

ОЛИГОМЕНОРЕИ У ПОДРОСТКОВ – НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРРЫ



АНДРЕЕВА В.О., ПЕТРОВ Ю.А.,
ЛАТЫНИН А.Н.

ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нарушения фолликулогенеза являются основой патогенеза всех нарушений менструального цикла, дебютирующих в пубертате и, в наиболее тяжелых случаях, приводящие к стойким нарушениям репродуктивной функции в последующие периоды жизни.

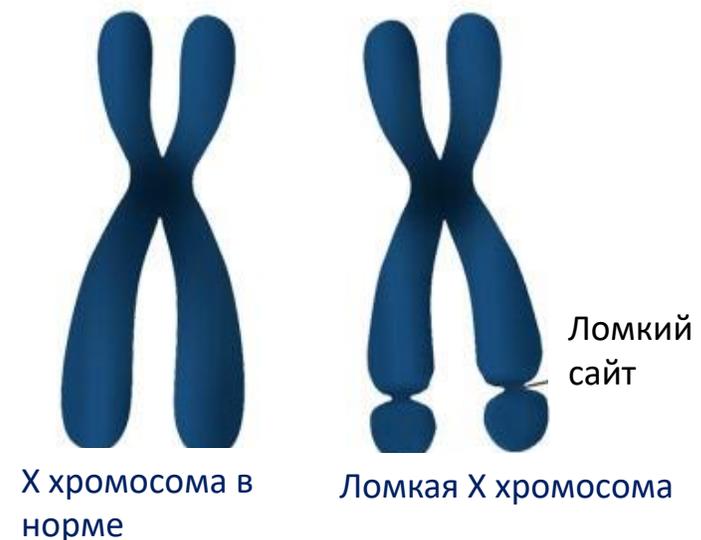
Одна из задач современной медицинской науки - поиск принципиально новых молекулярно-биологических маркеров для ранней диагностики или прогнозирования заболевания до его развития.

В течение последнего десятилетия активно проводятся исследования, направленные на поиск динамических мутаций в генах, ответственных за регуляцию овариального резерва (Gleicher N., 2010). Была выявлена взаимосвязь между изменениями числа CGG повторов в гене FMR1 и нарушениями процессами фолликулогенеза. Один из объектов исследования – динамические мутации в гене фрагильной X-хромосомы (FMR1).

ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И\ИЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Динамическая мутация – увеличение числа копий CGG-повторов (**более 200**) в гена FMR1 – причина синдрома Мартина — Белл *

У носителей премутации гена FMR1 число повторов менее 200, не выявляется задержки умственного развития, **НО! именно этот диапазон CGG-повторов в гене FMR1 (55-200) связан с ПНЯ и бесплодием:** у женщин с ПНЯ распространенность премутации FMR1 составляет 1:10.



В широкомасштабном исследовании подтверждена ассоциация между увеличением размера области CGG-повторов гена FMR1 и дисфункцией яичников *

- Bretherick K.L., Fluker M.R., Robinson W.P., 2005 **Edward E. Wallach., 2007** Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Ovarian reserve determinations suggest new function of FMR1 (fragile X gene) in regulating ovarian ageing. Reprod Biomed Online [Internet] 2010;20:768–775.

ГЕНОТИПЫ И СУБГЕНОТИПЫ FMR1

(i) **Нормальный (норма или норма-норма)** - оба аллеля находятся в **нормальном диапазоне** CGG- повторов - **26–34**.

(ii) **Гетерозиготный (гет)** - только один аллель находится в диапазоне **CGG- повторов - 26–34**. Включает два субгенотипа:

- **гет-норма / высокий** (у второго аллеля > 34 повторов)
- **гет-норма / низкий** (у второго аллеля < 26 повторов).

(iii) **гомозиготный (гом)** оба аллеля находятся **за пределами** нормального диапазона 26–34. Состоит из трех дополнительных подгрупп:

- **ГОМ-ВЫСОКИЙ / ВЫСОКИЙ** (оба > 34),
- **ГОМ-ВЫСОКИЙ / НИЗКИЙ** (один аллель > 34 и другой < 26) и
- **ГОМ-НИЗКИЙ / НИЗКИЙ** (оба < 26).

Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Ovarian reserve determinations suggest new function of FMR1 (fragile X gene) in regulating ovarian ageing. *Reprod Biomed Online* [Internet] 2010;20:768–775.

КЛАССИЧЕСКИЕ АЛЛЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ ГЕНА *FMR1* (GLEICHER N., WEGHOFFER A., BARAD D.H., 2010)

Категория	Количество повторов	Клиническая значимость
Полная мутация	> 200	Fragile X умственная отсталость
Премутация	55-200	Риск преждевременной недостаточности яичников
Промежуточный тип	45-54	«Серая зона» недостаточно доказательств
Высокий диапазон	35-44	Потенциальный риск умеренной дисфункции яичников
Нормальный диапазон	26-34	Нормальный запас яичников и функция
Низкий диапазон	19-25	Потенциальный риск значительной дисфункции яичников

АУТОИММУННЫЙ ФЕНОТИП СПКЯ

Изменения овариального резерва и функциональной активности яичников могут быть связаны не только с увеличением числа CGG повторов, но и их с уменьшением < 26. Данные нарушения могут быть связаны с изменением экспрессии продукта гена FMR1 - белка FMR1 (FMR1P) (Noto V., 2016). FMRP является РНК-связывающим, регулирующим посттранскрипционную экспрессию генов и транспорт РНК между ядром и цитоплазмой.

Субгенотип FMR1- низкий (het-normal/low) имеет связь с патогенезом аутоиммунного фенотипа СПКЯ - Autoimmunity-Associated Polycystic Ovary-Like Phenotype.

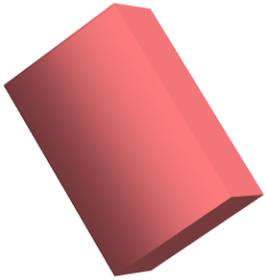
Особенность аутоиммунного фенотипа СПКЯ – превышающий норму, но быстро истощающийся овариальный резерв (по уровню АМГ).

- ***FMR1P – продукт гена FMR1 (контроль над формированием овариального резерва)*** - при нефизиологической продукции белка подавляется пролиферативная способность фолликулов и блокируется их рост, развитие и созревание. При премутации *FMR1* не поражаются первичные фолликулы, а только последующие этапы фолликулогенеза за счет усиления фолликулярного апоптоза.

НАУЧНАЯ ГИПОТЕЗА

Олигоменорея у подростков, может быть связана с различными *субгенотипами FMR1* вне «нормального» диапазона CGG повторов?

