномним змінам функціонування генів (Берштейн Л.М., 2004). Проте, у доступній літе-ратурі нам не вдалося знайти даних про роль метилування генів hMLH1 і АРС у розвитку залозистої гіперплазії ендометрію і її подальшого прогресування в атипову гіперплазію і РЕ (Mutter G.L., 2000). З цією метою обстежених хво-рих було розподілено на дві групи: перша група – 78 осіб з вперше встанов-леним діагнозом залозистої гіперплазії ендометрію; друга група – 52 жінки з рецидивною гіперплазією, у яких ця патологія була діагностована повторно. Після встановлення діагнозу хворі одержували лікування синтетичними про-гестинами у термін від 3 до 6 місяців, а потім перебували під спостереженням гінеколога за місцем проживання.

Було встановлено, що частота метилування гена hMLH1 у хворих на за-лозисту гіперплазію, діагностовану вперше, склала 7,7±3,1%, а в групі хворих на рецидивну гіперплазію – вірогідно зросла до 23,1±5,8%. У хворих на ати-пову гіперплазію ендометрію частота епігеномних порушень збільшилася до 28,6±12,1% випадків. При метилуванні гена АРС були отримані наступні да-ні: у хворих на залозисту гіперплазію ендометрію, діагностовану вперше, час-тота метилування склала 7,7±2,7%; у хворих на рецидивну гіперплазію ендо-метрію – 15,4±5,0%, а у хворих на атипову гіперплазію ендометрію – 21,4±10,9% випадків. Отже, за ступенем прогресування захворювання (гіпер-плазія ендометрію → рецидивна гіперплазія ендометрію → атипова гіперпла-зія ендометрію) частота епігеномних порушень досліджуваних генів зростає (рис. 1).



Рис. 1. Частота метилування генів hMLH1 і АРС у хворих з гіперпла-стичними процесами ендометрію.

За даними літератури, розвиток гіперплазії ендометрію і її подальше прогресування залежать від гормональних порушень. Причому ці зміни по-різному реалізуються у жінок різного віку (Воробйова Л.І., 2005; Умаханова М.М., 1997). Тому ми проаналізували дані про частоту метилування генів hMLH1 і АРС у хворих на гіперплазію ендометрію та рецидивну гіперплазію залежно від віку жінок.

У хворих репродуктивного віку з гіперплазією ендометрію, що вперше діагностована, метилування гена hMLH1 визначено тільки в 2,3%, а гена АРС – у 6,8% випадків. У хворих клімактеричного періоду з аналогічною патологі-єю епігеномні порушення гена hMLH1 виявлені в 14,8%, а у 14,3% випадків у хворих у періоді менопаузи. Порушення функції гена АРС відзначено відпо-відно в 7,4% і 14,3% випадків. Вірогідних змін нами не встановлено, проте слід відзначити тенденцію до збільшення частоти порушення функції гена hMLH1 у хворих клімактеричного віку порівняно з репродуктивним. У хво-рих на рецидивну гіперплазію в репродуктивному періоді частота метилуван-ня генів hMLH1 і АРС була однаковою: 12,5% і 12,5%, у клімактеричному періоді – 29,2 % і 16,7% випадків і в періоді менопаузи – 25,0% і 16,7% випа-дків відповідно. У всіх хворих на гіперплазію ендометрію (діагностовану і вперше, і повторно) найбільші зміни були виявлені для гена hMLH1. Так, час-тота метильованого гена hMLH1 у хворих репродуктивного віку була виявле-на в 5,0±2,8% випадків, у клімактеричному періоді зросла до 21,6±5,8% (р<0,05), а у періоді менопаузи практично не змінилася порівняно з клімакте-ричним періодом, і склала 21,1±9,3%. Тобто вірогідні зміни досліджуваних генів залежно від віку виявлені для гена hMLH1 в преклімактерічному пері-оді, для якого більш характерні гормональні порушення.

Отже, нами встановлено, що між різними видами гіперплазії ендометрію є не тільки істотні морфологічні, а й генетичні розбіжності. Зокрема, за сту-пенем зростання морфологічних змін в ендометрії частіше зустрічається по-рушення функції гена hMLH1, відповідального за репарацію ДНК, ушко-дження якої найчастіше виникають під час поділу клітини. Необхідно врахо-вувати, що такі зміни відбуваються в ендометрії, біологічна особливість якого обумовлена його гормонозалежністю і динамічністю клітинного складу. Так, ендометрій репродуктивного періоду здатний щомісяця обновляти майже весь свій клітинний склад, тобто, ендометріальні клітини первинно запрогра-мовані на частий поділ. У клітинах, що часто діляться, частіше виникають незначні ушкодження ДНК, що не є патологією і не призводить до серйозних ускладнень, оскільки в нормі існують механізми, що відповідають за репара-цію таких ушкоджень, і клітина знову набуває нормальних властивостей (Сойфер В.Н., 1997). У випадку, якщо в жінки є метилування гена hMLH1 в ендометрії, тобто функція цього гена блокована, репаративні процеси ДНК порушуються, внаслідок чого вчасно невиправлена структура ДНК, навіть при незначному її ушкодженні, дає нащадкам клітин ендометрію змінені ге-нетичні властивості. Процес канцерогенезу в ендометрії, за участю порушеної функції гена hMLH1, є досить тривалим. Це дозволяє первісно несуттєвим змінам у генотипі клітини ендометрію, поступово, минаючи тим самим «за-хисний кордон варти генома» гена р53, трансформуватись у неопластичні клітини. Отримані результати дають підстави припустити інший причинно-наслідковий зв'язок у канцерогенезі ендометрію при порушенні функції гена АРС порівняно з геном hMLH1, що вимагає подальших досліджень у тісній співпраці з морфологами.

