



ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ПЕРЕДЧАСНОГО ВИСНАЖЕННЯ ЯЄЧНИКІВ (огляд літератури)

*І.Ю. Самбор¹, З.І. Россоха¹, Н.М. Медведєва¹,
І.М. Горова¹, С.П. Кир'яченко¹, Н.Г. Горovenko²*

¹ Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме

В оглядовій статті охарактеризовано провідні генетичні чинники ризику синдрому передчасного виснаження яєчників (СПВЯ). СПВЯ — мультифакторний стан, для якого характерним є полігенне успадкування. Водночас хромосомні аномалії та орфанні захворювання також можуть супроводжуватися клінічними проявами оваріальної дисфункції. Генетичний поліморфізм і мутації в генах є вагомими чинниками поступового зниження або відсутності оваріальної функції. У рутинній клінічній практиці в Україні проводять каріотипування та молекулярно-генетичні дослідження генів *FMR1*, *FSHr*, *ESR1* та інших.

Ключові слова

Передчасне виснаження яєчників, генетичні дослідження.

Синдром передчасного виснаження яєчників (СПВЯ) характеризується вторинною аменореєю, яка супроводжується зниженням рівнів естрогенів та підвищеними рівнями гонадотропінів у жінок віком до 40 років, проте в деяких випадках може траплятися раніше. За даними ВООЗ, у світі близько 10% жінок з аменореями страждають від зазначеного синдрому, його поширеність серед жінок становить 1-3%. Спадкові чинники визначають

кількість ооцитів у яєчниках та їх потенційне виснаження в репродуктивному віці. СПВЯ може бути наслідком хромосомних перебудов, а також генетичних мутацій чи поліморфізму успадкованого або набутого генезу. У низці робіт було показано, що тривалість менструального циклу та його розлади, у тому числі СПВЯ, у жінок корелюють у більшості випадків із станом репродуктивної функції в родичок першого та другого ступеня спорідненості, що було підтверджено в близнюкових дослі-

© І.Ю. Самбор, З.І. Россоха, Н.М. Медведєва, І.М. Горова, С.П. Кир'яченко, Н.Г. Горovenko

дженнях. Чинниками ризику розвитку СПВЯ можуть бути загальний фізичний розвиток, поведінкові реакції, соціоекономічний статус та наявні мультифакторні захворювання (кардіоваскулярні, онкологічні, неврологічні, остеопороз тощо) і перенесені оперативні втручання [21, 40].

Генетичні чинники впливають на стан репродуктивного здоров'я жінки та його формування впродовж усього її життя, починаючи з пренатального періоду. Несприятливий перебіг вагітності, порушення плацентарного кровообігу та затримка внутрішньоутробного розвитку в плода жіночої статі можуть у подальшому після народження сприяти СПВЯ за рахунок зниження оваріального резерву. Отже, формування репродуктивного здоров'я жінки розпочинається задовго до пубертатного періоду. На нього впливають і соціально-економічні складові, у тому числі наявні умови для розвитку. Повноцінне харчування та підтримання оптимальної маси тіла забезпечує фізіологічну продукцію естрогенів, а відсутність стресів зменшує кортикотропний вплив на оваріальну функцію. Несприятливі екзогенні чинники можуть прискорювати репродуктивне старіння [9, 21, 40]. Тому встановлення несприятливих екзогенних чинників та аналіз генетичної складової необхідні для своєчасної профілактики і вибору оптимальних методів лікування СПВЯ.

СПВЯ являє собою мультифакторний стан, для якого характерне полігенне успадкування, але наявність **хромосомної патології** також супроводжується його розвитком. Серед хромосомних перебудов найбільш поширеною причиною є моносомія за хромосомою X (**синдром Шершевського — Тернера**). Для синдрому Шершевського — Тернера є характерною клінічна гетерогенність, зумовлена наявністю мозаїчних варіантів аномалій каріотипу. Прояв клінічних ознак залежить від аномалій каріотипу (табл.) [8].

В окремих випадках спостерігається відсутність характерного клінічного фенотипу, на противагу якому — нормальні ростові показники, спонтанне статеве дозрівання та менструальний цикл у 40% пацієток. У таких пацієток, окрім СВЯ, підвищений ризик когнітивної дисфункції та аутоімунних захворювань і гіпотиреозу. Завдяки наявності мозаїчного каріотипу пацієтки із синдромом Шершевського — Тернера можуть вагітніти. У жінок із наявністю в каріотипі трисомії

