

С.І. Жук, д.м.н., професор, В.М. Воробей-Вихівська,
кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Поліморфізм генів системи гемостазу в жінок з передчасним зниженням оваріального резерву

Впродовж останніх десятиліть тема планування сім'ї не втрачає актуальності як серед медиків, так і серед населення загалом. Доступність і широкий вибір методів контрацепції дозволяють жінкам раціонально будувати життя, свідомо підходити до материнства. У сучасному суспільстві дедалі популярнішою стає відстрочене материнство. Жінки все частіше відкладають планування вагітності на старший вік, вважаючи першочерговими завданнями соціальну реалізацію та забезпечення фінансової стабільності. Середній вік перших пологів в Україні збільшується. Так, у 2007 р. цей показник становив 22,3 року, а у 2012 р. досяг 26,5 року. З огляду на досвід європейських країн варто очікувати подальшого його зростання. Так, у багатьох країнах Європи жінки народжують вперше в середньому в 28-31 рік [8, 9].

Така ситуація має як плюси (достатнє матеріальне забезпечення дітей в сім'ї, психологічна зрілість батьків), так і мінуси. До останніх слід віднести накопичення соматичної патології, хронічних захворювань, природне зниження фертильності. Важливим фактором також є пізні виявлення проблем репродуктивного здоров'я, що набуває особливої ваги в практиці лікаря-репродуктолога. Пацієнтки, що звертаються до клінік репродукції, як правило, мають тривалу історію захворювання та значний «стаж» безпліддя. Пізній початок планування вагітності, а також багаторічні обстеження та лікування призводять до того, що переважна більшість пацієнток звертаються до репродуктолога після досягнення 30-річного віку.

Отже, за нашими даними, 68% пацієнток клініки репродукції – жінки старші 30 років. Саме на четверте десятиліття життя жінки припадає період фізіологічного згасання фертильності, що пов'язано зі зменшенням кількості ооцитів у яєчниковій тканині та зниженням їх якості. Термін «оваріальний резерв» запропоновано Navot et al. у 1987 р. [6]. Сьогодні цим поняттям визначають кількість і якість фолікулів, що знаходяться в яєчниках. Для оцінки оваріального резерву використовують непрямі методи, а саме: підрахунок астральних фолікулів і визначення рівня ФСГ на 2-5-й дні менструального циклу та визначення рівня АМГ, що є сталим показником і не залежить від фази менструального циклу. Різне зниження оваріального резерву починається в середньому у віці 36 років. Різноманітні патологічні чинники, як ендогенні, так і екзогенні, призводять до того, що природний запас ооцитів вичерпується ще раніше. До таких чинників прийнято відносити перенесені хірургічні втручання на яєчниках, ендометріодні та дермоїдні кісти яєчників, хронічні запальні захворювання жіночої статеві системи, шкідливі звички й екологічну ситуацію. Тому репродуктологи часто стикаються з проблемою зниженого оваріального резерву та бідної відповіді на стимуляцію не тільки у жінок пізнього репродуктивного віку, а й у більш молодих пацієнток.

Особливий інтерес становить можливість генетичної детермінації об'єму оваріального резерву та швидкості його вичерпання, про що свідчить спадковий характер пізнього чи раннього настання менопаузи. Численні дослідження вказують на те, що більшість параметрів оваріального резерву збігаються з індивідуальним біологічним віком жінки [5] і можуть бути прогностичним маркером настання менопаузи. Так, група голландських авторів на основі популяційних досліджень створила модель, яка може передбачити можливе настання менопаузи за

однократним визначенням АМГ. Так, якщо у жінки віком 37 років спостерігається низький рівень АМГ, то настання менопаузи у неї припадає на вік 41-44 роки, що на 7-10 років раніше, ніж у загальній популяції (51 рік), і навпаки, якщо у жінки віком 42 роки спостерігається високий рівень АМГ, то настання менопаузи в неї може припадати на вік 51-53 роки, що на 2 роки пізніше, ніж у загальній популяції [4, 7]. Оскільки настання менопаузи є прямим наслідком закінчення фолікулярного пулу, а спадковий характер тривалості менструальної функції та віку її згасання не викликає сумніву, то необхідність вивчення спадкового фактора в етіології передчасного виснаження оваріального резерву є очевидною.

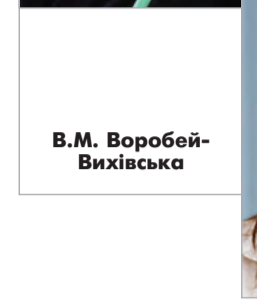
Однак механізми передачі таких спадкових особливостей досі чітко не визначено. Вочевидь, науковий пошук варто проводити як у напрямі виявлення факторів, що визначають об'єм початкової закладки ооцитів, так і щодо вивчення генетичних особливостей, які могли б впливати на механізми витрати оваріального резерву впродовж життя.

