

© Коллектив авторов, 2021

Е.В. КИРАКОСЯН^{1,2}, Т.А. НАЗАРЕНКО², С.В. ПАВЛОВИЧ^{1,2}**ПОИСК ПРИЧИН ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: ОБЗОР НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Непрерывное развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) привело к тому, что сейчас преодолены все формы мужского и женского бесплодия, однако эффективность использования методов ВРТ остается ограниченной и составляет приблизительно 30%. С чем это связано? Проведен обзор источников мировой литературы в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ для всестороннего изучения вклада разнообразных факторов в развитие нарушений репродуктивной системы. Рассмотрена возможная роль генетических, иммунологических причин, нарушений внутрияичникового стероидо- и фолликулогенеза, приводящих к формированию дефекта ооцита, митохондриальных нарушений, что, в свою очередь, может способствовать нарушению раннего эмбриогенеза. Проанализированные данные являются многообещающими, но необходимы дальнейшие исследования по изучению этиопатогенеза нарушений репродуктивной системы с целью оптимизации алгоритма обследования и лечения пациентов. Особое внимание как объекту изучения уделено наиболее наглядной клинической модели нарушений репродуктивной системы – бесплодию неясного генеза, при котором репродуктивная система анатомически и функционально полноценна, однако зачатия не происходит.

Заключение: Обобщена и проанализирована информация о роли генетических, иммунологических причин, нарушений внутрияичникового стероидо- и фолликулогенеза, приводящих к формированию дефекта ооцита, митохондриальных нарушений, что, в свою очередь, может способствовать нарушению раннего эмбриогенеза. Приведен актуальный в настоящий момент с клинической точки зрения алгоритм диагностики и лечения пациентов с бесплодием неясного генеза.

Ключевые слова: бесплодие неясного генеза, необъяснимое бесплодие, идиопатическое бесплодие, функциональное бесплодие, эмбриональный арест, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, полноэкзомное секвенирование, моногенные мутации.

Вклад авторов: Киракосян Е.В., Назаренко Т.А., Павлович С.В. – разработка концепции статьи, анализ данных литературы, редактирование; Киракосян Е.В. – написание текста.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.

Для цитирования: Киракосян Е.В., Назаренко Т.А., Павлович С.В. Поиск причин формирования нарушений репродуктивной системы: обзор научных исследований. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 18-25
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.18-25>

©A group of authors, 2021

E.V. KIRAKOSYAN^{1,2}, T.A. NAZARENKO², S.V. PAVLOVICH^{1,2}**SEARCH FOR THE CAUSES OF REPRODUCTIVE SYSTEM DISORDERS: A RESEARCH REVIEW**¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia²Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The continuous development of assisted reproductive technologies (ART) has led to the fact that all types of male and female infertility have now been overcome; however, the effectiveness of using ART methods remains limited and is approximately 30%. What is the reason for this? The paper reviews the world literature sources available in the databases Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), EMBASE, Global Health, CyberLeninka, and Russian Science Citation Index (RSCI) for a comprehensive study of the contribution of various factors to the development of reproductive system disorders. It considers the possible role of genetic and immunological causes, abnormal intra-ovarian steroidogenesis and folliculogenesis, leading to oocyte defects and

mitochondrial disorders, which can in turn contribute to impaired early embryogenesis. The analyzed findings are promising, but further investigations of the etiopathogenesis of reproductive system disorders are needed to optimize the algorithm for patient examination and treatment. Particular attention is paid to the most demonstrative clinical model of reproductive system disorders, such as infertility of unknown origin, as an investigation object, when the reproductive system appears anatomically and functionally normal; however, conception does not occur.

Conclusion: *The information on the role of genetic and immunological causes, abnormal intra-ovarian steroidogenesis and folliculogenesis, leading to oocyte defects and mitochondrial disorders, which can in turn promote impaired early embryogenesis is summarized and analyzed. The algorithm for the diagnosis and treatment of patients with infertility of unknown origin, which is currently relevant from a clinical point of view, is given.*

Keywords: *infertility of unknown origin, unexplained infertility, idiopathic infertility, functional infertility, embryonic arrest, in vitro fertilization, IVF, whole exome sequencing, monogenic mutations.*

Authors' contributions: Kirakosyan E.V., Nazarenko T.A., Pavlovich S.V. – development of the concept of the article; analysis of literature data; editing; Kirakosyan E.V. – writing the text.

Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Kirakosyan E.V., Nazarenko T.A., Pavlovich S.V. Search for the causes of reproductive system disorders: a research review. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 11: 18-25 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.18-25>

Непрерывное развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в течение более 40 лет привело к тому, что в настоящее время преодолены все формы мужского и женского бесплодия. Однако эффективность использования методов ВРТ кардинально не изменяется на протяжении более 20 лет и составляет приблизительно 30%. ВРТ являются ведущим способом решения проблемы преодоления бесплодия, но в чем заключается причина их ограниченной эффективности?

Ранее к основным факторам бесплодия относили ряд анатомических причин, таких, как спаечный процесс в полости малого таза, аномалии строения матки, непроходимость маточных труб. Функциональное бесплодие связано с нарушением овуляции, с малыми формами наружного генитального эндометриоза, и в значительной степени – с так называемым бесплодием неясного генеза. Сегодня среди специалистов не существует единого мнения по поводу определения и, соответственно, распространенности бесплодия неясного генеза: от 4–10% по данным Российской ассоциации репродукции человека до 25% по данным Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании.

