

**СНИЖЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА,  
АССОЦИИРОВАННОГО С ПОЛИМОРФИЗМАМИ  
НЕКОТОРЫХ ГЕННЫХ СЕТЕЙ**

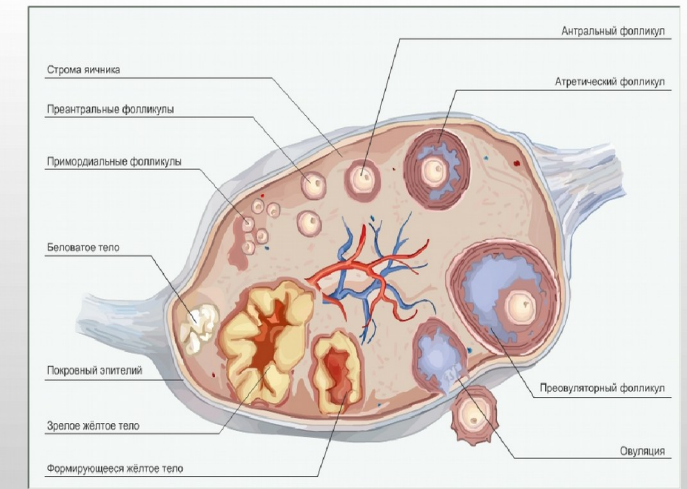
---

**Мельникова Н. В.**

г. Екатеринбург, 2019 г.

# АКТУАЛЬНОСТЬ

---

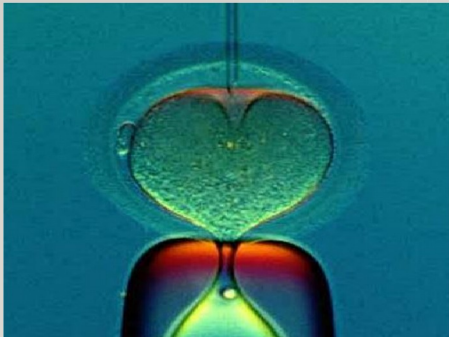


- Актуальность проблемы бесплодия бесспорна, т.к. его частота достигает 15%, что соответствует грани национальной безопасности
- Проблема поиска новых оптимального прогноза овариального ответа в программах ВРТ является чрезвычайно актуальной для осуществления персонализированной тактики стимуляции суперовуляции, в том числе при проведении повторных циклов ЭКО.

# ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:



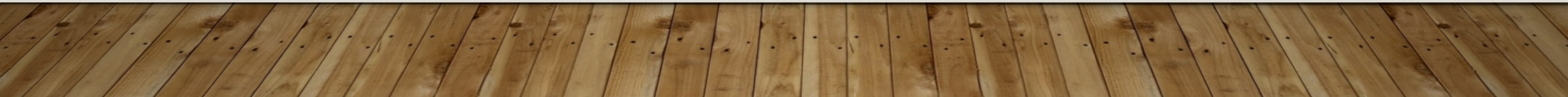
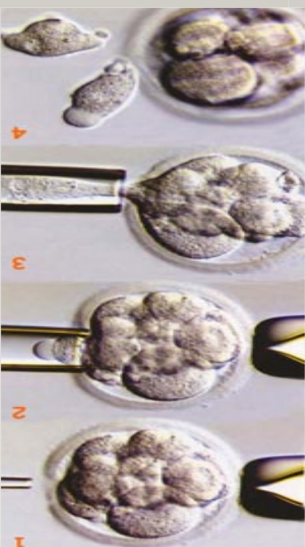
- Оценка эффективности прогностической модели восстановления фертильности у женщин с бесплодием, обусловленным преждевременным истощением овариального резерва, на основе изучения их молекулярно-генетических и гормональных особенностей для повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.



# ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:



- Провести сравнительный клинико-статистический анализ исследуемых групп, включая социальные, анамнестические и этиологические факторы.
- Изучить особенности гормональных изменений в динамике менструального цикла у пациенток исследуемых групп.
- Изучить некоторые молекулярно-генетические особенности пациенток исследуемых групп.
- Разработать прогностическую модель эффективности восстановления фертильности у пациенток страдающих бесплодием, обусловленным преждевременным снижением овариального резерва, оценить возможность ее применения в клинической практике.



## Гормональный профиль пациенток, включенных в исследование

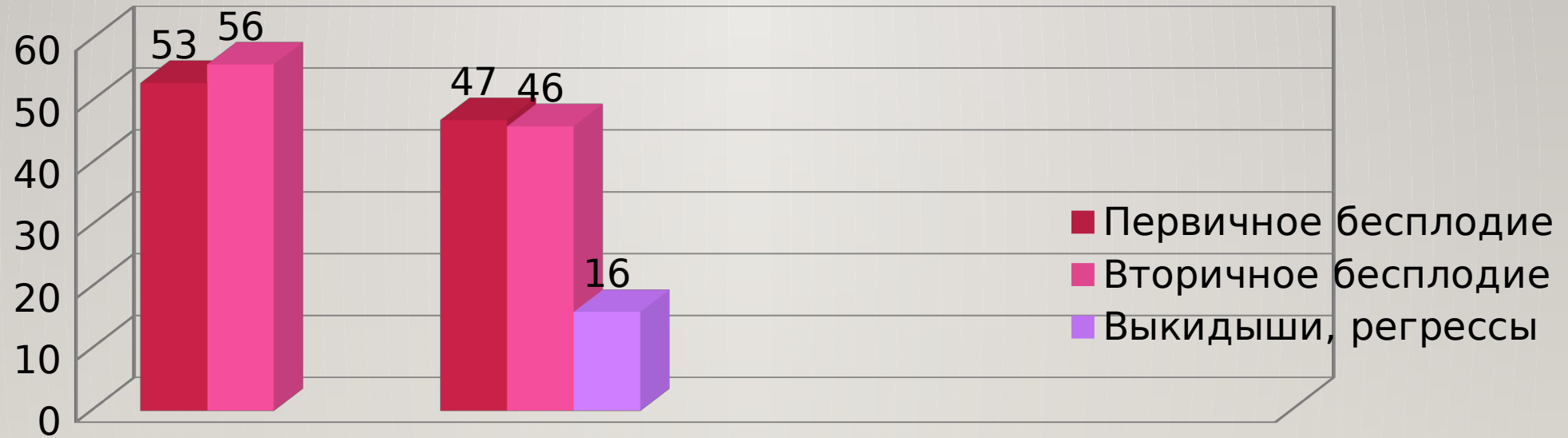
Гормоны (единицы измерения)	Группа пациенток с нормальным овариальным резервом	Группа пациенток со сниженным овариальным резервом
ФСГ (МЕ/л)	6,77 (5,4 – 8,17)	8,88 (6,9 – 11,1)
АМГ (нг/мл)	1,4 (1,06 – 2,35)	0,53 (0,31 – 0,89)
Эстрадиол (пмоль/л)	120,0 (66,12 – 160,0)	123,0 (73,25 – 242,5)
Прогестерон (нмоль/л) лютеиновая фаза цикла	30,8 (17,92 – 40,0)	29,0 (14,0 – 43,0)
Пролактин (мМЕ/л)	207,0 (131,25 – 375,5)	270,5 (107,75 – 380,25)
ЛГ (МЕ/л)	4,94 (3,54 – 6,33)	4,85 (3,38 – 6,44)
Тестостерон (нмоль/л)	0,8 (0,6 – 1,93)	0,94 (0,8 – 1,44)
ТТГ (мМЕ/л)	1,6 (1,2 – 2,08)	1,48 (1,1 – 2,35)
Т4 св. (нмоль/л)	12,25 (10,93 – 14,95)	13,15 (11,63 – 14,1)

