

Частота преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузы у носительниц патогенных вариантов *BRCA1*

С.Д. Рштуни[✉], Г.Е. Чернуха, А.Е. Донников, Г.И. Табеева, О.В. Бурменская, Л.А. Марченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Выявление частоты встречаемости преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и ранней менопаузы с учетом репродуктивного статуса у носительниц патогенного варианта гена *BRCA1*.

Материалы и методы. После соблюдения критериев включения и исключения из 90 пациенток – носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* основную группу составили 38 женщин, контрольную – 110 пациенток без указанных патогенных вариантов. В исследуемых группах оценивались репродуктивный статус и возраст наступления менопаузы, перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза и паллиативные методы лечения.

Результаты. Частота встречаемости ПНЯ в группе носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,004$), в то время как в частоте встречаемости ранней менопаузы статистически значимых различий в анализируемых группах не выявлено (13,2% против 4,5%; $p < 0,069$). При анализе репродуктивного статуса статистически значимых различий также не выявлено.

Выводы. Носительницы патогенных вариантов в гене *BRCA1* и без таковых не различались по основным показателям репродуктивного статуса. У носительниц патогенных вариантов гена *BRCA1* частота встречаемости ПНЯ статистически значимо выше, чем в группе контроля. Нельзя исключить неблагоприятное влияние патогенных вариантов гена *BRCA* на овариальный резерв и репродуктивный потенциал женщин. Здоровым носителям патогенных вариантов в гене *BRCA1/2* рекомендовано планирование беременности в раннем репродуктивном периоде.

Ключевые слова: *BRCA1/2*, гены репарации ДНК, гены-кандидаты, преждевременная недостаточность яичников, ранняя менопауза

Для цитирования: Рштуни С.Д., Чернуха Г.Е., Донников А.Е., Табеева Г.И., Бурменская О.В., Марченко Л.А. Частота преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузы у носительниц патогенных вариантов *BRCA1*. Гинекология. 2022;24(5):374–379. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201688

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Incidence of premature ovarian failure and early menopause in carriers of *BRCA1* pathogenic variants

Sandra D. Rshtuni[✉], Galina E. Chernukha, Andrew E. Donnikov, Gyuzyal I. Tabeeva, Olga V. Burmenskaya, Larisa A. Marchenko

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the incidence of premature ovarian failure (POF) and early menopause with regard to reproductive status in carriers of the pathogenic variant of the *BRCA1* gene.

Materials and methods. According to the inclusion and exclusion criteria, out of 90 carriers of pathogenic variants of the *BRCA1* gene, 38 females were included in the study group, and 110 females without these pathogenic variants were included in the control group. The reproductive status, age of menopause onset, history of pelvic surgeries, and palliative care were evaluated in the study groups.

Results. The incidence of POF in the group of carriers of pathogenic variants of the *BRCA1* gene was significantly higher compared to the control group ($p < 0.004$), while the incidence of early menopause showed no significant differences in the studied groups (13.2% vs. 4.5%, respectively; $p < 0.069$). No significant differences were found in the analysis of reproductive status.

Conclusions. Females with and without pathogenic variants of the *BRCA1* gene did not differ significantly by the main indices of reproductive status. Carriers of pathogenic *BRCA1* gene variants have a significantly higher incidence of POF vs. controls. Adverse effects of pathogenic *BRCA* gene variants on women's ovarian reserve and reproductive potential cannot be excluded. Healthy carriers of pathogenic variants of the *BRCA1/2* gene are recommended to plan pregnancy in the early reproductive period.

Keywords: *BRCA1/2*, DNA repair genes, candidate genes, premature ovarian failure, early menopause

For citation: Rshtuni SD, Chernukha GE, Donnikov AE, Tabeeva GI, Burmenskaya OV, Marchenko LA. Incidence of premature ovarian failure and early menopause in carriers of *BRCA1* pathogenic variants. Gynecology. 2022;24(5):374–379. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201688

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Рштуни Сандра Джониевна – аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: rshtunisandra@gmail.com

Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

[✉]Sandra D. Rshtuni – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: rshtunisandra@gmail.com

Galina E. Chernukha – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

Введение

Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям критериями диагностики преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) является вторичная аменорея в возрасте до 40 лет на фоне повышения уровня фолликулостимулирующего гормона более 25,0 МЕ/л при двукратном определении с интервалом в 4–6 нед [1, 2].

