

ВЛИЯНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗНОМ РАССТРОЙСТВЕ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ БЕСПЛОДИЕМ.

Эрназарова Севара Ирсалиевна

Д.м.н., профессор Шукуров Фарход Ишкулович

PhD Эрназаров Хожимурод Ирсалиевич

Ташкентская медицинская академия

ernazarovhojimurod9@gmail.com



Актуальность

В последние десятилетия женская бесплодия приобретает все большую актуальность, особенно в условиях изменения демографической ситуации, роста числа женщин старшего репродуктивного возраста и увеличения случаев сопутствующих заболеваний, таких как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), эндометриоз и другие патологии, оказывающие влияние на репродуктивную функцию.

Цель исследования. Определить роль ферментативной дисфункции в нарушении фолликулогенеза у женщин с бесплодием для разработки инновационных методов коррекции, направленных на восстановление репродуктивной функции.

Материал и методы. В исследование было включено 110 женщин, из которых 80 имели диагноз бесплодия, обусловленного нарушением фолликулогенеза, подтверждённого клинико-лабораторными и инструментальными методами, и 30 здоровых женщин, составивших контрольную группу. Исследование проводилось в период с 2023 по 2024 год в 9-м межрайонном перинатальном центре г. Ташкента. Проводилось определение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, прогестерона, тестостерона, в сыворотке крови на разных этапах менструального цикла. Забор крови осуществлялся на 2-7 и 18-21 дни менструального цикла, чтобы учесть изменения уровней гормонов, характерные для каждой фазы менструального цикла. Для оценки активности



металлопротеиназ проводился протеомный анализ сыворотки крови. Образцы также подвергались иммуногистохимическому исследованию для определения уровня активности ферментов.

Полученные данные обрабатывались с использованием программного обеспечения для статистического анализа SPSS. Для оценки различий между группами использовались t-тесты, U-критерий Манна-Уитни и χ^2 -тест.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациенток в I группе составил $32,4 \pm 4,5$ лет, во II группе — $33,1 \pm 4,7$ лет. В контрольной группе средний возраст составил $31,8 \pm 4,3$ лет.

Гормональные исследования показали значительные различия в уровнях ключевых гормонов у пациенток I и II группы по сравнению с контрольной группой, что подчеркивает различные механизмы нарушения фолликулогенеза в этих группах. У пациенток I группы, страдающих от нарушения активности ароматазы, наблюдались значительно сниженные уровни эстрадиола в фолликулярной фазе менструального цикла. Средний уровень эстрадиола у этих пациенток составил $120,2 \pm 15,2$ пг/мл, что было значительно ниже показателей в контрольной группе, где уровень эстрадиола составил 200 ± 18 пг/мл ($p < 0,01$). Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у пациенток I группы был повышен до $12,5 \pm 2,1$ мМЕ/мл, что превышает показатели контрольной группы ($8,7 \pm 1,8$ мМЕ/мл, $p < 0,05$), указывая на компенсаторное увеличение секреции ФСГ в ответ на снижение уровня эстрогенов. Лютеинизирующий гормон (ЛГ) также был повышен у пациенток I группы и составил $14,2 \pm 2,3$ мМЕ/мл, что было значительно выше, чем в контрольной группе ($10,5 \pm 2,0$ мМЕ/мл, $p < 0,05$). Уровень прогестерона в лютеиновой фазе у пациенток I группы был снижен и составил $6,5 \pm 1,2$ нг/мл, что ниже значений в контрольной группе ($10,8 \pm 1,5$ нг/мл, $p < 0,05$). Уровень тестостерона у пациенток I группы составил $0,45 \pm 0,08$ нг/мл, что соответствует показателям в контрольной группе ($0,40 \pm 0,07$ нг/мл, $p > 0,05$). Уровень антимюллерова гормона (АМГ) у пациенток I группы был значительно ниже по сравнению с контрольной группой ($0,8 \pm 0,2$ нг/мл против $1,4 \pm 0,3$ нг/мл, $p < 0,05$), что свидетельствует о снижении овариального резерва и подтверждает нарушение фолликулогенеза.



