



Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

АПОПТОЗ-СТИМУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА

Е.В. Енькова, О.В. Гайская

Адрес для переписки: Елена Владимировна Енькова, enkova@bk.ru

Частота встречаемости эндометриоза среди женщин репродуктивного возраста остается высокой, что требует поиска новых молекулярно-клеточных механизмов развития и методов терапии. В настоящее время одним из основных способов лечения патологии остается хирургический. Однако в ряде случаев оперативное вмешательство может быть малоэффективным вследствие высокой вероятности рецидива. Кроме того, нередко оно бывает сверхрадикальным – приводит к развитию посткастрационного синдрома. Медикаментозная терапия главным образом направлена на подавление секреции эстрадиола яичниками. Среди различных стратегий гормональной терапии эффективным в отношении лечения и предупреждения рецидива заболевания является применение агонистов гонадолиберина.

В статье представлены данные о влиянии агонистов гонадотропин-рилизинг гормона на индуцирование клеточного апоптоза в эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, агонисты гонадолиберина, апоптоз, GRP78

Эндометриоз – доброкачественное хроническое гинекологическое заболевание, при котором неправильно функционирующие эндометриальные железы и строма определяются

вне полости матки. Заболевание отмечается у 5–15% женщин репродуктивного возраста. Как правило, оно проявляется болью и диспареунией и часто ассоциируется с бесплодием [1].

Несмотря на то что впервые патология была описана в 1860 г., ее этиология и патогенез до сих пор остаются неясными.

Апоптоз клеток – физиологический процесс, который играет важную роль в поддержании тканевого гомеостаза и не вызывает иммунной или воспалительной реакции [2]. В качестве примера можно привести ликвидацию клеток функционального слоя эндометрия в поздней секреторной и менструальной фазах цикла [3]. Установлено, что апоптотический индекс гетеротопических эндометриоидных элементов у женщин с эндометриозом ниже, чем у здоровых женщин. Повышение жизнеспособности клеток обусловлено уменьшением апоптоза и увеличением клеточной пролиферации [4]. Следовательно, апоптоз-индуцирующие средства могут быть использованы в качестве потенциальной терапевтической стратегии при эндометриозе.

Последние несколько лет отмечается прогресс в разработке новых подходов к лечению эндометриоза, в частности стали использовать гормональные средства.



Для гормональной терапии заболевания наиболее широко применяются агонисты гонадолиберина [5–7].

В ряде работ доказано, что агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) индуцируют апоптоз в эндометриодных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом. В частности, продемонстрировано, что аГнРГ влияют на эндометриодные гетеротопии через активацию апоптоза [4].

Необходимо отметить, что расширить представления о патофизиологии эндометриоза позволило определение белкового профиля [8]. Таковой сравнили у пациенток с эндометриозом до и после терапии аГнРГ. Для этого использовали технологии bottom-up и gel-based. Белки идентифицировали с помощью 2-D DIGE (двумерный дифференциальный электрофорез), MALDI (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация), MS/MS (масс-спектрометрия).

В эндометриодной ткани было выявлено 55 протеинов, четыре из которых представляли наибольший интерес: GRP78 (glucose-regulated protein 78 kDa), PPA1 (pyrophosphatase (inorganic) 1), EFHA2 (EF-hand domain family, member A2), TGM2 (Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase 2). Экспрессию GRP78 в изолированных эктопических эпителиальных клетках эндометрия до и после лечения аГнРГ обнаруживали с помощью Western blotting.

Применение аГнРГ ассоциировалось со значительным усилением апоптоза в эндометриодных гетеротопиях, а также с ингибированием GRP78. На фоне такой терапии уровни GRP78 и PPA1 снизились ($p < 0,05$), уровни EFHA2 и TGM2, наоборот, существенно увеличились ($p < 0,05$).

Следовательно, местные антипролиферативные эффекты аГнРГ реализуются не только через подавление гонадных стероидов, но и через прямое влияние на клеточный апоптоз. Подтверждением последнего служат данные о том, что аГнРГ непосредственно ин-

дуцируют апоптоз эндометриодных и некоторых раковых клеток [9].