Таблиця

Фенотипові прояви синдрому Шершевського — Тернера залежно від аномалій каріотипу

Каріотип	Фенотип
45, X	Клінічна картина синдрому Шершевського — Тернера (коротка шия з крилоподібною зморшкою, низькорослість, високе піднебіння, аутоімунне захворювання щитоподібної залози, ановуляція)
46Xi (Xq)	Вроджені вади не характерні; підвищений ризик виникнення аутоімунних захворювань та гіпотиреозу
45, X/46, XX	Стерта картина синдрому Шершевського — Тернера (ростові показники наближаються до норми, спонтанне статеве дозрівання та менструація приблизно в 40% випадків)
46, X, r(X)	Спонтанна менструація в 33% випадків; вроджені вади не характерні; спостерігається когнітивна дисфункція
45, X/46, XY	Підвищений ризик розвитку гонадобластоми
45, X/46, X, idis (Y)	Підвищений ризик розвитку гонадобластоми
46, X, del (X)(Xp)	Фенотипові прояви подібні ознакам, які спостерігаються при синдромі Шершевського — Тернера
46, X, del (X)(Xq)	Варіабельність фенотипових проявів

X також виявляють порушення фертильності та СВЯ.

Перебудови та делеції хромосоми X, залежно від ураженої ділянки, можуть бути причиною первинної аменореї або передчасного виснаження яєчників. Аутосомно-збалансовані транслокації X хромосоми та її делеції були зареєстровані в пацієнтів із СПВЯ, що призвело до ідентифікації двох основних критичних ділянок для нормальної функції яєчників на довгому плечі цієї хромосоми, зокрема на Xq13-q21 і Xq26-q27. У разі аутосомно-збалансованих транслокацій хромосоми X відбуваються додаткові мутації в структурі генів або змінюється їх положення, що впливає на рівень експресії, змінюючи регуляторну функцію генів. Відповідно до офіційної номенклатури виділили гени, асоційовані із СПВЯ, — POF1 у ділянці Xq25-26, POF2 — у ділянці Xq13. Сімейні випадки СВЯ свідчать про X-зчеплений аутосомно-домінантний тип успадкування (з частотою патології понад 50% у родичів першого та другого ступенів спорідненості). **Хромосомні аберації** є найпоширенішою причиною розвитку СПВЯ, і хоча точний механізм їх впливу на сьогодні до кінця не зрозумілий, однак часткове чи повне видалення q-плеча X хромосоми часто виявляють при дисфункції гонад [8, 9].



Важливе місце у розвитку СПВЯ належить X-зчепленим захворюванням: синдрому X-ламкої хромосоми, синдрому Калмана, синдрому повної андрогенної нечутливості. Синдром X-ламкої хромосоми (синдром Мартина-Бела) зумовлюється зростанням числа тринуклеотидних повторів у гені *FMR1*. Ген *FMR1*, розташований на хромосомі Xq27.3, має CGG варіабельне число повторів у 5'-нетранслюючому регіоні. Зростання числа тринуклеотидних повторів збільшує мейотичну нестабільність геному. У відомих клінічних протоколах, розроблених у США двома провідними установами, було визначено стандарти оцінки кількості повторів: норма (5-44), проміжна або «сіра» зона (45-54), премутація (55-200) та повна мутація (>200). За даними клінічних протоколів, поширеність премутації у США становить 1:178 серед жінок та 1:400 серед чоловіків [46].

Відомо, що премутація гена *FMR1* є одним із провідних чинників розвитку СПВЯ та супроводжується гетерогенними клінічними проявами. Окрім менструальних розладів та безпліддя, у пацієнок виявляють пролапс мітрального клапана, дизморфії, різного ступеня виразності зниження інтелектуального розвитку [20, 27, 35]. Allen et al. у своїй роботі продемонстрували, що в пацієнок із премутацією (80-100 повторів) спостерігались найшвидші темпи розвитку менструальної дисфункції, рання менопауза і, як наслідок, безпліддя [11]. Повна форма синдрому трапляється тільки в 60% хворих, у 10% — виявляється лише розумова відсталість, в інших випадках мають місце різні поєднання клінічних симптомів. У 20% жінок-носіїв премутації виявляють клінічні симптоми СПВЯ. Пацієнтки з премутацією, у яких менструальний цикл не порушений, мають більш високий рівень ФСГ порівняно з пацієнтками з повною мутацією або пацієнтками без премутацій. Жінки-носії премутації в гені *FMR1* із симптомами СПВЯ частіше успадковують мутантний алель від батька, а рідше — від матері [11, 20, 27].

Виявлення премутацій у гені *FMR1* перед появою симптомів СПВЯ дасть змогу запропонувати таким пацієнткам рекомендації щодо збереження фертильності, а саме — кріоконсервацію чи заморожування ембріонів або вагітність і пологи в молодому віці, поки репродуктивна функція збережена [9]. Крім того, виявлення носіїв повторів «сірої» зони чи премутації є важливим, адже в наступних

поколіннях алелі можуть стати нестабільними, що призведе до повної мутації в нащадків [27]. Американський коледж медичної генетики рекомендує генетичне тестування гена *FMR1* жінкам, що мають проблеми з репродуктивним здоров'ям чи фертильністю, які пов'язані з підвищеними рівнями ФСГ, особливо в тих випадках, коли в сімейному анамнезі є зареєстровані випадки СПВЯ, синдрому ламкої X-хромосоми чи розумової відсталості [11]. Молекулярно-генетичне дослідження на наявність премутації чи повної мутації в гені *FMR1* необхідно проводити на етапі планування вагітності за наявності будь-яких клінічних проявів синдрому X-ламкої хромосоми [46].