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ



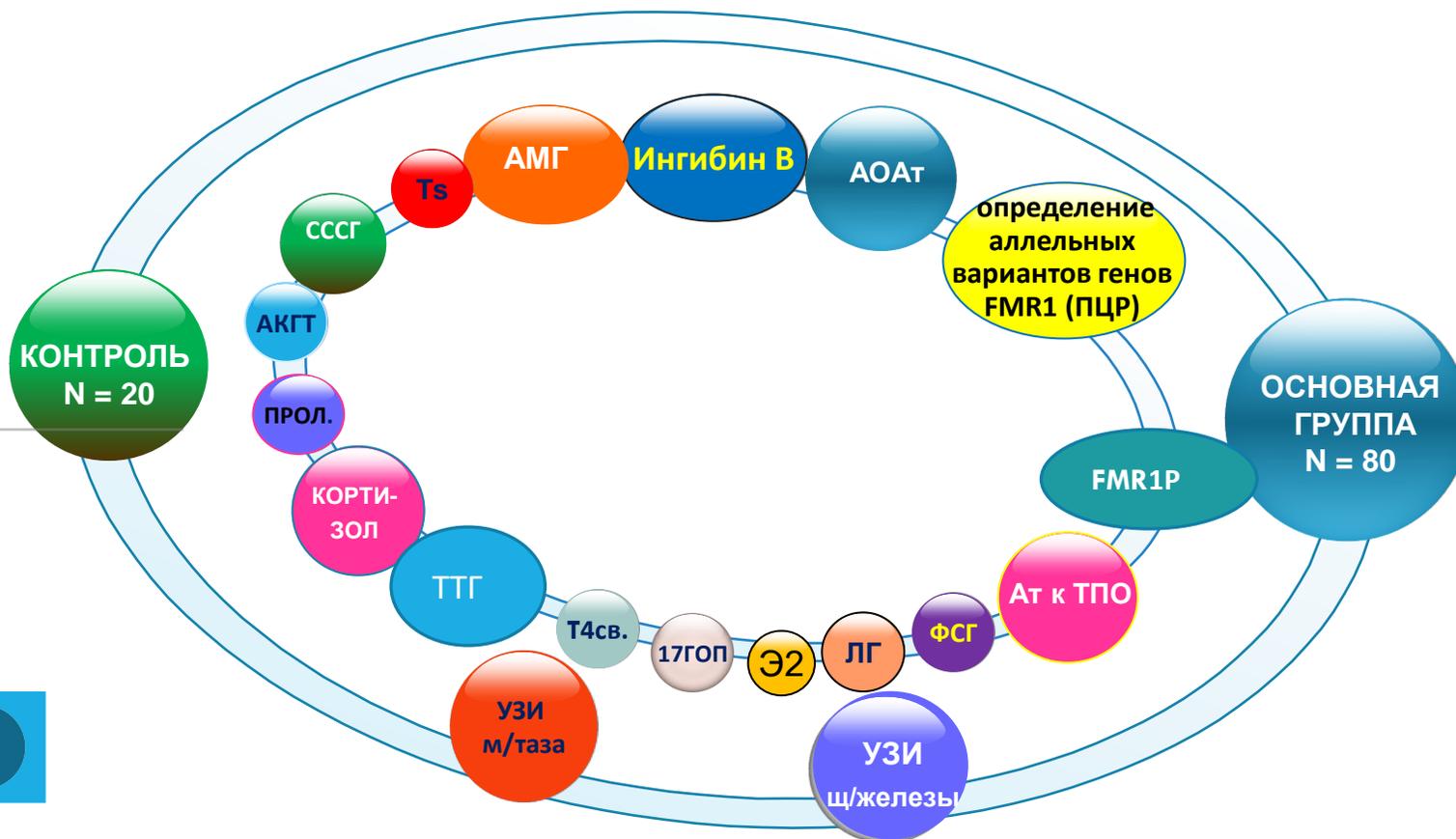
80 девочек-подростков с диагнозом:
Первичная олигоменорея (N91.3 по МКБ-10) Вторичная олигоменорея (N91.4 по МКБ-10).



20 здоровых девочек-подростков с регулярным менструальным циклом, отсутствие отклонений в состоянии здоровья

Группы сопоставимы по возрасту, который, в среднем, составлял 16,5 (17,7;15,4) лет. «Гинекологический» возраст не менее 2 лет

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



«Стандарт СМП детям при олигоменорее и аменорее»
[Приказ МЗ России от
20.12.2012 N 1075н]

Statistica 6.0

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

1 группа
N=20

Гетерозиготный (гет): гет-норма / **низкий** (один аллель в диапазоне повторений 26–34, у второго аллеля менее 26 повторов) $34 > \text{CGG} > 26$ / $26 > \text{CGG}$ (25% всех больных)

2 группа
N=11

Гетерозиготный (гет) гет-норма / **высокий** (один аллель в диапазоне повторений 26–34/ у второго аллеля более 34 повторов) $34 > \text{CGG} > 26$ / $\text{CGG} > 34$ (14% всех больных)