Исходя из результатов исследования, был сделан следующий вывод: экспрессия GRP78 – главного регулятора функции эндоплазматического ретикулума достоверно снижается в эпителиальных клетках эндометрия после лечения аГнРГ. Сокращение экспрессии GRP78 индуцирует клеточный апоптоз, GRP78 действует как антиапоптотический фактор.

GRP78 также выявляется в раковых клетках, в том числе устойчивых к медикаментозной терапии [10]. Стресс эндоплазматического ретикулума влияет на уровень GRP78, что играет важную роль в развитии и прогрессировании опухолевого процесса.

Не так давно протеин был обнаружен в цитоплазме и на поверхности клеточных мембран, что указывает на его участие в развитии и прогрессировании рака эндометрия [11].

Высокий уровень GRP78 отмечается и в метастазах.

В клинической практике проапоптотический эффект выражается в уменьшении и исчезновении эктопических очагов и атрофии эндометрия.

Согласно данным клинических исследований, применение Бусерелина-лонг (ООО «Натива», Россия) приводило к уменьшению толщины матки до 4–6 мм (по результатам М-эхо), у 88% пациенток с эндометриозом – к атрофии эндометрия (по результатам биопсии) [12].

На фоне применения Бусерелина-лонг у пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, рефрактерной к лечению гестагенами, через три месяца отмечалось достоверное снижение толщины матки при проведении М-эхо ($p < 0,05$) – $2,57 \pm 0,77$ мм. При морфологическом исследовании эндометрия у 87,8% пациенток признаки гиперплазии отсутствовали [13].

Бусерелин-лонг также продемонстрировал эффективность в составе комплексной терапии

Местные антипролиферативные эффекты аГнРГ реализуются не только через подавление гонадных стероидов, но и через прямое влияние на клеточный апоптоз. Подтверждением последнего служат данные о том, что аГнРГ непосредственно индуцируют апоптоз эндометриодных и некоторых раковых клеток

у пациенток с предраковым состоянием и начальной стадией рака эндометрия. В исследовании были включены 27 женщин в возрасте от 23 до 43 лет. У 20 из них диагностирована атипичная гиперплазия эндометрия, у семи – высокодифференцированная эндометриодная аденокарцинома без признаков инвазии в миометрий. Гормональная терапия проводилась по следующей схеме: Бусерелин-лонг внутримышечно в дозе 3,75 мг каждые 28 дней в течение шести месяцев плюс левоноргестрелсодержащая внутриматочная система. Уже через три месяца от начала

лечения по результатам гистологического исследования соскоба из полости матки у 20 пациенток атипичные изменения в эндометрии не определялись. Тем не менее у всех пациенток лечение было продолжено до шести месяцев. При повторном гистологическом исследовании эндометрия у 25 женщин зафиксирован полный ответ на терапию. В двух случаях (больные с G1 и G2 эндометриодной аденокарциномой) гормональная терапия была продлена до девяти месяцев. Это позволило достичь полного ответа на лечение [14].

В заключение необходимо отметить, что результаты проведенных исследований свидетельствуют, что экспрессия GRP78 достоверно снижается в эндометриодных гетеротопиях после лечения аГнРГ, при этом усиливается аГнРГ-ин-



дуцированный клеточный апоптоз. Агонисты гонадолиберина усиливают апоптоз эктопических клеток эндометрия как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo* посредством угнетения GRP78. Российский препарат Бусерелин-лонг – один из самых востребованных аГнРГ в гинекологии

и онкогинекологии. Показаниями к его применению являются генитальный эндометриоз, миома матки и гиперпластические процессы эндометрия. Препарат характеризуется оптимальным соотношением «затратная стоимость лечения – эффективность – безопасность», что особенно важно

при ограниченных экономических ресурсах. Кроме того, быстрая нормализация функции яичников и эндометрия после отмены препарата за счет rebound effect позволяет использовать Бусерелин-лонг при лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом. ☼