Це дослідження було сконцентровано саме в останньому напрямі.

Перспективним напрямом у наукових дослідженнях сьогодні стало вивчення порушень системи гемостазу в жінок, що проходять лікування безпліддя за допомогою IVF. Попередні дослідження показали, що у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом значно частіше, ніж у загальній популяції, зустрічається спадкова схильність до тромбофілії – поліморфізм генів системи гемостазу. У загальній клінічній практиці мають значення мутації генів протромбіну, V, VII та XIII факторів згортання крові, β-ланцюга фібриногену, інгібітора активатора плазміногену 1, інтегрину A2 та інтегрину B3. За даними наших попередніх досліджень, у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом достовірно частіше, ніж у загальній популяції, зустрічаються поліморфні варіанти генів та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T) – 49,1%, β-ланцюга фібриногену (FGB: -455 G>A) – 58,2%, інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G) – 74,5% та інтегрину A2 (ITGA2: 807 C>T) – 60%.



С.І. Жук



В.М. Воробей-Вихівська



Порушення мікроциркуляції, зумовлене такою спадковою схильністю, може впливати як на ріст і рецептивність ендометрія, так і на фолікулогенез.

Мета цього дослідження – вивчення можливого впливу поліморфізму генів системи гемостазу на передчасне зниження оваріального резерву.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 65 жінок.

До групи дослідження увійшли 33 жінки віком від 27 до 36 років. Середній вік становив 27,07±0,29 року. Середня тривалість безпліддя, за свідченнями пацієнток, – 7,62±0,25 року. Первинне безпліддя було діагностовано у 24 жінок (72,7%), вторинне – у 9 (27,3%). При цьому пологів в анамнезі не було в жодній жінки, оскільки вагітності у 7 з них були позаматковими та у 2 – завершувалися самовільним перериванням на ранніх термінах. У всіх жінок було діагностовано передчасне зниження оваріального резерву.

До групи контролю увійшли 32 жінки такого ж віку з нормальним оваріальним резервом. Середній вік у контрольній групі становив 31,4±0,31 року, середня тривалість безпліддя – 6,03±0,21 року. У цій групі також переважало первинне безпліддя (24 жінки, 75%). Вторинне безпліддя спостерігалось у 8 жінок (25%), 4 з них мали в анамнезі пологи, що закінчилися народженням здорових дітей, та 4 – передчасне переривання вагітності на ранніх термінах.

До комплексу обстеження пацієнток було включено дослідження на поліморфізм генів системи гемостазу.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився за допомогою програми Statistica 5. Кількісні показники були представлені як середні ± стандартне відхилення. Категоріальні показники – як кількість пацієнтів у цій категорії (%). Частота виявлення мутацій генів системи гемостазу в дослідній та контрольній групах порівнювалася за критерієм Фішера.

Результати та обговорення

Найбільш суттєва відмінність у генотипах жінок двох груп була виявлена в частоті поширеності поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G). Так, серед жінок з передчасним зниженням оваріального резерву ця мутація виявлялася у 90,9% випадків (у 30 жінок), тоді як серед жінок з нормальним оваріальним резервом її було виявлено в 68,7% випадків (22 жінки) (p<0,05). При цьому в дослідній групі де-що частіше, ніж у контрольній, фіксували гомозиготний варіант: 36,3% (12 жінок) проти 18,7% (6 жінок) відповідно (p>0,05). Частота виявлення поліморфізму гена

Таблиця. Частота виявлення поліморфізмів генів системи гемостазу в дослідній та контрольній групах

Вид мутації	Поширеність серед жінок з передчасним зниженням оваріального резерву, n=33			Поширеність серед жінок з нормальним оваріальним резервом, n=32		
	загалом у групі	у т.ч. гомозиготних	у т.ч. гетерозиготних	загалом у групі	у т.ч. гомозиготних	у т.ч. гетерозиготних
F2:20210 G>A	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
F5: 1691 G>A	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
F7: 10976 G>A	6 (18,1%)	0 (0%)	6 (18,1%)	8 (25,5%)	0 (0%)	8 (25,5%)
F13A1: 9G>T	18 (54,5%)	6 (18,2%)*	12 (36,3%)	14 (43,7%)	0 (0%)	14 (43,7%)
FGB: -455 G>A	21 (63,6%)	0 (0%)	21 (63,6%)	20 (62,5%)	4 (12,5%)	16 (50,5%)
PAI-1: -675 5G>4G	30 (90,9%)*	12 (36,3%)	18 (54,5%)	22 (68,7%)	6 (18,7%)	16 (50,7%)
ITG A2: 807 C>T	24 (72,7%)	9 (27,2%)	15 (45,4%)	24 (75,0%)	4 (12,5%)	20 (62,5%)
ITG B3: 1565 T>C	9 (27,2%)	0 (0%)	9 (27,2%)	8 (25,0%)	0 (0%)	8 (25%)

* p<0,05, точний критерій Фішера.

