

© Коллектив авторов, 2020

Л.А. АШРАФЯН<sup>1</sup>, В.И. КИСЕЛЕВ<sup>1</sup>, Г.Е. ЧЕРНУХА<sup>1</sup>, И.А. ИВАНОВ<sup>1</sup>, А.А. ПОЛОЗНИКОВ<sup>2</sup>**МЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕНА *WIF1* ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ**<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Актуальность.** *Wnt*-сигнальный путь является важным индуктором пролиферации, ангиогенеза и малигнизации при раке эндометрия (РЭ), однако роль эпигенетических нарушений его гена-супрессора *WIF1* при доброкачественной патологии эндометрия остается неизученной.

**Цель.** Определение статуса метилирования гена *WIF1* при различных видах патологии эндометрия.

**Материалы и методы.** Методом бисульфитного секвенирования определялось метилирование гена *WIF1* в 60 образцах полипов эндометрия (ПЭ), 35 – гиперплазии эндометрия (ГЭ), 20 – хронического эндометрита (ХЭ) и 20 – неизмененного эндометрия стадии пролиферации (СтП).

**Результаты.** Метилирование гена *WIF1* выявлено в 80% образцов ХЭ, 72% – ГЭ и 61,7% – ПЭ и ни в одном случае неизмененного эндометрия СтП ( $p < 0,001$ ), причем наибольшая степень метилирования наблюдалась при ГЭ. У пациенток с метилированием гена *WIF1* в 1,6 раза чаще отмечались внутри-маточные вмешательства в анамнезе, число которых коррелировало со степенью метилирования.

**Заключение.** Эпигенетическое молчание гена *WIF1* может играть значимую роль в формировании ГЭ и ПЭ посредством активации *Wnt*-сигнального пути, ассоциированного с избыточной пролиферативной и ангиогенной активностью. ХЭ может являться фактором риска развития данных заболеваний за счет индукции аномального метилирования гена *WIF1*.

**Ключевые слова:** *Wnt*-сигнальный путь, *WIF1*, эпигенетика, метилирование, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит.

**Вклад авторов.** Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Чернуха Г.Е.: концепция и дизайн исследования; Полозников А.А., Иванов И.А.: сбор и обработка материала; Киселев В.И., Полозников А.А., Иванов И.А.: статистическая обработка данных; Чернуха Г.Е., Иванов И.А.: написание текста; Киселев В.И.: редактирование.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Чернуха Г.Е., Иванов И.А., Полозников А.А. Метилирование гена *WIF1* при различных видах патологии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 122-128  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.122-128>

©A group of authors, 2020

Л.А. АШРАФЯН<sup>1</sup>, В.И. КИСЕЛЕВ<sup>1</sup>, Г.Е. ЧЕРНУХА<sup>1</sup>, И.А. ИВАНОВ<sup>1</sup>, А.А. ПОЛОЗНИКОВ<sup>2</sup>***WIF1* GENE METHYLATION IN ENDOMETRIAL PATHOLOGY**<sup>1</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia<sup>2</sup>National Medical Radiology Research Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Relevance.** *Wnt* signaling pathway promotes proliferation, angiogenesis, and malignant transformation to endometrial cancer (EC). However, the role of epigenetic abnormalities of its inhibitory gene *WIF1* in benign endometrial pathology remains unexplored.

**Aim.** To investigate the *WIF1* gene methylation status in different endometrial pathologies.

**Materials and methods.** Methylation levels of the *WIF1* gene were analyzed by bisulfite sequencing in samples of endometrial polyps (EP, n=60), endometrial hyperplasia (EH, n=35), chronic endometritis (CE, n=20), and normal proliferative stage endometrium (StP, n=20).

**Results.** *WIF1* gene methylation was detected in 80%, 72%, 61.7% of CE, EH, and EP samples and not found in normal StP endometrium ( $p < 0.001$ ). The highest methylation level was observed in EH samples. Patients with *WIF1* gene methylation were 1.6 times more likely to have a history of intrauterine interventions. The number of intrauterine interventions correlated with methylation level.

**Conclusion.** Epigenetic silencing of the *WIF1* gene may play a significant role in forming EH and EP by activating the *Wnt* signaling pathway associated with an excessive proliferative and angiogenic activity. CE may be a risk factor for developing these diseases due to the induction of abnormal *WIF1* gene methylation.

**Keywords:** *Wnt signaling pathway, WIF1, epigenetics, methylation, endometrial polyps, endometrial hyperplasia, chronic endometritis.*

**Authors' contributions.** Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Chernukha G.E.: conception and design of the study; Poloznikov A.A., Ivanov I.A.: data collection and analysis; Kiselev V.I., Poloznikov A.A., Ivanov I.A.: statistical analysis; Chernukha G.E., Ivanov I.A.: manuscript preparation; Kiselev V.I.: manuscript editing.