У пациенток II группы, страдающих от нарушения активности металлопротеиназ, уровень эстрадиола находился в пределах нормы и составил $195,2 \pm 17,1$ пг/мл, что было сопоставимо с показателями контрольной группы ($200,0 \pm 18$ пг/мл, $p > 0,05$). Уровни ФСГ и ЛГ у пациенток II группы также были в пределах нормы и составили $8,9 \pm 1,7$ мМЕ/мл и $10,8 \pm 1,9$ мМЕ/мл соответственно, что не отличалось от значений контрольной группы ($8,7 \pm 1,8$ мМЕ/мл для ФСГ и $10,5 \pm 2,0$ мМЕ/мл для ЛГ, $p > 0,05$). Однако у пациенток II группы были обнаружены повышенные уровни прогестерона и тестостерона. Уровень прогестерона в лютеиновой фазе составил $15,2 \pm 2,5$ нг/мл, что значительно превышало показатели контрольной группы ($10,8 \pm 1,5$ нг/мл, $p < 0,01$). Уровень тестостерона у пациенток II группы был также повышен и составил $0,75 \pm 0,12$ нг/мл, что значительно выше, чем в контрольной группе ($0,40 \pm 0,07$ нг/мл, $p < 0,01$). Уровень АМГ у пациенток II группы, наоборот, был повышен по сравнению с контрольной группой ($1,5 \pm 0,3$ нг/мл против $1,4 \pm 0,3$ нг/мл, $p > 0,05$), что может указывать на более высокий овариальный резерв, несмотря на другие гормональные изменения. Эти данные свидетельствуют о различиях в гормональных профилях у пациенток с нарушениями активности ароматазы и металлопротеиназ, что отражает разные патогенетические механизмы, лежащие в основе их бесплодия.

Генетическое исследование позволило выявить важные молекулярные механизмы, лежащие в основе нарушения фолликулогенеза у пациенток с бесплодием, что подчеркивает роль генетической предрасположенности в развитии данного состояния.

У пациенток I группы, страдающих нарушением активности ароматазы, было обнаружено наличие мутаций в гене CYP19A1 у 75% женщин. Этот ген кодирует фермент ароматазу, который играет ключевую роль в синтезе эстрогенов путем преобразования андрогенов в эстрогены. Мутации в гене CYP19A1 могут приводить к снижению активности ароматазы, что вызывает дефицит эстрогенов и нарушает нормальное созревание фолликулов. В ходе генетического исследования были идентифицированы как гомозиготные, так и гетерозиготные мутации, наиболее распространенными из которых были мутации T201M и R264C. Эти мутации приводят к структурным изменениям



в активном центре фермента, что существенно снижает его каталитическую активность. Наличие данных мутаций коррелировало с низким уровнем эстрадиола, наблюдаемым у 75% пациенток первой группы, и подтверждало их генетическую предрасположенность к развитию бесплодия, связанного с дефицитом активности ароматазы.

Во II группе у 68% пациенток были выявлены полиморфизмы в генах, связанных с активностью металлопротеиназ, таких как MMP9. Металлопротеиназы играют важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса, что необходимо для нормального процесса овуляции и фолликулогенеза. Полиморфизмы в гене MMP9, например, такие как C-1562T и R279Q, были наиболее распространенными и ассоциировались с повышенной экспрессией металлопротеиназ в тканях яичников. Это приводило к чрезмерной деградации внеклеточного матрикса, что нарушало целостность фолликулярной структуры и препятствовало нормальному созреванию фолликулов. Повышенная активность металлопротеиназ, наблюдаемая у 68% пациенток II группы, коррелировала с наличием данных полиморфизмов, что указывает на генетическую предрасположенность к нарушению фолликулогенеза и развитию бесплодия в этой группе.

Таким образом, в I группе мутации CYP19A1 были выявлены у 75% пациенток, а во II группе полиморфизмы MMP9 были обнаружены у 68% женщин, что подчеркивает роль генетической предрасположенности в развитии бесплодия.

Выводы. Результаты исследования подтвердили ключевую роль ферментативной дисфункции в патогенезе нарушения фолликулогенеза у женщин с бесплодием. Наше исследование выявило, что дефицит активности ароматазы и гиперэкспрессия металлопротеиназ оказывают значительное влияние на гормональный баланс и структурную целостность яичников, что приводит к нарушению овуляции и, как следствие, к бесплодию.