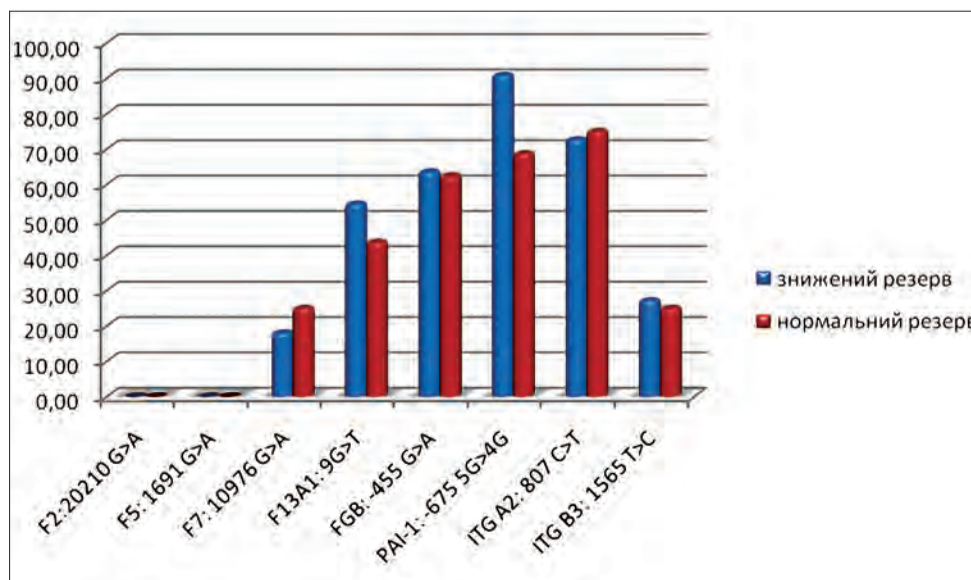


Рис. Частота поліморфізмів генів системи гемостазу в жінок з передчасним зниженням оваріального резерву та в жінок з нормальним оваріальним резервом

інтегрину A2 (ITGA2: 807 C>T) у дослідній та контрольній групах суттєво не відрізнялась і становила відповідно 72,7 і 75% (по 24 жінки в кожній групі) ($p>0,05$). Однак у дослідній групі частіше, ніж у контрольній, зустрічалися гомозиготи – 27,2 проти 12,5% (9 та 4 жінки відповідно). Поліморфізм гена фібриногену (FGB: -455 G>A) також виявлявся з майже однаковою частотою в дослідній та контрольній групах – 63,6 (21 жінка) та 62,5% (20 жінок) відповідно. При цьому в дослідній групі зустрічався лише гетерозиготний варіант, а в контрольній 4 (12,5%) жінки виявилися гомозиготними за цією мутацією ($p>0,05$). Поліморфізм гена інтегрину V3 виявлено в обох групах лише в гетерозиготному варіанті з приблизно однаковою частотою – 27,2 (9 жінок) та 25% (8 жінок) у дослідній та контрольній групах відповідно ($p>0,05$). Звертає на себе увагу також різниця в поширеності поліморфізму XIII фактора згортання крові в дослідній та контрольній групах 54,5 (18 жінок) проти 43,7% (14 жінок). При цьому в дослідній групі частота гомозиготної мутації становила 18,2% (12 жінок), тоді як у контрольній гомозиготи не зустрічалися ($p<0,05$). Поліморфізм генів протромбіну і V фактора згортання крові в обох групах не спостерігалися (табл., рис.).

Щоб пояснити роль спадкових особливостей функціонування системи гемостазу в передчасному виснаженні оваріального резерву, варто згадати фізіологічні особливості оогенезу від формування первинного пулу фолікулів до овуляції.