На сьогодні ідентифіковано **поліморфні генетичні варіанти та мутації в генах**, які асоційовані із зростанням ризику СПВЯ [21, 40]. Але дослідження переліку багатьох визначених генів-ризиків не завжди проводиться в клінічній практиці у зв'язку з матеріально-технічним забезпеченням молекулярно-генетичних лабораторій. Тому попередній клінічний аналіз та медико-генетичне консультування дають змогу ефективно та максимально коректно підібрати індивідуальний перелік молекулярно-генетичних досліджень.

Загальновідомо, що в жінок із мутаціями **у генах *BRCA1* та *BRCA2*** підвищений ризик розвитку раку молочної залози та раку яєчників, але трапляються випадки і доброякісної патології жіночої репродуктивної системи [5]. При дослідженні пацієнок із безпліддям та обтяженим онкологією родоводом нами було виявлено мутацію в гені *BRCA1* у пацієнтки з ендокринним безпліддям та мастопатією [4]. Окремими дослідженнями показано, що наявність мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2* здатна погіршувати репродуктивні можливості жінок у період відсутності будь-яких новоутворень. Це пояснюється змінами в механізмах клітинного поділу й відновлення ДНК у клітинах із дефектним білком BRCA внаслідок мутацій у гені, які можуть обмежувати чи взагалі не сприяти самовідтворенню клітини. Гени *BRCA1* та *BRCA2* задіяні до процесів підтримки довжини теломер упродовж усього життя та впливають на тривалість репродуктивного періоду, помірно знижуючи його [41]. Середній вік початку менопаузи в жінок без мутацій становить в середньому 50 років, тоді як у жінок із мутаціями в генах *BRCA1* та *BRCA2* менопауза розпочинається до 40 років [22].

Сучасними дослідженнями доведено, що в пацієнок із виявленим СПВЯ вкорочені теломірні ділянки хромосом, довжину яких пов'язують із тривалістю життя. Основна роль теломірної ділянки хромосом полягає в захисті ДНК. Наявність мутацій у гені *BRCA1* знижує активність ферменту теломерази, що призводить до зменшення довжини теломер [41]. Зменшення довжини теломер свідчить про прискорення процесів старіння. Зазвичай теломери при постійному поділі клітин поступово руйнуються, що призводить до погіршення стану хромосом із кожним поділом. У такому стані оголені нитки хромосом розпізнаються як розриви на двох ланцюгах ДНК, які виправляються шляхом з'єднання двох ланцюгів, що сприяє появі хромосомних аномалій. Даний процес сприяє пошкодженню клітин, а порушення процесів апоптозу — їх надмірному відтворенню. У пацієнок із мутаціями в генах *BRCA1* та *BRCA2* також знижується профіль метилювання, свідченням чого є зниження рівня ферменту DNMT-1, яке пов'язують із зміною довжин теломер [16].

BRCA-позитивні жінки мають суттєво підвищений ризик онкологічної патології та СВЯ, який до появи онкологічної патології та пов'язаних із нею обмежень репродукції знижує фертильність [22]. Генетичні тести, які рутинно виконуються в спеціалізованих лабораторіях, дозволяють виявити поширені мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2*. Обов'язково генетичне тестування необхідно проводити в жінок із родин, обтяжених сімейними і спадковими випадками пухлин у родичів першого та другого ступеня спорідненості. Генетичне тестування необхідно проводити починаючи з 25 років, а також у випадку появи клінічних ознак СВЯ. Тестування рекомендовано проводити в будь-який період життя, але бажано за перших ознак зниження фертильності.

Пацієнткам із мутаціями в генах *BRCA1* та *BRCA2* рекомендують обов'язково реалізувати репродуктивну функцію до 35 років до появи передчасного виснаження яєчників та ймовірної онкологічної патології. Відповідно до клінічних протоколів розвинених країн існує успішна практика профілактичного видалення яєчників та маточних труб жінкам після досягнення 35-річного віку або після народження нащадків. Проведення профілактичних операцій зумовлено сумною статистикою: за наявності мутації ризик захворіти становить 54%, а здебільшого близько 80%

усіх пацієнок, що захворіли, дізнаються про хворобу на третій стадії, у такому разі знижується ефективність лікування. У пацієнок із виявленим безпліддям та мутаціями виконують процедури екстракорпорального запліднення, після яких проводять профілактичні операції.

