

Зниження рівня естрадіолу після плазмаферезу свідчить про ефективне збереження репродуктивного потенціалу яєчників.

Аналіз отриманих даних, що стосувався кон-

центрацій статевих стероїдних та гонадотропних гормонів, свідчить про позитивний вплив запропонованого нами плазмаферезу на стероїдогенез в яєчниках.

Література:

1. Берестовой О.А., Веселовский В.В. Эндометрий в программах вспомогательных репродуктивных технологий: новые подходы к подготовке трансдермальными формами натурального эстрадиола // Здоровье женщины. – 2003. – № 4(16). – С. 88–91.
2. Вероятность наступления имплантации у женщин с разными формами бесплодия при лечении методом ЭКО / А.В. Светлаков, М.В. Яманова, А.Б. Салмина, О.А. Серебренникова // Пробл. репродукции. – 2002. – № 3. – С. 61–67.
3. Веселовский В.В. Вспомогательные репродуктивные технологии в Украине. Данные национального регистра за 2000 год // Зб. наук.робіт конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування безплідності». – К., 2003. – С. 17.
4. Здановский В.М., Витязева И.И. Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (МВР) // Проблемы репродукции. – 2000. – № 3. – С. 55–57.
5. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М.: МИА, 2000. – 781 с.
6. Калинина Е.А. Оптимизация процедуры экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона при синдроме поликистозных яичников // Пробл. репродукции. – 2002. – № 3 – С.81–83.
7. Смольников В.Ю., Финогенова Е.Я. // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М., 2000. – С. 91–135.
8. Феськов О.М. Роль статевих гормонів та їх рецепторів у розвитку гіперпластичних процесів в ендометрії у пацієнток з ендокринною неплідністю // ПАГ. – 2000. – № 1. – С. 97–98.

Бакун О.В.,

*ассистент кафедры акушерства и гинекологии
Буковинского государственного медицинского университета*

Бойчук Р.Р.,

*студентка
Буковинского государственного медицинского университета*

Руда И.И.,

*студентка
Буковинского государственного медицинского университета*

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИСТОЩЕНИЯ ЯИЧНИКОВ

В статье описаны генетические аспекты преждевременного истощения яичников. Программа генетического тестирования важна для выбора стратегии стимуляции овуляции у пациенток с бесплодием, которые проходят лечение методом экстракорпорального оплодотворения, а также для доноров яйцеклеток.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, преждевременное истощение яичников.

В статті описані генетичні аспекти передчасного виснаження яєчників. Програма генетичного тестування важлива для вибору стратегії стимуляції овуляції у пацієнток з безпліддям, які проходять лікування методом екстракорпорального запліднення, а також для донорів яйцеклітин.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, передчасне виснаження яєчників.

In this article are described genetic aspects of premature exhaustion of ovaries. The program of genetic tests is very important for choice of strategy of stimulation of ovulation of patient with sterility, who are cured with method of extracorporeal impregnation, and also for donors of ovaules.

Key words: IVF, premature exhaustion of ovaries.

В настоящей работе рассматриваются клинические и генетические аспекты патогенеза преждевременного истощения яичников (ПИЯ). В группах пациенток с ПИЯ и доноров яйцеклеток с использованием методов ДНК-анализа проведено исследование мутации 769G->A гена INH α 1 и аллельного полиморфизма области CGG-повторов в гене FMR1. Полученные данные стали новым доказательством вовлечения генов FMR1 и INH α 1 в регуляцию функционального резерва яичников [1, с. 67]. В результате исследования сделан вывод о необходимости проведения тестирования мутаций генов INH α 1 и FMR1 у молодых женщин с целью раннего выявления риска развития ПИЯ и планирования рождения ребенка. Такая программа генетического тестирования может быть важной для выбора стратегии стимуляции овуляции у пациенток с бесплодием, которые проходят лечение методом экстракорпорального оплодотворения, а также для доноров яйцеклеток. [2, с. 73]. Именно в тот период, когда количество фолликулов в яичнике достигает определенной критической величины (от 100 до 1000), прекращается их созревание и наступает физиологическая менопауза. Именно о последнем образно выразился Н. Wollett: «Преждевременная менопауза выбивает женщину из марафонского забега задолго до ожидаемого финиша» [3, с. 56]. Симптоматические комплексы, формирующиеся у женщин моложе 40 лет и проявляющиеся вторичной аменореей, признаками выраженной гипозестрогении и бесплодием на фоне повышенного уровня гонадотропинов – ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), ЛГ (лютеонизирующий гормон), принято называть преждевременным истощением яичников [4, с. 69]. Иногда в литературе используют иные термины: «преждевременная недостаточность яичников» (ПНЯ), «преждевременное выключение функции яичников» (ПВФЯ), «преждевременная менопауза» (ПМ). Подобное состояние было охарактеризовано, как синдром резистентных яичников, или Савадж-синдром – по имени одной из пациенток [5, с. 72]. Для этой клинической ситуации С. О’Herlity и соавт. предложили термин «скрытая форма ПИЯ» [6, с. 98]. Кроме того, у женщин с ПИЯ возникают патологические процессы, которые в молодом возрасте связаны с гипозестрогенией, что является фактором риска развития остеопороза и коронарной сердечной недостаточности [7, с. 123]. По мнению А. Vermeulen, хронический стресс относится к ведущим повреждающим факторам, воздействующим на эндокринные железы [8, с. 146]. Преждевременное выключение функции яичников с исходом в гипергонадотропный гипогона-