Як відомо, міграція первинних статевих клітин з ентодерми жовточного мішка в гонади починається із 7-8-го тижнів вагітності, з 16-го тижня в яєчниках жінки визначаються ооцити. На 20-му тижні вагітності кількість статевих клітин сягає свого максимуму (близько 7 млн), після чого настає масивна атрезія фолікулів, і на час пологів їх залишається близько 1 млн. На момент менархе в яєчниках виявляється від 270 до 500 тис. фолікулів [5]. У репродуктивному віці в яєчниках визначаються фолікули на різних стадіях розвитку. Зростання фолікулів від примордіальної стадії до овуляції домінують фолікули залишається найважливішою частиною вивчення репродуктивної активності. За життя в жінки овулює близько 400 фолікулів, інші атрезуються. Зменшення кількості фолікулів шляхом атрезії відбувається зі швидкістю приблизно 1 тис. фолікулів на місяць.

Зрозуміло, що для нормального функціонування гонад необхідне адекватне кровопостачання [4,7], яке пов'язане із системними й локальними коливаннями рівнів статевих гормонів. Однією з причин порушення формування закладки оваріального резерву можуть бути особливості мікроциркуляції, пов'язані зі спадковою тромбофілією.

Формування жовтого тіла супроводжується фізіологічним крововиливом у порожнину фолікула, формуванням згустка крові та подальшим його розсмоктуванням за участю процесів фібринолізу. Після закінчення функціонування жовтого тіла на його місці утворюється біле, яке пізніше перетворюється в сполучнотканинний рубець. Отже, чим повільніше відбувається в організмі деградація фібріну, тим активнішими є процеси рубцювання й тим більший об'єм яєчничкової тканини буде замінено сполучнотканинними елементами. Як відомо, носії поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену I схильні саме до зниження фібринолітичної активності. Таким чином, генетично зумовлена особливість функціонування системи гемостазу може

впливати на характер змін у тканині яєчника протягом онтогенезу. Ця гіпотеза потребує підтвердження дослідженнями на більших вибірках і подальшого поглибленого вивчення.

Водночас зниження концентрації XIII фактора згортання крові, що зумовлено поліморфізмом F13A1: 9G>T, сприяє більшому об'єму первинного крововиливу під час овуляції та на початкових етапах формування жовтого тіла. Очевидно, що у жінок з таким генотипом при кожній овуляції яєчничкова тканина зазнає суттєвіших уражень. Слід наголосити, що значення в цьому випадку має тільки гомозиготний варіант поліморфізму.

Висновки

Питання етіології та патогенезу передчасного зниження оваріального резерву залишається відкритим і потребує глибокого наукового підходу до його вирішення. Одним із можливих етіологічних факторів цього явища можуть бути генетично зумовлені особливості системи гемостазу, а саме: дисбаланс між процесами утворення фібріну та його деградація. Поліморфізм гена інгібітора активатора плазміногену I (PAI-1: -675 5G>4G), а особливо його гомозиготний варіант, із великою вірогідністю впливає на передчасне зниження оваріального резерву.

Висока частота виявлення гетерозиготних поліморфізмів генів фібриногену, інтегрину A2 та XIII фактора згортання крові як у дослідній, так і в контрольній групах за відсутності суттєвих відмінностей між групами підтверджує роль цих мутацій у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом загалом, що узгоджується з результатами попередніх досліджень, і свідчить про відсутність їх очевидного впливу на передчасне зниження оваріального резерву. Водночас гомозиготний варіант, поліморфізму F13A1: 9G>T вірогідно має патогенетичне значення для передчасного зниження оваріального резерву.

Є потреба в подальших дослідженнях в цьому напрямі. Наразі ведеться робота зі збільшення дослідної та контрольної груп для підвищення точності результатів дослідження. Формування чіткого уявлення про роль і місце цих мутацій у патогенезі передчасного зниження оваріального резерву, визначення поліморфізму PAI-1: -675 5G>4G та F13A1: 9G>T у молодих жінок дозволить останнім вчасно оптимізувати планування сім'ї.