3 группа
N=49

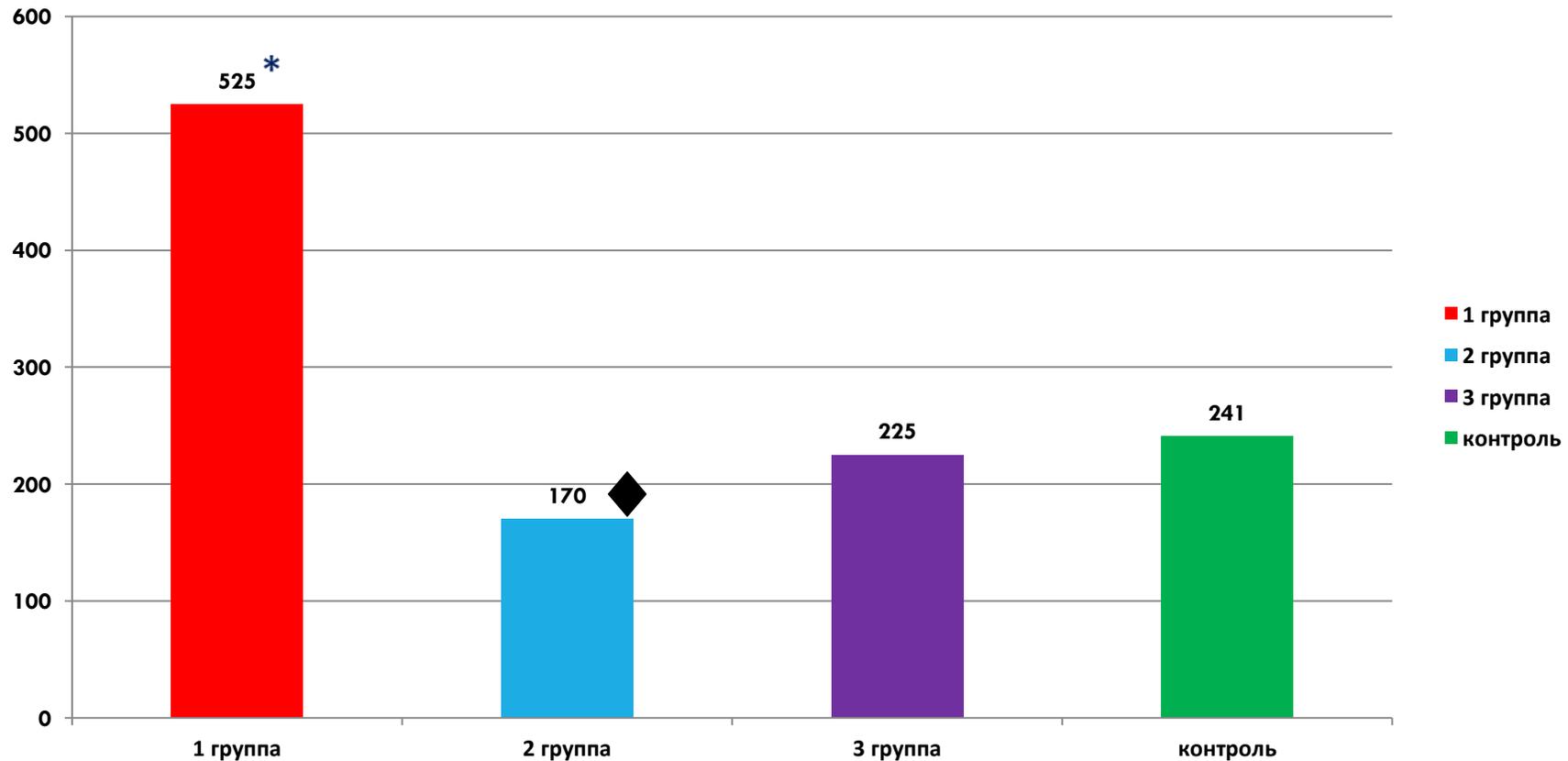
Нормальный (*норма или норма-норма*), оба аллеля находятся в диапазоне повторений 26–34.
 $34 > \text{CGG} > 26$ / $34 > \text{CGG} > 26$ (61% всех больных)

Контроль
N=20

Нормальный (*норма или норма-норма*), оба аллеля находятся в диапазоне повторений 26–34.
 $34 > \text{CGG} > 26$ / $34 > \text{CGG} > 26$