По данным метаанализа 2019 г., распространенность ПНЯ и ранней менопаузы среди европейской популяции женщин прогрессивно растет и к настоящему времени достигает 3,7 и 12,2% соответственно [3]. Возраст наступления своевременной менопаузы в Российской Федерации колеблется от 49 до 51 года, менопауза в возрасте от 40 до 45 лет считается ранней [4].

Несмотря на значительные успехи в области молекулярной биологии, до настоящего времени окончательно не установлены ведущие механизмы, приводящие к нефизиологическому снижению овариального резерва. По данным зарубежных и отечественных авторов, на долю сочетанных молекулярно-генетических и эпигенетических нарушений в структуре причин ПНЯ приходится от 25 до 63%. ПНЯ рассматривают как олигогенную патологию, хотя до настоящего времени ведущие гены-кандидаты четко не определены, их идентификация позволит разработать предикторы диагностики преждевременного старения яичников [5]. Следует отметить, что в последние годы обсуждается роль не только генов, регулирующих внутриутробный и постнатальный фолликуло- и стероидогенез, скорость апоптоза примордиальных фолликулов, но и генов, вовлеченных в процессы репарации ДНК и механизмы мейотического деления (гены *BRCA1/2*).

Гены *BRCA1* и *BRCA2* относятся к группе генов-супрессоров, вовлеченных в процесс гомологичной АТМ-опосредованной репарации одно- и двухпочечных разрывов ДНК. Патогенный вариант данных генов ассоциирован с повышенным риском онкопатологии вследствие неконтролируемого апоптоза [6, 7]. Учитывая, что в периоде внутриутробного развития плода ген *BRCA1* экспрессируется в бластоцисте, играя важную роль как в митотических, так и в мейотических процессах деления, в случае его патогенного варианта может происходить ускорение физиологического истощения овариального пула, приводящее к снижению тотального яичникового резерва [8–10]. Несмотря на сказанное, продолжают научные споры о влиянии генов *BRCA1* и *BRCA2* на возраст наступления менопаузы, в связи с чем пока нет однозначного ответа на вопрос о повышенном риске развития ПНЯ у женщин – носительниц патогенного варианта гена *BRCA*.

Цель исследования – выявление частоты встречаемости ПНЯ и ранней менопаузы у носительниц патогенного ва-

рианта гена *BRCA1* на основе оценки их репродуктивного статуса.

Материалы и методы

В обсервационное ретроспективное исследование «случай-контроль» включены 2212 женщин в возрасте от 16 до 79 лет, которые были тестированы на наличие наиболее частых мутаций в гене *BRCA1* в связи с личным и/или семейным анамнезом по раку молочной железы (РМЖ) или яичников (РЯ). Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с июня 2015 по ноябрь 2021 г., одобрено локальным этическим комитетом, все пациентки подписали информированное согласие на участие в нем.

На основе результатов генетического обследования за период наблюдения выявлены 106 носительниц наиболее частых патогенных вариантов в гене *BRCA1*, соответственно у 2106 пациенток указанные патогенные варианты не установлены. Ввиду отсутствия полноценных данных анамнеза 16 женщин из числа носительниц исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, в группу носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1*, подвергшихся дальнейшему исследованию, вошли 90 пациенток, к которым в соотношении 1:3 была подобрана группа ($n=270$) без вышеуказанных вариантов, сопоставимая по году рождения и возрасту обращения в центр. На основании данных выкопировки из амбулаторных карт на первом этапе исследования проводили сравнительный анализ индекса массы тела (ИМТ), репродуктивной функции (возраст менархе, регулярность менструального цикла и его продолжительность, количество беременностей и их исходы), перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза, а также паллиативных методов лечения. Особое внимание уделяли возрасту наступления своевременной или преждевременной менопаузы.

Критерии включения в исследование:

- 1) женщины, тестированные на наиболее частые патогенные варианты в гене *BRCA1*;
- 2) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- 1) пациентки с сохраненным ритмом менструаций, не достигшие возраста 45 лет;
- 2) ятрогенные формы ПНЯ (наличие в анамнезе оперативных вмешательств на яичниках и матке, проведение курсов химио- и радиолечения).