Література

1. Жук С.І., Воробей-Вихівська В.М. Поширеність мутацій генів системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом // Здоров'я жінки. – 2014. – № 7.
2. Зелінський О.О., Чумак З.В., Шаповал М.В. Оваріальний резерв як прогностичний маркер визначення періоду настання менопаузи // Здоров'я України Тематичний номер. – Грудень 2011 р. – С. 14-15.
3. Стрелко Г.В. Клінічне значення оцінки оваріального резерву в жінок, які страждають на безпліддя // Здоров'я України. Тематичний номер. – Березень 2012 р. – С. 35-36.
4. DeVet A., Laven J.S., DeJong F. Anti-mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertil Steril. – 2002; 77: 357362.
5. Ennis S., Ward D., Murray A. Nonlinear association between CGG repeat number and age of menopause in FMR1 premutation carriers // Eur. J. Hum. Genet. – 2006. – Vol. 14. – P. 25-255.
6. Navot D., Rosenwaks Z., Margalioth E.J. Prognostic assessment of female fecundity. Lancet 1987; 2: 645-647.
7. Van Disseldorp J., Faddy M.J., Themmen A.P., de Jong F.H., Peeters P.H., van der Schouw Y.T., Broekmans F.J. Relationship of serum anti-mullerian hormone concentration to age at menopause. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun; 93(6): 212934.
8. <http://slovomame.ru/article/1022>
9. Український центр соціальних реформ (УЦСР), Державний комітет статистики України і агентство «MacroInternational, Inc.». 2008. Медико-демографічне обстеження України 2007 року: Основні результати. Кальвертон, штат Меріленд, США: УЦСР і «MacroInternational, Inc.».



Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я МОЛОДІ. ЕНДОКРИНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ»

Організатори: МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
кафедра акушерства та гінекології № 2

Захід внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, що проводяться в 2015 році МОЗ і НАМН України», за № 91.

ОСНОВНІ ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ

- Організаційні питання надання акушерсько-гінекологічної допомоги дівчаткам та підліткам
- Діагностика та лікування порушень менструальної функції в пубертаті та ранньому репродуктивному віці
- Хірургічна тактика за умов доброякісних новоутворень в підлітковому та ранньому репродуктивному віці
- Запальні захворювання в підлітковому та ранньому репродуктивному віці
- Ювенільне акушерство – психосоціальні аспекти
- Медичні проблеми ювенільного акушерства
- Ендокринні захворювання (цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, наднирників) в пубертатному та ранньому репродуктивному віці
- Нейроендокринні синдроми в пубертаті
- Метаболічний синдром в ранньому репродуктивному віці
- Питання контрацепції
- Патологія молочних залоз в пубертаті та ранньому репродуктивному віці

Місце проведення: **Київ, вул. Володимирська, 55**
Великий конференц-зал Академії Наук України
(станція метро «Золоті Ворота» або «Театральна»)

Відвідування безкоштовне. Реєстрація на сайті mediamed.com.ua
По закінченні конференції видається сертифікат.
+38(044) 374-5065, +38(097) 067-3905, info@mediamed.com.ua

14
травня, 2015

ІНФОРМАЦІЯ

Поєднати приємне з корисним запрошує готель-резорт «Озерний край»!



Острівці краси та спокою серед численних озер, райський куточок на Землі серед пахучих оксамитових трав, територія казкового відпочинку – так називають комплекс «Озерний край» місцеві та відвідувачі.

Ця база відпочинку розташована приблизно за 20 км та в 25 хвилинах їзди від м. Львова у мальовничому та затишному містечку Пустомити.

До послуг гостей:

- зручні номери;
- вишукані страви національної та європейської кухні, що здивують навіть найвимогливіших гурманів;
- унікальне поєднання чудових краєвидів, створених природою, та сучасних технологій;
- насичена екскурсійна програма;
- допомога в організації святкових урочистостей та романтичних подій;
- різноманітні дитячі розваги;
- можливість скористатися спортивним майданчиком, сауною, набути досвіду зимової риболовлі, оволодіти тонкощами більярду та настільного тенісу;
- мінізоопарк.

Готель-резорт «Озерний край» – не лише чудове місце для релаксу, а й прекрасний майданчик для бізнес-спілкування та налагодження ділових стосунків, проведення тренінгів, семінарів, круглих столів, майстер-класів і корпоративних заходів, адже тут наявні конференц-зали різних розмірів, необхідне додаткове обладнання (мультимедійний проектор, екран, DVD-програвач, фліпчарт та ін.), забезпечується якісне обслуговування кавабрейків та фуршетів. Для клієнтів розроблені спеціальні цінні пропозиції та знижки.

Хочете втекти від шаленого ритму мегаполісу? Відпочити з користю для душі та тіла? Владнати поточні робочі справи швидко та ефективно? Отримати європейський сервіс високого гатунку, не виїжджаючи за межі України? Це можливо!

Відвідайте готель-резорт «Озерний край» та переконайтесь на власні очі!

E-mail: restaurant@o-k.in.ua
ICQ: 685812181
+38 (032) 247-16-20
+38 (067) 341-85-97

Бронювання: reservations@o-k.in.ua
Готель-резорт «Озерний край»
81100, Львівська область,
м. Пустомити, вул. Ставкова, 60