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study.

*For citation: Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Chernukha G.E., Ivanov I.A., Poloznikov A.A. WIF1 gene methylation in endometrial pathology. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 12: 122-128 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.122-128>*

Аномальные маточные кровотечения являются показанием для проведения большинства внутриматочных вмешательств как в репродуктивном периоде, так и в менопаузе [1–4]. Согласно многочисленным исследованиям, наиболее распространенными причинами аномальных маточных кровотечений являются полипы эндометрия (ПЭ), гиперплазия эндометрия (ГЭ) и хронический эндометрит (ХЭ) [2, 5, 6]. Для гиперпластических процессов эндометрия, к которым традиционно относят ПЭ и ГЭ, характерна также высокая частота рецидивов, сопряженная с неоднократными внутриматочными вмешательствами, риском повреждения эндометрия, формирования внутриматочных синехий и развития маточных форм бесплодия [1, 3, 5]. Кроме того, ГЭ рассматривается как фактор риска рака эндометрия, частота которого в последние годы не имеет тенденции к снижению.

Несмотря на длительную историю изучения гиперпластических процессов эндометрия, механизмы, лежащие в основе их формирования, остаются неясными. Перспективным направлением в исследовании пролиферативных процессов может стать изучение Wnt-сигнального пути, который является одним из важнейших в регуляции множества физиологических и патологических процессов, включая клеточную дифференцировку, пролиферацию, ангиогенез и малигнизацию [7–10]. Регуляция Wnt-каскада осуществляется посредством ряда ингибиторов, наиболее важным из них считается Wnt Inhibitory Factor 1 (*WIF1*). Согласно имеющимся данным, при опухолевых заболеваниях, в том числе при раке эндометрия, часто наблюдается «молчание» гена, кодирующего *WIF1*, что обусловлено его метилированием [8, 9, 11–15].

Метилирование – наиболее распространенная форма эпигенетических модификаций, представляющая собой присоединение метильной группы к цитозину динуклеотидов CpG, расположенных в промоторной области гена, что приводит к супрессии транскрипции ДНК [16]. Полагают, что избыточное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста и гипометилирование проонкогенов может приводить к чрезмерной активности процессов ангиогенеза, пролиферации и лежать в основе малигнизации, в том числе в эндометрии [16, 17]. При этом вопрос о возможной роли активации Wnt-пути и метилирования *WIF1* в формировании доброкачественных гиперпластических процессов эндометрия остается малоизученным. Несмотря на

то что ХЭ не относится к категории пролиферативных заболеваний, имеются данные о взаимосвязи метилирования ряда генов и хронического воспаления [18–20]. Однако работ, посвященных оценке подобной взаимосвязи при воспалительных заболеваниях женской репродуктивной системы, в доступной литературе обнаружено не было.

Целью данного исследования явилось определение статуса метилирования гена *WIF1* при различных видах патологии эндометрия.

## Материалы и методы

В исследование включены 125 женщин в возрасте от 20 до 50 лет (35,6 (6,9) года): 60 – с гистологически подтвержденным диагнозом ПЭ (35,5 (6,7) года), 25 – с ГЭ (37,4 (8,1) года) и 20 – с ХЭ (35,2 (6,6) года). Группу контроля составили 20 женщин (36,4 (6,1) года) без нарушений менструального цикла, эндометрий которых соответствовал стадии пролиферации (СтП). Критериями исключения служили прием гормонотерапии в течение 3 месяцев, предшествующих оперативному лечению, наличие онкологической и тяжелой экстрагенитальной патологии. Полученные образцы ткани эндометрия были трижды промыты буфером PBS и заморожены при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Для выявления уровня метилирования гена *WIF1* полученные материалы гомогенизировали в гомогенизаторе FastPrep-24 (MP Biomedicals, США) с добавлением матрикса D. Из полученных образцов выделяли ДНК с использованием и по протоколу набора ReliaPrep gDNA Tissue Miniprep System (Promega, США). Концентрацию ДНК определяли флуориметрически с использованием стандартного набора Qubitds DNA HS Assay Kit на флуориметре Qubit 2.0 (Life Technologies, США). Бисульфитная конверсия: 150 нг полученной ДНК подвергали бисульфитной конверсии (переводу неметилированных остатков цитозина в тимин при сохранении метилированных остатков цитозина в неизменном виде) с использованием набора innu CONVERT Bisulfite Basic Kit (Analytik Jena, Германия). Концентрацию конвертированной ДНК определяли фотометрически в планшете  $\mu$ -drop (BMG Labtech, Германия) с использованием мультидетектора CLARIO star (BMG Labtech, Германия). Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР): 20 нг бисульфит-конвертированной ДНК отбирали для последующей «тачдаун» ПЦР-амплификации с использованием