Для оценки частоты встречаемости ПНЯ и ранней менопаузы в обследуемых группах соблюдены критерии включения и исключения (рис. 1), основную группу составили 38 пациенток – носителей патогенных вариантов гена

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов, врач клинической лабораторной диагностики Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Табеева Гюзьяль Искандеровна – ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: doctor.gtab@gmail.com

Бурменская Ольга Владимировна – д-р биол. наук, зав. лаб. онкологической генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: o_bourmenskaya@oparina4.ru

Марченко Лариса Андреевна – д-р мед. наук, проф., научный консультант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_marchenko@yandex.ru

Andrew E. Donnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Gyuzyal I. Tabeeva – Senior Res. Officer, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: doctor.gtab@gmail.com

Olga V. Burmenskaya – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: o_bourmenskaya@oparina4.ru

Larisa A. Marchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_marchenko@yandex.ru

Таблица 1. Характеристика функций репродуктивной системы пациенток, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the reproductive system functions of the study patients

Показатели	Основная группа (n=90)				Группа контроля (n=270)				p-value
	Me	Q1	Q3	95% ДИ	Me	Q1	Q3	95% ДИ	
Возраст	55	48	63	50,34–58,40	57	50	64	54,75–58,61	0,348
Возраст менархе	13	13	14	13,18–13,63	13	13	14	13,41–13,82	0,276
Длительность цикла	28	28	28	25,84–29,01	28	28	30	28,17–28,87	0,131
Длительность менструации	5	4	5	4,41–5,07	5	4	5	4,54–4,83	0,506
Беременности	2	0	4	1,68–3,18	2	2	4	2,54–3,40	0,182
Роды	1	0	2	0,86–1,60	1	1	2	1,19–1,53	0,407
Аборты	0	0	2	0,60–1,74	1	0	2	0,91–1,56	0,778
Выкидыши	0	0	0	-0,01–0,18	0	0	0	0,06–0,52	0,400
ИМТ	24	22	28	23,47–26,89	25	22	29	24,80–27,13	0,487
Возраст менопаузы	50	47	52	45,74–50,93	50	47	53	49,43–50,93	0,466

*Здесь и далее в табл. 2–4: достоверные значения при $p < 0,05$.

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design.

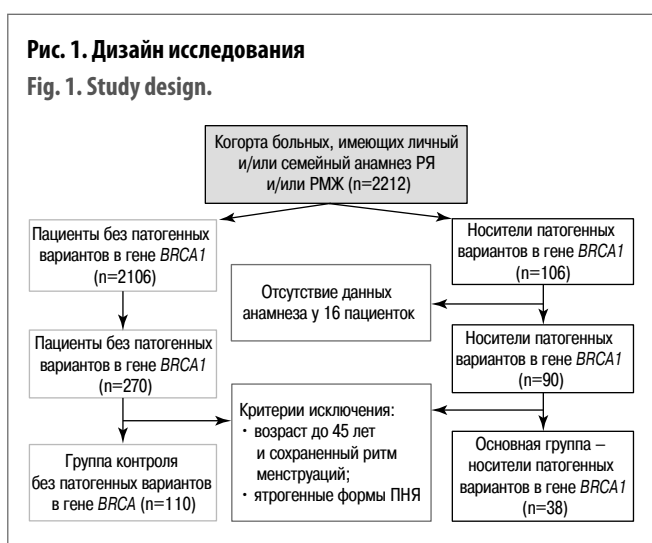


Таблица 2. Частота встречаемости онкологической патологии органов репродуктивной системы у пациенток, включенных в исследование

Table 2. Incidence of oncological diseases of the reproductive system in the study patients

Показатели	Основная группа (n=90)		Группа контроля (n=270)		Хи-квадрат	ОШ, 95%ДИ
	Абс.	%	Абс.	%		
Рак маточной трубы	4	10,53	2	1,82	0,019*	6,35, 1,11–36,22
РЯ	22	57,89	38	34,55	0,011*	2,61, 1,23–5,54
РМЖ	13	34,21	39	35,45	0,89	0,95, 0,44–2,06
Отсутствие онкопатологии	4	10,53	35	31,82	0,01*	0,25, 0,08–0,77

вались с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи-квадрат Пирсона. Для удобства сравнительной визуализации количественные показатели в исследуемых группах и подгруппах представлены в форме Box & Whisker Plot.

Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ репродуктивного статуса у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* и пациенток из контрольной группы представлен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в результате сравнительного анализа по количественным показателям с применением непараметрического критерия Манна–Уитни не выявлено достоверных различий между группами по возрасту, ИМТ, возрасту менархе, характеру менструального цикла, паритету, исходам беременностей. Не обнаружено также достоверной межгрупповой разницы по возрасту наступления естественной менопаузы. Это свидетельствует о репрезентативности групп.