Ми вивчили частоту метилування генів hMLH1 і АРС у хворих на РЕ за-лежно від стадії захворювання. Проведеними дослідженнями з’ясували, що у хворих на РЕ є значна частота епігеномних порушень функцій як гена hMLH1 (43,6±3,3%), так і гена АРС (30,9±3,1%) (р<0,01). З поширеністю злоякісного процесу частота метилування гена hMLH1 практично не змінюється (Iа ст. – 37,5±8,6%, Iв – 46,6±6,6%, Iс – 43,2±7,5%, IIа – 42,3±9,9%, IIв – 46,4±9,4%, III ст. – 43,8±8,8%). Разом з тим частота порушень функції гена АРС коливається (Iа ст. – 15,6±6,4%, Iв – 32,8±6,2%, Iс – 34,1±7,1%, IIа – 26,9±8,7%, IIв – 28,6±8,5%, III ст. – 43,8±8,8%). Отримані дані про високу частоту метилуван-ня генів hMLH1 і АРС у хворих на РЕ вказують, що обидва досліджуваних гени мають значення в розвитку РЕ, а відсутність чіткого зв'язку з поширеніс-тю процесу свідчить про їх незначний вплив на прогресування захворювання, що простежується тільки в гена АРС.

Розвиток РЕ має чітку вікову закономірність, тому ми вивчили частоту метилування генів hMLH1 і АРС у хворих на РЕ з урахуванням віку пацієнток (рис. 2).

Встановлено, що частота метилування гена hMLH1 у репродуктивному періоді виявлена в 20,0±8,0%, у клімактеричному періоді – у 38,8±5,7% хво-рих (0,1>р>0,05), а в менопаузі – у 51,2±4,5% хворих (р<0,01). Частота метил-ування гена АРС в усіх вікових групах виявилася практично ідентичною: 32,0±9,3%; 30,6±5,4% і 30,9±4,2% випадків відповідно. Отже, зв'язку між час-тотою епігеномних порушень гена АРС і віковим періодом хворих на РЕ встановити не вдалося, на відміну від метильованого гена hMLH1.



Рис. 2. Частота метилування генів hMLH1 і АРС у хворих на РЕ з урахуванням віку пацієнток.

При порівнянні частоти метилування обох генів розбіжностей, що за-лежали від вікового фактора хворих на РЕ, у репродуктивному та клімактери-ному періодах не виявлено (р>0,05). У той же час у хворих віком понад 56 років вірогідно (р<0,01) частіше зустрічаються порушення функції гена hMLH1. Встановлено також, що середній вік пацієнток з метильованим геном hMLH1 склав 63,8 року, а вік хворих, у яких був метильований ген АРС, – 54,3 року.

Проведеними дослідженнями доведено, що метилування, тобто пору-шення функції гена hMLH1, виникає в старшому віці, частіше в менопаузі, а метилування гена АРС виникає раніше, починаючи з репродуктивного віку. У всіх вікових групах хворих виявлена більша частота порушень гена hMLH1. Виявлені зміни вказують на загальногенетичну закономірність: зі збільшен-ням віку зростає кількість генетичних порушень. Ця залежність збігається із закономірностями розвитку РЕ при I патогенетичному варіанті. За нашими даними, частота порушень функції гена АРС мало залежить від віку. Ці пока-зники більш характерні для закономірностей канцерогенезу РЕ II патогенети-чного варіанта й, на наш погляд, можуть бути пов'язані з тим, що метилуван-ня даного гена виникає в молодому віці. Імовірно, порушення функції цього гена є одним з пускових механізмів розвитку РЕ і в поєднанні з іншими фак-торами, більшість з яких не вивчені (Імянітов Е.М., Хансон К.П., 1998), ген АРС реалізує свою негативну дію у вигляді розвитку карциноми ендометрію. Тривалість канцерогенезу при РЕ II патогенетичного варіанта залежить від багатьох факторів, унаслідок чого РЕ розвивався у жінок в різні вікові пері-оди. Саме тому, імовірно, епігеномні порушення функції гена АРС при РЕ зустрічається з однаковою частотою у хворих різного віку.

Оскільки, в розвитку РЕ виділяють два патогенетичних варіанти, ми ви-вчили частоту метилування генів hMLH1 і АРС у хворих на РЕ з їх урахуван-ням (табл.).

Таблиця

Частота метилування генів hMLH1 і АРС

у хворих на РЕ з урахуванням патогенетичного варіанту

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Патогенетичний варіант | Частота метилування гена, n, % | | |
| А. hMLH1 | В. АРС | С. Контроль |
| I  n = 127 | 68(53,5±4,4) | \*А  49(38,6±4,3) | 10(7,9±2,4) |
| II  n = 93 | \*\*I  28(30,1±4,8) | \*\*I  19(20,4±4,1) | 46(49,5±5,2) |
| Всього  n = 220 | 96(43,6±3,3) | \*\*А  68(30,9±3,1) | 56(25,5±2,9) |

Примітки:

\*А – розбіжність вірогідна відносно показника групи А (р<0,05)

\*\*А – розбіжність вірогідна відносно показника групи А (р<0,01)

\*\*I – розбіжність вірогідна відносно показника групи I (р<0,01)

У хворих з I гормонозалежним варіантом частота метилування гена hMLH1 була виявлена в 53,5±4,4%, а гена АРС – 38,6±4,3% випадків (р<0,05). У хворих, гормононезалежним варіантом, частота метилування гена hMLH1 була виявлена в 30,1±4,8%, а гена АРС – 20,4±4,1% випадків. Тобто, епігено-мні порушення досліджуваних генів при II варіанті зустрічаються рідше, ніж при I (р<0,01). Однак, порушення функції генів hMLH1 і АРС характерні як для I, так і для II патогенетичного варіантів РЕ.