Различия в подходах к диагностике нарушений репродуктивной системы значительно влияют на выбор тактики лечения и отражаются на его эффективности. Так, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) отсутствует раздел эндометриоз-ассоциированного бесплодия, которое, по данным зарубежной литературы, составляет 25% и занимает одно из ведущих мест в структуре бесплодного брака. Чем обусловлено бесплодие при наружном генитальном эндометриозе, пока неизвестно. Многие специалисты классифицируют это заболевание как «неясное бесплодие» или «другие формы бесплодия» [1].

Еще менее изученной остается проблема развития патозоспермии, при этом идиопатическая патозоспермия занимает 2–3-е место в структуре нару-

шений сперматогенеза. Сейчас ВРТ, с одной стороны, достигли пика своей эффективности, с другой стороны, исчерпали свой потенциал при лечении бесплодия, что заставляет вновь задуматься о причинах формирования инфертильности, нарушений оогенеза и сперматогенеза, оплодотворения, раннего эмбриогенеза.

Следует отметить, что при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), получении качественных blastocysts и их тестировании методами преимплантационной генетической диагностики беременность после переноса эуплоидных эмбрионов наступает не более чем в 45–50% случаев.

Как разобраться в тонких нюансах регуляции репродуктивной системы? Как с помощью новых знаний повысить эффективность ВРТ в лечении разных форм бесплодия? Ответы на эти вопросы беспокоят исследователей всего мира.

Все вышеизложенное объясняет выбор темы настоящего обзора и основное направление научного поиска.

Бесплодие – тяжелое состояние, нарушающее социальную и психологическую адаптацию человека, влияющее на его здоровье, качество, продолжительность жизни, а также важнейшая медицинская и социальная проблема. Оно характеризуется отсутствием наступления беременности при регулярных половых отношениях без предохранения в течение 12 и более месяцев [2]. Бесплодие затрагивает примерно 8–12% мирового населения и связано с такими факторами, как возраст женщины и количество заболеваний, влияющих на фертильность, то есть способность зачать и произвести потомство [3].

Несмотря на постоянное совершенствование диагностических методов, частота установления диагноза бесплодия неясного генеза, одной из номенклатурных форм бесплодия, не уменьшается, а, напротив, возрастает. Именно поэтому, рассматривая новые направления исследований по определению этиопатогенеза инфертильности, целесообразно обратиться к проблеме бесплодия неясного генеза, при котором известные причины бесплодия не обнаруживаются.

Бесплодие неясного генеза – это форма бесплодия, при которой в процессе обследования у супружеской пары не выявляются причины бесплодия, то есть женщина имеет регулярный менструальный цикл, сохраненную овуляцию, сохраненный овариальный резерв, проходимость маточных труб и отсутствие указаний в анамнезе на ранее перенесенные гинекологические операции, а партнер – фертильную сперму [4, 5]. Необъяснимое бесплодие, идиопатическое бесплодие – синонимы бесплодия неясного генеза [6–8].

В настоящее время частота бесплодия неясного генеза составляет 10–30% у бесплодных пар, 10–17% – у бесплодных женщин. Поиск возможных причин не всегда приносит результат, эмпирическая, симптоматическая терапия, как правило, не эффективны. На современном этапе развития репродуктивных технологий актуален дальнейший поиск новых подходов к выяснению этиопатогенеза нарушений репродуктивной системы [9–11].

В связи с чрезвычайной актуальностью изложенной темы в настоящей работе представлен анализ данных современных исследований, в которых предпринимаются попытки обосновать с новых позиций принципы функционирования репродуктивной системы и факторы, способствующие нарушению репродуктивной функции.

Молекулярно-генетические предикторы нарушений репродуктивной системы

Известно, что несколько хромосомных aberrаций, диагностируемых при кариотипировании, связано с женским бесплодием, однако совсем недавно в кариотипе были обнаружены моногенные мутации, ассоциированные с преждевременной недостаточностью яичников, дисгенезией гонад. Не исключено, что дефекты созревания ооцитов, ранняя остановка развития эмбриона обусловлены генетическими мутациями. В этом контексте интерес представляет возможная генетическая детерминация преждевременной недостаточности яичников, синдрома поликистозных яичников и повторяющейся потери беременности [3].

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) представляет собой клинический синдром, характеризующийся прекращением функционирования яичников до 40 лет в три последовательные стадии: скрытая – снижение фертильности, биохимическая – увеличение скорости высвобождения фолликулостимулирующего гормона в 2 раза и клиническая – олиго- или аменорея [12, 13]. Распространенность ПНЯ составляет 10–13%. Хромосомные аномалии (делеции, транслокации) и премутационный статус гена *FMR1* являются частыми причинами ПНЯ. У 30% женщин с ПНЯ обнаруживаются мутации в гене *PGRMC1*, у 1,5–15% – в гене *BMP15*, у 1–2% – в генах *GDF9*, *FIGLA*, *NR5A1* и *NANOS3* [3].