дизм, в конечном итоге, приводит к изменению функционирования гипоталамической и лимбической систем и секреции нейrogормонов. В результате этого снижается активность допaминергических и повышается активность норадренергических структур, вследствие чего снижается уровень эндорфинов, серотонина, допaмина, изменяется терморегуляция, появляются приливы, гипергидроз, развиваются гипертонзия и ожирение. Установлено, что химио- или радиотерапия резко уменьшают число фолликул и могут вызывать ПИЯ. Несмотря на то, что аутоиммунные заболевания отмечаются у 10-20% женщин с ПИЯ, роль аутоиммунных процессов, некоторых инфекций в развитии патологии остается не до конца изученной [7, с. 162]. Установлено, что ПИЯ имеет наследственную природу, этому способствует существование наследственных генетических дефектов [9, с. 165]. Число женщин с ПИЯ и женщин, которые имеют семейный анамнез, в разных исследованиях существенно отличается (от 5 до 37,5%), что можно объяснить неоднородностью популяционных групп пациенток с ПИЯ [10, с. 167]. Известно, что ПИЯ может наследоваться как по отцовской, так и по материнской линии, по аутосомально-рецессивному и X-сцепленному типу наследования с неполной пенетрантностью [11–14, с. 186]. У женщин с ПИЯ описаны и хромосомные абберации, которые, в основном, наблюдали на X-хромосоме, эти нарушения могут приводить к полной делеции или частично нарушать отдельные гены, важные для репродукции, а также процесс инактивации X-хромосомы либо опосредованно воздействовать на спаривание хромосом во время мейоза. Вот почему важно выяснить роль конкретного генетического фактора при обследовании отдельного пациента. Как мы уже отмечали, одним из генов-кандидатов, детерминирующим развитие ПИЯ, является ген FMR1, изучение его изначально было связано с синдромом ломкой X-хромосомы (синдром Мартина-Белла) [15–17, с. 178]. Когда количество копий повторов превышает 200, происходит гиперметилирование последовательности ДНК ближайшего CpG-островка. Считается, что именно это приводит к выключению транскрипционной активности гена и остановке синтеза соответствующего белка FMRP (fragile X mental retardation protein) [18, 19, с. 189], данный белок является РНК-связывающим [20, с. 198]. Некоторые РНК-связывающие белки могут функционировать как ДНК-связывающие и регулировать транскрипцию специфических генов. При изучении пациенток с синдромом ломкой X-хромосомы было обнаружено, что белок FMRP играет важную