Гістологічна структура є однією з головних характеристик злоякісної пухлини, від якої залежить перебіг захворювання (Бохман Я.В., Лившиц М.А., Вінокуров В.Л., Максімов С.Я., 1993). Ми вивчили частоту метилуван-ня генів hMLH1 і АРС у хворих на РЕ з урахуванням гістологічної будови пухлини (рис. 3). Встановлено, що при ендометріоїдних формах раку частота метилування гена hMLH1 склала: у хворих з ендометріоїдною аденокарцино-мою – 47,5±3,4% випадків, а у хворих з аденоакантомою – 33,3±15,7% випад-ків (р>0,5). Частота метилування гена hMLH1 при неендометріоїдних формах РЕ склала: у хворих із серозно-папілярною аденокарциномою – 25,0±12,5% випадків і у хворих із світлоклітинною аденокарциномою – 18,8±9,8% випад-ків. Отже, у хворих на ендометріоїдні форми раку частота метилування гена hMLH1 встановлена в 46,9±3,6% випадків, а у хворих на неендометріоїдні форми – в 21,4±7,8% випадків (р<0,01).



Рис. 3. Частота метилування генів hMLH1 і АРС у хворих на РЕ з урахуванням гістологічної будови пухлини.

Метилування гена АРС було виявлено в 30,9±3,1% хворих на РЕ. При ендометріоїдних формах РЕ частота метилування гена АРС склала 31,3±3,3% випадків, а при неендометріоїдних формах була встановлена в 28,6±8,5% ви-падків.

Аналіз частоти метилування гена АРС у хворих з різними гістологічни-ми варіантами ендометріоїдного РЕ показав наступне. Так, при ендометріоїд-ній аденокарциномі метилування гена АРС було виявлено у 31,1±3,4% випад-ків, а при аденоакантомі були отримані практично ідентичні дані – 33,3±15,7% випадків.

Частота епігеномних порушень гена АРС у хворих з різними гістологіч-ними варіантами неендометріоїдного РЕ мала значну відмінність. Зокрема, у хворих із серозно-папілярною аденокарциномою частота метилування дослі-джуваного гена (41,7±14,2% випадків) була в 2,2 раза вища порівняно з ана-логічним показником у хворих на світлоклітинну аденокарциному (18,8±9,8% випадків), але незначна кількість спостережень не дозволяє встановити віро-гідної розбіжності.

Ступінь диференціювання пухлини, як і стадія захворювання, є одним з основних параметрів, що визначають лікувальну тактику та прогноз при РЕ (Бохман Я.В., Лившиц М.А., Вінокуров В.Л., Максімов С.Я., 1993; Воробйо-ва Л.І., 2006). Однак навіть у межах клінічно однорідних груп пацієнток, РЕ характеризується високою гетерогенністю перебігу й відповіді на терапію; очевидно, в межах того самого морфологічного типу пухлин приховуються кілька різновидів захворювання, що різняться за своїм молекулярним патоге-незом. У цьому зв'язку нами була вивчена частота метилування гена hMLH1 і АРС у хворих на ендометріоїдні форми РЕ залежно від ступеня диференцію-вання пухлини. Встановлено, що у хворих на РЕ в кожному другому випадку виявлено метилування гена hMLH1 при високодиференційованій (53,3±6,4%) і помірнодиференційованій (51,3±5,7%) аденокарциномах і лише в 33,3±6,4% випадків аналогічне порушення функції гена hMLH1 встановлено при низь-кодиференційованому раку. Тобто метилування гена hMLH1 властиве ново-утворенням з більш високим ступенем диференціювання.

Частота метилування гена АРС виявлена в кожному третьому випадку у хворих з високодиференційованою (31,6±6,2%) і помірнодиференційованою (37,8±5,6%) аденокарциномою і в кожному четвертому – у хворих з низькодиференційованою формою (26,9±6,1%) РЕ. Аналіз частоти епігеномних порушень гена АРС у групах хворих залежно від ступеня диференціювання пухлини не виявив чіткої тенденції у зміні показників.

При зіставленні частоти метилування генів hMLH1 і АРС залежно від ступеня диференціювання пухлини нами встановлені принципові відмінності у хворих на РЕ з високим ступенем диференціювання – частота епігеномних порушень гена hMLH1 була вірогідно вища порівняно з частотою порушення функції гена АРС (р<0,01). У хворих з помірнодиференційованими формами РЕ достовірних змін не відзначено, однак досить чітко простежується тенде-нція до більш частого епігеномного порушення гена hMLH1 порівняно з ге-ном АРС. При низькодиференційованих аденокарциномах ендометрію часто-та метилування досліджуваних генів не мала істотної відмінності.

Отже, проведені дослідження дозволили виявити зв'язок між пору-шенням функції гена hMLH1 і морфологічними особливостями захворюван-ня. При більш диференційованому РЕ ми частіше виявляли порушення функ-ції гена hMLH1 у вигляді метилування, що дозволяє припустити зв'язок між гормональним канцерогенезом, характерним для I патогенетичного варіанта, і метилуванням гена hMLH1. Проте зв’язок між метилуванням гена АРС і сту-пенем диференціювання пухлини не простежується.

Одним з основних методів лікування гіперплазії ендометрію є гормоно-терапія (Антонова І.Б., 1999; Татарчук Т.Ф., 2006). Але ефективність гормо-нотерапії у пацієнтах різних вікових групах різна, що обумовлено багатьма причинами, до яких належать і генетичні фактори. Ми оцінили ефективність гормонотерапії з урахуванням метилування генів hMLH1 і АРС, сподіваю-чись на те, що результати можуть стати критерієм вибору (обґрунтування) гормонотерапії. Нами встановлено, що без урахування метилування дослі-джуваних генів ефект від проведеної гормонотерапії спостерігався в 73,61±3,67% (у 106 пацієнток з гіперплазією ендометрію), а неефективною гормонотерапія виявилась у 26,39±3,67% (у 38 осіб). У групі жінок, де ген hMLH1 був неметильований, гормонотерапія виявилась ефективною в 77,05±3,8%, а з наявністю метильованого гена hMLH1 – в 54,55±10,6% випад-ків (р<0,05). Отримані результати вказують на нижчу ефективність гормоно-терапії у хворих з метильованим геном hMLH1.