Полное секвенирование экзома в больших семьях, в которых наблюдался комплекс симптомов: задержка полового развития, аменорея и дисгенезия яичников, выявило мутации в генах гомологичной рекомбинации и мейоза (*STAG3*, *SYCE1*, *HFMI*), репара-

ции ДНК (*MCM8*, *MCM9*, *ERCC6*, *NUP107*), транскрипции мРНК (*SOHLH1*) и трансляции мРНК (*eIF4ENIF1*) [3,14].

Обнаружены патогенные аллели генов, которые, вероятно, связаны с дефектом созревания ооцитов. Гетерозиготные мутации в гене тубулина бета 8 (*TUBB8*) вызывают дефекты сборки мейотического веретена и созревания ооцитов, патогенные аллели в *TUBB8* могут обнаруживаться примерно в 30% случаев при остановке созревания ооцитов; мутации в гене *PATL2* и генах *ZP*, кодирующих белки блестящей оболочечки, встречаются реже [15].

Ранняя остановка развития эмбриона – одна из причин неудач программ ЭКО. Генетические причины данного явления пока неизвестны. Определены гены, связанные с дефектами созревания ооцитов и преимплантационной эмбриональной летальностью: *ZP1*, *TUBB8*, *ZP3*, *PATL2*, *WEE2*, *ZP2*, *TLE6* и *PAD16*. В парах с повторяющимся невынашиванием беременности определение мутаций в гене *SYCP3* показало взаимосвязь между мейозом, анеуплоидией и повторяющимися выкидышами. Мутации в генах фактора V (*F5*), фактора II (*F2*) и антикоагулянтного белка ворсин плаценты аннексина А5 (*ANXA5*) связаны с повышенным риском повторной потери беременности. Мутации в генах *NLRP7* и *KHDC3L* связаны с пузырьным заносом, заболеванием трофобласта [4].

Известны случаи, когда у молодых женщин при неоднократных попытках ЭКО, получении достаточного количества зрелых ооцитов и их успешном оплодотворении происходит блок развития эмбрионов на 2–3-и сутки культивирования. Причины этого явления не установлены, специалисты связывают данный феномен с «ооцитарным фактором», то есть какими-то, пока неизвестными, дефектами яйцеклетки. Некоторые специалисты показали, что наиболее часто это явление встречается у пациенток с бесплодием неясного генеза.

Гораздо более редкой является ситуация, когда в программах ЭКО не удается получить зрелые ооциты при удовлетворительных показателях фолликуло- и стероидогенеза или когда оплодотворение зрелых ооцитов не происходит, в том числе с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ).

Таким образом, несмотря на несомненные успехи методов ВРТ в лечении разных форм бесплодия, остается много «белых пятен», в основном связанных с недостатком знаний о процессах внутрияичникового гаметогенеза и раннего эмбриогенеза.

Несколько большие успехи были достигнуты при изучении возможных генетических причин тяжелых форм патозооспермии. Генетические причины азооспермии включают аномалии числа и структуры аутосом или половых хромосом и встречаются у 5% всех бесплодных мужчин и 16% мужчин с азооспермией или олигозооспермией. 5–15% случаев азооспермии или олигозооспермии связаны с микроделециями Y-хромосомы; 6–8% случаев обструктивной азооспермии связаны с мутациями в гене трансмембранного рецептора муковисцидоза *CFTR*, который вызывает врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока [16].

Недавно в генах *NR5A1*, *SYCP3*, *ZMYND15*, *TAF4B*, *TEX11*, *NANOS1*, *PLK4*, *MEIOB*, *SYCE1*, *USP9Y*, *SOHLH1*, *TEX15*, *HSF2* и *KLHL10* были обнаружены точечные мутации, вызывающие азооспермию [17–19]. В настоящее время известно, что с морфологическими дефектами сперматозоидов связаны гены *AURKC*, *ZPBP*, *DPY19L2*, *SPATA16*, *PICK1*, *BRDT* и *SUN5*, с дефектами подвижности сперматозоидов – гены *SLC26A8*, *CATSPER1*, *SEPT12*, *CFAP43*, *CFAP44*, *DNAH1* и *PLCZ1* [17]. При подозрении на синдром частичной нечувствительности к андрогенам у мужчин с идиопатической азооспермией или олигозооспермией может быть исследован ген *AR*, сцепленный с X-хромосомой и кодирующий андрогенный рецептор.

Более точная информация получена при проведении молекулярно-генетических исследований влияния ряда генов на репродуктивную функцию у животных. Так, при проведении серии анализов для определения генов, которые способствуют первичной дисфункции гонад, обнаружено, что при мутации *Csmd1* у самцов наблюдается повышенная частота бесплодия с тяжелой гистологической дегенерацией семенников; у самок значительно снижается функция яичников из-за чрезмерной атрезии ооцитов и успешность размножения из-за уменьшения количества овуляций, а также нарушается ветвление протоков молочной железы [20, 21].

