

УДК:618.11-00864-036-07-08

**НОВЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗЫ****Набиева Диёра Юлдашевна.** Phd Андигжанский Государственный медицинский институт, кафедра 2-акушерство и гинекологии**Каюмова Дилрабо Талмасовна** д.м.н., доцент Ташкентская медицинская академия, кафедра акушерство и гинекология в семейной медицине**ANNOTATSIYA**

Zamonaviy ginekologiyaning dolzarb muamalaridan biri bu – erta menopauza yoki muddatidan avval tuxumdonlar yetishmovchiligi. Muddatidan avval tuxumdonlar yetishmovchiligi (MATY) 40 yoshgacha, erta menopauza esa, 45 yosh yoki undan vaqtliroq vujudga keladigon menopauza bolib hisoblanadi, ammo ularning ikkalasi ham tabiiy menopauza yoshi (51 yoshdan) vaqtliroq yuzaga keladi. Ushbu holatlar bir necha asoratlar bilan bogliqligi tufayli uni etiologiyasi va oldini olish masalasi zamonaviy ginekologiya bosh vazifasi bolib xisoblanadi.

**Kalit so'zlar:** erta menopauza, muddatidan avvalgi tuxumdon yetishmovchiligi, genlar, xromosomalar, FMR1, MCM8, MCM9

**АННОТАЦИЯ**

Одной из самых актуальных проблем в современной гинекологии является проблема преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузы. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) является синдромом при котором функции яичников угасает в возрасте до 40 лет, а ранняя менопауза (РМ) эти показатели приходится на 45 лет или раньше, причем оба данных случаев ниже среднего возраста естественной менопаузы (возраст 51 год). Так как данные состояния имеют множественными осложнениями проблема выявления этиологического фактора и профилактики является приоритетной задачей современной медицины.

**Ключевые слова:** ранняя менопауза, преждевременная недостаточность яичников, гены, хромосомы, FMR1, MCM8, MCM9

**ABSTRACT**

One of the most pressing problems in modern gynecology is the problem of premature ovarian failure and early menopause. Premature ovarian insufficiency (POI) is a syndrome in which ovarian function declines before the age of 40 and early menopause (EM) occurs at age 45 or earlier, both of which are below the average age of natural menopause (age 51). Since these conditions have multiple complications, the problem of identifying the etiological factor and prevention is a priority task of modern medicine.

**Key words:** early menopause, premature ovarian insufficiency, genetic, chromosomes, FMR1, MCM8, MCM9

Преждевременная недостаточность яичников — это клиническое состояние, характеризующееся потерей функции яичников, на что указывает аменорея или олигоменорея в течение более 4-6 месяцев вместе с биохимическим подтверждением (повышенные гонадотропины и низкий эстрадиол) недостаточности яичников до 40 лет. Аналогичные симптомы и клинические показатели возникающие в возрасте от 40

до 44 лет считается ранней менопаузой, но некоторых литературах возрастной предел считается до 45 лет [1,3]. Риск ПНЯ увеличивается у женщин-родственниц женщин с ПНЯ (RR 4,6; 95% CI 3,3–6,5) и примерно у 15–30% женщин с ПНЯ есть члены семьи, которые также страдают этим заболеванием, что указывает на лежащий в основе генетический компонент [2,4]. Исследования близнецов показали высокую конкордантность ПНЯ среди монозиготных близнецов. Возможная генетическая причина ПНЯ подтверждает необходимость сбора информации о пациентке и ее семье относительно фертильности и других сопутствующих патологий (нарушения развития, неврологические признаки, умственная отсталость, сенсорные симптомы, сердечно-сосудистые симптомы, эндокринные или метаболические нарушения, опухоли и т. д.), а также составления генеалогического древа [5]. Крупные когортные исследования и метаанализы показали, что частота хромосомных аномалий у женщин с ПНЯ составляет приблизительно 10–13 %, из которых большинство составляют аномалии X-хромосомы (анеуплоидия X-хромосомы или структурные аномалии X-хромосомы) [6,3]. Крупное финское популяционное исследование, включающее 5011 женщин с ПНЯ, обнаружило отношение шансов (OR) для синдрома Тернера 275 (95% ДИ 68,1–1110). Для других аномалий половых хромосом OR составил 12,7 (95% ДИ 4,1–39,1). Аномальные кариотипы чаще диагностируются у женщин с первичной аменореей (21%), чем у женщин со вторичной аменореей (11%). Поскольку хромосомные аномалии могут приводить к более экстремальным фенотипам, включая синдромные особенности, заболеваемость выше в более молодом возрасте диагностики ПНЯ [7]. Хромосомные аномалии женщины с ПНЯ, которые в противном случае были бы обозначены как «идиопатические» ПНЯ. Были разработаны международные стандарты для обеспечения строгой оценки того, является ли идентифицированный генетический вариант действительно причиной ПНЯ (Ричардс и др., 2015). Генетические факторы также объясняют большую долю изменчивости возраста естественной менопаузы, которая варьируется от 45 до 85% в зависимости от исследований [8,2].

