

Курбатова Наталья Владимировна

врач акушер – гинеколог

Кафедра акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО УГМУ

Россия, г. Екатеринбург

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИИ НА ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Аннотация: Одной из серьезных проблем репродуктивного здоровья является увеличение частоты бесплодия до 43%. [23]. Важной причиной бесплодия становятся генетические аспекты, на часть из которых оказывает мощнейшее влияние экологические факторы окружающей среды. Бесплодие, как социальная проблема, часто является причиной потери интереса к жизни, работе, развития тяжелых психосексуальных и эмоциональных расстройств. [22,24]. Эффективность наступления беременности на прямую связана с овариальным резервом. Овариальный резерв – функциональное состояние репродуктивной системы, полноценность которой обеспечивает рост, созревание фолликула, созревание ооцита в доминантном фолликуле, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки.[3]. В зависимости от возраста женщины, для получения одного нормального эмбриона необходимо несколько ооцитов. Полноценный овариальный резерв, в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) обеспечивает адекватный ответ яичника на введение индукторов овуляции и определяет успешность таких программ. Сегодня существует несколько методов определения биологического и функционального возраста яичника.[10] Помимо этого важным фактором к снижению овариального резерву относится генетическая предрасположенность женщины. На овариальный резерв оказывают влияние такие гены, как ESR1 (T-397C), ESR2 (C-13950T), CYP19A (G681A), FSHR (T1961C) и другие.

Ключевые слова: овариальный резерв, бесплодие, гены, генетический аспект, ESR1 (T-397C), ESR2 (C-13950T), CYP19A (G681A), FSHR (T1961C), экология, экологический аспект, окружающая среда.

The influence of ecology on the genetic aspects of infertility in women with reduced ovarian reserve. Literature review.

Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, FMMU, LLC MFC "Harmony", Yekaterinburg, Russia, 2022

Information about the authors: Kurbatova Natalia Vladimirovna - obstetrician - gynecologist LLC Medico-pharmaceutical center "Harmony", Yekaterinburg, Russia.

Annotation: One of the serious problems of women's health is that over the past 5 years, the frequency of gynecological diseases among women of reproductive age has increased, including infertility by 43%. [23] Thus, genetic aspects become an important cause of infertility with reduced ovarian reserve, some of which are strongly influenced by environmental factors of the environment. 15-17% of couples cannot conceive a child, while 40-60% due to female infertility. Infertility as a social problem is often the cause of loss of interest in life, work, the development of severe psychosexual and emotional disorders. [22,24] This cause is influenced by many factors. One of the aspects is genetic and ecological, which affects the reduction of ovarian reserve in a woman. Ovarian reserve is the functional state of the reproductive system, the usefulness of which ensures the growth, maturation of the follicle, maturation of the oocyte in the dominant follicle, ovulation and fertilization of a full-fledged egg.[3] Depending on the age of a woman, a different number of oocytes is needed to obtain one normal embryo. A full-fledged ovarian reserve in assisted reproductive technology (ART) programs provides an adequate response of the ovary to the introduction of ovulation inducers and determines the success of such programs. Today there are several methods for determining the biological and functional age of the ovary.[10] In addition, an important factor in the reduced ovarian reserve is the genetic predisposition of a woman. Ovarian reserve is influenced by such genes as ESR1 (T-397C), ESR2 (C-13950T), CYP19A (G681A),

FSHR (T1961C) and others. This paper provides a review of the literature on the genetic aspect of infertility with reduced ovarian reserve.

Keywords: ovarian reserve, infertility, genes, genetic aspect, ESR1 (T-397C), ESR2 (C-13950T), CYP19A (G681A), FSHR (T1961C), ecology, ecological aspect, environment.

Важным фактором для успеха программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является овариальный резерв (ОР) – функциональный резерв яичников, определяющий их способность к развитию фолликула с полноценной яйцеклеткой (ЯК), а также к адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Полноценный овариальный резерв в программах ВРТ обеспечивает адекватный ответ яичника на введение индукторов овуляции и определяет успешность таких программ. [9]. Чаще низкий ОР встречается в позднем репродуктивном возрасте, но в некоторых случаях эта проблема имеет место и у молодых женщин.