Исследователи попытались установить взаимосвязь между генетическими вариациями рецептора эстрогена 2 и бесплодием неясного генеза. Известно, что эстрогены связываются с двумя типами эстрогеновых рецепторов – альфа и бета, которые распределены в организме неравномерно. Бета-рецептор эстрогена кодируется геном рецептора эстрогена 2 (*ESR2*), высоко экспрессируется в клетках гранулезы и растущих фолликулах. Замечено, что при мутации гена *ESR2* происходит снижение фертильности с неэффективной овуляцией, развиваются устойчивость к экзогенной стимуляции овуляции у мышей и гипергонадотропный гипогонадизм у женщин. Предположили, что менее тяжелые варианты *ESR2* могут привести к нормальному женскому фенотипу и половому развитию, но могут быть причиной недостаточной фертильности [11].

Ряд генетических мутаций может приводить к гипоталамической аменорее у гомозиготных по генам *KAL1*, *FGFR1*, *PROKR2* и *GNRHR* женщин [22].

В исследованиях по изучению влияния хромосомных полиморфизмов 1/9/16qh +/-, D/G и *inv* (9) на фертильность бесплодных пар сравнивались частота оплодотворения, дробление эмбрионов, доля эмбрионов хорошего качества, частота клинической беременности, имплантации и выкидышей на ранней стадии в группах с разными хромосомными полиморфизмами и в контрольной группе. Результаты показали, что наличие хромосомных полиморфизмов статистически значимо не влияет на оцениваемые параметры и клинические исходы в исследуемых группах [23].

В последние десять лет некоторые исследования показали, что длина теломер может быть связана с ПНЯ, но результаты этих исследований противоречи-

вы. В систематическом обзоре оценивали длину теломер или активность теломеразы в клетках гранулезы и/или лейкоцитах как предполагаемого маркера ПНЯ. Короткие теломеры и пониженная активность теломеразы в клетках гранулезы, по-видимому, связаны с недостаточностью яичников, но авторы сомневаются в корректности использования длины теломер клеток гранулезы и/или лейкоцитов в качестве раннего и надежного маркера снижения функции яичников [24]. Длина теломер лейкоцитов (leukocyte telomere length, LTL) наиболее изучена в клинических и эпидемиологических исследованиях из-за доступности лейкоцитов. LTL уменьшается с возрастом [25, 26]. Изучение физиологического процесса старения через спектр теломер открывает новый подход к исследованию женской фертильности [24].

Недавнее исследование длины теломер в половых клетках показало, что этот параметр может быть биомаркером качества половых клеток и эмбрионов. Действительно, митотическая активность зародышевых клеток сильно различается в зависимости от пола: мужские стволовые половые клетки постоянно делятся, и их запас остается неизменным в течение всей жизни, начиная с полового созревания. С другой стороны, женские половые клетки прекращают деление еще до рождения, причем клетки гранулезы должны делиться медленно, но регулярно, чтобы поддерживать запас клеток гранулезы вокруг ооцитов в примордиальных и первичных фолликулах с 7-го месяца внутриутробной жизни до менопаузы, и делиться интенсивно во время созревания фолликулов [27]. Следовательно, рассматривая женскую фертильность, интереснее исследовать длину теломер в клетках гранулезы, чем в половых клетках. Короткие теломеры могут влиять на женскую фертильность, ограничивая способность клеток гранулезы к митозу, поддерживаемую постоянно на протяжении жизни пул фолликулов и происходящему каждый месяц в ответ на стимуляцию гонадотропинами для подготовки фолликула и овуляции. Исследования по установлению потенциальной взаимосвязи между длиной теломер и/или активностью теломеразы в клетках гранулезы и лейкоцитах у женщин с ПНЯ показали, что длину теломер в клетках гранулезы следует рассматривать, как новый маркер продолжительности репродуктивной жизни у женщин [28, 29].

Если LTL имеет ту же связь с ПНЯ, что и длина теломер клеток гранулезы, то LTL может служить более доступным маркером в клинической и лабораторной практике. Однако недавнее исследование, проведенное с участием 35 доноров фертильных яйцеклеток, не обнаружило корреляции между длиной теломер клеток гранулезы и LTL при измерении с помощью количественной полимеразной цепной реакции [30]. Короткие теломеры и снижение активности теломеразы в клетках гранулезы, по-видимому, связаны со скрытой недостаточностью яичников. Если бы эти результаты были подтверждены большим количеством наблюдений, группами с более точными характеристиками и более адаптированной методологией, измерение этих параметров могло бы стать ранним и надежным маркером снижения функции яичников [31]. Однако вопрос,

являются ли короткие теломеры у женщин с ПНЯ причиной или следствием данного заболевания, предстоит решить в будущих исследованиях. На основании этого можно предположить, что предотвращение укорочения теломер с помощью лекарств может позволить избежать преждевременного старения организма, сохраняя и повышая тем самым репродуктивную способность пациентов [32].

Рекрутинг фолликулов и селекция ооцитов: точки приложения для вспомогательных репродуктивных технологий

Процесс развития фолликула от примордиального до зрелого третичного, или преовуляторного, длится 120–300 суток и состоит из трех стадий.

На прегонадотропной стадии происходит первичное рекрутирование фолликулов – преобразование примордиального фолликула в первичный. Этот процесс обусловлен исключительно функциональным взаимодействием между ооцитом, гранулезными клетками и стромой яичника и не зависит от эндогенной гонадотропной стимуляции.

