

Персонализированный подход к проблеме репродуктивного здоровья при эндокринопатиях

О.Р. ГРИГОРЯН, Е.Н. АНДРЕЕВА, И.И. ДЕДОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Клиническая база ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России – уникальная, не имеющая аналогов в мире инфраструктура, позволяющая оказывать лечебную помощь больным практически со всеми эндокринными заболеваниями, в том числе редчайшими. 2016 год ознаменовался открытием в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Института репродуктивной медицины (директор – д.м.н., проф. Е.Н. Андреева). Высококвалифицированные ученые и опытные клиницисты объединили свои усилия для внедрения важнейших инновационных методов профилактики и лечения репродуктивных нарушений у больных с эндокринопатиями. На базе Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» планируется разработка фундаментального комплексного персонализированного алгоритма для оценки и поддержания репродуктивного здоровья мужчин и женщин с эндокринопатиями с момента зачатия и до глубокой старости. С этой целью будет проведено крупнейшее в своем роде (5000 больных) исследование, в рамках которого будут изучены генетические маркеры, а также применены самые современные лабораторные и инструментальные методы диагностики. Результаты позволят более эффективно диагностировать, предотвращать и лечить репродуктивные расстройства у больных с эндокринной патологией.

Ключевые слова: бесплодие, высокоэффективное параллельное секвенирование, персонализированная медицина, эндокринопатии, сахарный диабет, гиперпролактинемия, Институт репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Personalized strategies in reproductive medicine for patients with endocrine disorders

O.R. GRIGORYAN, E.N. ANDREEVA, I.I. DEDOV

Endocrine Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Annotation

Endocrine Medical Research Center (EMRC) of the Ministry of Health of Russia is unique clinical center, that have no analogs in the world. All forms of endocrine disorders may be diagnosed and treated here by implication of innovative methods. Institute of reproductive medicine of EMRC was open on 2017, director of this institute – MD, PhD E.N. Andreeva. Staff of this institute include highly experienced investigators and physicians. One of the most ambitious projects of the institute is development of prevention, diagnostic and treatment algorithm for patients with infertility of endocrine origin. For these purposes large prospective clinical trial (5000 patients) will be conducted with implementation of most modern genetic, laboratory and instrumental diagnostic methods. Results of this trial will allow diagnose, treat and prevent reproductive pathology in patients with endocrine diseases.

Keywords: infertility, high-quality permanent draft genome sequence, personalized medicine, endocrine diseases, diabetes mellitus, hyperprolactinaemia, institute of reproductive medicine, EMRC.

ВРТ – вспомогательные репродукционные технологии
ГСД – гестационный сахарный диабет

СД – сахарный диабет
СПКЯ – синдром поликистозных яичников

2016 год ознаменовался открытием в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (НМИЦ эндокринологии) директором института академиком РАН И.И. Дедовым Института репродуктивной медицины (директор – д.м.н., проф. Е.Н. Андреева), работа которого базируется на тесной интеграции давно сложившихся структурных подразделений НМИЦ эндокринологии: Института диабета, Института клинической эндокринологии, Института детской эндокринологии. Институт репродуктивной медицины объединил в себе как исследователей, так и клиницистов для внедрения важнейших инновационных методов профилактики и лечения репродуктивных нарушений у больных с эндокринопатиями.

Более 90 лет НМИЦ эндокринологии остается на передовых рубежах российской науки, где сосредоточены новейшие технологии в области как фундаментальных проектов, так и прикладных поисковых работ, а также практической медицины. Клиническая база НМИЦ эндокринологии – уникальная, не имеющая аналогов в мире инфраструктура, позволяющая оказывать лечебную помощь

больным практически со всеми эндокринными заболеваниями, в том числе редчайшими.

Тенденция к снижению рождаемости в развитых странах за последние 50 лет обуславливает интенсивное развитие основных направлений охраны репродуктивного здоровья населения и новых, высокотехнологичных методов лечения. По определению Всемирной организации здравоохранения, репродуктивное здоровье – это «...состояние полного физического, психического и социального благополучия, обеспечивающее возможность вести безопасную и эффективную половую жизнь в сочетании с воспроизведением потомства в сроки и количестве, которые определяются самим индивидуумом» [1]. Одной из ведущих причин демографического кризиса в России являются болезни репродуктивной системы; число бесплодных пар достигает 21%, а в некоторых регионах Российской Федерации оно превышает данные значения [2].