Таким образом, вопрос бесплодия и продолжительности жизни населения России активно обсуждается в последние десятилетия (Ю.П. Гичев, Б.Б. Прохоров, А.Б. Рященко, А.Б. Косолапов и др.), в том числе и акушерами-гинекологами.[23]

Многолетнее изучение воздействия различных загрязняющих веществ на состояние репродуктивного здоровья женщин сотрудниками Научно-исследовательского института им Д.О. Отта позволили сформулировать основные положения нового научного направления – «экологической репродуктологии», которое продолжает интенсивно развиваться по сей день. [23]

Цель: определение генетической предрасположенности и влияние экологии на снижение ОР, приводящему к бесплодию.

Снижение овариального резерва - это снижение количества или качества ооцитов, приводящее к снижению фертильности. Менопауза наступает около 51 года и проявляется прекращением функций яичников. Тем не менее, фертильность начинает снижаться около 30 лет у женщин. Поэтому понимание

молекулярных механизмов, лежащих в основе возрастного снижения фертильности и функции яичников, а также связанных с ними состояний, включая первичную недостаточность яичников (POI), репродуктивное старение и менопаузу, имеет решающее значение для поиска способов сохранения фертильности и лечения сопутствующих заболеваний, связанных с преждевременным началом дефицита эстрадиола [39]. Поражения яичников также снижают резерв. Хотя возраст является фактором риска снижения овариального резерва, так и снижение овариального резерва сами по себе являются показателями бесплодия и приводят к снижению эффективности лечения.

Тесты на снижение овариального резерва чаще предоставляются женщинам старше 35 лет, пациенткам перенесшим операцию на яичниках или не имевшим эффекта стимуляции яичников экзогенными гонадотропинами. Бедный ответ можно ожидать, если уровни FSHR обнаруживаются более 10 мМЕ / мл или уровни эстрадиола менее 80 мг/ мл в течение менструального цикла. Сниженный овариальный резерв может быть поставлен при назначении женщине кломифена 100 мг внутрь один раз в сутки на 5-9-й день менструального цикла (цитрат кломифена подтверждает тест). [18] Значительное повышение уровня FSHR и эстрадиола с 3-го по 10-й дни цикла свидетельствует о снижении овариального резерва.[14]

Фолликулы (NGFS) являются функциональной единицей размножения, каждая из которых содержит одну зародышевую клетку, окруженную поддерживающими соматическими клетками. Динамика резерва определяется количеством сформированных NGF. В течение репродуктивной жизни ОР постепенно уменьшается из-за атрезии фолликулов, а также созревания и овуляции. Истощение ОР является основным определяющим фактором менопаузы, которая наступает, когда количество первичных фолликулов падает ниже порога ~1000. [26] Поэтому гены и процессы, участвующие в динамике фолликулов, особенно важны для понимания процесса менопаузы, как в типичной репродуктивной жизни, так и в таких условиях, как первичная

недостаточность яичников, определяемая как менопауза до 40 лет. Таким образом, гены и их варианты, влияющие на возраст менопаузы, являются кандидатами для диагностики и вмешательства в проблемы репродуктивной жизни [29].

В современной научной литературе описано множество генов, наличие полиморфизмов в которых может потенциально влиять на репродуктивную функцию, некоторые из них могут рассматриваться в качестве маркеров преждевременного снижения ОР.

Овариальный резерв является одним из важнейших показателей женской фертильности. Это позволяет оценить количество жизнеспособных яйцеклеток. Этот параметр активно используется при планировании беременности и применении вспомогательных репродуктивных технологий, так как определяет шансы на успешное оплодотворение и здоровую беременность. [32,34]

Ряд факторов образа жизни также оказывает влияние на фертильность у женщин: питание, вес и физические упражнения; физический и психологический стресс; воздействие окружающей среды и профессиональные воздействия; употребление и злоупотребление психоактивными веществами и наркотиками; а также лекарственные препараты.

Большинство исследований сфокусированы исключительно на одной из позиций, так как генотипирование одного из полиморфизмов позволяет делать выводы о другом [18]. Аллели 307Thr и 680Asn относятся к «основным» (major) аллелям, в то время как 307Ala и 680Ser являются «минорными» аллелями [9].