Первичное рекрутирование фолликулов полностью определяется внутрияичниковыми факторами и не зависит от действия гонадотропинов. Следует отметить, что внутрияичниковый оогенез изучен крайне недостаточно, чем объясняется отсутствие действенных способов влияния на этот процесс.

На гонадотропинчувствительной стадии фолликулогенеза происходит переход из стадии первичного фолликула к вторичному, а затем к малому антральному (до 5 мм). На этом этапе также определяющее влияние оказывают внутрияичниковые факторы.

С клинической точки зрения на данной стадии имеет значение наличие нескольких полиморфизмов гена *AMG* и его рецептора *AMGR 2*, которые, вероятно, участвуют в патогенезе синдрома поликистозных яичников и избыточном ответе яичников на гонадотропную стимуляцию, что позволяет до начала лечения определить у пациента ожидаемый тип овариального ответа на стимуляцию овуляции [33].

На гонадотропинзависимой стадии фолликулогенеза происходит циклическое рекрутирование фолликулов – рост и развитие когорты антральных фолликулов (5–9 мм), селекция доминантного фолликула, его созревание при участии гонадотропинов – фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. В настоящее время данная стадия является наиболее клинически значимой.

В естественном менструальном цикле пороговый уровень эндогенного ФСГ обеспечивает селекцию одного доминантного фолликула. В протоколах ЭКО введение экзогенных гонадотропинов обеспечивает рост нескольких фолликулов, которые в естественном менструальном цикле неизбежно подверглись бы атрезии. Контролируемая стимуляция яичников является базовым этапом в реализации программ ЭКО.

Полиморфизмы гена рецептора ФСГ: *Asn680Ser* (rs 6166), *Thr307Ala* (rs 6165), *-29G/A* (rs 1394205), *Cle160Thr* (rs 121909659) могут являться причиной

снижения эффективности стимуляции яичников и повышения потребности в ФСГ. Так, полиморфизм *Asn680Ser* (rs6166) является доказанным прогностическим фактором «бедного» ответа яичников на гонадотропную стимуляцию.

Полиморфизмы гена β -субъединицы ЛГ: *Tgp8Arg*; *Pe15Thr*; *Gly102Ser* распространены достаточно широко, приводят к снижению активности эндогенного ЛГ и могут являться фактором снижения эффективности стимуляции препаратами ФСГ, что приводит к использованию больших курсовых доз ФСГ у пациенток с нормальными показателями овариального резерва. Назначение препаратов с ЛГ-активностью таким пациенткам в следующем протоколе снижает потребность в ФСГ.

Существует альтернативная, научно обоснованная теория, что в течение менструального цикла имеет место не одна, а несколько волн роста антральных фолликулов. Волнами роста фолликулов называют синхронный рост когорты антральных фолликулов через определенный интервал времени. Выделяют большую и малую типы волн, в которых инициация роста фолликулов начинается одновременно, но через несколько дней среди фолликулов большой волны один становится лидирующим, быстро растет – феномен девиации и селекции – и овулирует, остальные фолликулы подвергаются атрезии. В малой волне не наблюдается феномена девиации, селекции, овуляции лидирующего фолликула и все фолликулы подвергаются атрезии. Волны роста фолликулов были зарегистрированы у пациенток с помощью ультразвукового исследования; причем 75% женщин имели две волны, 32% – три волны роста фолликулов. В менструальных циклах с двумя или тремя волнами одна развивается в фолликулярную фазу цикла и является овуляторной, а другие – в лютеиновую фазу цикла и являются ановуляторными. В исследованиях показано, что развитие фолликулов в течение лютеиновой фазы цикла возможно при энуклеации желтого тела или при введении экзогенных гонадотропинов [34].

Митохондриальная дисфункция как возможная причина нарушения гаметогенеза, овуляции, раннего эмбриогенеза

Одними из наиболее важных клеточных органелл, влияющих на старение, являются митохондрии [35]. В отличие от других клеточных органелл, митохондрии обладают собственным уникальным геномом – двухцепочечной кольцевой ДНК (мтДНК) размером примерно 16,5 тыс. пар нуклеотидов. Из-за отсутствия механизмов репарации генома и защитных механизмов гистонов частота мутаций мтДНК примерно в 15 раз выше, чем в генетическом аппарате ядра. Показано, что увеличение количества мутаций мтДНК может быть вызвано возрастным накоплением активных форм кислорода и свободных радикалов, что приводит к дисфункции митохондрий. Митохондрии млекопитающих наследуются по материнской линии, так как митохондрии сперматозоидов разрушаются после оплодотворения

в ооците, чтобы защитить эмбрион и потомство от возможной передачи мутаций и гетероплазмы [36]. Хотя уровень гетероплазматического наследования мтДНК у людей низок (1–2%), установлено, что это низкоуровневое наследование гетероплазмы вместе с другими унаследованными митохондриальными и соматическими мутациями может вносить вклад в патологические процессы, связанные со старением [37]. Ранее сообщалось о снижении качества ооцитов, дефектах функции митохондрий и повышенном уровне мутаций и делеций в мтДНК ооцитов при старении. Продемонстрировано, что дефекты митохондриального биогенеза и системы продукции аденозинтрифосфата (АТФ) связаны с аномалиями мейоза, хромосомной анеуплоидией, задержкой развития, фолликулярной атрезией и, как результат, аномальным развитием эмбриона. Качество и количество митохондрий в ооцитах важны и могут быть показателями успешного оплодотворения и роста эмбриона [36].