Большинство людей с эндокринопатиями находятся в репродуктивном возрасте и планируют деторождение, затрудненное или невозможное за счет сосудистых, невроло-

гических и метаболических изменений, сопровождающих и осложняющих течение заболевания, а современные социальные условия отодвигают возраст планирования беременности к позднему репродуктивному периоду. Эндокринная форма бесплодия занимает второе место по распространенности среди всех факторов бесплодия (20–25%). Различные эндокринные патологии, являющиеся причиной бесплодия либо сопутствующим заболеванием, выявляют у 60% супружеских пар. При сахарном диабете (СД) гипергликемия приводит к снижению выброса лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в ответ на стимуляцию гонадотропин-рилизинг-гормоном, что ведет к ановуляции и патоспермии, а эректильная дисфункция может усугубляться развитием ретроградной эякуляции, которая является типичным осложнением СД, обусловленного нейропатией [3, 4].

Прорыв в лечении эндокринного бесплодия в середине 70-х годов прошлого века, связанный с открытием у человека пролактина, выяснением его роли в бесплодии и созданием агонистов дофамина, позволил решить проблему бесплодия у каждой третьей бесплодной пары в мире, и для 95% имеющих пролактин-секретирующие опухоли людей стало возможным счастье материнства и отцовства [5]. Но и сегодня бесплодие, связанное с эндокринопатиями, остается более чем актуальным: выявляются новые механизмы формирования этого осложнения эндокринопатий, появляются новые возможности репродуктивной реабилитации вследствие принципиально нового уровня здоровья у наших пациентов. Применение методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у больных с эндокринопатиями до последнего времени казалось невозможным, как из-за невысокой ожидаемой продолжительности жизни и низкой эффективности этих методов в данной группе, так и из-за боязни накопления эпигенетических и генетических поломок в популяции. Амбициозная задача преодоления этих преград на сегодняшний день вполне разрешима.

НМИЦ эндокринологии является мировым и европейским лидером в этом вопросе и обладает уникальным клиническим материалом. Первые публикации о развитии бесплодия у мужчин с СД появились менее 15 лет назад. На начальном этапе считалось, что изменения мужской половой функции при СД связаны в первую очередь с нейропатией и ангиопатией, которые лежат в основе нарушений эрекции и/или эякуляции. Прямое влияние гипергликемии на функции яичек было менее очевидно, так как выработка сперматозоидов у лиц с СД не нарушена и обычные параметры спермограммы существенно не отличаются от таковых контрольной группы. Внедрение новых методов открыло неизвестные ранее эффекты влияния СД на функцию сперматозоидов: высокую фрагментацию ДНК, увеличение числа сперматозоидов с повреждениями ядерной и митохондриальной ДНК и значительным повышением риска потери беременности после экстракорпорального оплодотворения и ИКСИ (ICSI – intracytoplasmic sperm injection; интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида). Чувствительность дуга инсулин/рецептор инсулина к экстремальным воздействиям, включая оксидативный стресс, хорошо известна, поэтому не исключено, что этот путь представляет собой еще один способ стресс-опосредован-

ного контроля репродукции [6–8]. Изучение молекулярных основ эндокринных заболеваний является приоритетным направлением в эндокринологии. Подтверждение моногенного характера заболеваний позволяет четко регламентировать наблюдение за пациентом, назначить патогенетическую терапию и планировать рождение здорового потомства.

Результаты исследований, посвященных изучению генетических основ бесплодия у человека, неоднозначны. В метаанализе GWAS (Genome-Wide Association Studies) было выявлено 17 локусов, связанных с ранним наступлением менопаузы и преждевременной недостаточностью яичников [9, 10]. Рост интереса к генетическим исследованиям в этой области отчасти связан с усилиями недавно сформированного консорциума ReproGen [11] – международной программы, в которой участвует более 100 институтов, направленной на изучение возрастных изменений в половой функции у женщин. К сожалению, исследований генетических биомаркеров, не связанных с возрастными изменениями яичников, значительно меньше. К ним относятся попытки определить генетические маркеры развития эндометриоза [12, 13], привычного невынашивания беременности [14], синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [15].