У людей определены 2 типа эстрогеновых рецепторов, они кодируются двумя генами ESR1(6q25.1) и ESR2 (14q23.2), соответственно. оба гена включают в себя 8 экзонов, охватывающих >140 Кб [6]. В процессе фолликулогенеза пролиферативное влияние эстрогенов опосредуется через ER α (экспрессируется преимущественно в теке), а дифференциация и антипролиферативные эффекты, необходимые на антральной стадии, зависят от ER β (экспрессируются в гранулезных клетках растущих фолликулов) [19].

В первых исследованиях, посвященных изучению влияния генов эстрогеновых рецепторов на репродуктивную систему, сообщалось, что локус PvuII гена ESR1 может влиять на исходы стимуляции суперовуляции и программы ЭКО в целом [19]. Кроме того, он ассоциирован с предрасположенностью пациенток к эндометриозу [14]. Динуклеотидные повторы (TA)_n в промоторной зоне гена ESR1 повышают риск развития преждевременной недостаточности яичников [17, 31]. Также было показано, что такие повторы более распространены в генотипе пациенток с бесплодием неясной этиологии, по сравнению с женщинами с бесплодием трубного происхождения, локус ESR2 G>A [RsaI] связан с овуляторной дисфункцией неясной этиологии [19].

Таким образом, первые результаты исследований в этой области показали необходимость более тщательного и углубленного изучения полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов с целью выявления его влияния на бесплодие. В исследованиях, проведенных Georgiou et al., Sundarrajan et al., выявили, что генотип T/T ESR1 [PvuII] ассоциирован со сниженным шансом наступления беременности у женщин в программах ВРТ [15, 34]. Ряд других авторов (Ayvaz et al., Choi et al.) в своих исследованиях такой связи не обнаружили [12,16], однако сделали вывод, что полиморфизм ESR1 [PvuII] влияет на течение уже наступившей беременности, а не на результативность переноса эмбриона в полость матки [19].

Список литературы:

1. Aspirin plus clopidogrel may reduce the risk of early neurologic deterioration in ischemic stroke patients carrying CYP2C19*2 reduced-function alleles. Yi X, Zhou Q, Wang C, Lin J, Chai Z. J Neurol 2018 Oct.
2. Association of CYP2C19 Polymorphism with Clopidogrel Resistance in Patients with Acute Coronary Syndrome in China. Su Q, Li J, Tang Z, Yang S, Xing G, Liu T, Peng H. Med Sci Monit 2019 Sep 23

3. Biological Predictors of Clozapine Response: A Systematic Review. Samanaite R, Gillespie A, Sendt KV, McQueen G, MacCabe JH, Egerton A. *Front Psychiatry* 2018
4. Coding SNPs in hsa-miR-1343-3p and hsa-miR-6783-3p target sites of CYP2C19 modulates clopidogrel response in individuals with cardiovascular diseases. Sharma AR, Vohra M, Shukla V, Guddattu V, Razak Uk A, Shetty R, Umakanth S, Satyamoorthy K, Rai PS. *Life Sci* 2020 Mar 15
5. Correlation between CYP2C19 Gene Polymorphism and Elderly Cerebral Infarction. Fan DJ, Li CY, Chen J, Ye ZQ. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2018 Dec 20
6. CYP2C19*2 polymorphism in Polish peptic ulcer patients. Sałagacka-Kubiak A, Żebrowska-Nawrocka M, Jeleń A, Mirowski M, Balcerczak E. *Pharmacol Rep* 2019 Apr
7. CYP3A and CYP2C19 activity in urine in relation to CYP3A4, CYP3A5, and CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients taking omeprazole. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZM, Smirnov VV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZA, Grishina EA. *Pharmgenomics Pers Med* 2018
8. CYP2C19*17 May Increase the Risk of Death Among Patients with an Acute Coronary Syndrome and Non-Valvular Atrial Fibrillation Who Receive Clopidogrel and Rivaroxaban. Sychev DA, Baturina OA, Mirzaev KB, Rytkin E, Ivashchenko DV, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Bochkov PO, Shevchenko RV. *Pharmgenomics Pers Med* 2020
9. Development and Cross-Validation of High-Resolution Melting Analysis-Based Cardiovascular Pharmacogenetics Genotyping Panel. Langae T, El Roubay N, Stauffer L, Galloway C, Cavallari LH. *Genet Test Mol Biomarkers* 2019 Mar
10. Dorofeeva MN, Shikh EV, Sizova ZM, Tarasenko AV, Denisenko NP, Smirnov VV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZA, Grishina EA, Sychev DA. *Pharmgenomics Pers Med* 2019
11. Dual therapy with clopidogrel and aspirin prevents early neurological deterioration in ischemic stroke patients carrying CYP2C19*2 reduced-function