полимеразной смеси GoTaq Hot Start Green Master Mix (Promega, США) и праймеров, позволяющих амплифицировать участок промотора гена *WIFI* от 554 до 140 нуклеотидов до старт-кодона, содержащих, помимо комплементарной последовательности, универсальную последовательность M13 на 5'-конце: *WIFI*-M13F 5'-ggtttccagtcacgacGAG TGATGTTTTAGGGGTTT-3' *WIFI*-M13R 5'-ggaa cagctatgaccatgCCTAAATACCAAAAAACCTAC-3'. Секвенирование проводилось по стандартному протоколу с использованием прямых праймеров и набора реактивов ABI PRISM BigDye Terminator v. 3.1. 45. Анализ продуктов реакции проводили на автоматическом секвенаторе Applied Biosystems 3730 DNA Analyzer (Applied Biosystems, США) с использованием универсальных праймеров M13: M13F 5'-GTTTTCCAGTCACGAC-3' M13R 5'-GGAAACAGCTATGA.

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. Для оценки статистической значимости различий частоты выявления метилирования гена *WIFI* использовался метод хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. Для количественных признаков (возраст, индекс массы тела (ИМТ)) с помощью критерия Колмогорова–Смирнова было подтверждено нормальное распределение. Значимость различий возраста и ИМТ в группах оценивалась при помощи *t*-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Данные представлены в виде среднего арифметического со стандартным отклонением *M* (*SD*). Для определения статистической значимости различий степени метилирования гена *WIFI*, числа беременностей, родов и внутриматочных вмешательств в анамнезе использовался непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Для оценки зависимостей между показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*R*). При  $R < 0,3$  сила связи определялась

как слабая, при *R* от 0,3 до 0,6 – умеренная, при  $R \geq 0,7$  – высокая. Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты бисульфитного секвенирования выявили метилирование гена *WIFI* в 16 из 20 (80%) образцов эндометрия с признаками ХЭ, в 16 из 25 (72%) – с ГЭ и в 37 из 60 (61,7%) – с ПЭ. Частота метилирования не имела существенных различий между ПЭ и ГЭ ( $p=0,46$ ), ПЭ и ХЭ ( $p=0,17$ ), а также ГЭ и ХЭ ( $p=0,72$ ). Одновременно с этим ни в одном образце эндометрия СтП аномального метилирования *WIFI* выявлено не было (рис. 1). Оценка степени метилирования *WIFI* проводилась по числу измененных сайтов (от 1 до 24). Число метилированных сайтов в ПЭ варьировало от 1 до 13, в среднем – 4,6 (2,9); при ХЭ – от 1 до 16, в среднем – 5,7 (4,4). Наиболее выраженная степень метилирования наблюдалась при ГЭ – от 1 до 19, в среднем составила 7,3 (5,2), что статистически значимо выше по сравнению с ПЭ ( $p=0,046$ ). Не отмечено различий между ПЭ и ХЭ ( $p=0,08$ ), а также ГЭ и ХЭ ( $p=0,84$ ).

Для выявления возможных факторов риска эпигенетического выключения *WIFI* был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациенток с метилированием гена и его отсутствием (таблица). При эпигенетическом «молчании» гена *WIFI* в 1,6 раза чаще в анамнезе отмечались внутриматочные вмешательства ( $p=0,02$ ). Количество гистероскопий также было больше среди пациенток с метилированием *WIFI* ( $p=0,04$ ).