Среди артериальных гипертензий эндокринного генеза до половины составляют генетически детерминированные семейные формы; их выявление и использование при планировании методов ВРТ позволит элиминировать из популяции такие причины артериальной гипертензии. В группе больных с гестационным СД (ГСД) истинная распространенность моногенных вариантов до настоящего времени не изучена. Исследования носили хаотичный характер, и наиболее широко описан только один из вариантов – MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), связанный с мутациями в гене глюкокиназы (*MODY2*). Максимальное число обследованных пациентов ($n=119$) описано польскими авторами в 2007 г., но была оценена встречаемость мутаций только двух генов – *GCK (MODY2)* и *HNF1a (MODY3)* [16]. Частота встречаемости других генов-кандидатов в структуре ГСД в литературе не представлена. При этом тип диабета у пациенток с ГСД имеет принципиальное значение: в случае применения инсулинотерапии у матери с мутациями в гене *GCK* возможно снижение массы плода до 700 г, что резко ухудшает состояние новорожденного. В случае же подтверждения у будущей матери *MODY3* инициация инсулинотерапии должна быть максимально ранней с целью предотвращения макросомии плода и гипогликемических состояний, представляющих угрозу для жизни ребенка. Сложившаяся рутинная акушерская практика использования препаратов глюкокортикоидов как метода профилактики невынашивания или преждевременных родов может быть особенно опасна в группе лиц с ГСД, и своевременное выявление рисков ГСД может помочь избежать ненужной и опасной экспозиции плода к негативному эпигенетическому воздействию стероидов.

Нет сомнений в том, что каждое из этих исследований приближает нас к пониманию индивидуальных механизмов развития бесплодия, это верное направление для развития персонализированного подхода. Однако до сих пор имеются существенные ограничения для экстраполяции полученных результатов на общую популяцию. Так, многие иссле-

Сведения об авторах:

Андреева Елена Николаевна – д.м.н., проф., зав. отд. эндокринологии, директор Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Дедов Иван Иванович – д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Контактная информация:

Григорян Ольга Рафаэльевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отд. эндокринологии Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»; e-mail: iceberg1995@mail.ru

дования проводятся с участием представителей одной этнической группы, в большинстве случаев анализируются только отдельные гены-кандидаты, что не позволяет учитывать сложные взаимоотношения вариантов в геноме в целом. Эта проблема решается снижением стоимости генетических исследований, что позволяет не оценивать отдельные элементы генома, но составить целостную картину. С учетом все еще недостаточного количества исследований и публикаций, до сих пор не удается установить воспроизводимость полученных результатов хотя бы в отношении аллелей одного гена и, тем более, вариаций на геномном уровне. Одним из путей решения этой проблемы также является анализ генома в целом, что позволит ретроспективно сопоставлять полученные результаты различных исследований, накапливать большой объем данных. Пока такой подход не реализован, целесообразен анализ как можно большего числа генов и аллелей в рамках каждой отдельной работы. Еще одна проблема – необходимость анализа данных очень больших выборок для адекватного суждения о наличии причинно-следственных связей между выявленными генетическими вариантами и клиническими проявлениями. В основном исследования генетического полиморфизма у больных с бесплодием или другими нарушениями репродуктивной функции небольшие, что не позволяет достичь достаточной статистической мощности. Кроме того, до сих пор нет стандартизации методов исследования, что также затрудняет сопоставление или объединение массивов данных, полученных разными научными коллективами [17].

Наиболее серьезные работы по данной тематике ведутся в крупных научных организациях и коллективах США, Франции, Германии, Италии, Японии, Китая и ряда других стран. В их числе: Национальные институты здоровья (Бетезда, США), Джослиновский центр диабета (США), клиника Мэйо (США), специализированные исследовательские центры и крупные лаборатории при Колумбийском, Гарвардском, Калифорнийском и ряде других университетов США, Национальный институт здоровья и медицинских исследований Франции (INSERM), Институты биомедицинских исследований и инновационных биомедицинских технологий при ряде японских университетов и др. Но лишь в небольшом числе научных центров проводятся исследования, основанные на персонифицированном подходе, с тесной интеграцией молекулярных, клеточных, физиологических и визуализирующих исследований фундаментальной направленности с клиническими программами и алгоритмами.

На базе Института репродуктивной медицины НМИЦ эндокринологии планируется проведение комплексного исследования по изучению нарушений репродуктивной функции и частоты и структуры бесплодия у больных с различными эндокринопатиями. Данная работа будет проведена в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» в период 2017–2020 гг. В исследовании предполагается на основании данных Государственного регистра сахарного диабета проанализировать распространенность нарушений репродуктивной функции при СД; выделив лиц с нарушениями в этой сфере, уточнить различные механизмы и формы нарушений на ультраструктурном уровне; разработать прогностические маркеры нарушений репродуктивной функции и связать эти нарушения как с механизмами формирования метаболической памяти (накопление конечных