У групі жінок з гіперплазією ендометрію та геном АРС без епігеномних порушень, позитивного ефекту від проведеної гормонотерапії було досягнуто у 76,38±3,78% випадків, а в групі жінок з порушенням функції гена АРС – тільки в 52,94±12,1% випадків. При порівнянні результатів ефективності гор-монотерапії у хворих з метильованим і неметильованим геном АРС виявлена майже вірогідна різниця (0,1>р>0,05), що пов’язано з малою кількістю хво-рих, тобто простежується чітка тенденція до зниження ефективності гормоно-терапії у хворих на гіперплазію ендометрію з епігеномними порушеннями гена АРС (рис. 4а, 4б).

  Рис. 4а. Ефективність застосування гормонотерапії у хворих з гіперпластич-ними процесами ендометрію залежно від метилування генів hМLН1.



Рис. 4б. Ефективність застосування гормонотерапії у хворих з гіперпластич-ними процесами ендометрію залежно від метилування генів АРС.

Ми оцінили частоту рецидивування РЕ з урахуванням метилування генів hMLH1 і АРС. Усього, без урахування стадії захворювання, у хворих контро-льної групи рецидив РЕ зустрічався в 19,6±5,3% випадків. У групі жінок з виявленими епігеномними порушеннями гена hMLH1, рецидив РЕ був вияв-лений у 5,2±2,2%, а в пацієнток з порушенням функції гена АРС частота ре-цидиву склала 5,9±2,9% випадків. Таким чином, при порівнянні аналізованих груп, є вірогідні дані, які свідчать, що рецидив частіше спостерігається у хво-рих з нормальною функцією генів (р<0,05) (рис. 5).



Рис. 5. Частота рецидивування РЕ з урахуванням метилування генів hМLН1 і АРС.

Залежно від стадії захворювання і метилування генів hMLH1 і АРС були отримані наступні дані. Усього у хворих з I стадією процесу рецидив захво-рювання був виявлений у 4,5% випадків, а в контрольній групі – у 13,5%. У групі з епігеномними порушеннями гена hMLH1 рецидив не виник у жодному випадку, а у хворих з епігеномними порушеннями гена АРС – 2,6%. У хворих з II стадією РЕ рецидив захворювання мали в 11,1% порівняно з 26,7% випад-ків у контрольній групі. У групі з порушенням функції гена hMLH1 частота розвитку рецидиву склала 8,3%, а в групі з епігеномними порушеннями гена АРС рецидиву не було у жодному випадку. При III стадії захворювання реци-див РЕ зустрічався в 25,0% випадків, а в контрольній групі – 50,0%. У групі пацієнток з наявністю метильованого гена hMLH1 рецидив РЕ був виявлений у 21,4% випадків і в 21,4% у групі жінок з виявленими порушеннями функції гена АРС.

Також ми оцінили частоту рецидивування РЕ залежно від віку хворих та метилування генів hMLH1 і АРС. У хворих репродуктивного періоду рецидив захворювання виник у 12,0±6,5% випадків, а в контрольній групі – у 16,7±10,8%. У групі з епігеномними порушеннями гена hMLH1 рецидив за-хворювання виявлений не був, а в групі пацієнток з метилуванням гена АРС рецидив зустрічався в 12,5±11,7% випадків. Можна відзначити, що у хворих репродуктивного періоду простежується тенденція до збільшення частоти виникнення рецидиву в групі без порушення функції досліджуваних генів.

У групі хворих клімактеричного періоду рецидив захворювання зустрі-чався в 9,7±3,5% випадків порівняно з 18,2±8,2% – у пацієнток контрольної групи. У групі з наявністю метилування гена hMLH1 рецидив РЕ виник у 7,1±4,9%, а в групі з епігеномними порушеннями гена АРС – 4,5±4,4% випад-ків. Можна відзначити, що у хворих клімактеричного періоду й відсутністю епігеномних порушень досліджуваних генів рецидив захворювання виникає в 2,5 раза частіше, ніж у хворих з порушенням функції гена hMLH1, і в 4 рази частіше, ніж у хворих з порушенням функції гена АРС. Отже, у хворих кліма-ктеричного періоду простежується тенденція до збільшення частоти виник-нення рецидиву в групі, де досліджувані гени нормально функціонують.

Всього у хворих жінок у періоді менопаузи рецидив захворювання вияв-лений в 8,1±2,5% випадків. У контрольній групі частота виникнення рециди-ву склала 22,7±8,9% випадків, у хворих з наявністю метильованого гена hMLH1 в 4,5 раза нижче, ніж у групі контролю – 4,8±2,7% випадків (0,1>р>0,05), а в групі пацієнток з виявленими епігеномними порушеннями гена АРС частота виникнення рецидиву була в 4 рази нижча, ніж у контроль-ній групі, і склала 5,3±3,6%. При порівняльному аналізі хворих контрольної групи і групи хворих з метилуванням досліджуваних генів, простежується близька до вірогідної розбіжність (0,1>р>0,05). Отже, у хворих жінок у пері-оді менопаузи з відсутністю метилування досліджуваних генів рецидив за-хворювання виникає частіше, ніж у хворих з метилуванням генів hMLH1 і АРС.