роль в пролиферации половых клеток, о чем свидетельствует высокий уровень его экспрессии в спермагониях. С другой стороны, среди родственниц пациенток с синдромом Мартина-Белла были выявлены специфические фенотипы, не характерные для данного заболевания, в частности ПИЯ и другие нарушения функции яичников. Следует отметить, что в области CGG-повторов гена FMR1 возникают так называемые динамические мутации. Суть этого явления заключается в том, что у потомков конкретного индивида в поколении может меняться количество копий CGG-повторов. У матерей и сестер, больных синдромом Мартина-Белла, определяют премутацию, которая варьирует от 50 до 199 повторов. Полная же мутация, как отмечалось выше, составляет 200 и более повторов, наименьший размер аллеля, который в следующем поколении может превратиться в полную мутацию, – не менее 59 CGG-повторов [21–22, с. 214]. Кроме того, выявлена связь между развитием ПИЯ и происхождением премутантного аллеля от одного из родителей. Так, установлено, что большинство женщин-носительниц премутации в гене FMR1, у которых развивалось ПИЯ, унаследовали мутантный аллель от отца и лишь в редких случаях – от матери [23–25, с. 223]. В широкомасштабном исследовании подтверждена статистически достоверная ассоциация между увеличением размера области CGG-повторов гена FMR1 и развитием нарушения функции яичников [26, с. 244]. Исходя из полученных данных по исследованию ассоциации между мутантными вариантами гена FMR1 и недостаточностью функции яичников, можно сделать вывод о том, что экспрессия белка FMRP играет существенную роль в формировании физиологического резерва яичников, а тестирование CGG-области гена FMR1 у пациенток с ПИЯ и другими формами патологии яичников важно как с точки зрения выяснения тонких молекулярно-генетических механизмов патологического про-

цесса, так и для ранней диагностики заболевания у пациенток с высоким риском развития ПИЯ. Другим потенциальным «кандидатом», влияющим на развитие наследственных форм ПИЯ, является ген ингибина. Ингибин и активин – мультифакторные гормоны, входящие в семейство белков факторов роста, они ингибируют и стимулируют синтез и секрецию ФСГ. С другой стороны, повышение концентрации ФСГ совпадает со степенью фолликулярного истощения при переходе к менопаузе [27–28, с. 267]. Именно поэтому нарушения (мутации) гена *INH1*, которые обуславливают уменьшение уровня биоактивного ингибина и, в свою очередь, повышают концентрацию ФСГ по принципу негативной регуляции, приводят к первичному истощению фолликулов и в результате – к ПИЯ. Для идентификации количества CGG-повторов в гене FMR1 Су-5 меченые продукты ПЦР анализировали на автоматическом лазерном флуориметре ALF-express. В результате проведенного исследования среди 477 женщин-доноров яйцеклеток выявлено 4,8% носителей аллелей высокого риска (≥ 40 CGG-повторов), у доноров с аллелями высокого риска или премутацией на втором цикле стимуляции овуляции необходимая доза гонадотропина была существенно выше, чем у доноров без премутации. Данные, полученные нами в группе доноров яйцеклеток, которым проводили стимуляцию овуляции с использованием гонадотропина, а также у пациенток с ПИЯ, – новое доказательство вовлечения генов FMR1 и *INH1* в регуляцию функционального резерва яичников. Эти данные – также веский довод в пользу проведения тестирования мутаций генов *INH1* и FMR1 у молодых женщин с целью раннего выявления риска развития ПИЯ и планирования рождения ребенка. Программа генетического тестирования важна для выбора стратегии стимуляции овуляции у пациенток с бесплодием, которые проходят лечение методом экстракорпорального оплодотворения, а также для доноров яйцеклеток.

Литература:

1. McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14: 103–15.
2. Epplen J.T., Buitkamp J., Bocker T., Epplen C. Indirect gene diagnoses for complex (multifactorial) diseases a review. *Gene* 1995; 159: 49–55.
3. Wollett H. Questioning «mother hood» as a model for womens lives and development. Paper presented at Womtn and psychology Conference, University of Leeds 1995.
4. Jones G.S., de Morales-Ruehsen M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypogonadotropism and apparently normal follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 597.
5. Laml T., Schulz-Lobmeyr L.A. Ovarian Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 292–302.
6. O’Herlity C., Pepperell R.J., Evans J.H. The significance of FSH Elevations in young women with disorders of ovulation. *Brit Med J* 1980; 281: 1447–50.
7. Andrew N. Shelling, Karen A. Burton, Ashwini L. Chand, Cynhia C.van Ee, John T. France et al. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure // *Hum Reprod.* – 2000. – V.15. – № 12. – P. 2644–2649.