УРОВЕНЬ FMR1P В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

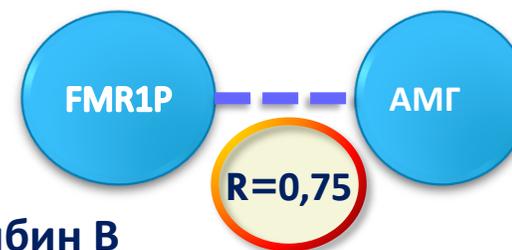
FMR1 P



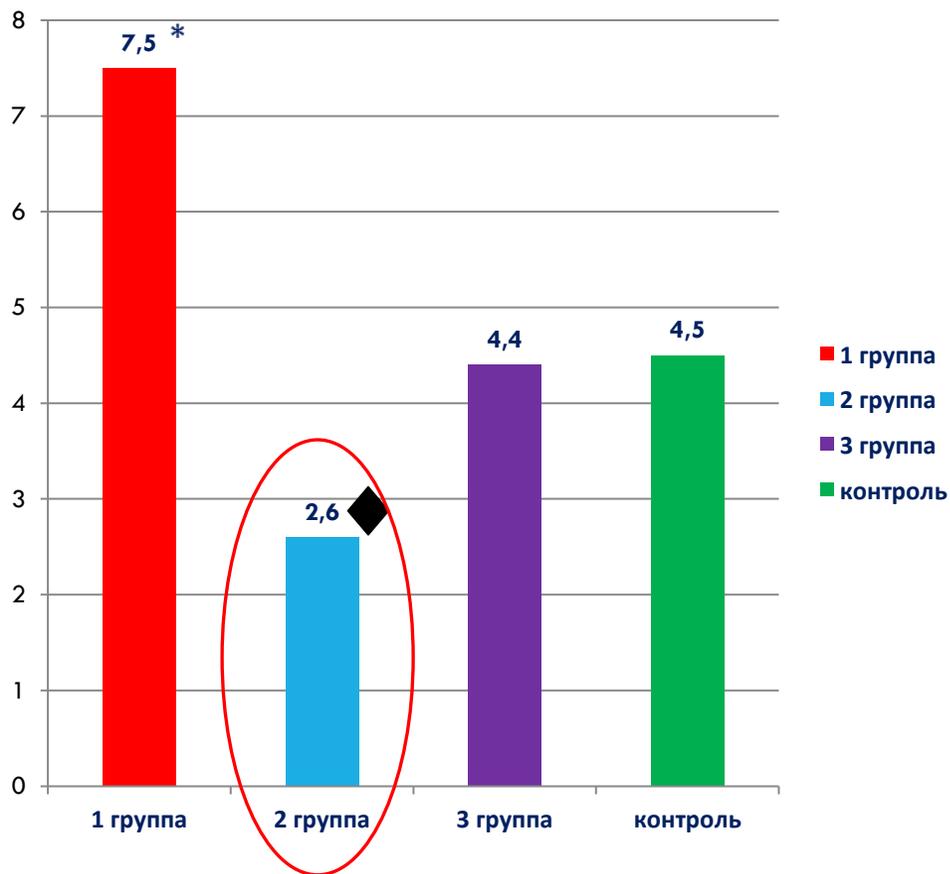
* - различия с II, III и контрольной группой, $p < 0,05$

◆ - различия с III и контрольной группой, $p < 0,05$

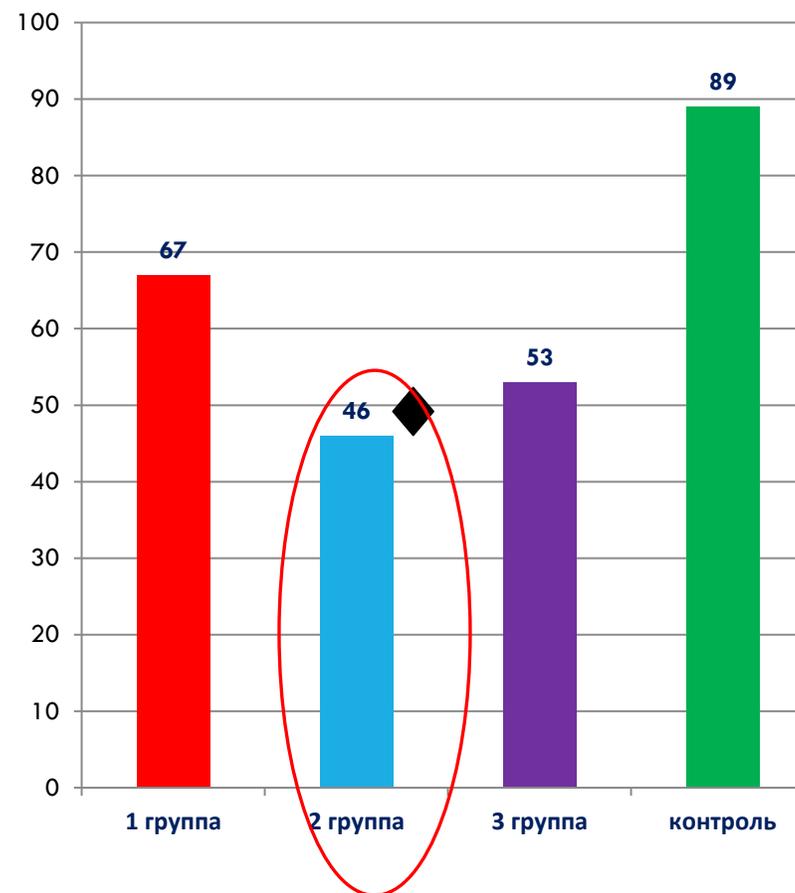
МАРКЕРЫ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА



АМГ



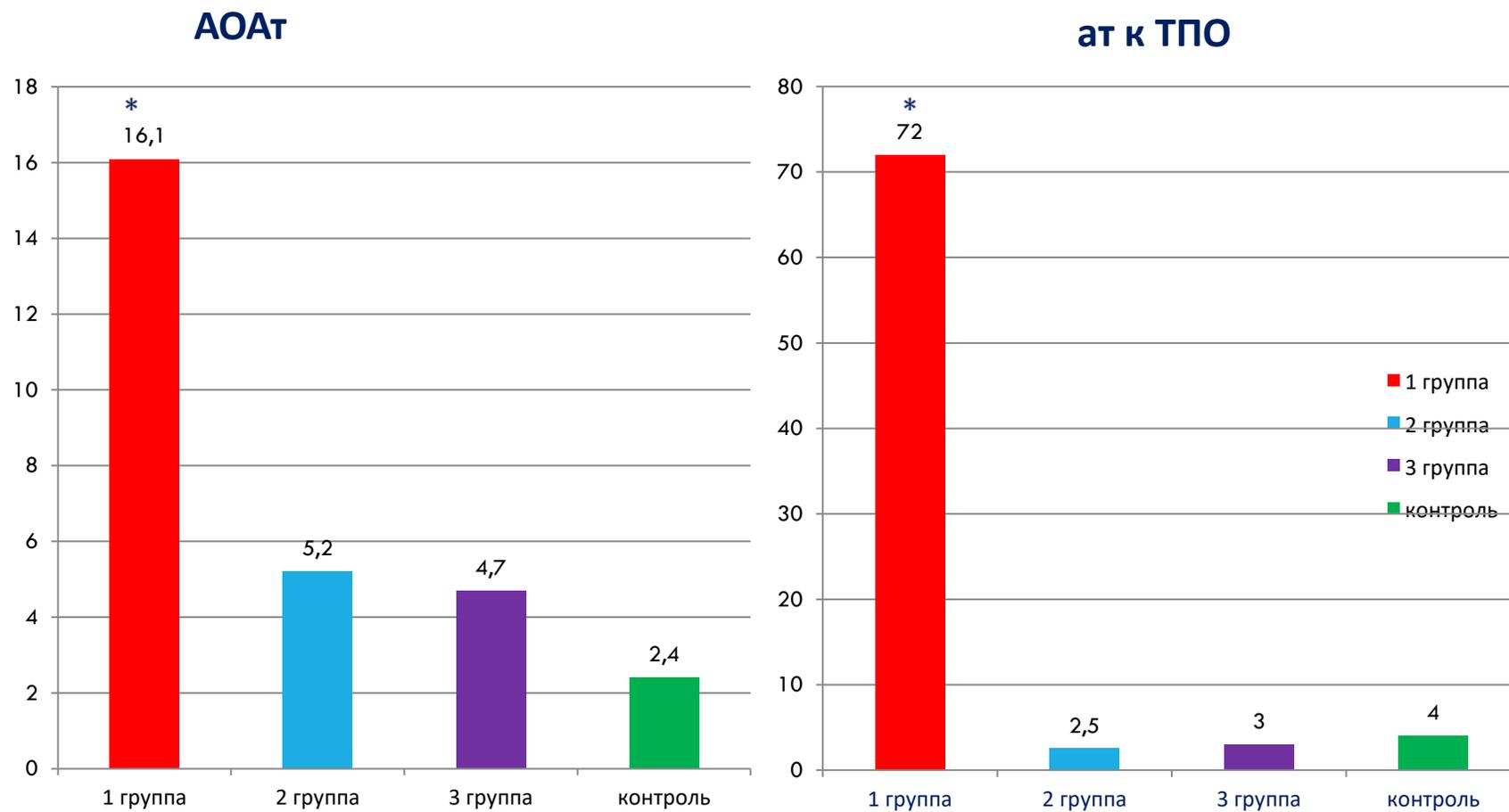
Ингибин В



◆ различия с III и контрольной группой, $p < 0,05$

* - различия с II, III и контрольной группой, $p < 0,05$

ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА



* - различия с II, III и контрольной группой, $p < 0,05$

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБГЕНОТИПОВ ГЕТЕРОЗИГОТНОГО ГЕНОТИПА FMR1

Субгено- типы	АМГ	FMR1P	Ингибин В	ЛГ и ФСГ	Прол	АОАт	Ат к ТПО	Тс	ИСТ	ПКЯ	%
<i>гет- норма / низкий</i> I группа	↑	↑	N	N	N	↑	↑	↑	↑	↑	25
<i>гет- норма / высокий</i> II группа	↓	↓	↓	↑	N	N	N	N	N	N	14
<i>Норма</i> III группа	N	N	N	N	↑	N	N	N	N	N	61
Контроль	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	

В структуре олигоменореи у подростков встречаемость гетерозиготного генотипа в области CGG повторов гена FMR1 составляет 39%, при этом низкий субгенотип составляет 25%; *высокий* - 14% , а нормальный генотип выявляется у 61% девочек-подростков

ВЫВОДЫ:

1. Клиническая неоднородность когорты пациенток с олигоменореей, обусловлена различными гетерозиготными субгенотипами гена FMR1, изучение которых позволило сформулировать клинико-лабораторную характеристику каждого субгенотипа:

- субгенотип *гет-норма / низкий* характеризуется повышенным титром органоспецифических аутоантител – к ТПО и антигенам яичника, повышенной продукцией АМГ, FMR1P, гиперандрогенией и мелкокистозной трансформацией яичников и может рассматриваться как **аутоиммунный фенотип синдрома поликистозных яичников;**

- субгенотип *гет-норма/высокий* характеризуется сниженным уровнем FMR1P, ингибина В, АМГ относительно возрастных нормативов, при умеренно повышенных показателях гонадотропинов, что можно рассматривать в качестве **начальных признаков ПНЯ.**