Ген *ESR1* або *ER-α*, який розташований на хромосомі 6q25.1, кодує альфа-рецептор гормонів естрогенів, які беруть участь у регуляції статевого розвитку, гаметогенезі, нормальному функціонуванні нервової та серцево-судинної систем. Два найбільш досліджених однонуклеотидних поліморфних варіанти являють собою XbaI або A-351G (rs9340799) та PuvII або T-397C (rs2234693), розташовані в промоторі гена *ESR1* [17, 44]. Відомо, що естрогенові рецептори необхідні для реалізації дії гормонів естрогенів. Алейні варіанти гена *ESR1* можуть регулювати експресію та функцію *ER-α*, змінюючи гормональну чутливість клітин і, відповідно, біологічну активність естрогенів [17].

Молекулярні механізми, завдяки яким поліморфні варіанти гена *ESR1* впливають на активність естрогенових рецепторів, не є вивченими. Але варіації в послідовності гена, який кодує рецептори цих гормонів та генів, що зв'язують специфічний білок, можуть змінювати гормональну функцію, впливаючи на розмір фолікулярного пулу або швидкість поповнення фолікулярного резерву, підвищуючи ризик розвитку СПВЯ [18, 44].

За даними літератури, варіанти A-351G та T-397C були пов'язані зі змінами гормонального профілю та репродуктивної функції в жінок (початок природної менопаузи, вік менархе) [17, 20]. Поліморфний варіант PuvII за геном *ESR1* може впливати на сплайсинг та експресію гена *ESR1*, змінюючи зв'язування транскрипційних факторів [13, 18]. Наявність алейя С на сайті PvuII було пов'язано зі зниженням транскрипції *ER-α* і, як наслідок, меншою кількістю рецепторів. Це впливає на чутливість тканин до естрогенів, а також призводить до зниження рівня ядерних транскрипційних факторів. Транскрипційні фактори регулюють різноманітні гени як прямо, так і опосередковано і залучаються до онкогенних та апоптичних процесів естроген-чутливих тканин-мішеней. Зниження транскрипційних факторів може впливати на клітинні функції і стати причиною оваріальної дисфункції [18].



За даними J.J. Yang та співавторів, ген *ESR1* може модифікувати ризик ідіопатичного (первинного) СПВЯ, залежно від генотипу за поліморфними варіантами A-351G та T-397C [44]. K.L. Bretherick зі співавторами ще у 2008 році виявили значну асоціацію між цими поліморфними варіантами за геном *ESR1* та ризиком розвитку СПВЯ [14]. У метааналізі M. He зі співавторами виявили асоціацію поліморфного варіанта *ESR1* PuvII з підвищенням ризику розвитку цього синдрому. Проте суттєвого зв'язку СПВЯ з поліморфізмом XbaI (A-351G) виявлено не було, крім випадків у домінуючій моделі в азіатського населення [28]. Зазначені результати були підтверджені в багатьох інших роботах [13, 14, 17, 18, 45].

В Україні нами були проведені молекулярно-генетичні дослідження поліморфних варіантів гена *ESR1* у пацієток із ранніми репродуктивними втратами [2] та пацієток із сімейним раковим синдромом [5], які показали доцільність залучення результатів тестування в клінічну практику.

Ген рецептора прогестерону — *PGR* розташований на хромосомі 11q22, його Alu-повтор *PROGINS* має два варіанти: T1 (дикий тип) та T2 (мутований тип зі вставкою 306 пар нуклеотидів у 7 інtronі) алелі [29]. Наявність T2 алеля гена *PGR* асоційована з утворенням змінених прогестеронових рецепторів, які мають знижену чутливість до прогестерону [33]. У науковій літературі описано здебільшого зв'язок поліморфного варіанта *PROGINS* із ризиком розвитку онкологічної патології жіночої репродуктивної системи [32, 33] та трапляються суперечливі результати щодо асоціації з лейоміомою та гіперпролактинемією [29].

В Україні нами були проведено молекулярно-генетичні дослідження цього поліморфного варіанта гена *PGR* та виявлено зростання ризику переривання вагітності за наявності T2 алеля. Вказаний ризик підвищувався за наявності комбінацій T2 алеля з мутантними алелями гена *ESR1*. У пацієток із T2 алелем були вищими показники каріопікнотичного індексу, що відображало зростання ступеня прогестеронової недостатності [1-3, 6]. І хоча ген *PGR* є мало дослідженим у пацієток із СПВЯ, але виявлений нами зв'язок із варіантами гена *ESR1* у зростанні ризику ранніх репродуктивних втрат демонструє доцільність його генетичного тестування, оскільки варіанти цього гена можуть модифікувати генетичний ризик, спричинений поліморфізмом гена *ESR1*.