В настоящее время активно изучается эффект от применения различных антиоксидантов и коферментов – L-карнитина, кофермента Q10, ресвератрола, α-липоевой кислоты для улучшения митохондриальной функции и фертильности. Выделение митохондрий из ооцитов молодых и здоровых доноров и их трансплантация в более старые и нездоровые ооциты может значительно улучшить скорость производства АТФ и качество ооцитов в целом. Предполагается, что перенос митохондрий – новый подход к лечению нарушений репродуктивной системы, направленный на передачу здоровой мтДНК следующему поколению. Предположили, что тромбоциты содержат низкий уровень дефектных митохондрий из-за высокой скорости обновления, происходящего каждые 10 дней, и могут рассматриваться как хороший источник здоровых митохондрий по сравнению с аутологичными клетками гранулы, в которых мутации и делеции мтДНК по мере старения увеличиваются [36].

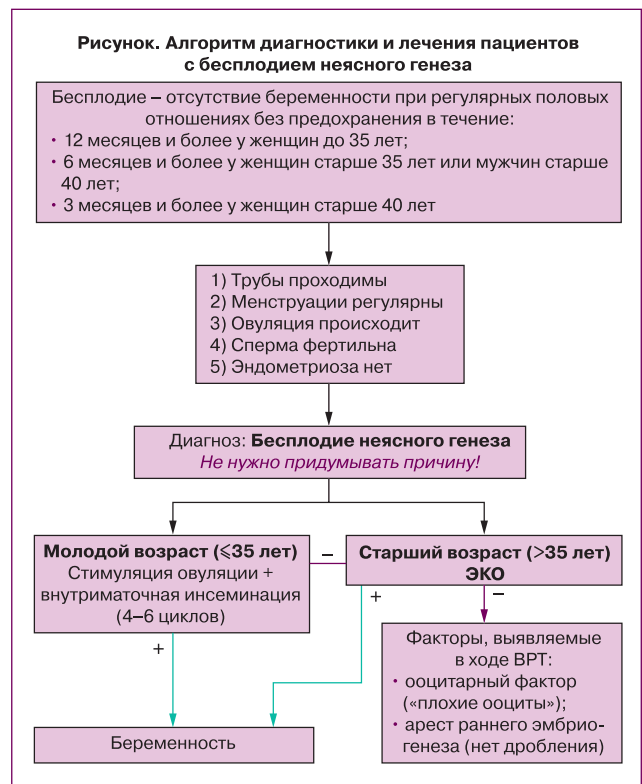
Недавние исследования показали, что в яйцниках человека присутствуют оогониальные клетки-предшественники, которые могут рассматриваться, как один из возможных аутологичных источников здоровых митохондрий. При оценке клинической эффективности введения аутологичных митохондрий из оогониальных клеток-предшественников путем интрацитоплазматической инъекции для улучшения качества ооцитов у женщин с множественными неудачными попытками ЭКО наблюдались высокие показатели оплодотворения и эмбриональные показатели, что четко отражало улучшение качества ооцитов [36]. Митохондриальный перенос все чаще проводится в рамках исследований и клинической практике. В разных клинических исследованиях по изучению методов манипулирования митохондриями в клинических условиях источниками митохондрий являлись стволовые клетки яичников, клетки гранулы или мезенхимальные стволовые клетки костного мозга [38]. Сообщается, что митохондрии, полученные из оогониальных клеток-предшественников зародышевой линии и унипотентных клеток коркового слоя яичников, являются наиболее пер-

спективными и высококачественными источниками здоровых и активных митохондрий [36].

Заключение

В настоящее время актуальность проблем, связанных с восстановлением, сохранением, повышением фертильности, очень высока и растет с каждым годом. Известно, что несколько хромосомных аберраций, диагностируемых при кариотипировании, связаны с женским бесплодием, однако совсем недавно были обнаружены моногенные мутации и другие факторы, предрасполагающие к развитию нарушений репродуктивной системы. В данном обзоре мы обобщили и проанализировали информацию о роли генетических, иммунологических причин, нарушений внутрияичникового стероидо- и фолликулогенеза, приводящих к формированию дефекта ооцита, митохондриальных нарушений, что, в свою очередь, может способствовать нарушению раннего эмбриогенеза. Проанализированные данные являются многообещающими, но необходимы дальнейшие исследования по изучению этиопатогенеза нарушений репродуктивной системы с целью оптимизации алгоритма обследования и лечения пациентов. Особое внимание как объекту изучения уделено наиболее наглядной клинической модели нарушений репродуктивной системы – бесплодию неясного генеза, при котором репродуктивная система анатомически и функционально полноценна, однако зачатие не происходит.

В заключение приводим актуальный в настоящий момент с клинической точки зрения алгоритм диагностики и лечения пациентов с бесплодием неясного генеза (рисунок).