продуктов гликирования), так и с конкретными генетическими маркерами системных иммунопатий. С целью изучения молекулярных основ ГСД планируется анализ 28 генов-кандидатов (*ABCC8*, *AKT2*, *BLK*, *CEL*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *GCG*, *GCGR*, *GCK*, *GLIS3*, *GLUD1*, *HNFA1A*, *HNFB1B*, *HNFB4A*, *INS*, *INSR*, *KCNJ11*, *KLF11*, *NEUROD1*, *PAX4*, *PDX1*, *PPARG*, *PTF1A*, *RFX6*, *SCHAD*, *SLC16A1*, *WFS1*, *ZFP57*), ассоциированных с моногенными формами СД. Анализ будет проведен на большом клиническом материале с применением технологии высокопроизводительного параллельного секвенирования и с использованием библиотек ампликонов Custom Ampliseq. Диагностика ГСД будет проведена по критериям HAPO-study (2013–2014). На основании анализа показателей углеводного обмена и состояния плода при различных этиологических формах планируется разработать рекомендации по оптимизации ведения беременности при различных генетических вариантах ГСД. Кроме того, полученные результаты молекулярно-генетического исследования могут быть использованы в репродуктивных технологиях с целью рождения здорового потомства. Выявление семейных форм синдромов феохромоцитомы/параганглиомы, множественных эндокринных неоплазий 1-го и 2-го типа, FIPA (семейных аденом гипофиза) и разработка репродуктивной стратегии в этих ситуациях будет базироваться на оценке таких генетических факторов, как мутации в *Ret*, *SDH*, *VHL*, *menin*, *AIP* и других генах и внедрении предимплантационной диагностики. Репродуктивная стратегия ведения лиц с врожденной дисфункцией коры надпочечников также включает генетическое тестирование и предимплантационную подготовку. СПКЯ является уникальным заболеванием, объединяющим метаболические и репродуктивные нарушения, при этом индивидуализация репродуктивного планирования должна объединять оценку метаболического статуса и овариального резерва, а принятие решения об использовании ВРТ требует профилактики и коррекции вероятного развития гестационного диабета (50%).

В сплошное одномоментное исследование, проводимое на базе НМИЦ эндокринологии, будут включены 5000 больных с различными эндокринопатиями (случайная выборка) и статистически обоснованное число участников группы сравнения, сопоставимых с основной группой выявленных лиц с нарушениями в репродуктивной сфере по массе тела и возрасту. Набор больных будет осуществляться из имеющихся регистров – Государственного регистра сахарного диабета и Регистра опухолей гипофиза Российской Федерации, локальных регистров больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников, гипогонадотропным гипогонадизмом. Оценка распространенности нарушений половой функции будет проведена путем сексологического анкетирования. Варианты генетических поражений будут верифицированы в лаборатории наследственных эндокринопатий и Институте генетики выявлением типичных мутаций, будут обсуждены протоколы реализации детородной функции. Молодые больные с врожденной дисфункцией коры надпочечников будут приглашены по имеющимся данным регистра Института детской эндокринологии, а лица с СПКЯ – на основании обращаемости. У мужчин с СД и выявленными нарушениями с целью диагностики ретроградной эякуляции и доклинических проявлений автономной генитальной нейропатии, состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (определение уровней пролактина, гонадотропинов, андрогенов и эстрогенов в крови, а также проведения функциональных проб с гонадотропинами и антиэстрогенами) будет проведено соответствующее дополнительное клиническое и инструментальное обследо-

вание. С целью установления факторов риска прогрессирования патоспермии и разработки методов ее профилактики будет проведен клинико-морфологический анализ (т. е. сопоставление биохимических, протеомных и метаболомных маркеров крови и эякулята с ультраструктурными и иммуногистохимическими изменениями сперматозоидов), а также определение маркеров окислительного стресса в эякуляте. Акцент будет сделан на сопоставлении маркеров текущего и ретроспективного статуса гликирования (гликированный гемоглобин текущий и в катамнезе). Исследования планируется проводить в динамике (1–3 года), в том числе на фоне интервенционных воздействий, таких как стимулирующая андрогенная терапия, хирургические воздействия, изменение лечебной тактики в отношении СД, которые, в том числе, будут являться предметом изучения.

У молодых женщин с СД 1-го типа с целью оценки овариального резерва и разработки методов профилактики будут проведены оценка уровня ингибина В, а также анти-мюллерова гормона, ультразвуковое исследование ткани яичников также в сопоставлении с текущим и катамнестическим статусом гликирования, параметрами иммунологической вовлеченности (стертая целиакия, антитела к ткани яичника). Проведение молекулярно-генетического исследования планируется 200 пациенткам с ГСД, впервые выявленным на ранних сроках текущей или предыдущих беременностей, с отрицательным титром аутоантител (маркеры СД 1-го типа).