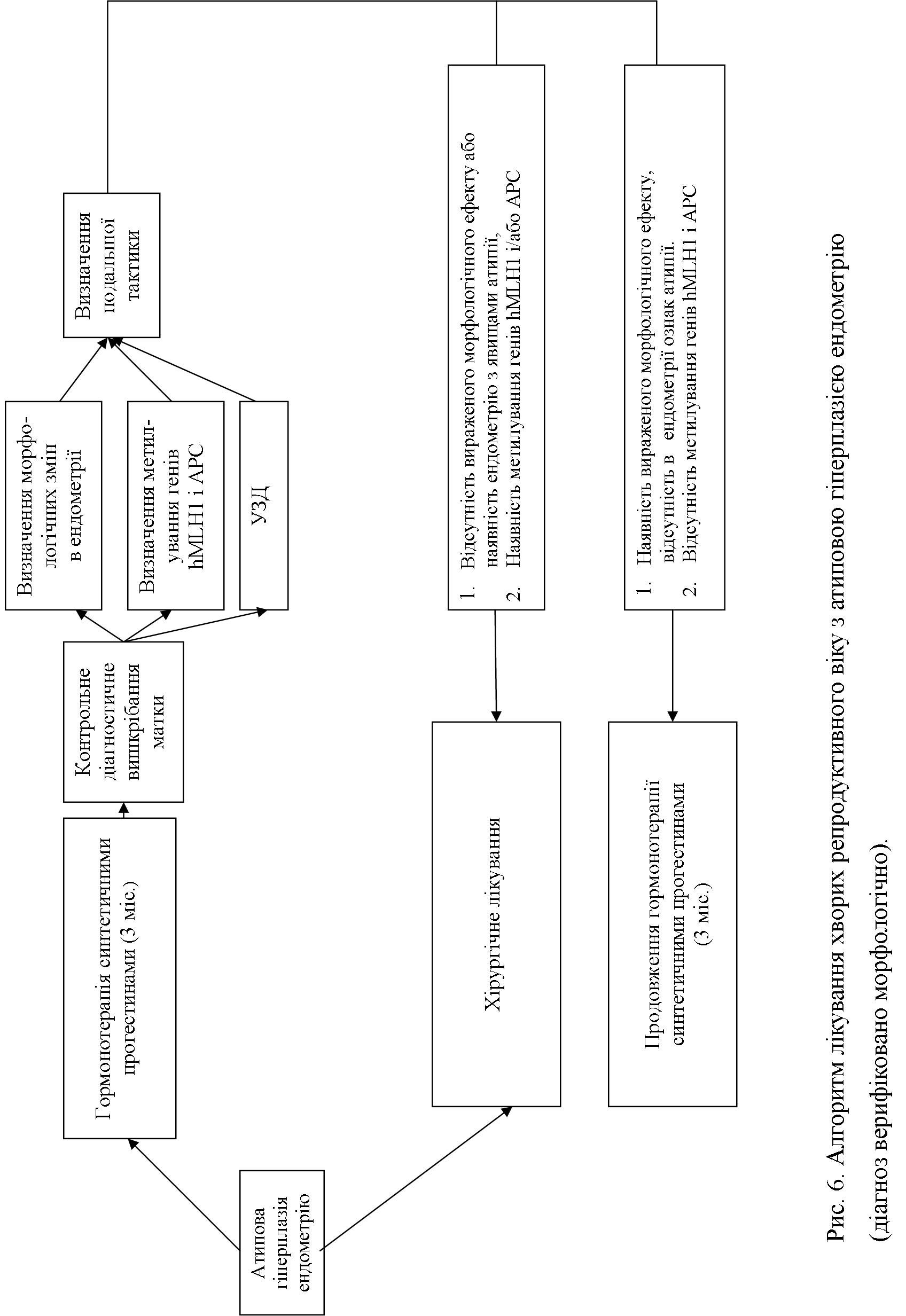
Ми розглянули частоту рецидивування РЕ залежно від гістостологічної структури пухлини й метилуванням генів hMLH1 і АРС. У контрольній групі хворих з ендометріоїдними форми раку, частота виникнення рецидиву склала 16,7±5,8%. У групі пацієнток з ендометріоїдними формами раку й метилуван-ням досліджуваних генів виникнення рецидиву спостерігалось у 4,7±1,7% випадків. При порівняльному аналізі хворих з ендометріоїдними формами раку без епігеномних порушень досліджуваних генів і, групи хворих з пору-шенням функції досліджуваних генів, виявлена вірогідна розбіжність (р<0,05). Отже, у групі хворих з ендометріоїдними формами раку вірогідно частіше виникає рецидив, де відсутні епігеномни порушення досліджуваних генів.