Литература/References

1. Назаренко Т.А. Вспомогательная репродукция в клинической практике. Разбор клинических случаев с использованием международных и отечественных рекомендаций. М.: МедКом-Про; 2020. 121с. [Nazarenko T.A. Assisted reproduction in clinical practice. Analysis of clinical cases using international and domestic recommendations. M.: MedKom-Pro; 2020. 121 p. (in Russian)].
2. Borgh M.V., Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin. Biochem. 2018; 62: 2-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>.
3. Guerri G., Maniscalchi T., Barati S., Gerli S., Renzo G.C.D., Morte C.D. et al. Non-syndromic monogenic female infertility. Acta Biomed. 2019; 90(10-S): 68-74. <https://dx.doi.org/10.23750/abm.v90i10-S.8763>.
4. Назаренко Т.А. Бесплодный брак. Что может и должен сделать врач женской консультации. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(3): 81-5. [Nazarenko T.A. Barren marriage. What can and should be done by female clinic's physician. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015; 15(3): 81-5. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201515381-85>.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). 2019: 33. [Ministry of Health of the Russian Federation. Female infertility (modern approaches to diagnosis and treatment). Clinical guidelines (Treatment protocol). 2019: 33. (in Russian)].
6. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R. et al. The International glossary on infertility and Fertility Care, 2017. Fertil. Steril. 2017; 108(3): 393-406. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>.
7. Halassy S., Mikhael S., Chorich L.P., Tam K.B., Diamond M.P., Burkholder A.B. et al. Hall establishing the link between genetic variations of estrogen receptor 2 and unexplained infertility. J. Endocr. Soc. 2020; 4(1-S): SUN-738. <https://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.855>.
8. Foucaut A.-M., Faure C., Julia C., Czernichow S., Levy R., Dupont C.; ALIFERT Collaborative Group. Sedentary behavior, physical inactivity and body composition in relation to idiopathic infertility among men and women. PLoS One. 2019; 14(4): e0210770. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210770>.
9. Wang R., Danhof N.A., Tjon-Kon-Fat R.I., Eijkemans M.J.C., Bossuyt P.M.M., Mochtar M.H. et al. Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; (9): CD012692. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012692.pub2>.
10. Cariati F., D'Argenio V., Tomaiuolo R. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine. J. Transl. Med. 2019; 17(1): 267. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-019-2019-8>.
11. Berek J.S., Novak E., Berek D.L. Berek & Novak's gynecology, 16th ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2019: 942-1000.
12. Webber L., Davies M., Anderson R., Bartlett J., Braat D., Cartwright B. et al.; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum. Reprod. 2016; 31(5): 926-37. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew027>.
13. Rudnicka E., Kruszewska J., Klicka K., Kowalczyk J., Grymowicz M., Skórska J. et al. Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. Prz. Menopauzalny. 2018; 17(3): 105-8. <https://dx.doi.org/10.5114/pm.2018.78550>.
14. Kamalidehghan B., Habibi M., Afzeh S.S., Shoai M., Alidoost S., Ghale R.A. et al. The importance of small non-coding RNAs in human reproduction: A review article. Appl. Clin. Genet. 2020; 13: 1-11. <https://dx.doi.org/10.2147/TACG.S207491>.
15. Chen B., Zhang Z., Sun X., Kuang Y., Mao X., Wang X. et al. Biallelic mutations in PATL2 cause female infertility characterized by oocyte maturation arrest. Am. J. Hum. Genet. 2017; 101(4): 609-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.08.018>.
16. Tournaye H., Krausz C., Oates R.D. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5(7): 544-53. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30040-7](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30040-7).
17. Guerri G., Maniscalchi T., Barati S., Maria B.G., Del Giudice F., De Berardinis E. et al. Non-syndromic monogenic male infertility. Acta Biomed. 2020; 90(10-S): 62-7. <https://dx.doi.org/10.23750/abm.v90i10-S.8762>.
18. Arafat M., Har-Vardi I., Harlev A., Levitas E., Zeadna A., Abofoul-Azab M. et al. Mutation in TDRD9 causes non-obstructive azoospermia in infertile men. J. Med. Genet. 2017; 54(9): 633-9. <https://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104514>.
19. Sánchez-Sáez F., Gómez-H L., Dunne O.M., Gallego-Páramo C., Felipe-Medina N., Sánchez-Martín M. et al. Meiotic chromosome synapsis depends on multivalent SYCE1-SIX6OS1 interactions that are disrupted in cases of human infertility. Sci. Adv. 2020; 6(36): eabb1660. <https://dx.doi.org/10.1126/sciadv.abb1660>.
20. Lee A.S., Rusch J., Lima A.C., Usmani A., Huang N., Lepamets M. et al. Rare mutations in the complement regulatory gene CSMD1 are associated with male and female infertility. Nat. Commun. 2019; 10: 4626. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-12522-w>.
21. Rigau M., Juan D., Valencia A., Rico D. Intronic CNVs and gene expression variation in human populations. PLoS Genet. 2019; 15(1): e1007902. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1007902>.
22. Roberts R.E., Farahani L., Webber L., Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2020; 11: 1-12. <https://dx.doi.org/10.1177/2042018820945854>.
23. Li S., Cheng Y., Ye-Shang, Zhou D., Zhang Y., Yin T., Yang J. Chromosomal polymorphisms associated with reproductive outcomes after IVF-ET. J. Assist. Reprod. Genet. 2020; 37(7): 1703-10. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-01793-8>.
24. Fattet A.-J., Toupance S., Thornton S.N., Monnin N., Guéant J.-L., Benetos A., Kosciński I. Telomere length in granulosa cells and leukocytes: a potential marker of female fertility? A systematic review of the literature. J. Ovarian Res. 2020; 13(1): 96. <https://dx.doi.org/10.1186/s13048-020-00702-y>.
25. Arias-Sosa L.A. Understanding the role of telomere dynamics in normal and dysfunctional human reproduction. Reprod. Sci. 2019; 26(1): 6-17. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719118804409>.
26. Benetos A., Verhulst S., Labat C., Lai T.-P., Girerd N., Toupance S. et al. Telomere length tracking in children and their parents: implications for adult onset diseases. FASEB J. 2019; 33(12): 14248-53. <https://dx.doi.org/10.1096/fj.201901275R>.
27. Rocca M.S., Foresta C., Ferlin A. Telomere length: lights and shadows on their role in human reproduction. Biol. Reprod. 2019; 100(2): 305-17. <https://dx.doi.org/10.1093/biolre/foy208>.
28. Kosebent E.G., Uysal F., Ozturk S. Telomere length and telomerase activity during folliculogenesis in mammals. J. Reprod. Dev. 2018; 64(6): 477-84. <https://dx.doi.org/10.1262/jrd.2018-076>.
29. Xu X., Chen X., Zhang X., Liu Y., Wang Z., Wang P. et al. Impaired telomere length and telomerase activity in peripheral blood leukocytes and granulosa cells in patients with biochemical primary ovarian insufficiency. Hum. Reprod. 2017; 32(1): 201-7. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew283>.
30. Lara-Molina E.E., Franasiak J.M., Marin D., Tao X., Díaz-Gimeno P., Florensa M. et al. Cumulus cells have longer telomeres than leukocytes in reproductive age women. Fertil. Steril. 2020; 113(1): 217-23. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.089>.
31. Barlow D.H. Telomere length and its assessment for female reproduction. Fertil. Steril. 2020; 113(1): 91-2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.021>.
32. Vasilopoulos E., Fragkiadaki P., Kalliora C., Fragou D., Docea A.O., Vakonaki E. et al. The association of female and male infertility with telomere length (Review). Int. J. Mol. Med. 2019; 44(2): 375-89. <https://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2019.4225>.
33. Коган И.Ю., Гзгзян А.М., Лесик Е.А. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 128с. [Kogan I.Yu., Gzgzyan A.M., Lesik E.A. Ovarian Stimulation Protocols in