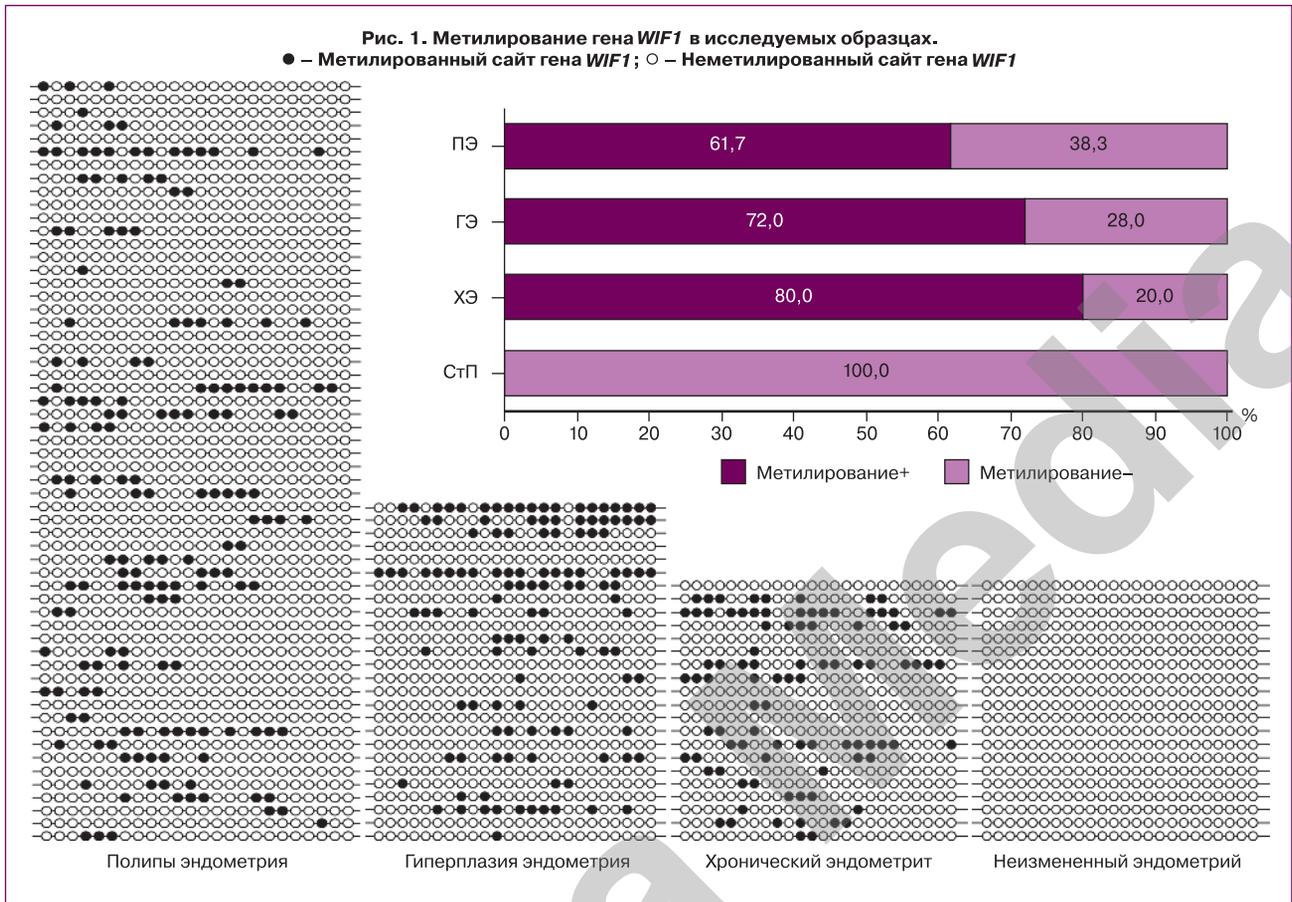
Количество оперативных вмешательств, произведенных по поводу абортотом и неразвивающихся беременностей, достоверно не различалось ( $p=0,09$ ). Выявлена прямая корреляция между количеством внутриматочных вмешательств и числом метилированных сайтов ( $R=0,197$ ;  $p=0,03$ ). Других статисти-

Таблица. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных пациенток с метилированием и без метилирования гена *WIFI*

	Метилирование +	Метилирование -	<i>p</i>
Возраст, лет	35,8 (6,9)	35,3 (6,8)	0,39*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,5 (5,1)	24,0 (5,8)	0,67*
Аномальные маточные кровотечения	42 (57,5%)	31 (42,5%)	0,86**
Миома матки	21 (58,3%)	15 (41,7%)	0,84**
Эндометриоз	21 (63,6%)	12 (36,4%)	0,41**
Число беременностей в анамнезе	1,52 (1,7)	1,17 (1,7)	0,84***
Число родов в анамнезе	0,69 (0,7)	0,61 (0,7)	0,31***
Число абортотом и неразвивающихся беременностей в анамнезе	0,76 (1,2)	0,52 (1,2)	0,09***
Число гистероскопий в анамнезе	0,77 (1,1)	0,49 (0,9)	0,04***
Общее число внутриматочных вмешательств в анамнезе	1,5 (1,6)	0,9 (1,3)	0,02***

Данные представлены в виде *n* (%), а также *M* (*SD*).

Использовались следующие методы статистического анализа: \* – *t*-критерий Стьюдента; \*\* –  $\chi^2$  Пирсона; \*\*\* – метод Манна–Уитни.