Проведенный анализ показал, что у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* отмечается пятикратное повышение частоты встречаемости рака маточной трубы и почти двукратное повышение частоты РЯ в сравнении в контрольной группой ($p=0,019$, $p=0,011$), в то время как частота РМЖ не зависела от носительства патогенного варианта *BRCA1* ($p=0,89$). В контрольной группе в 3 раза чаще были пациентки без указанных форм онкопатологии в сравнении с основной группой (31,8 и 10,5% соответственно, $p=0,01$); табл. 2.

BRCA1 [средний возраст – 56,68 (10,23) года], контрольную – 110 пациенток без таковых [средний возраст – 54,37 (12,27) года].

Определение патогенных вариантов гена *BRCA1*: 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA, ассоциированных с риском развития РМЖ и РЯ, проводили с использованием наборов реагентов и детектирующих амплификаторов ДТПрайм производства «ДНК-Технология», Россия. Выявление генетических патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени и последующим анализом кривых плавления продуктов амплификации.

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS Excel и IBM SPSS 23.

По всем исследуемым показателям в каждой группе подсчитаны параметры распределения (среднее значение – М, стандартное отклонение – SD, частотный анализ). Оценка риска проводилась на основании расчета отношения шансов – ОШ (доверительный интервал – ДИ 95%).

Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей 25 (Q1) и 75-го (Q3) процентилей. Показатели, представленные в номинативной шкале, оцени-

Таблица 3. Частота встречаемости онкологической патологии органов репродуктивной системы у родственников пациенток, включенных в исследование**Table 3. Incidence of oncological diseases of the reproductive system in relatives of the study patients**

Показатели	Основная группа (n=90)		Группа контроля (n=270)		Хи-квадрат	ОШ, 95% ДИ
	Абс.	%	Абс.	%		
Онкопатология у отца (простата, сигмовидная кишка)	3	7,89	9	8,18	0,977	1,02, 0,26–3,99
Онкопатология у матери (молочная железа, яичники, маточная труба)	19	50,00	27	24,55	0,003*	3,07, 1,42–6,64
Онкопатология у бабушки, тети (молочная железа, яичники, маточная труба)	10	26,32	21	19,09	0,345	1,51, 0,64–3,59
Онкопатология у сестры (молочная железа, яичники, маточная труба)	6	15,79	5	95,45	0,023*	3,94, 1,13–13,76

Таблица 4. Частота встречаемости ПНЯ, ранней и своевременной менопаузы**Table 4. Prevalence of premature ovarian failure, early and timely menopause**

Состояние	Основная группа (n=38)			Группа контроля (n=110)			Хи-квадрат
	Абс.	%	Me	Абс.	%	Me	
ПНЯ (<40 лет)	3	7,9	31	0	0,00	–	0,003
Ранняя менопауза	5	13,2	44	5	4,5	44	0,069
Своевременная менопауза	30	78,9	52	105	95,5	50	0,004

Для гена *BRCA1* характерен аутосомно-доминантный тип наследования и высокая степень пенетрантности, в связи с чем проведен сравнительный анализ частоты встречаемости онкологической патологии органов репродуктивной системы у родственников 1–2-й степени родства.

Известно, что для носителей патогенных вариантов в гене *BRCA1* характерны наследственные варианты РМЖ и/или РЯ у родственников 1 и 2-й степени родства, что подтверждается в нашем исследовании. У матерей носительниц вышеуказанных патогенных вариантов случаи рака органов репродуктивной системы встречались почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе: 50 и 24,5% соответственно ($p=0,003$), у сестер – в 4 раза чаще – 15,8 и 4,5% соответственно ($p=0,023$); табл. 3.

В работах последних лет у носителей патогенных вариантов в гене *BRCA1* многими авторами обнаружено снижение овариального резерва, в связи с чем в соответствии с целью исследования проведена оценка частоты встречаемости полной формы ПНЯ и ранней менопаузы в обследуемых группах.

Для выявления доли женщин с ПНЯ и ранней менопаузой в структуре нарушений менструального цикла мы сравнили основную и контрольную группы по возрасту наступления менопаузы до 40 лет и с 40 до 45 лет соответственно (табл. 4). В основной группе ПНЯ встречается в 7,9% случаев, в то время как в контрольной группе данная патология не выявлена ($p<0,003$). Статистически значимых различий по частоте встречаемости ранней менопаузы в обследуемых группах не выявлено (13,2% в основной группе против 4,5% в группе контроля; $p<0,069$). У носительниц патогенных вариантов гена *BRCA1* выявлено статистически значимое снижение частоты встречаемости своевременной менопаузы в сравнении с группой контроля (78,9 против 95,5; $p<0,004$).