- alleles. Lin J, Han Z, Wang C, Yi X, Chai Z, Zhou Q, Huang R. Eur J Clin Pharmacol 2018 Sep
12. Effects of MAO-A and CYP450 on primaquine metabolism in healthy volunteers. Ariffin NM, Islahudin F, Kumolosasi E, Makmor-Bakry M. Parasitol Res 2019 Mar
13. How do CYP2C19*2 and CYP2C19*17 genetic polymorphisms affect the efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome? Skryabin VY, Zastrozhin MS, Torrado MV, Grishina EA, Ryzhikova KA, Shipitsyn VV, Galaktionova TE, Sorokin AS, Bryun EA, Sychev DA. Drug Metab Pers Ther 2020 Mar 5
14. Implications of genetic variation of common Drug Metabolizing Enzymes and ABC Transporters among the Pakistani Population. Afsar NA, Bruckmueller H, Werk AN, Nisar MK, Ahmad HR, Cascorbi I Sci Rep 2019 May 13
15. New insights of CYP1A in endogenous metabolism: a focus on single nucleotide polymorphisms and diseases. Lu J, Shang X, Zhong W, Xu Y, Shi R, Wang X. Acta Pharm Sin B 2020 Jan
16. НИИ. Какие факторы образа жизни и окружающей среды могут быть связаны с бесплодием у женщин и мужчин? [Электронный источник] URL:<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/infertility/conditioninfo/causes/lifestyle> (дата обращения 30.03.2022)
17. Pharmacogenetics as Personalized Medicine: Association Investigation of SOD2 rs4880, CYP2C19 rs4244285, and FCGR2A rs1801274 Polymorphisms in a Breast Cancer Population in Iraqi Women. Jabir FA, Hoidy WH. Clin Breast Cancer 2018 Oct
18. Phase I Study of Elacestrant (RAD1901), a Novel Selective Estrogen Receptor Degradar, in ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. J. Clin. Oncol. 39 (12), 1360–1370. Bardia A., Kaklamani V., Wilks S., Weise A., Richards D., Harb W., Osborne C., Wesolowski R., Karuturi M., Conkling P., Bagley R.G., Wang Y., Conlan M.G., Kabos P. 2021.

19. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Hum Reprod Update 2020 Jan 1
20. The Emerging Role of ESR1 Mutations in Luminal Breast Cancer as a Prognostic and Predictive Biomarker of Response to Endocrine Therapy. Cancers. Santo I., McCartney A., Migliaccio I., Di Leo A., Malorni L. 2019.
21. Анализ NR5A1 у 142 пациенток с преждевременной недостаточностью яичников, снижением овариального резерва или необъяснимым бесплодием. Матуритас. Джайлард С. и др. 2020; стр.131:78–86.
22. Бесплодие. Контрацепция. ЗГТ. Проблемы репродукции. Том 25. 3\2019. Медиа- Сфера.
23. Бесплодие в республике Бурятия и экологическое состояние окружающей среды. Бюллетень ВСИЦ СО РАМН, 2005, №5 (43). СYBERLENINKA[Электронный ресурс], [URL:https://cyberleninka.ru/article/n/besplodie-v-respublike-buryatiya-i-ekologicheskoe-sostoyanie-okruzhayuschey-sredy/viewer](https://cyberleninka.ru/article/n/besplodie-v-respublike-buryatiya-i-ekologicheskoe-sostoyanie-okruzhayuschey-sredy/viewer) (дата обращения: 03.04. 2022).
24. Бесплодие у женщин. Алексей Портнов. 17.10.2021 I live! Ok! [Электронный ресурс], URL: https://m.iliveok.com/health/infertility-women_75595i15953.html (дата обращения 05.03.2022)
25. Взаимосвязь между H19 и параметры овариального резерва. Воспроизвести Биол Эндокринолог РВЕ. Ся Х, Берн МС, Чен У, Каракая С, Каллен А 2020; стр.18:46 (42)
26. Генетическая детерминация овариального резерва: обзор литературы. Журнал Овариальный резерв. 2021. [Электронный ресурс], URL:https://www.researchgate.net/publication/353751023_Genetic_determination_of_the_ovarian_reserve_a_literature_review/link/610e18901ca20f6f86076b36/download (дата обращения 1.03.2022)
27. Динамика показателей гемостаза при нормальной и осложненной беременности. Кудрявцева Е.В. [и др.]. 2019. № 183 (15). С. 10–136.3