- IVF Cycles: A Guide for Physicians. M.: GEOTAR-Media; 2019. 128 p. (in Russian)].
34. *Коган И.Ю.* Экстракорпоральное оплодотворение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 368с. [Kogan I.Yu. In Vitro Fertilization. M.: GEOTAR-Media; 2021. 368 p. (in Russian)].
35. *Wang Z.B., Hao J.X., Meng T.G., Guo L., Dong M.Z., Fan L.H.* et al. Transfer of autologous mitochondria from adipose tissue-derived stem cells rescues oocyte quality and infertility in aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9(12): 2480-8. <https://dx.doi.org/10.18632/aging.101332>.
36. *Mobarak H., Heidarpour M., Tsai P.-Sh. J., Rezabakhsh A., Rahbarghazi R., Nouri M., Mahdipour M.* Autologous mitochondrial microinjection; a strategy to improve the oocyte quality and subsequent reproductive outcome during aging. *Cell Biosci*. 2019; 9: 95. <https://dx.doi.org/10.1186/s13578-019-0360-5>.
37. *Kristensen S.G., Pors S.E., Andersen C.Y.* Improving oocyte quality by transfer of autologous mitochondria from fully grown oocytes. *Hum. Reprod*. 2017; 32(4): 725-32. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex043>.
38. *Ishii T., Hibino Y.* Mitochondrial manipulation in fertility clinics: regulation and responsibility. *Reprod Biomed Soc Online*. 2018; 5: 93-109. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbms.2018.01.002>.

Поступила 26.03.2021

Принята в печать 08.04.2021

Received 26.03.2021

Accepted 08.04.2021

Сведения об авторах:

Киракосян Евгения Валериковна, аспирант, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ, +7(916)574-79-63, evgeniya.kirakosyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6021-2449>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Назаренко Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, директор института репродуктивной медицины, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ, +7(495)531-44-44, t_nazarenko@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5823-1667>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., ученый секретарь, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), +7(495)438-20-88, s_pavlovich@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Автор, ответственный за переписку: Евгения Валериковна Киракосян, evgeniya.kirakosyan@mail.ru

Authors' information:

Evgeniya V. Kirakosyan, graduate, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(916)574-79-63, evgeniya.kirakosyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6021-2449>, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

Tatyana A. Nazarenko, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Reproductive Medicine, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)531-44-44, t_nazarenko@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5823-1667>, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

Stanislav V. Pavlovich, Ph.D., Academic Secretary, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(495)438-20-88, s_pavlovich@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

Corresponding author: *Evgeniya V. Kirakosyan*, evgeniya.kirakosyan@mail.ru