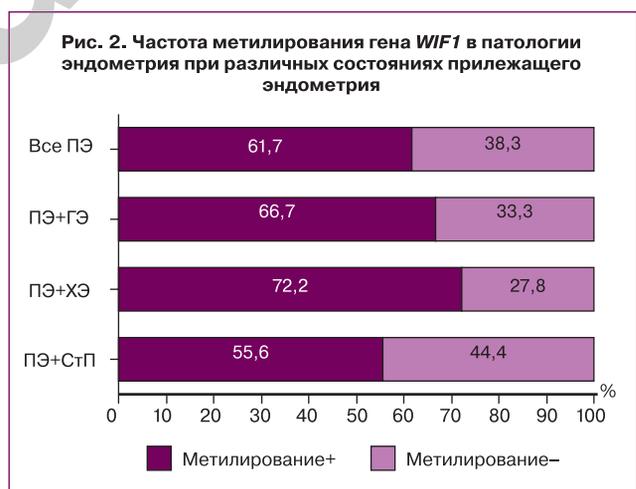


чески значимых различий по возрасту, ИМТ, паритету, наличию сопутствующей гинекологической патологии выявить не удалось.

При оценке зависимости статуса метилирования от состояния прилежащего эндометрия оказалось, что 18 ПЭ были выявлены на фоне эндометрия СтП, 6 – на фоне ГЭ и 36 – на фоне ХЭ. При сопутствующем ХЭ в ПЭ наблюдалась тенденция к повышению доли метилированных образцов по сравнению с ПЭ на фоне эндометрия СтП – 72,2% и 55,6% соответственно. Однако статистически значимых различий при этом не отмечено ( $p=0,45$ ). При ПЭ в сочетании с ГЭ частота метилирования составила 66,7%, что не имело существенных отличий от ПЭ, выявленных на фоне СтП ( $p=0,69$ ) (рис. 2).

### Обсуждение

ГЭ и ПЭ являются наиболее распространенными формами внутриматочной патологии, одной из основных причин аномальных маточных кровотечений и факторами риска развития рака эндометрия. Изучение молекулярно-генетических основ формирования гиперпластических процессов эндометрия продолжает оставаться актуальной проблемой в гинекологии и основой для разработки новых, патогенетически обоснованных подходов к терапии. В литературных источниках имеются лишь единичные работы, посвященные изучению эпигенетических нарушений Wnt-пути при ПЭ. Так, в исследовании Domenico et al. на малочи-



сленной выборке ПЭ (8 образцов) в каждом третьем случае было продемонстрировано метилирование генов группы *SFRP* – важных супрессоров Wnt-пути [11]. В недавно опубликованной статье Feng et al. приводятся данные о том, что, по сравнению с нормальным эндометрием, в образцах ПЭ наблюдается повышение экспрессии одного из активаторов данного сигнального пути – белка Wnt1. Это, по заключению авторов, свидетельствует об активности Wnt-каскада при ПЭ [21]. Больше информации о роли Wnt-пути в возникновении доброкачественной патологии эндометрия имеется в работах, посвященных ГЭ. В ряде исследований были полу-

чены данные о метилировании различных генов-супрессоров Wnt-пути при ГЭ, в частности – *SFRP*, *PRICKLE1*, *CSNK1E*, *SKP1*, *NFATC2* [11, 16, 22]. В одной из экспериментальных работ было показано, что длительная активация Wnt-пути у нокаутных мышей приводит к избыточной экспрессии основного маркера пролиферации – Ki-67 и возникновению ГЭ [23].

Приведенные данные согласуются с полученными нами результатами, которые показали, что в отличие от неизмененного эндометрия при ГЭ и ПЭ в большинстве случаев наблюдается метилирование гена *WIFI*. Это может быть ассоциировано с избыточной активностью Wnt-каскада и последующей индукцией пролиферативной и ангиогенной активности [7, 8, 10]. Следует отметить, что в образцах ГЭ наблюдалась более высокая степень метилирования гена *WIFI* по сравнению с ПЭ и ХЭ. Нельзя исключить, что это может способствовать большей пролиферативной активности и повышению риска прогрессирования неатипической ГЭ в атипическую. Это предположение частично подтверждается данными литературы о том, что при раке эндометрия и атипической ГЭ с достаточно высокой частотой отмечается метилирование гена *WIFI* [9–11]. Вследствие этого можно сделать вывод, что метилирование гена *WIFI* может играть значимую роль в формировании ГЭ и ПЭ посредством активации Wnt-сигнального пути.

Патогенез гиперпластических процессов эндометрия ассоциирован с нарушением процессов пролиферации и апоптоза, что, как полагают, связано с нарушениями гормональной регуляции эндометрия [5, 23, 24]. Учитывая сведения о том, что чрезмерное воздействие эстрогенов приводит к активации, а гестагенов – к подавлению Wnt-каскада, можно предположить, что дисбаланс рецепторов к половым стероидам может способствовать формированию гиперпластических процессов эндометрия за счет усиления действия эстрогенов и активации Wnt-сигнального пути [10, 21].