Таким образом, на базе Института репродуктивной медицины НМИЦ эндокринологии планируется в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» разработка фундаментального комплексного персонализированного алгоритма для оценки и поддержания репродуктивного здоровья мужчин и женщин с эндокринопатиями с момента зачатия и до глубокой старости. Масштаб (запланировано включение 5000 участников), разнообразие нозологических форм, сложный комплексный подход к обследованию больных с использованием генетических (одномоментный анализ вариантов множества генов-кандидатов), гормональных, инструментальных и, конечно, клинических методов исследования позволят успешно решить указанные ранее проблемы, с которыми сталкивались научные коллективы, ставившие перед собой узкие задачи в рамках изучения зависимости репродуктивного здоровья от конкретных отдельно взятых факторов. Именно трансляционная составляющая и взаимосвязь наиболее значимых разделов медицины в настоящем проекте могут стать сильной и конкурентоспособной стороной отечественной программы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reproductive health. WHO. Available at: http://www.who.int/topics/reproductive_health/en/. Accessed May 22, 2017.
2. Кондратьева Т.А., Артымук Н.В. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2009;(2):3-7 [Kontrat'eva TA, Artyumuk NV. Modern strategies for diagnosis and treatment of infertility. *Mother and child in Kuzbass*. 2009;(2):3-7 (In Russ.)].
3. Weiss RV, Clapauch R. Female infertility of endocrine origin. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(2):144-52. doi: 10.1590/0004-2730000003021
4. Ring JD, Lwin AA, Köhler TS. Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian J Androl*. 2016;18(3):357-63. doi: 10.4103/1008-682X.179252
5. Wang H, Gorpudolo N, Behr B. The role of prolactin- and endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2009;64(8):542-7. doi: 10.1097/ogx.0b013e3181ab5479
6. Aitken RJ, Baker MA. Oxidative stress, sperm survival and fertility control. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;250(1-2):66-9. doi: 10.1016/j.mce.2005.12.026
7. Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C, Lewis SE. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod*. 2007;22(7):1871-7. doi: 10.1093/humrep/dem077
8. Alves MG, Martins AD, Rato L, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(5):626-35. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.01.011
9. Caburet S, Zavadakova P, Ben-Neriah Z, Bouhali K, Dipietromaria A, Charon C, et al. Genome-wide linkage in a highly consanguineous pedigree reveals two novel loci on chromosome 7 for non-syndromic familial Premature Ovarian Failure. *PLoS One*. 2012;7(3):e33412. doi: 10.1371/journal.pone.0033412
10. Knauff EA, Franke L, van Es MA, van den Berg LH, van der Schouw YT, Laven JS, et al. Genome-wide association study in premature ovarian failure patients suggests ADAMTS19 as a possible candidate gene. *Hum Reprod*. 2009 Sep;24(9):2372-8. doi: 10.1093/humrep/dep197
11. Perry JR, Corre T, Esko T, Chasman DI, Fischer K, Franceschini N, et al. A genome-wide association study of early menopause and the combined impact of identified variants. *Hum Mol Genet*. 2013;22(7):1465-72. doi: 10.1093/hmg/dd551
12. Chang CY, Chen Y, Lin WC, Chen CM, Chen CP, Lee SC, et al. MUC2 polymorphisms are associated with endometriosis development and infertility: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2012;13:15. doi: 10.1186/1471-2350-13-15
13. Wang YA, Healy D, Black D, Sullivan EA. Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002-2005. *Hum Reprod*. 2008;23(7):1633-8. doi: 10.1093/humrep/den135
14. Turkyilmaz E, Guner H, Erdem M, Erdem A, Biri AA, Konac E. NLF2 gene expression in the endometrium of patients with implantation failure after IVF treatment. *Gene*. 2012 Oct 15;508(1):140-3. doi: 10.1016/j.gene.2012.07.031
15. Ewens KG, Jones MR, Ankener W, Stewart DR, Urbanek M, Dunaif A, et al. FTO and MC4R gene variants are associated with obesity in polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2011;6(1):e16390. doi: 10.1371/journal.pone.0016390
16. Zurawek M, Wender-Ozegowska E, Januszkiewicz-Lewandowska D, Zawiejska A, Nowak J. GCK and HNF1alpha mutations and polymorphisms in Polish women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(1):157-8. doi: 10.1016/j.diabres.2006.08.001
17. Beim PY, Elashoff M, Hu-Seliger TT. Personalized reproductive medicine on the brink: progress, opportunities and challenges ahead. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(6):611-23. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.09.010

Поступила 30.09.2017