# РОСТО-ВЕСОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

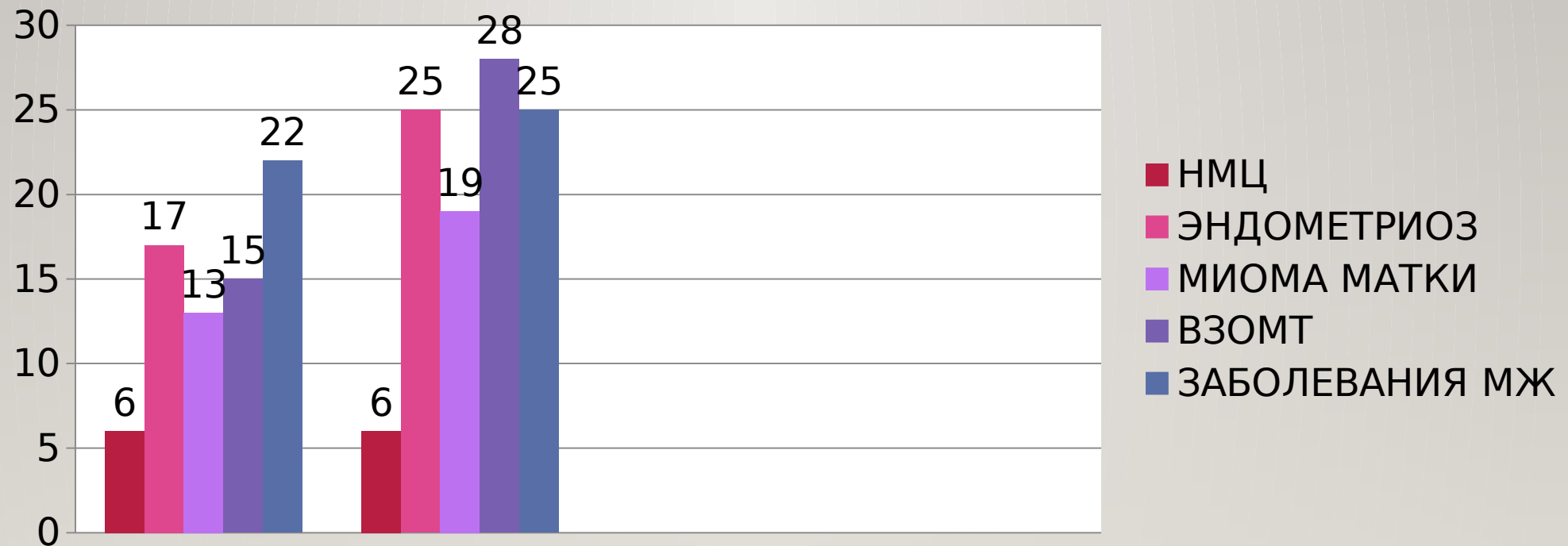
ПАЦИЕНТОК		Группа пациенток с нормальным овариальным резервом	Группа пациенток со сниженным овариальным резервом	
	Показатель			
Вес, кг	Минимум	43,0	46,0	Все пациентки, включенные в исследуемые группы, имели женский тип телосложения, правильно развитые вторичные половые признаки
	Максимум	90,0	95,0	
	Медиана	60,0	61,0	
	Интерквартильный интервал	53,0-70,7	55,0 – 70,7	
Рост, см	Минимум	150,0	153,0	
	Максимум	176,0	176,0	
	Медиана	165,0	164,0	
	Интерквартильный интервал	162,0–169,7	160,2 – 167,7	
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	Минимум	17,9	17,5	
	Максимум	31,1	32,8	
	Медиана	22,1	22,7	
	Интерквартильный интервал	19,9-25,2	20,4 – 26,7	