8. Vermeulen A. Environment, human reproduction, menopause and andropause. *Environment Health Perspectives Supplements* 1993; 101 (suppl 2): 91-100.
9. Cramer D.W., Xu H.J., Harlow B.L. Family history as a predictor of early menopause // *Fertil Steril.* – 1995. – V. 64. – № 4. – P. 740-745.
10. Fitch N., de Saint Victor J., Richer C.L., Pinsky L., Sitahal S. Premature menopause due to a small deletion in the long arm of the X chromosome: a report of three cases and a review // *Am J Obstet Gynecol.* – 1982. – V. 142. – № 8. – P. 968-972.
11. Coulam C.B. The prevalence of autoimmune disorders among patients with primary ovarian failure // *Am J Repro Immunol.* – 1983. – V. 4. – № 2. – P. 63-66.
12. Mattison D.R., Evans M.I., Schwimmer W.B., White B.J., Jensen B., Schulman J.D. Familial premature ovarian failure // *Am J Hum Gen.* – 1984. – V. 36. – № 6. – P. 1341-1348.
13. Vegetti W., Tibiletti M.G., Testa G. et al. Inheritance in idiopathic ovarian failure – analysis of 71 Cases // *Hum Repro.* – 1998. – V. 13. – № 7. – P. 1796-1800.
14. Van Kasteren Y.M., Hundscheid R.D.L., Smits A.P.T., Cremers F.P.M., van Zonneveld P., Braat D.D.M. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? // *Hum Repro.* – 1999. – V. 14. – № 10. – P. 2455-2459.
15. McKusick V.A., Francomano C.A., Antonarakis S.E., Pearson P.L. Mendelian Inheritance in man: A catalogs of human genes and genetic disorders. – 11th ed. – Baltimore: The Johns Hopkins University Press. – 1994. – V. 2. – P. 3009
16. Webb T.P., Bunday S.E., Thake A.I., Todd J. Population incidence and segregation ratios in the Martin-Bell syndrome // *Am J Med Genet.* – 1986. – V. 23. – № 2. – P. 573-580.
17. Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizzuti A., Pieretti M., Sutcliffe J.S., Richards S., Verkerk A.J., Holden J.J., Fenwick R.G., Jr, Warren S.T. et al. Variation of the CGG-repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox // *Cell.* – 1991. – V. 67. – № 6. – P. 1047-1058.
18. Oberle I., Rousseau F., Heitz D., Kretz C., Devys D., Hanauer A., Boue J., Bertheas M.F. and Mandel J.L. Instability of a 550-base pair D.N.A segment and abnormal methylation in fragile X syndrome // *Science.* – 1991. – V. 252. – № 5010. – P. 1097-1102.
19. Verkerk A.J., Pieretti M., Sutcliffe J.S., Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizzuti A., Reiner O., Richards S., Victoria M.F., Zhang F.P. et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome // *Cell.* – 1991. – V. 65. – № 5. – P. 905-914.
20. Sutcliffe J.S., Nelson D.L., Zhang F., Pieretti M., Caskey C.T., Saxe D. and Warren S.T. DNA methylation represses FMR-1 transcription in fragile X syndrome // *Hum Mol Genet.* – 1992. – V. 1. – № 6. – P. 397-400.
21. Pieretti M., Zhang F.P., Fu Y.H., Warren S.T., Oostra B.A., Caskey C.T. and Nelson D.L. Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome // *Cell.* – 1991. – V. 66. – № 4. – P. 817-822.
22. Devys D., Lutz Y., Rouyer N. et al. The FMR1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a fragile X permutation // *Nat Genet.* – 1993. – V. 4. – № 4. – P. 335-340.
23. Murray A., Ennis S., MacSwiney F., Webb J. and Morton N.E. Reproductive and menstrual history of females with fragile X expansions // *Eur J Hum Genet.* – 2000. – V. 8. – № 4. – P. 247-252.
24. Murray A., Webb J., MacSwiney F., Shipley E.L., Morton N.E. and Conway G.S. Serum concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women // *Hum Reprod.* – 1999. – V. 14. – № 5. – P. 1217-1218.
25. Sherman S.L. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome // *Am J Med Genet.* – 2000. – V. 97. – № 3. – P. 189-194.
26. Mallolas J., Duran M., Sanchez A., Jimenez D., Castellvi-Bel S., Rife M. and Mila M. Implications of the FMR1 gene in menopause: study of 147 Spanish women // *Menopause.* – 2001. – V. 8. – № 2. – P. 106-110.
27. Sullivan A.K., M-Marcus, Epstein M.P., Allen E.G., Anido A.E., Paquin J.J., Yadav-Shah M. and Sherman S.L. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction // *Hum Reprod.* – 2005. – V. 20. – № 2. – P. 402-412.
28. Ling N., Ting S.Y., Ueno N., Esch F., Denoroy L. and Guillemin R. Isolation and partial characterization of a Mr 32,000 protein with inhibin activity from porcine follicular fluid // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1982. – V. 82. – № 21. – P. 7217-7221.