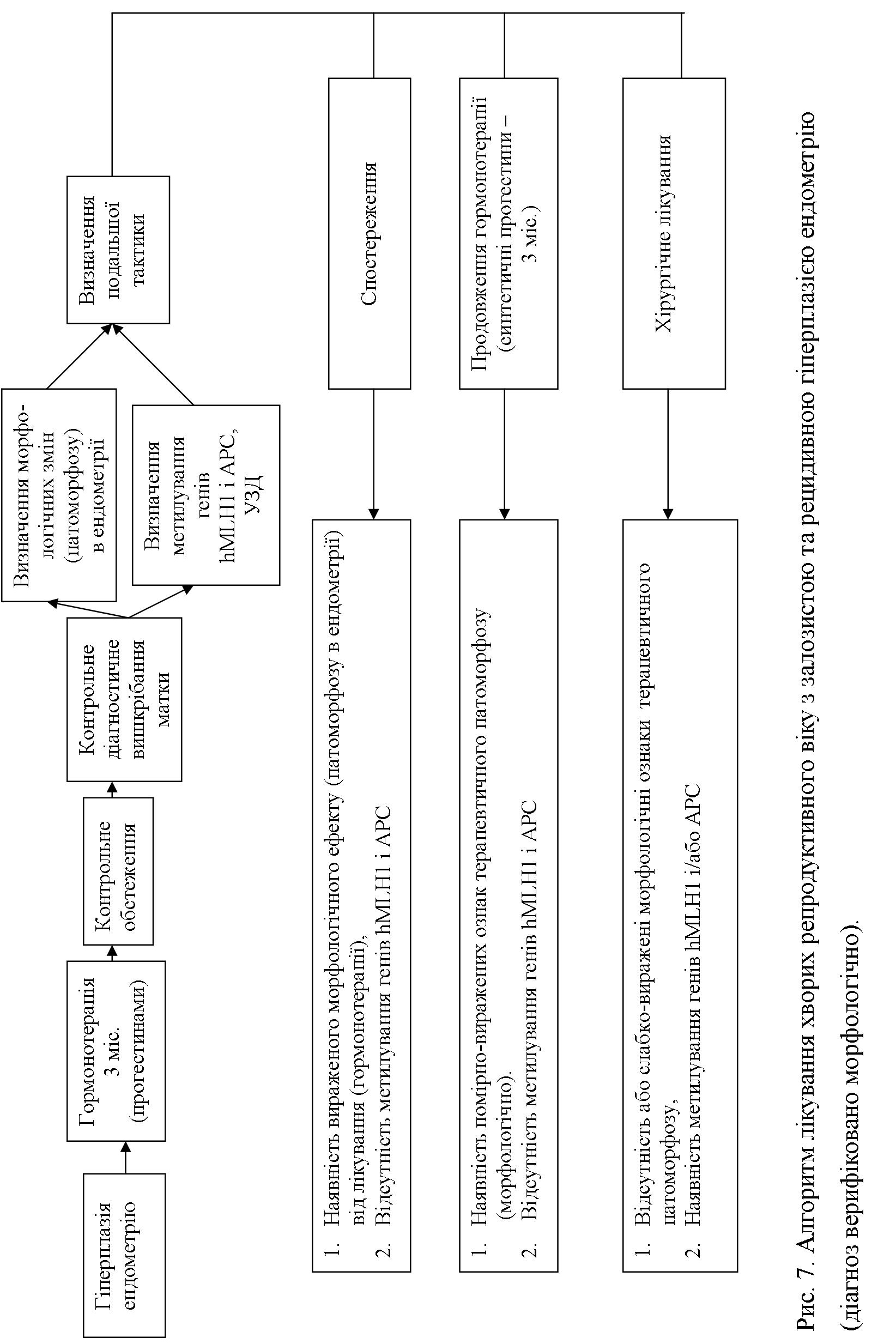
У контрольній групі пацієнток з неендометріоїдними формами раку час-тота виникнення рецидиву склала 28,6±12,1%. У групі жінок з епігеномними порушеннями генів hMLH1 і АРС частота виникнення рецидиву склала 14,3±9,3% випадків (р>0,05). Таким чином, у хворих з ендометріоїдними фо-рмами раку вірогідно частіше виникає рецидив захворювання, де досліджува-ні гени hMLH1 і АРС неметильовані; для хворих на неендометріоїдні форми раку відзначена аналогічна залежність, однак у вигляді тенденції.

Аналіз результатів лікування залежно від патогенетичного варіанту роз-витку РЕ показав наступне: у групі з виявленими епігеномними порушеннями гена hMLH1, при I патогенетичному варіанті частота виникнення рецидиву склала 1,5%; при II патогенетичному варіанті – 14,2%, а в контролі – 21,7%. У хворих з виявленими порушеннями функції гена АРС, рецидив РЕ при I пато-генетичному варіанті виник у 4,1%, а при II варіанті – 10,5% випадків. Отже, простежена чітка тенденція до збільшення частоти виникнення рецидиву у хворих з II патогенетичним варіантом розвитку РЕ і відсутністю метилування досліджуваних генів (контрольна група).

З урахуванням усіх вищевикладених положень та результатів нами були запропоновані алгоритми лікування хворих репродуктивного віку з гіперпла-зією ендометрію (рис. 6, 7).

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено взаємозв'язок між метилуванням генів hMLH1 і АРС та ризиком розвитку РЕ у хворих з гіперпластичними процесами ендометрію; оцінено вплив цих генів на ефек-тивність гормонотерапії гіперплазії ендометрію; визначено зв'язок між мор-фологічними властивостями пухлини і метилуванням генів hMLH1 і АРС; встановлено вплив цих генів на перебіг пухлинного процесу і ризик рециди-вування захворювання. На підставі отриманих даних доведена можливість використання при РЕ нових прогностичних критеріїв – наявності метилуван-ня генів hMLH1 і АРС, що дозволило індивідуалізувати підходи до лікування хворих. Обґрунтована необхідність раннього хірургічного лікування атипової гіперплазії ендометрію з метою профілактики виникнення РЕ на основі епіге-номних порушень.

****

****

**ВИСНОВКИ**

У дисертації на великому клінічному матеріалі встановлена зміна ре-гуляції експресії генів hMLH1 і АРС шляхом їх метилування при гіперплас-тичних процесах і РЕ, що має значення для клінічного перебігу цих процесів.