# СТРУКТУРА БЕСПЛОДИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

---



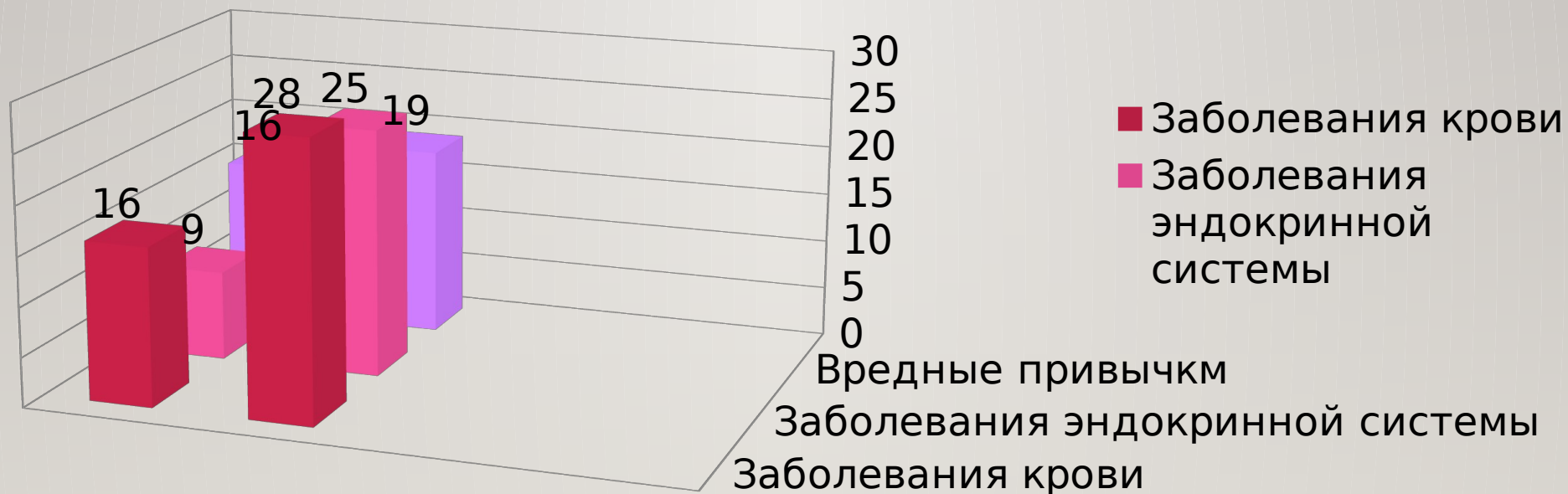
# СТРУКТУРА ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ





# СТРУКТУРА СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

---



# РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ, РЕЗУЛЬТАТ ИЗ ПРАКТИКИ

## Результаты генетического тестирования

Ген	Кодируемый белок	RS	Нуклеотидная замена	Результат	Шифр
AR	рецептор к андрогенам	POL_GF_1	(CAG) <sub>n</sub>	20R/20R	
CYP17A1	цитохром 17A1	rs743572	A>G	G/G	3
CYP19A1	цитохром 19A1 (ароматаза)	rs2470152	A>G	A/G	2
AMH	anti-Müllerian hormone	rs10407022	T>G	T/G	2
AMHR2	anti-Müllerian hormone receptor type 2	rs2071558	C>T	C/C	1
AMHR2	anti-Müllerian hormone receptor type 2	rs2002555	A>G	A/A	1
AMHR2	anti-Müllerian hormone receptor type 2	rs11170555	A>G	A/A	1
GDF9B	Фактор роста и дифференцировки	rs58995369	C>T	C/C	1
GDF9B	Фактор роста и дифференцировки	rs3897937	A>G	A/A	1
GDF9B	Фактор роста и дифференцировки	rs3810682	C>G	C/C	1
LHB	luteinizing hormone beta polypeptide	rs5080774	C>T	C/C	1
LHCGR	luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor	rs2293275	C>T	T/T	3
LHCGR	luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor	rs12470652	T>C	T/T	1
ESR1	рецептор эстрогена	rs2234693	T>C	C/C	3-
ESR2	рецептор эстрогена	rs4986938	C>T	C/T	2
FSHR	рецептор фолликул-стимулирующего гормона	Rs6166	T>C	T/C	2
FMR1	Fragile X Mental Retardation-1	POL_GF_45	CGG-repeat	20R/20R	