Анализ сочетания онкологической патологии у пациенток с ПНЯ показал, что из 3 пациенток только в 1 случае у носительницы патогенных вариантов в гене *BRCA1* через год после выключения функции яичников была диагностирована семейная форма РМЖ, в 2 других случаях РМЖ и РЯ не выявлены. При ранней менопаузе в 4 из 5 случаев выявлен РЯ, в 2 – по материнской линии, в 1 – по отцовской (рак предстательной железы) и 1 вариант спорадической формы. В одном случае выявлена семейная форма РМЖ, наследуемая по материнской линии.

Обсуждение

Впервые в 2010 г. К. Октау и соавт. в программах стимуляции супероолюляции в каждом третьем случае продемонстрирован бедный овариальный ответ у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* [11]. Выдвинутая ими гипотеза о роли вышеуказанных генетических «дефектов» в генезе формирования начальных форм преждевременного старения яичников явилась основанием для последующих дискуссий по этому вопросу. В последующем в ряде исследований выдвинутая точка зрения была подтверждена (I. Derks-Smeets, V. Turan и соавт.), в других опровергнута (M. Shapira и V. Guannala с соавт.) [12–15].

Дискуссия разрешена в 2017 г. W. Lin и соавт. на основе результатов морфофункциональной оценки ткани яичников, полученной от здоровых носительниц патогенных вариантов *BRCA1/2*, которым с профилактической целью проведена сальпингоовариэктомия. В группу контроля были включены образцы яичниковой ткани, взятые у женщин, погибших при чрезвычайных обстоятельствах. В исследовании показано, что плотность залегания примордиальных фолликулов в основной группе значительно ниже в сравнении с контрольной (11,2±2,0 фолликулов/мм³ против 44,2±6,2 фолликулов/мм³; $p=0,0002$), наряду с этим выявлялось нарушение репарации ДНК в ооцитах примордиальных фолликулов (62%±5,2% против 36%±3,4%; $p=0,0005$). Примечательно, что скорость потери примордиального пула нарастала после 30 лет, что подтверждалось линейным регрессионным анализом ($R^2=0,74$; $p=0,0001$ против $R^2=0,70$; $p=0,0001$) [16].

Авторами сделан вывод, что у пациенток с патогенными вариантами в гене *BRCA1/2* имеется дефицит репарации ДНК, который, в свою очередь, способствует повреждению ДНК в ооцитах. При этом фолликулы могут накапливать летальные повреждения ДНК, что приводит к неконтролируемой их гибели и нефизиологическому снижению овариального резерва как одному из патогенетических механизмов, приводящих к формированию ПНЯ [11].

В свете изложенного логично предположить возможность развития ПНЯ у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1*.

В 2020 г. в журнале *Menopause Review* представлен систематический обзор и метаанализ, посвященный оценке возраста наступления своевременной менопаузы у носителей

патогенных вариантов генов *BRCA1/2* [17]. Авторами проанализировано 6 исследований по данной тематике, 1 работа исключена из метаанализа ввиду отсутствия контрольной группы. В трех работах выявлена ассоциация между патогенными вариантами указанных генов и более ранним возрастом наступления своевременной менопаузы в сравнении с женщинами из контрольной группы. Однако, по данным A. Finch с соавт., в его работе эта разница не имела клинической значимости, так как согласно систематическому обзору и метаанализу от 2014 г. установлено, что среднее значение возраста наступления естественной менопаузы составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3–49,2) [18, 19]. В работе I. Rzerka-Górska и соавт. средний возраст менопаузы в группе носителей патогенных вариантов в гене *BRCA1* оказался гораздо ниже по отношению к средним популяционным значениям и составил 45,3 года [20, 21]. В двух работах продемонстрировано отсутствие зависимости возраста наступления менопаузы от наличия патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* [22, 23]. Подобная закономерность выявлена и в нашем исследовании. Так, у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* менопауза наступала в 48,3 года, а в контрольной группе – в 50,2 года ($p=0,466$).