У репродукції людини важливою є взаємодія між фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ) та його рецептором, розташованим трансмембранно. У гені рецептора фолікулостимулюючого гормону *FSHR*, який розташований на короткому плечі хромосоми 2, описані інактивуючі та активуючі мутації, наявність яких впливає на чутливість до ФСГ, спричиняючи як передчасне згасання функції яєчників, так і синдром гіперстимуляції внаслідок введення екзогенного ФСГ [7, 10, 17]. Рідкісні мутації асоціюються із зростанням ризику дисгенезії яєчників, первинної та вторинної аменореї, СПВЯ. Найбільш дослідженими в клінічному аспекті є поліморфні варіанти гена Thr307Ala та Asp680Ser, які знаходяться в 10 екзоні та кодують трансмембранний та внутрішньоклітинний компоненти рецепторного білка [7, 34]. Закордонними та вітчизняними дослідниками було встановлено вплив перерахованих варіантів на ризик СПВЯ, первинної та вторинної аменореї і поганої відповіді на стимуляцію при проведенні процедур екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Алельний варіант гена 307Thr/680Asp, за даними різних авторів, виявляється в представників європейської популяції до 40-60% випадків та переважає серед пацієнтів із збереженою репродуктивною функцією, а за умови репродуктивних розладів асоціюється з гарною відповіддю на стандартні дози при контрольованій оваріальній стимуляції при проведенні процедур ЕКЗ та підвищеним ризиком тяжкої гіперстимуляції. Інший алельний варіант 307Ala/680Ser, асоційований зі схильністю до зниження репродуктивної функції та поганою відповіддю на стандартні дози при стимуляції, може бути поширеним із частотою 30-40%. А інші алельні варіанти вказаного гена (307Thr/680Ser, 307Ala/680Asp) трапляються з частотою менше ніж 5% випадків [7, 10, 34]. Рівень ФСГ на початку менструального циклу вірогідно вищий у пацієток із генотипом 680Ser незалежно від наявності овуляції. Для цих жінок характерне подовження менструального циклу. Описана висока гетерогенність у поширенні перерахованих поліморфних варіантів залежно від етнічної приналежності. Перераховані вище дослідження стосувалися безпосередньо пацієток з України. В Україні нами було виявлено асоціацію генотипу 307Ala/680Ser зі зростанням ризику первинного безплід-

дя. А гетерозиготність за перерахованими алейними варіантами гена *FSHr* знижувала ризик розвитку первинного безпліддя. Генотип 307Ala/680Ser також був асоційований зі зростанням ризику дифузної доброякісної мастопатії (ДДМП) у безплідних жінок [4]. Таким чином, поліморфізм гена *FSHr* є одним із найбільш досліджених в Україні поліморфних маркерів, а зважаючи на його клінічне значення, необхідно проводити генетичне тестування в рутинній клінічній практиці.

Аутосомно-рецесивні спадкові та орфанні захворювання також можуть бути причетними до розвитку СПВЯ. Мутації в гені *GALT* асоційовані з орфанним генетичним захворюванням — галактоземією, яка характеризується нездатністю метаболізувати галактозу в глюкозу внаслідок дефіциту ферменту GALT [23, 25]. Галактоземія виникає внаслідок порушення активності будь-якого з трьох ензимів шляху Лелуара: галактозокінази (GALK), галактозо-1-фосфат уридилтрансферази (GALT) або галактозо-4'-епімерази (UDP) [36]. Галактоземія залежно від генетичного дефекту відрізняється гетерогенністю клінічних симптомів та різними ступенями тяжкості захворювання. Раннє призначення дієти покращує перебіг захворювання, але, незважаючи на дієту та лікування, у пацієнтів виявляють когнітивні та/або поведінкові порушення, низький рівень мінералізації кісток, атаксію або тремор, а у 80% пацієнток діагностують СПВЯ [36].

У пацієнток виявляють збільшений рівень ФСГ від народження до періоду статевого дозрівання, але терміни виникнення СПВЯ варіюють. Вважають, що пошкодження яєчників відбувається внаслідок накопичення токсичних метаболітів галактози, які викликають спонтанний апоптоз ооцитів або дефіцит галактовмісних глікопротеїнів і гліколіпідів, які знижують чутливість яєчників до ФСГ, що супроводжується збільшенням фолікулярної атрезії [25]. Пряме пошкодження яєчників може розвиватися багатьма шляхами. Галактоза може викликати осадження метилгліксалу, тим самим перешкоджаючи окисно-відновній системі циклу глутатіону, що призводить до посилення апоптозу. Те саме стосується й галактолізу. Галактоліт погано метаболізується, він може накопичуватися в клітинах яєчників, що спричиняє осмотичний стрес, набряк і дисфункцію клітин. Рівень глутатіону зменшується, а це викликає накопичення перекису водню й розвиток апоптозу [36].