ХЭ не относят к категории пролиферативных заболеваний эндометрия, он имеет другую природу происхождения, опосредованную микробным фактором и травматизацией эндометрия. Полученные данные позволяют предположить взаимосвязь гиперпластических процессов эндометрия и ХЭ, опосредованную эпигенетическими нарушениями, приводящими к индукции Wnt-сигнального пути. Известно, что хроническое воспаление и оксидативный стресс являются факторами, предрасполагающими к возникновению онкологических заболеваний. Это, по мнению ряда авторов, может быть связано с метилированием различных генов путем активации фермента ДНК-метилтрансферазы, индуцирующего присоединение метильной группы к CpG-островкам [19, 20]. Аналогичных исследований, посвященных эпигенетическим нарушениям при ХЭ, в доступной литературе нами не найдено. Однако имеются работы, касающиеся патологического метилирования туморосупрессивных генов при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в частности, при язвенном

колите, пищеводе Барретта, гепатите В и С, панкреатите и гастрите [19, 20]. Воспалительный генез метилирования ДНК был показан в работе японских исследователей на грызунах, у которых инфицирование слизистой желудка бактериями *H. pylori* приводило к возникновению хронического гастрита и метилированию ДНК. Части грызунов была назначена иммуносупрессивная терапия, способствующая подавлению воспаления и ингибированию метилирования ДНК, даже при сохранении *H. pylori*, что может свидетельствовать о воспалительном генезе метилирования. Более того, авторы отмечают, что после эрадикации *H. pylori* метилирование сохранилось и по окончании терапии в связи с персистенцией хронического гастрита [20].

В проведенном нами исследовании было установлено, что у пациенток с метилированием гена *WIFI* в анамнезе было больше внутриматочных вмешательств, число которых коррелировало со степенью метилирования. Известно, что внутриматочные вмешательства являются фактором риска развития ХЭ, часто ассоциированного с формированием ПЭ [24, 25]. Роль ХЭ в генезе ПЭ подтверждают данные о высокой экспрессии провоспалительных цитокинов в ПЭ по сравнению с нормальным эндометрием СтП [24, 26], а также достаточно высокая частота формирования ПЭ на фоне ХЭ, которая варьирует от 19 до 61,7% [2, 5, 25, 27]. В литературе имеется ограниченное число данных о возможной взаимосвязи ХЭ и ГЭ. Так, в ряде исследований описано повышение экспрессии COX-2 при ГЭ и раке эндометрия по сравнению с эндометрием СтП [28, 29]. По данным Шешуковой Н.А. и соавт., в образцах ГЭ, сочетающейся с ХЭ, отмечается более высокая экспрессия маркера пролиферации Ki-67 и ростовых факторов, чем при ГЭ без ХЭ. Авторы выдвигают гипотезу о том, что хроническое воспаление путем активации пролиферации и ангиогенеза приводит к развитию гиперпластических процессов эндометрия [30]. На основе полученных нами результатов также можно предположить, что ХЭ является фактором риска развития гиперпластических процессов эндометрия за счет индукции аномального метилирования гена *WIFI*.

## Заключение

Метилирование промоторного участка гена *WIFI*, выявленное в большинстве образцов ГЭ и ПЭ, при его отсутствии в эндометрии СтП позволяет сделать вывод о роли эпигенетических нарушений в формировании гиперпластических процессов эндометрия. Высокая частота метилирования гена *WIFI* при ХЭ может свидетельствовать об участии хронического воспаления в генезе гиперпластических процессов эндометрия. Полученные результаты обосновывают целесообразность применения препаратов, обладающих деметилирующим эффектом, в комплексной терапии указанных заболеваний. Проведение клинических исследований в данном направлении представляется перспективным для подтверждения данной гипотезы, а также для повышения эффективности терапии и вторичной профилактики гиперпластических процессов эндометрия.