Премутация гена рибонуклеопротеина-1 (FMR1) ломкой X-хромосомы (тринуклеотид CGG 55-200) повторы) является наиболее распространенным единичным генетическим нарушением, связанным с ПНЯ. Премутации FMR1 (55-200 тринуклеотидных повторов) обнаруживаются у 1–5% женщин со спорадической ПНЯ и до 13% у женщин с положительным семейным анамнезом ПИИ. В большом когортном исследовании населения Великобритании, включавшем более 2000 женщин с ПНЯ или ранней менопаузой. [9,1]. Распространенность премутации FMR1 составила 2,0% у женщин с ПНЯ, 0,7% в ранней менопаузе и 0,4% в контрольной группе, что соответствует ОШ 5,4 (95% ДИ 1,7–17,4;  $p = 0,004$ ) для ПНЯ и 2,0 (95% ДИ 0,8–5,1;  $p = 0,12$ ) для ранней менопаузы [10,1]. Эта связь между премутацией FMR1 и ПНЯ не была обнаружена в метаанализе 4 исследований ПНЯ в азиатской популяции. Частота премутации FMR1 также ниже среди китайских женщин — 0,49–1,6%.

Европейское общество генетики человека и Американский колледж медицинской генетики и геномики имеют рекомендации, определяющие клиническую значимость идентифицированных вариантов генов [10,3]. Варианты должны быть классифицированы как патогенные (класс 5) или вероятно патогенные (класс 4) в соответствии с ACMG. Несоблюдение этих рекомендаций может привести к неправильной диагностике и объясняет разные результаты, полученные в Machine Translated by Google Руководство по точкам интереса 2024 г. 53 или 36,7 % у пациентов из Северной Африки и Турции. При спорадическом POI исследования с использованием

88 и 95 проверенных генов в больших когортах показали 29,3% генов аменорея (17,8%)[11,5].

Более низкий показатель положительной генетической диагностики (12–20%) был получен при использовании меньшего количества проверенных генов ПНЯ. Европейское общество генетики человека Американский колледж медицинской генетики и геномики имеют рекомендации, определяющие клиническую значимости идентифицированных вариантов генов. Варианты должны быть классифицированы как патогенные (класс 5) или вероятно патогенные (класс 4) в соответствии с ACMG. При спорадическом ПНЯ исследования с использованием 88 и 95 проверенных генов в больших когортах показали 29,3% генов аменорея (17,8%).

Результаты международных исследований с большими когортами проведенное строго по международным критериям из Американского Колледж медицинской генетики (ACMG) показало генетическую причинно-следственную связь с положительным диагнозом ПНЯ. Если результаты кариотипа и тестирования гена FMR1 в норме, следует провести исследование конкретных генов, если это возможно, в специализированной лаборатории в соответствии с передовой международной практикой. Индивидуально разработанные панели генов NGS ПНЯ могут быть полезны при диагностическом тестировании женщин, страдающих этим заболеванием, а также при предиктивном генетическом скрининге членов семьи и женщин с риском ПНЯ. Динамическая оценка того, какие гены следует включать в панели генов NGS, специфичные для заболевания, имеет важное значение.

Индивидуально разработанные панели генов должны последовательно модифицироваться и обновляться, что позволяет добавлять новые гены, которые, как было установлено, участвуют в ПНЯ, или удалять гены, которые при повторной оценке не связаны с ПНЯ. Эти исследования должны проводиться в соответствии с рекомендациями Европейского общества генетики человека и Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG), а для интерпретации вариантов в клинических условиях следует использовать строгие критерии ACMG/AMP или аналогичные[11,3].