Литература

1. *Bulun S.E.* Endometriosis // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 3. P. 268–279.
2. *Garcia-Velasco J.A., Arici A.* Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis // *Semin. Reprod. Med.* 2003. Vol. 21. № 2. P. 165–172.
3. *Narada T., Kaponis A., Iwabe T. et al.* Apoptosis in human endometrium and endometriosis // *Hum. Reprod. Update.* 2004. Vol. 10. № 1. P. 29–38.
4. *Weng H., Liu F., Hu S. et al.* GnRH agonists induce endometrial epithelial cell apoptosis via GRP78 down-regulation // *J. Transl. Med.* 2014. Vol. 12. ID 306.
5. *Sadler Gallagher J., Feldman H.A., Stokes N.A. et al.* The effects of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with add-back therapy on quality of life for adolescents with endometriosis: a randomized controlled trial // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2017. Vol. 30. № 2. P. 215–222.
6. *Youngster M., Laufer M.R., Divasta A.D.* Endometriosis for the primary care physician // *Curr. Opin. Pediatr.* 2013. Vol. 25. № 4. P. 454–462.
7. *DiVasta A.D., Laufer M.R.* The use of gonadotropin releasing hormone analogues in adolescent and young patients with endometriosis // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 25. № 4. P. 287–292.
8. *Taylor R.N.* The future of endometriosis research: genomics and proteomics? // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2004. Vol. 57. № 1. P. 47–49.
9. *Bilotas M., Barañao R., Buquet R. et al.* Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 3. P. 644–653.
10. *Li J., Lee A.S.* Stress induction of GRP78/BiP and its role in cancer // *Curr. Mol. Med.* 2006. Vol. 6. № 1. P. 45–54.
11. *Calì G., Insabato L., Conza D. et al.* GRP78 mediates cell growth and invasiveness in endometrial cancer // *J. Cell. Physiol.* 2014. Vol. 229. № 10. P. 1417–1426.
12. *Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Зубова Е.С. и др.* Эффективность и безопасность применения аГнРГ «Бусерелин-лонг ФС» у пациенток с эндометриозом в позднем репродуктивном возрасте (клиническое исследование) // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016. Т. 16. № 5. С. 87–94.
13. *Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В.* Лечение рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток перименопаузального возраста // *Фарматека.* 2012. № 4. С. 48–51.
14. *Авасова Ч.А., Новикова О.В.* Эффективность сочетания бусерелина лонг с внутриматочной левоноргестрел-релин системой в консервативном лечении предрака и начального рака эндометрия // *Исследования и практика в медицине.* 2017. Спецвыпуск. № 2. С. 16.

Apoptosis-Stimulating Effect of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists

Ye.V. Yenkova, O.V. Gayskaya

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Contact person: Yelena Vladimirovna Yenkova, enkova@bk.ru

The incidence of endometriosis among women of reproductive age remains high, which requires the search for new molecular-cellular mechanisms of development and methods of therapy.

Currently, one of the main treatment methods of pathology remains surgical. Nevertheless, in some cases, surgery may be ineffective due to high probability of recurrence. In addition, it is often can be super radical – as it leads to the development of post-castration syndrome.

Drug therapy is mainly aimed at suppressing the estradiol secretion by the ovaries. Among the various hormonal therapy strategies effective for the treatment and relapse prevention is the use of gonadoliberin agonists.

The article presents data on the influence of gonadotropin-releasing hormone agonists on the cellular apoptosis induction in endometrioid heterotopies in patients with endometriosis.

Key words: endometriosis, GnRH agonists, apoptosis, GRP78



БУСЕРЕЛИН

Аналог гонадотропин-рилизинг гормона

**Патогенетически обоснованная терапия
гормонозависимой патологии
репродуктивной системы:**

- Эндометриоз
- Миома матки
- Гиперпластические процессы эндометрия
- Бесплодие (в программе ЭКО)

я снова радуюсь жизни!



БУСЕРЕЛИН

назальный спрей 150 мкг/доза

ЛСР-003577/10



БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ

лиофилизат 3,75 мг

ЛСР-003576/10



Условия отпуска из аптеки: по рецепту врача