1. Аналіз частоти метилування генів hMLH1 і АРС у хворих на гіпер-плазію ендометрію, рецидивну гіперплазію, атипову гіперплазію та РЕ свід-чать що обидва досліджуваних гени мають значення в розвитку атипових і неопластичних змін в ендометрії, бо за ступенем прогресування хвороби від-мічається збільшення порушень функції генів hMLH1 і АРС у 3 і 2,5 раза від-повідно.
2. У хворих з гіперпластичними процесами (залозиста, рецидивна та атипова гіперплазії) і епігеномними порушеннями генів hMLH1 і АРС ефект від гормонотерапії синтетичними прогестинами зменшується вдвічі (при по-рушенні функції гена hMLH1 ефект був відсутній у 45,5%, а гена АРС – у 47,1% випадків), що можна пов’язати зі зниженням репаративних властивос-тей генів.
3. Частота метилування гена hMLH1 у хворих на РЕ не залежить від поширеності пухлинного процесу. А частота метилування гена АРС залежить від поширеності процесу, оскільки збільшується у хворих з III стадією (I ст. – 29,1%, II ст. – 27,8%, III ст. – 43,8%).
4. Порушення функції гена hMLH1 у хворих на РЕ (43,6%) виникає у старшому віці, частіше в менопаузі (у репродуктивному віці – 20,0%, клімак-теричному – 38,9%, у менопаузі – 51,2%), а метилування гена АРС (30,9%, р<0,01) виникає з репродуктивного віку (32,0%, 30,6% і 30,9% відповідно).
5. Метилування гена hMLH1 вірогідно частіше зустрічається у хворих з ендометріоїдними формами РЕ (46,9%, р<0,05) порівняно з неендометріоїд-ними формами (21,4%). Для гена АРС такої залежності не встановлено (31,3% і 28,6% відповідно).
6. Встановлено, що розвиток рецидиву РЕ не пов’язаний з метилуван-ням генів hMLH1 і АРС , що вказує на включення у прогресію пухлинного процесу ряду інших геномних порушень.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Карташов С.М., Шалькова М.Ю., Яковлева Н.Г. Метилирование гена АРС и рак эндометрия // ХI з’їзд онкологів України: Матеріали з’їзду. 29 травня – 02 червня 2006 р. м. Судак, АР Крим. – К., 2006 – С.27.
2. Шалькова М.Ю. К вопросу метилирования генов hMLH1 и АРС при раке эндометрия // Харківська хірургічна школа. – 2006. – № 2. – С. 87–91.
3. Карташов С.М., Шалькова М.Ю., Яковлева Н.Г. Метилирование гена hMLH1 и рак эндометрия // IV съезд онкологов и радиологов СНГ: Материалы съезда. 28 сентября – 01 октября 2006 г. Баку. – Баку, 2006. – С.44.
4. Шалькова М.Ю. Эпигенетические нарушения генов hMLH1 и АРС у больных раком тела матки // Медицина сегодня и завтра – 2006. – №3 – 4. – С. 168–170. *(Автор провела аналіз та статистичну обробку результатів, оформила статтю.)*
5. Карташов С.М., Шалькова М.Ю. Исследование метилирования генов hMLH1 и АРС у больных раком эндометрия // Проблеми медичної науки та освіти. – 2006. – №4. – С 47–49. *(Автор провела аналіз і статистичну обробку результатів, підготувала статтю.)*
6. Шалькова М.Ю. Рак ендометрія: метилування генів hMLH1 та АРС як фактори ризику та закономірність прогресування // Медична наука: су-часні досягнення та інновації: Матеріали наук.-практ. конф. молодих вче-них. – Харків, 2006. – С 73.
7. Якимова Т.П., Карташов С.М., Шалькова М.Ю. Морфологические особенности рака эндометрия и эпигенетические нарушения функции генов hMLH1 и АРС // Медицина сегодня и завтра. – 2007. – №1. – С. 18–21. *(Автор здійснила добір та клінічне обстеження хворих, вивчила метилування промотору гена hMLH1 та АРС, провела статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю.)*
8. Шалькова М.Ю., Якимова Т.П., Карташов С.М. Эпигенетические нару-шения генов hMLH1 и АРС у больных с эндометриоидными и неэндоме-триоидными формами рака эндометрия // Сучасні проблеми експеримен-тальної і клінічної онкології: Тези VIII конф. молодих онкологів з між-нар. участю. Київ, – 2007. – С.85. (*Автор провела аналіз і статистичну обробку результатів, підготувала тези.)*
9. Якимова Т.П., Карташов С.М., Шалькова М.Ю. Патоморфоз рака эндометрия в зависимости от нарушения генов hMLH1 и АРС // Патологоана-томічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. м. Чернівці, 21 – 22 травня 2007 р. – Чернівці, 2007. – С. 192 – 198.

**АНОТАЦІЯ**

**Шалькова М.Ю. Рак ендометрію: метилування генів hМLН1 і АРС як фактори ризику та закономірність прогресування. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.07 – онкологія. – Державна установа «Національний інститут раку», Київ, 2008.

Робота присвячена використанню нових прогностичних критеріїв при гіперплазії і раку ендометрію – наявності метилування генів hMLH1 і АРС. Визначено вплив метилування генів hМLН1 і АРС на ефективність гормоно-терапії гіперплазії ендометрію, встановлено взаємозв'язок між порушенням функції цих генів і ризиком розвитку РЕ, а також визначено вплив метил-ування їх на перебіг пухлинного процесу і ризик рецидивування захворюван-ня.

Встановлено, що метилування генів hМLН1 і АРС у хворих із залозис-тою гіперплазією ендометрію підвищує ризик розвитку рецидиву вдвічі. По-рушення функції гена hМLН1 у хворих на РЕ виникає в старшому віці, часті-ше в менопаузі, а метилування гена АРС виникає раніше, починаючи з репро-дуктивного віку. Частота метилування гена hМLН1 у хворих на РЕ не зале-жить, а частота метилування гена АРС має певну залежність від поширеності процесу. Аналіз частоти метилування генів hМLН1 і АРС у хворих на гіпер-плазію ендометрію, рецидивну гіперплазію ендометрію, атипову гіперплазією і РЕ дозволяє говорити про те, що обидва досліджувані гени мають значення в розвитку раку і значно менший вплив мають на прогресію захворювання, зокрема така залежність простежується тільки у гена АРС. Ген hМLН1 має чіткий зв'язок з гістоструктурою РЕ (частіше зустрічається при ендометроїд-них формах раку), а для гена АРС такої залежності не встановлено. Аналіз результатів лікування хворих на РЕ показав, що рецидив захворювання час-тіше спостерігається у хворих з генами hМLН1 і АРС, що нормально функці-онують, порівняно з хворими, що мають епігеномні порушення функції генів hМLН1 і АРС.