2. Индивидуализированный алгоритм обследования и обоснования вида терапии у пациенток с олигоменореей должен включать исследование полиморфизма CGG повторов в гене FMR1 при наличии:

- изменения сывороточного содержания маркеров овариального резерва - АМГ и ингибина В – ниже или выше возрастных нормативов;

- сопутствующей аутоиммунной патологии.

ЧТО ДЕЛАТЬ?

Лечение подростков с олигоменореей и гетерозиготным носительством аномального числа CGG-повторов в гене FMR1 должно быть направлено на максимальное сбережение фолликулярного резерва, что предполагает назначение гормональных контрацептивов в пролонгированном режиме или криоконсервацию ткани яичника.

Лечение подростков с олигоменореей и нормальным генотипом должно проводиться этиопатогенетически – в зависимости от выявленных нарушений или не проводиться если нарушений не выявлено!

Ген FMR1, оцененный по сравнительно простому анализу крови, может дать ученым ценную информацию о фертильности женщины и может помочь молодым женщинам прогнозировать на ранней стадии их репродуктивной жизни потенциальные проблемы с резервом яичников в более позднем возрасте. Все это должно позволить нам должным образом консультировать пациенток и подбирать методы лечения с чуть большей осторожностью, используя параметр, который большинство людей обычно игнорируют. Тем не менее, интригующая роль FMR1 в нейрофизиологии и репродукции требует больших эпидемиологических исследований (Gleicher N., Weghofer A., Barad D.H., 2010).

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ**

vandreyeva@mail.ru