**Примечание:**  
**1- гомозигота частый аллель (норма/норма),**  
**2- гетерозигота (норма/мутация),**  
**3- гомозигота редкий аллель (мутация/мутация),**  
**знак минус – патологический эффект,**  
**знак плюс – протективный эффект.**



Важно помнить, что выявление определенных генетических вариантов не является установлением или подтверждением диагноза; не может служить для диагностики различных зависимостей, а является лишь вспомогательным тестом для врача, позволяющим выбрать оптимальный способ терапии и профилактики.

1

## Оценка генетической предрасположенности к раннему истощению яичников.

### Результат генотипирования:

Ген	Генотип	Функция	Интерпретация
FMR1 Количество CGG повторов в гене	20R/20R	наличие от 42-54 CGG (R) повторов повышает риск преждевременного усажения функции яичников (раннего истощения овариального резерва) это необходимо учитывать при планировании репродуктивного поведения (рождение детей в более раннем возрасте, заморозка яйцеклеток) и решении вопроса о ЭГТ (возможно более раннее назначение)	Норма.
AMH rs10407022 T/T – 66% T/G – 31% G/G – 3%	T/G	Антимюллеров гормон, стимулирует растущий фолликул, подавляет рост антральных фолликулов. У эмбриона отвечает за редукцию Мюллеровых протоков при формировании женского фенотипа.	Умеренный фактор риска раннего истощения яичников.
AMHR2 rs2002555 A/A – 71% A/G – 26% G/G – 4%	A/A	Рецептор антимюллерова гормона 2 типа	Норма.
AMHR2 rs2071558 C/C – 70% C/T – 25% T/T – 5%	C/C	Рецептор антимюллерова гормона 2 типа	Норма.
AMHR2 rs11170555 A/A – 72% A/G – 27% G/G – 1%	A/A	Рецептор антимюллерова гормона 2 типа	Норма.
VMR15 rs58995369 C/C – 80% C/T – 19% T/T – 1%	C/C	Фактор роста и дифференцировки 9. Принимает участие в морфогенезе яичника	Норма
VMR15 rs3810682 C/C – 80% C/G – 19% G/G – 1%	C/C	Фактор роста и дифференцировки 9. Принимает участие в морфогенезе яичника	Норма
VMR15 rs3897937 A/A – 80% A/G – 19% G/G – 1%	A/A	Фактор роста и дифференцировки 9. Принимает участие в морфогенезе яичника	Норма

- Genetic polymorphisms influence the ovarian response to rFSH stimulation in patients undergoing in vitro fertilization programs with ICSI. Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Bergere M, Bailly M, Boitrelle F, Taieb S, Wainer R, Benahmed M, de Maancourt P, et al. *PLoS One*. 2012; 7(6): e38700. Epub 2012 Jun 11.
- ESR1, ESR2 and FSH receptor gene polymorphisms in combination: a useful genetic tool for the prediction of poor responders. Anagnostou E, Mavragianni D, Theofanakis Ch, Drakakis P, Bietsa R, Demiroi A, Gurgun T, Antsaklis A, Loutradis D. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Mar; 13(3): 426-34.
- Simoni M, Tempfer CB, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Hum Reprod Update*. 2008 Sep-Oct; 14(5): 459-84. doi: 10.1093/humupd/dmn024. Epub 2008 Jul 4.
- Pharmacogenetics of controlled ovarian hyperstimulation: time to corroborate the clinical utility of FSH receptor genetic markers. *Pharmacogenomics*. 2010. Morán Francisco Jesús, et al.
- Altmäe S, Haller K, Peters M, Hovatta O, Stavreus-Evers A, Karro H, Metspalu A, Salumets A. Allelic estrogen receptor 1 (ESR1) gene variants predict the outcome of ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Mol Hum Reprod*. 2007 Aug; 13(8): 521-6. Epub 2007 May 30.
- Onland-Moret NC, van Gils CH, Roest M, Grobbee DE, Peeters PH. Cyp17, urinary sex steroid levels and breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; vol.14 (pg.815 - 820)
- Feigelson HS, Coetzee GA, Kalonei LJ, Ross RK, Henderson BE. A polymorphism in the CYP17 gene increases the risk of breast cancer. *Cancer Res*. 1997; vol. 57 (pg. 1063 - 1065)
- Wang L, Li H, Ai J, Zhang H, Zhao Y. Possible involvement of single nucleotide polymorphisms in anti-Müllerian hormone signaling pathway in the pathogenesis of early OHSS in Han Chinese women. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Aug 1; 8(8): 9552-9.