Розроблені алгоритми лікування хворих із залозистою, рецидивною та атиповою гіперплазією ендометрію з урахуванням нових прогностичних чин-ників – метилуванням генів hMLH1 і АРС, що дозволило індивідуалізувати підходи до лікування хворих з метою профілактики РЕ і поліпшити результа-ти лікування хворих.

**Ключові слова:** рак ендометрію, метилування генів, ген hМLН1, ген АРС.

**АННОТАЦИЯ**

**Шалькова М.Ю. Рак эндометрия: метилирование генов hМLН1 и АРС как факторы риска и закономерность прогрессирования. –** Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Государственное учреждение «Национальный институт рака», Киев, 2008.

Работа посвящена использованию новых прогностических критериев при гиперплазии и раке эндометрия – наличию метилирования генов hMLH1 и АРС. В исследование были включены 364 женщины в возрасте от 35 до 80 лет. Основная группа включала 39 пациенток с железистой, рецидивирующей и атипической гиперплазией эндометрия и 164 пациентки РЭ с метилирован-ными генами hMLH1 и АРС. Контрольную группу составили 105 женщин с железистой, рецидивирующей и атипической гиперплазией эндометрия и 56 больных РЭ, без метилирования исследуемых генов (hMLH1 и АРС). Определено влияние метилирования генов hМLН1 и АРС на эффективность гормонотерапии гиперплазии эндометрия, установлена взаимосвязь между нарушением функции этих генов и риском развития РЭ, а также определено влияние метилирования их на риск рецидивирования заболевания.

Установлено, что метилирование генов hМLН1 и АРС у больных с железистой гиперплазией эндометрия повышает риск развития рецидива в 2 раза. Нарушение функции гена hМLН1 у больных РЭ возникает в более старшем возрасте, чаще в менопаузе, а метилирование гена АРС возникает раньше, начиная с репродуктивного возраста. Частота метилирования гена hМLН1 у больных РЭ не зависит от распространенности процесса, а частота метилирования гена АРС имеет такую зависимость. Анализ частоты метилирования генов hМLН1 и АРС у больных с гиперплазией эндометрия, рецидивирующей гиперплазией, атипической гиперплазией и РЭ позволяет говорить о том, что оба исследуемых гена имеют значение в развитии рака и значительно меньшее влияние оказывают на прогрессирование заболевания, в частности такая зависимость прослеживается только у гена АРС. Ген hМLН1 имеет четкую связь с гистоструктурой РЭ (чаще встречается при эндометриоидных формах рака), а для гена АРС такой зависимости не установлено. Анализ результатов лечения больных РЭ показал, что рецидив заболевания чаще наблюдается у больных с нормально функционирующими генами hМLН1 и АРС по сравнению с больными, имеющими эпигеномные нарушения функции генов hМLН1 и АРС.

Выработаны алгоритмы лечения больных с железистой, рецидивирующей и атипической гиперплазией эндометрия с учетом новых прогностических факторов – наличия метилирования генов hMLH1 и АРС, что позволило индивидуализировать подходы к лечению больных с целью профилактики РЭ и улучшению результатов лечения больных с данным заболеванием.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, метилирование генов, ген hМLН1, ген АРС.

**ANNOTATION**

**M.Yu. Shalkova. Endometrial cancer: methylation of genes hМLН1 and АРС (Adenomatous Polyposis Coli) as risk factors and principles of progression. –** Manuscript.

Thesis for a Candidate of Medical Sciences degree, Specialty: 14.01.07 – oncology. – Institute of oncology of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, 2008.

This work is devoted to using of new prognostic criteria in cases of endo-metrial hyperplasia and cancer – availability of methylation of genes hMLH1 and АРС. Determined influence of methylation of genes hМLН1 and АРС on effect-tiveness of hormonal therapy of endometrial hyperplasia, determined interconnect-tion between dysfunction of the said genes and risk of endometrial cancer devel-opment, as well as determined influence of methylation of the said genes on clini-cal peculiarities of the course of tumour process and on risk of recurrence.

It has been established that methylation of genes hМLН1 and АРС in patients with glandular endometrial hyperplasia doubles the risk of possible recurrence. Dysfunction of gene hМLН1 in patients with endometrial cancer occurs at older age, more often in the period of menopause, and methylation of gene АРС occurs earlier, starting from childbearing age. Frequency of methylation of gene hМLН1 in patients with endometrial cancer does no depend, and frequency of methylation of gene АРС depends on the process dissemination. Analysis of frequency of me-thylation of genes hМLН1 and АРС in patients with endometrial hyperplasia, re-current hyperplasia, atypical hyperplasia, and endometrial cancer allows to say that both genes under consideration are important for carcinogenesis and their influence on progression of the disease is significantly less important, besides such depend-ence is observed only for gene АРС. Gene hМLН1 has clear connection with histo-structure of endometrial cancer (it occurs more often in cases of endometrioid forms of cancer), and no such dependence has been established for gene АРС. Analysis of results of treatment of patients with endometrial cancer proved that progression (continuation of the process, recurrence) is observed more often in pa-tients with normally functioning genes hМLН1 and АРС in comparison to patients that have epigene dysfunctions of genes hМLН1 and АРС.

Developed algorithm for treatment of patients with glandular and atypical en-dometrial hyperplasia taking into consideration new prognostic factors – availabil-ity of methylation of genes hMLH1 and АРС, which allowed to individualize ap-proaches to treatment of patients for the purpose of prophylaxis of endometrial cancer and improvement of the results of treatment of patients with the said dis-ease.

**Key words:** endometrial cancer, methylation of genes, gene hМLН1, gene АРС.

Підписано до друку 13.03.2008. Формат 60х84 1/16.

Папір офсетний. Обсяг 0.9 ум. друк. арк.

Наклад 100 прим. Зам. № б/н

Надруковано ПП Степанов В.В. м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>