Останніми роками було виявлено багато генів, асоційованих із СПВЯ у різноманітних генетичних дослідженнях, включаючи повногеномні. Деякі гени та виявлені в них генетичні дефекти можуть пояснити суттєву частину випадків СПВЯ. Серед нещодавно визначених генів, асоційованих із ризиком СПВЯ, розглядають ген *BMP15*, пов'язаний із дозріванням фолікулів [17, 19]. Ген *BMP15*, локалізований Xp11.2, селективно експресується виключно ооцитами як пребілок та відіграє ключову роль у міжмолекулярних зв'язках ооцитів. А в пацієнток із СПВЯ було виявлено численні гетерозиготні міссенс-мутації в гені *BMP15* на відміну від жінок із збереженою репродуктивною функцією [12, 30, 39]. За наявності мутацій рівень пребілка *BMP15* знижується в середньому на 15-40% від норми, що призводить до зниження передачі міжклітинного сигналу та зниження проліферації фолікулярних клітин і одночасного збільшення чутливості фолікулів до лютеїнізуючого гормону. Таким чином, унаслідок зниження рівня *BMP15* підвищується частота овуляцій, а оваріальний резерв швидко вичерпується [12]. З іншого боку, зниження активності *BMP15* може призводити до порушень антиапоптичного ефекту щодо клітин гранульози, тим самим сприяючи розвитку атрезії фолікула [25]. Persani et al. встановили, що поширеність мутантних варіантів *BMP15* становить 0-12% та варіює в різних етнічних групах [43]. Крім того, варіанти з втратою функціональності *BMP15* можуть бути вагомою генетичною складовою, але їх дослідження ще не впроваджені в клінічну практику.

На сьогодні, загалом, було виявлено невелику частину генів, із доведеною асоціацією, встановленим причинним зв'язком, із СПВЯ, не тільки у зв'язку з деякими необ'єктивними підходами, але й завдяки генетичній неоднорідності. Ідентифікація специфічних порушень молекулярних шляхів у підтриманні оваріальної функції є надзвичайно перспективною та надасть нові можливості для профілактики і лікування [17, 19]. Але щодо поліморфізму генів із доведеною асоціацією з розвитком СПВЯ, аналіз яких може бути застосованим для оптимізації медичних втручань, то необхідно їх використовувати для кожної пацієнтки в рутинній клінічній практиці.

Надійшла до редакції 14.08.2018 р.