Выполненный генетический тест самостоятельно не может служить критерием диагностики определенных заболеваний. Обсудите результаты анализа с Вашим лечащим врачом!



Врач генетик Кох Н.В.

# ОСНОВНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ВЛИЯНИЕ НА ОВАРИАЛЬНЫЙ ОТВЕТ В РАМКАХ ВРТ

---

- В геноме человека идентифицированы более 10 млн однонуклеотидных полиморфизмов. Влияние полиморфизма генов на исходы стимуляции функции яичников в программах ВРТ анализировалась многими группами исследователей, но фармакогенетический подход в отношении дозирования препаратов ФСГ до конца не уточнен. Большинство исследований сосредоточены на полиморфизме гена рецептора ФСГ (FSHR), влиянии изменчивости различных биохимических путей, участвующих в синтезе эстрогенов, фолликулогенезе (АМГ) и некоторых других маркерах .

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ФСГ (FOLLICLE STIMULATING HORMONE RECEPTOR, FSHR)

---

- К настоящему времени ген рецептора ФСГ является первым и наиболее изученным генетическим фактором, имеющим значение для стимуляции суперовуляции. Поскольку успех стимуляции функции яичников в значительной степени зависит от эффективности вводимой пациентке дозы препарата ФСГ, то основным геном, который может объяснить различные исходы стимуляции суперовуляции является ген рецептора ФСГ.
- Недавние исследования предоставляют новые молекулярные взгляды на роль FSHR исходах стимуляции функции яичников. Показано, что изменение уровня мРНК FSHR, приводящее к изменению экспрессии рецептора на гранулезные клетках, приводит к разному овариальному ответу. Так низкая экспрессия характера для «бедного» овариального ответа, высокая дает хороший овариальный ответ .

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА (LUTEINIZING HORMONE, LHCGR)

---

- Лютеинизирующий гормон является сложным белком — гетеродимерным гликопротеином . По строению он похож на другие гормоны-гликопротеины — ФСГ, тиреотропный гормон (ТТГ), ХГЧ . ЛГ оказывает свое влияние путем связывания с рецептором на поверхности клеток . Рецептор ЛГ (LHR) является G-белком. LHR также известен как LHCGR, так как ЛГ и ХГЧ связываются с одними и теми же рецепторами (ЛГ и ХГЧ эндогенные лиганды для рецептора ЛГ) . LHR имеет решающее значение для поддержания теки, созревания фолликулов и овуляции . LHR-опосредованные сигналы играют важную роль в ответе яичников на введение экзогенного ФСГ .

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ А И В (ESTROGEN RECEPTORS, ESR1, ESR 2)

---

- Эстрогеновые рецепторы (ERs) важные «кандидаты» на роль маркеров овариального ответа, так как хорошо изучено влияние эстрогенов на рост фолликулов и созревание ооцитов. Кроме того, эстрогены играют важную роль в подготовке эндометрия к имплантации . Еще в 1978 г. было установлено, что эстрогены способны увеличивать влияние ФСГ на гранулезные клетки путем усиления пролиферации и экспрессии рецепторов ФСГ .
- Таким образом эстрогеновые рецепторы влияют определенным образом на результаты стимуляции функции яичников.