- 28.Здоровье маточных труб: медико-социальные и психологические аспекты проблемы. Курс гинекологии. Хиколенко Б.Х. и др. 2020. [Электронный ресурс], URL: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.стр.213-2247>, (дата обращения 28.02.2022)
- 29.Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. Пономаренко И. 2019. № 1 (5). С. 4–21.
- 30.Исследование роли тринуклеотидных повторов FMR1 CGG в Иорданские бедные люди, отвечающие за яичники. Ген. Батиха О. и др 2021. (12)
- 31.Могут ли полиморфизмы некоторых генов гормональных рецепторов, участвующих в фолликулогенезе, помочь в прогнозировании реакции пациента на контролируемую стимуляцию яичников? J Помогите воспроизвести генетику. Чуш М., Влаисавлевич В., Репник К., Поточник У, Ковачич Б. 2019;36:47-55.
- 32.Новые взгляды на генетические причины снижения овариального резерва и возможности генетического скрининга: систематический обзор и мета-анализ. Несбит С.Б. и др. FS Rev. 2020; 1:1-15.
33. Новая мутация EIF4ENIF1, связанная со снижением овариального резерва и преждевременной недостаточностью яичников, выявленная с помощью секвенирования всего экзома. J Яичниковая Рез. 2019;1 2:119. Чжао М, Фэн Ф, Чу С, Юэ В, Ли Л
- 34.Полиморфизмы генов рецепторов фолликулостимулирующего гормона маркеров овариального резерва в румынской популяции. Тэнасе А-Е и др. Опыт Мед. 2020; 20:203.
35. Прегравидарная реабилитация женщин с нарушением репродуктивного здоровья, проживающих в условиях экологического неблагополучия. Н.Д. Кустаева. Кубанский научный медицинский вестник № 6 (161), 2016. Cyberleninka [Электронный ресурс], URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/pregravidarnaya-reabilitatsiya-zhenschin-s-narusheniem-reproduktivnogo-zdorovya-prozhivayuschih-v-usloviyah-ekologicheskogo> (дата обращения: 02.04.2022).

36. Распределение гена FMR1 у женщин по расам/ этническая принадлежность: женщины со сниженным овариальным резервом по сравнению с женщинами с нормальной фертильностью (исследование SWAN). *Fertil Steril*. Пасторе Л.М. и др. 2017; 107:205-211
37. Регуляция генов AMH, AMHR-II и BMPs (2,6) Умер С. и др.
38. Седигян М., Абдолахи М., Тахери Э., Корбани М., Омидян П. и Хоссейни С. (2018). Экстракт коры французской морской сосны снижает риск метаболического синдрома и улучшает состав тела при ожирении: новый клинический подход. *Acta Med. Iranica* 56 (3), 196-203.
39. Фертильность и бесплодие: определение и эпидемиология. *Clin. Biochem.* 62, 2-10. doi:10.1016/j. clinbiochem.2018.03.012 Vander Borgh, M., and Wyns, C.
40. Экспрессия ADR- α 1, 2 и ADR- β 2 в культуре кумулюсных клеток бесплодных женщин с синдромом поликистозных яичников и плохим ответом, которые являются кандидатами на ЭКО: новая стратегическая роль клофелина в этом выражении. Зангене Ф.З., Багери М., Шуштари М.С., Нагизаде М.М. *J Сигнал Приема Transduct Res.* 2021;41:263-72.