Список використаної літератури

1. Вовк І.Б. Диференційований підхід до лікування загрозового викидня ранніх термінів гестації із застосуванням мікронізованого прогестерону Ендометрину / І.Б. Вовк, Н.Г. Горovenко, О.В. Трохимович, З.І. Россоха // Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія. — 2016. — Т. 1, № 21. — С. 45-48.
2. Вовк І.Б. Ранні репродуктивні втрати / І.Б. Вовк, Ю.П. Вдовиченко, О.В. Трохимович. — К., 2016. — 253 с.
3. Вовк І.Б. Ранні репродуктивні втрати: етіологія, патогенетичні аспекти, діагностичні та лікувальні заходи / І.Б. Вовк [та ін.] // Здоров'я України. — 2016. — Т. 21, № 1. — С. 37-40.
4. Корнацька А.Г. Генетичні чинники ризику розвитку мастопатії у жінок з безплідністю / А.Г. Корнацька, Н.Г. Горovenко, О.Д. Дубенко, З.І. Россоха // Здоров'я жінки. — 2016. — № 1 (107). — С. 187-191.
5. Палійчук О.В. Можливості клінічного використання тестування на поліморфні варіанти генів ESR1 та CYP2D6*4 у хворих на рак грудної залози та ендометрія / О.В. Палійчук, Л.З. Поліщук, З.І. Россоха // Здоров'я жінки. — 2017. — Т. 118, № 2. — С. 132-138.
6. Горovenко Н.Г. Молекулярно-генетические аспекты ранних репродуктивных потерь / Н.Г. Горovenко [та ін.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2015. — № 2. — С. 174 с.
7. Польшмамедова И.Д. Полиморфизм гена рецептора фолликулостимулирующего гормона и функция яичников / И.Д. Польшмамедова, З.И. Россоха, Е.А. Трофимова, Е.А. Польшмамедова // Збірник наукових праць. — 2014. — Вип. 1/2 (33/34). — С. 102-106.
8. Денисенко С.В., Дарий А.С., Кононенко М.И., Зерова-Любимова Т.Э. Генетика репродукции. — К.: Ферзьл-ТА, 2008. — 652 с.
9. Марченко Л.А. Генетическая гетерогенность преждевременного истощения яичников и наследственные факторы ранней менопаузы (обзор литературы) / Л.А. Марченко, Д.В. Залетаев, З.Г. Габибуллаева, Д.С. Михайленко // Проблемы репродукции. — 2007. — № 1. — С. 6-13.
10. Татарчук Т.Ф. Беременность и роды после цикла ВРТ у пациентки с мутацией гена рецептора ФСГ, вторичной аменореей, гипоплазией матки и нарушением рецептивности эндометрия / Т.Ф. Татарчук, И.Д. Польшмамедова, З.И. Россоха, Т.Д. Задорожная, Е.А. Польшмамедова // Репродуктивна ендокринологія. — 2015. — № 6 (26). — С. 72-75.
11. Allen E.G. Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1 premutation / E.G. Allen, A.K. Sullivan, M. Marcus, C. Small // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22 (8). — P. 2142-2152.
12. BMP15 Mutations Associated With Primary Ovarian Insufficiency Reduce Expression, Activity, or Synergy With GDF9 / L.C. Patiño, K.L. Walton, T.D. Mueller, K.E. Johnson // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2017. — Vol. 102, Iss. 3. — P. 1009-1019. doi: 10.1210/jc.2016-3503.
13. Bollig A. An estrogen receptor- α splicing variant mediates both positive and negative effects on gene transcription / A. Bollig, R.J. Miksicek // Mol. Endocrin. — 2000. — Vol. 14 (5). — P. 634-649.
14. Bretherick K.L. Estrogen receptor α gene polymorphisms are associated with idiopathic premature ovarian failure / K.L. Bretherick [et al.] // Fertility and Sterility. — 2008. — Vol. 89 (2). — P. 318-324.
15. Carrier screening for genetic conditions. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. — 2017. — Vol. 129. — P. e41-55.
16. Cohen S.B. Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells / S.B. Cohen, M.E. Graham, G.O. Lovrecz, N. Bache // Science. — 2007. — Vol. 315 (5820). — P. 1850-1853.
17. Cordts E.B. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review / E.B. Cordts [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 2011. — Vol. 283 (3). — P. 635-643.
18. Cordts E.B. Risk of premature ovarian failure is associated to the PvuII polymorphism at estrogen receptor gene ESR1 / E.B. Cordts // J. Assist. Reprod. Genet. — 2012. — Vol. 29. — P. 1421-1425.
19. Chapman C. The genetics of premature ovarian failure: current perspectives / C. Chapman, L. Cree, A.N. Shelling // Int. J. Womens Health. — 2015. — Vol. 7. — P. 799-810.
20. Dean D.D. Molecular Characterization of FMR1 Gene by TP-PCR in Women of Reproductive Age and Women with Premature Ovarian Insufficiency / D.D. Dean, S. Agarwal, D. Kapoor, K. Singh, C. Vati // Mol Diagn Ther. — Mode to access: <http://doi:10.1007/s40291-017-0305-9/>
21. Dvornyk V. Current topics in menopause. — Mode to access <http://doi:10.2174/97816080545341130101>
22. Finch A. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation / A. Finch, A. Valentini, Ellen Greenblatt, H.T. Lynch // Fertility and Sterility. — 2013. — Vol. 99 (6). — P. 1724-1728.
23. Fortuño C. Genetics of primary ovarian insufficiency: a review / C. Fortuño, E. Labarta // J. Assist. Reprod. Genet. — 2014. — Vol. 31, Iss.12. — P. 1573-1585.
24. Fragile X-associated Primary Ovarian Insufficiency (FXPOI) — Mode to access: http://oncofertility.northwestern.edu/sites/oncofertility/files/legacy_files/ixpoi_patient_fact_sheet.
25. Genes involved in human premature ovarian failure / L. Persani, R. Rossetti, C. Cacciatori // J. of Mol. Endocrinology. — 2010. — Vol. 45. — P. 257-279.
26. Giacomazzi J. Prevalence of ER α -397 PvuII C/T, ER α -351 XbaI A/G and PGR PROGINS polymorphisms in Brazilian breast cancer-affected women / J. Giacomazzi [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2012. — Vol. 45 (10). — P. 891-897.
27. Hoyos L.R. Fragile X premutation in women: recognizing the health challenges beyond primary ovarian insufficiency / L.R. Hoyos, M. Thakur // J. Assist. Reprod. Genet. — 2017. — Vol. 34 (3). — P. 315-323.
28. He M. Association between estrogen receptor gene (ESR1) PvuII (T/C) and XbaI (A/G) polymorphisms and premature ovarian failure risk: evidence from a meta-analysis / M. He [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. — 2015. — Vol.32. — P. 297-304.
29. Hsieh Y.Y. PROGINS Alu sequence insertion is associated with hyperprolactinaemia but not leiomyoma susceptibility / Y.Y. Hsieh [et al.] // Clinical. Endocrinology. — 2005. — Vol. 62. — P. 492-497.
30. Identification of Multiple Gene Mutations Accounts for a new Genetic Architecture of Primary Ovarian Insufficiency / J. Bouilly, I. Beau, S. Barraud // J. of Clin. Endoc. Metab. — 2016. — Vol. 101, Iss. 12. — P. 4541-4550.
31. Jankowska K. Premature ovarian failure / K. Jankowska // Prz Menopauzalny. — 2017. — Vol. 16 (2). — P. 51-56.
32. Liu T. Progesterone receptor PROGINS and +331G/A polymorphisms confer susceptibility to ovarian cancer: a meta-analysis based on 17 studies / T. Liu [et al.] // Tumour Biol. — 2014. — Vol. 35 (3). — P. 2427-2436.
33. Liao J. Polymorphisms of progesterone receptor and ovarian cancer risk: A systemic review and meta-analysis / J. Liao [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2015. — Vol. 41, № 2. — P. 178-187.
34. Livshyts G. A distribution of two SNPs in exon 10 of the FSHR gene among the women with a diminished ovarian reserve in Ukraine / G. Livshyts, S. Podlesnaja, S. Kravchenko, I. Sudoma, L. Livshits // J. Assist. Reprod. Genet. — 2009. — Vol. 26. — P. 29-34.
35. Man L. Fragile X-Associated Diminished Ovarian Reserve and Primary Ovarian Insufficiency from Molecular Mechanisms to Clinical Manifestations / L. Man, J. Lekovich, Z. Rosenwaks, J. Gerhardt // Front. Mol. Neurosci. — 2017. — Vol. 10 (290). — P. 1-6.

36. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia / J.L. Fridovich-Keil, C.S. Gubbels, J.B. Spencer // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2011. — Vol. 34, Iss. 2. — P. 357-366.
37. Pu D. Gene variation and premature ovarian failure: a meta-analysis / D. Pu [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2014. — Vol. 182. — P. 226-237.
38. Qin Y. ESR1, HK3 and BRSK1 gene variants are associated with both age at natural menopause and premature ovarian failure / Y. Qin [et al.] // *Orph. J. of Rare Dis.* — 2012. — Vol. 7 (5). — P. 1-6.
39. Rossetti R. BMP15 mutations associated with Primary Ovarian Insufficiency cause a defective production of bioactive protein / R. Rossetti, E.D. Pasquale, A. Marozzi // *Hum. Mutat.* — 2009. — Vol. 30, Iss. 5. — P. 804-810.
40. Shen Ch. Evaluating GWAS-Identified SNPs for Age at natural Menopause among Chinese Women / Ch. Shen [et al.] // *PlosOne.* — 2013. — Vol. 8, Iss. 3. — P. e58766.
41. Smith K.R. Effects of BRCA1 and BRCA2 mutations on female fertility / K.R. Smith, H.A. Hanson, G.P. Mineau, S.S. Buys // *Proc. R. Soc. B* — Mode to access: <http://doi:10.1098/rspb.2011.1697>
42. Terry K.L. Genetic variation in the progesterone receptor gene and ovarian cancer risk / K.L. Terry [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 161 (5). — P. 442-451.
43. The fundamental role of bone morphogenetic protein 15 in ovarian function and its involvement in female fertility disorders / L. Persani, R. Rossetti, E.D. Pasquale // *Human Reproduction Update.* — 2014. — Vol. 20, Iss. 6. — P. 869-883.
44. Yang J.J. Estrogen Receptor-1 Genetic Polymorphisms for the Risk of Premature Ovarian Failure and Early Menopause / J.J. Yang // *J. of Wom. Health.* — 2010. — Vol. 19. — P. 297-304.
45. Yoon S.H. Estrogen receptor α gene polymorphisms in patients with idiopathic premature ovarian failure / S.H. Yoon [et al.] // *Human Reproduction.* — 2010. — Vol. 25, Iss. 1. — P. 283-287.
46. [Electronic resource]: Fragile X-associated primary ovarian insufficiency — Mode to access: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fragile-x-associated-primary-ovarian-insufficiency>

Genetics aspects of premature ovarian failure development (literature review)

I.Y. Sambor, Z.I. Rossokha, N.M. Medvedieva, I.M. Horova, S.P. Kyriachenko, N.G. Gorovenko

Abstract

This article describes the leading genetics factors of development risk of premature ovarian failure (POF). POF is a heterogeneous disorder with a multicausal pathogenesis and polygenic inheritance. Chromosomal abnormalities and orphan diseases can also be accompanied by clinical manifestations of ovarian dysfunction. Genetic polymorphism and genes mutations are important factors in ovarian function reduction or its absence. Karyotyping and molecular genetic studies of *FMR1*, *FSHr*, *ESR1* and others genes are carried out in Ukraine in routine clinical practice.

Keywords: premature ovarian failure, genetics analysis.