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНОНА И ЕГО РЕЦЕПТОРА 2 ТИПА (ANTI-MULLIAN HORMONE (AMH), RECEPTOR TYPE II (AMHR2))

---

- Исследования показали, что по сравнению с возрастом, уровнем ФСГ и ЛГ, эстрогена и ингибина В, уровень АМГ является наиболее оптимальным показателем овариального резерва и ответа на стимуляцию суперовуляции .
- Полиморфизм гена антимюллера гормона и его рецептора 2 типа (anti-mullian hormone (amh), receptor type II (amhr2)) необходимо дополнительно исследовать в некоторых генетических эффектах и полиморфизмов.

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ PAI-1 И VEGF (PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1), VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF))

---

- Неудачи имплантации являются наиболее распространенными причинами неэффективности программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки. Успешная имплантация предусматривает инвазию бластоцисты в эндометрий и начало стимуляции ею своего собственного кровоснабжения. Успешная имплантация зависит от пролиферации трофобластических клеток, индуцирующих паракринную реакцию апоптоза, секреции протеаз, способных воздействовать на внеклеточный матрикс эндометрия (матричные металлопротеиназы, MMPs).



- 
- Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является лучшим отличительным признаком процесса ангиогенеза . Дисбаланс в регулируемых процессах клеточной пролиферации или дифференцировки, вызванный повышенным числом клеток, развитие которых остановлено в фазу G1, может стать причиной неадекватного роста трофобласта . При нормально протекающей имплантации клетки трофобласта делятся, пенетрируют эпителий матки, и происходит инвазия в строму . Инвазия трофобласта во время имплантации не может происходить без деградации внеклеточного матрикса, которой способствует MMPs . Активация MMPs при имплантации стимулируется протеазой плазмина, продукция которой регулируется ингибиторами активатора плазминогена (PAI) .

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ СВЯЗЬ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ОПРЕДЕЛЯЕТ ГЕН FMR1 (ГЕН ЛОМКОЙ X – ХРОМОСОМЫ)

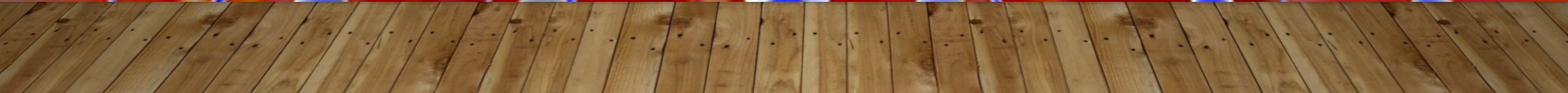
---

- На определенном участке X хромосомы расположен ген FMR1, а в нем как кубики конструктора тринуклеотиды CGG. Чем больше тринуклеотидов CGG, тем меньше белка и как следствие - умственная отсталость. В норме в этом гене число повторов варьирует от 6 до 42. Хромосомы, в которых имеется от 50 до 200 повторов, считаются «премутацией» и не проявляются клинически, но в следующем поколении кол-во копий может увеличиться и привести к мутации (более 200 повторов) и собственно синдрому. В процессе изучения стало известно, что ген FMR1 еще вовлечен в регуляцию функционального резерва яичников.

- 
- Таким образом, изучение роли молекулярно-генетических факторов в генезе бесплодия, обусловленного преждевременным снижением овариального резерва, их взаимосвязь и взаимозависимость с гормональными нарушениями позволит оценить новые возможности коррекции данной патологии.
  - Исследования, проводимые до настоящего времени, не являются масштабными, а результаты остаются противоречивыми.
  - Проблема поиска новых наиболее оптимальных предикторов овариального ответа в программах ВРТ остается чрезвычайно актуальной.



**ПРОДОЛЖЕНИЕ  
СЛЕДУЕТ...**



**Спасибо за внимание !**