Анализ вариаций числа копий генов обычно не проводится из-за отсутствия или очень низкой наблюдаемой позитивности. MCM8 и MCM9, члены семейства генов поддержания минихромосом (MCM) (MCM2 –MCM9), являются аутосомными генами, которые недавно были вовлечены в возникновение гипергонадотропного гипогонадизма при наследовании по аутосомно-рецессивному типу в редких кровнородственных семьях. Самки мышей, у которых отсутствует Mcm8 или Mcm9, бесплодны, с ранней потерей половых клеток и предрасположены к раку, включая гепатоцеллюлярную карциному и опухоли яичников или гиперплазию. Кроме того, исследования ассоциаций по репродуктивному старению на уровне генома выявили несинонимичный однонуклеотидный полиморфизм в локусе MCM8, который показывает самую сильную связь с возрастом менопаузы. [12,4]. Эти недавние исследования предполагают, что MCM8 и MCM9 являются важнейшими регуляторами гонад от их генеза до старения. Центральная роль MCM8 и MCM9 в репродуктивном старении побудила группу исследователей Райковича искать варианты MCM8 и MCM9 в значительной подгруппе лиц с POI. Недавнее исследование выявило значительное количество потенциально опасных и новых вариантов в MCM8 и MCM9 среди участников с POI.

**Выводы:** В заключение, можно написать панель генов, охватывающая 28 причинных генов ПНЯ расширила спектр вариантов и генетическую архитектуру ПНЯ.

Конкретные варианты в плейотропных генах могут привести к изолированному ПНЯ; тогда как олигоценные дефекты могут оказывать кумулятивное пагубное воздействие на тяжесть фенотипа ПНЯ. Более полное понимание генетики ПНЯ будет способствовать индивидуализированному прогнозированию, диагностике и вмешательству для женщин с ПНЯ или с высоким риском развития ПНЯ.

Дальнейшее исследование генов у страдающих от ПНЯ или входящие в группу риска позволит предупредить дальнейшие осложнения и целенаправленно провести терапию у данных женщин.

#### ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Го, Т. · Чжэн, Ю. · Ли, Г. ... Новые патогенные мутации в компоненте комплекса поддержания минихромосом, ответственные преждевременную недостаточность яичников *Фертил Стерил*. 2020; 113 :845-852 [Полный текст](#) [Полный текст \(PDF\)](#) [Скопус \(25\)](#) [Google Академия](#)
2. Десаи, С. · Вуд-Трагезер, М. · Матич, Дж. ...Нуклеотидные варианты MCM8 и MCM9 у женщин с первичной недостаточность яичников *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 :576-582 PubMed [Google Академия](#)
3. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии ESHRE Guideline Group по POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D и др. ESHRE Guideline: ведение женщин с преждевременной овариальной недостаточностью. *Hum Reprod*. 2024; 31(5):926–37. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
4. Ламбриноудаки И., Пашу С.А., Ламсен М.А., Фаубион С., Макракис Е., Калантариу С. и др. Преждевременная овариальная недостаточность: инструментарий для врача первичного звена. *Матуритас* (2021) 147:53–63. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.11.004 [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]
5. Турен П. Преждевременная недостаточность яичников: пошаговая генетика приносит новые идеи. *Fertil Steril*. 2020;113(4):767–8. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
6. Ян, Х. · Турен, П. · Десаи, С. ... Варианты генов, выявленные с помощью секвенирования всего экзома у 33 французенок с преждевременной недостаточностью яичников *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36 :39-45 [Скопус \(34\)](#) [PubMed](#) [Google Академия](#)
7. Vegetti et al., 1998, van Kasteren and Schoemaker, 1999, Bachelot et al., 2009, Panay et al., 2020. №. 3. – С. 328-345.
8. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, et al. Преждевременная овариальная недостаточность: белая книга международного общества по менопаузе. *Climacteric* (2020) 23(5):426–46. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547 [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
9. Rehnitz J, Alcoba DD, Brum IS, Dietrich JE, Youness B, Hinderhofer K и др. Экспрессия FMR1 в гранулезных клетках человека увеличивается с длиной повтора экзона 1 CGG в зависимости от резерва яичников. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):65. [ [DOI](#) ] [ [Бесплатная статья PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
10. Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen ZJ. Молекулярная генетика преждевременной овариальной недостаточности. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(11):795–807. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
11. Nurkhanova N.O. Assessment of the risk of endometrial hyperplasia in the perimenopausal period. / *International Journal of Advanced Research in Engineering*

- and Applied Sciences, 2022. Vol. 11. No. 6. P. 8-15.  
<https://garph.co.uk/IJAREAS/June2022/2.pdf>
12. Xu X., Jones M., Mishra G. D. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort //Human Reproduction. – 2020. – T. 35. – №. 1. – C. 203-211.