## Литература/References

- Clark T.J., Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship; how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017; 40: 89-104. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005>.
- Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология.* 2018; 8: 129-34. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.129-134>. [Chernukha G.E., Asaturova A.V., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. Endometrial lesion's pattern in different age groups. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2018; 8: 129-34. (in Russian)].
- Capmas P., Pourcelot A.G., Giral E., Fedida D., Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 2016; 45(5): 445-50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jgyyn.2016.02.007>.
- Cooper N., Barton P., Breijer M., Caffrey O., Opmeer B.C., Timmermans A. et al. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for the management of abnormal uterine bleeding (heavy menstrual bleeding and post-menopausal bleeding): a decision analysis. *Health Technol. Assess.* 2014; 18(24): 1-201, v-vi. <https://dx.doi.org/10.3310/hta18240>.
- Tanos V., Berry K.E., Seikkula J., Abi Raad E., Stavroulis A., Sleiman Z. et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int. J. Surg.* 2017; 43: 7-16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.05.012>.
- Gon S., Kundu T., Mallick D., Ghosh G. A study on histopathological patterns of endometrium in different types of abnormal uterine bleeding among peri and postmenopausal women. *J. Dent. Med. Sci. (IOSR-JDMS).* 2016; 15(9): 106-11.
- Xie J., Zhang Y., Hu X., Lv R., Xiao D., Jiang L., Bao Q. Norcantharidin inhibits Wnt signal pathway via promoter demethylation of WIF 1 in human non small cell lung cancer. *Med. Oncol.* 2015; 32(5): 145. <https://dx.doi.org/10.1007/s12032-015-0592-0>.
- Есенева Ф.М., Шалаев О.Н., Оразмурадов А.А., Радзинский В.Е., Куулар А.А., Киселев В.И., Салимова Л.Я. WNT-сигнальный путь при миоме матки. Мать и дитя в Кузбассе. 2017; 2: 33-8. [Eseneeva F.M., Shalaev O.N., Radzinskiy V.E., Kiselev V.I. et al. WNT signal way in myomautery. *Mother and Child in Kuzbass.* 2017; 2: 33-8. (in Russian)].
- Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т. Эпигенетика в гинекологии и онкогинекологии: WIF реальность. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2018; 1: 18-26. [Kiselev V.I. Muyzhnek E.L., Ashrafyan L.A., Sukhikh G.T. Epigenetics in gynecology and oncogynecology: WIF and reality. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, education.* 2018; 1: 18-26. (in Russian)].
- Kiewisz J., Wasniewski T., Kmiec Z. Participation of WNT and  $\beta$ -catenin in physiological and pathological endometrial changes: association with angiogenesis. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 854056. <https://dx.doi.org/10.1155/2015/854056>.
- Domenico M., Santoro A., Ricciardi C., Iaccarino M., Iaccarino S., Freda M. et al. Epigenetic fingerprint in endometrial carcinogenesis: the hypothesis of a uterine field cancerization. *Cancer Biol. Ther.* 2011; 12(5): 447-57. <https://dx.doi.org/10.4161/cbt.12.5.15963>.
- Deng X., Hou C., Wang H., Liang T., Zhu L. Hypermethylation of WIF1 and its inhibitory role in the tumor growth of endometrial adenocarcinoma. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(5): 7497-503. <https://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.7564>.
- Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Байрамова Г.Р., Бабкина И.О., Чернова В.Ф., Осипьянц А.И., Королькова А.И., Полозников А.А., Асфарова Г.Р., Муллабаева С.М., Коган Е.А., Муйжнек Е.Л., Друх В.М., Киселев В.И. Метилирование гена WIF-1 при цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях. *Акушерство и гинекология.* 2017; 5: 114-23. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.5.114-23>. [Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Bairamova G.R., Babkina I.O., Chernova V.F., Osipyants A.I., Korolkova A.I. et al. WIF-1 gene methylation in cervical squamous intraepithelial lesions. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2017; 5: 114-23. (in Russian)].
- Yee D., Tang Y., Li X. The Wnt inhibitory factor 1 restoration in prostate cancer cells was associated with reduced tumor growth, decreased capacity of cell migration and invasion and a reversal of epithelial to mesenchymal transition. *Mol. Cancer.* 2010; 9: 162. <https://dx.doi.org/10.1186/1476-4598-9-162>.
- van der Horst P., Wang Y., Vandenput I., Kühne L., Ewing PC, van Ijcken W.F. et al. Progesterone inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in endometrial cancer. *PLoS One.* 2012; 7(1): e30840. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0030840>.
- Xihai W., Jilan M., Jingyan J., Fangmei L. Analysis of methylation profiling data of hyperplasia and primary and metastatic endometrial cancers. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 217: 161-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.036>.
- Tao M., Freudenheim L. DNA methylation in endometrial cancer. *Department of Social and Preventive Medicine. Epigenetics.* 2010; 5(6): 491-8.
- Klutstein M., Nejman D., Greenfield R., Cedar H. DNA methylation in cancer and aging. *Cancer Res.* 2016; 76(12): 3446-50. <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3278>.
- O'Hagan H.M., Wang W., Sen S., Destefano Shields C., Lee S.S., Zhang Y.W. et al. Oxidative damage targets complexes containing DNA methyltransferases, SIRT1, and polycomb members to promoter CpG Islands. *Cancer Cell.* 2011; 20(5): 606-19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2011.09.012>.
- Niwa T., Ushijima T. Induction of epigenetic alterations by chronic inflammation and its significance on carcinogenesis. *Adv. Genet.* 2010; 71: 41-56. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-380864-6.00002-X>.
- Feng M., Zhang T., Ma H. Progesterone ameliorates the endometrial polyp by modulating the signaling pathway of Wnt and  $\beta$ -catenin via regulating the expression of H19 and miR-152. *J. Cell. Biochem.* 2019; 120(6): 10164-74. <https://dx.doi.org/10.1002/jcb.28301>.
- Maricherda V.G., Bykova N.A., Bubnov V.V., Manasova G.S., Moskalenko T.Y., Volyanska A.G. et al. The analysis of methylation of DNA promoter of SFRP2 gene in patients with hyperplastic processes of the endometrium. *Exp. Oncol.* 2018; 40(2): 109-13.
- Goat J., Ko Y.A., Kumar M., Jamaluddin M.F.B., Tanwar P.S. Oestrogen fuels the growth of endometrial hyperplastic lesions initiated by overactive Wnt/ $\beta$ -catenin signalling. *Carcinogenesis.* 2018; 39(9): 1105-16. <https://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgy079>.
- Indraccolo U., Di Iorio R., Matteo M., Corona G., Greco P., Indraccolo S.R. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2013; 34(1): 5-22.
- Carvalho F.M., Aguiar F.N., Tomioka R., de Oliveira R.M., Frantz N., Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 170(1): 152-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.012>.
- Zhu Y., Du M., Yi L., Liu Z., Gong G., Tang X. CD4<sup>+</sup> T cell imbalance is associated with recurrent endometrial polyps. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018; 45(6): 507-13. <https://dx.doi.org/10.1111/1440-1681.12913>.
- Cicinelli E., Bettocchi S. Chronic endometritis: a common disease hidden behind endometrial polyps in pre-menopausal women. First evidence from a case-control study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019; 26(7): 1346-50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.01.012>.
- Sanderson P., Critchley H., Williams A., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum. Reprod. Update.* 2017; 23(2): 232-54. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw042>.
- Erkanli S., Bolat F., Kayaselcuk F., Demirhan B., Kusu E. COX-2 and survivin are overexpressed and positively correlated in endometrial

carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104(2): 320-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.08.044>.

30. *Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В.* Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2011; 5(3): 10-15. [Sheshukova N.A., Makarov I.O., Ovsyannikova T.V. Hyperplastic Process of Endometrium: features of proliferative activity when

combined with chronic endometritis. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2011; 5(3): 10-15. (in Russian)].

Поступила 30.04.2020

Принята в печать 22.09.2020

Received 30.04.2020

Accepted 22.09.2020

#### Сведения об авторах:

*Ашрафян Лев Андреевич*, академик РАН, д.м.н., профессор, директор института онкогинекологии и маммологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: [l\\_ashrafyan@oparina4.ru](mailto:l_ashrafyan@oparina4.ru). 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Киселев Всеволод Иванович*, д.б.н., профессор, чл.-корр. РАН, зам. директора Института онкогинекологии и маммологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: [vkis10@mail.ru](mailto:vkis10@mail.ru). ORCID: 0000-0002-4721-3420. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Чернуха Галина Евгеньевна*, д.м.н., профессор, отделение гинекологической эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(916)311-05-21. E-mail: [g\\_chernukha@oparina4.ru](mailto:g_chernukha@oparina4.ru). ORCID: 0000-0002-9065-5689. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Иванов Илья Андреевич*, аспирант, отделение гинекологической эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(962)980-00-18. E-mail: [doctor.i.ivanov@yandex.ru](mailto:doctor.i.ivanov@yandex.ru). ORCID: 0000-0003-0751-7566. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Полозников Андрей Александрович*, к.х.н., зам. генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России. Тел.: +7(495)150-11-22. E-mail: [andrey.poloznikov@nmicr.ru](mailto:andrey.poloznikov@nmicr.ru). 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.

#### Authors' information:

*Lev A. Ashrafyan*, Academician of the RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)531-44-44. E-mail: [l\\_ashrafyan@oparina4.ru](mailto:l_ashrafyan@oparina4.ru). 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

*Vsevolod I. Kiselev*, Dr. Bio. Sci., Corr. Member of the RAS, Deputy Director of the Institute of Gynecology and Mammology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)531-44-44. E-mail: [vkis10@mail.ru](mailto:vkis10@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-4721-3420>. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

*Galina E. Chernukha*, Dr. Med. Sci., Professor at the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, Department of Gynecological Endocrinology. Tel.: +7(916)311-05-21. E-mail: [g\\_chernukha@oparina4.ru](mailto:g_chernukha@oparina4.ru). <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

*Ilya A. Ivanov*, Postgraduate Student at the Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(962)980-00-18. E-mail: [doctor.i.ivanov@yandex.ru](mailto:doctor.i.ivanov@yandex.ru). <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

*Andrey A. Poloznikov*, PhD. (chem. Sci.), Deputy Director for Science, NMRR, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)150-11-22. E-mail: [andrey.poloznikov@nmicr.ru](mailto:andrey.poloznikov@nmicr.ru). 125284, Russia, Moscow, 2-nd Botkinsky proezd, 3.