Несмотря на ранее высказанные теоретические предположения о влиянии гена *BRCA1* на овариальный пул, только в работе A. Finch и соавт. у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1/2* дополнительно к возрасту наступления своевременной менопаузы анализировались частоты встречаемости ПНЯ и ранней менопаузы [19]. В нашем исследовании мы также уделили значительное место выявлению группы больных с преждевременным истощением овариального резерва. Полученные нами результаты частично согласуются с исследованием A. Finch и соавт. Нами показано, что частота встречаемости ПНЯ в основной группе была в 1,6 раза выше в сравнении с исследованием A. Finch (7,9% против 4,7%), в то время как ранняя менопауза встречалась в 1,7 раза реже в сравнении с нашими данными (13,1% против 22,1%) [19]. Однако в нашем исследовании статистически значимых различий в частоте встречаемости ранней менопаузы в обследуемых группах не выявлено ($p<0,069$).

Обсуждая возможный механизм развития ПНЯ у пациенток с патогенными вариантами в гене *BRCA1*, следует подчеркнуть, что на протяжении всего репродуктивного периода до момента рекрутирования фолликулов большинство ооцитов в примордиальных фолликулах заблокированы в первой профазе мейоза, что соответствует фазе G2/M клеточного цикла, в этот период они весьма чувствительны к различным эндогенным и экзогенным воздействиям, приводящим к повреждению ДНК [6]. При патологических вариантах генов *BRCA1/2* механизм репарации нарушается, что способствует развитию канцерогенеза, преждевременного старения яичников за счет ускоренного апоптоза примордиальных фолликулов с исходом в ПНЯ [24]. Наибольший риск гибели ооцитов совпадает с периодом их вхождения в профазу первого мейотического деления (8–8,5 нед внутриутробного развития плода), а также с началом периода формирования примордиальных фолликулов (11,5–13 нед) [25, 26].

Заключение

Несмотря на то что в проведенном нами исследовании в основной группе по сравнению с контрольной одновременно выявлялись больные как с ПНЯ, так и с ранней менопаузой, при сравнительном межгрупповом анамнестическом анализе по возрасту первой менструации, характеру менструального цикла, паритету, исходам беременностей статистически значимых различий между группами не выявлено.

Пенетрантность патогенных вариантов в гене *BRCA1* зависит как от эндогенных, так и экзогенных факторов (тип мутации, место ее локализации, сочетание с однонуклеотидными полиморфизмами, а также стиль жизни, репродуктивное поведение, гормональный метаболизм), которые, возможно, и определяют временные рамки реализации наследственной предрасположенности.

В 2021 г. состоялась встреча экспертов по проблемам репродукции Италии, в результате которой сформулировано заключение о том, что у носительниц патологических вариантов в гене *BRCA1/2* развивается нефизиологическое количественное и качественное снижение овариального резерва с исходом в преждевременное старение яичников, что полностью согласуется с полученными результатами в проведенном нами исследовании [26].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. С.Д. Рштуни – обзор литературы; Л.А. Марченко, С.Д. Рштуни – концепция и дизайн исследования; А.Е. Донников, О.В. Бурменская, С.Д. Рштуни – сбор и обработка материала; Л.А. Марченко, С.Д. Рштуни – написание текста; Г.Е. Чернуха, Г.И. Табеева, А.Е. Донников – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.D. Rshtuni – literature review; L.A. Marchenko, S.D. Rshtuni – study concept and design; A.E. Donnikov, O.V. Burmenskaya, S.D. Rshtuni – collection and processing of material; L.A. Marchenko, S.D. Rshtuni – writing the text; G.E. Chernukha, G.I. Tabeeva, A.E. Donnikov – editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (протокол №5 от 14.04.2016). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (protocol №5 from 14.04.2016). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–37. DOI:10.1093/humrep/dew027

2. Аменорея и олигоменорея. *Клинические рекомендации*. 2021 г. [Amenoreia i oligomenoreia. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2021 g. (in Russian)].
3. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019;22(4):403-11.
4. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021 г. [Менопауза i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2021 g. (in Russian)].
5. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Horm Res*. 2007;68(4):196-202.
6. Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death by apoptosis. *Trends Mol Med*. 2006;12(9):440-50. DOI:10.1016/j.molmed.2006.07.007
7. Cohen IS, Bar C, Paz-Elizur T, et al. DNA lesion identity drives choice of damage tolerance pathway in murine cell chromosomes. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(3):1637-45. DOI:10.1093/nar/gku1398
8. Stolz A, Ertych N, Kienitz A, et al. The CHK2-BRCA1 tumour suppressor pathway ensures chromosomal stability in human somatic cells. *Nat Cell Biol*. 2010;12:492-9.
9. Xiong B, Li S, Ai JS, et al. BRCA1 is required for meiotic spindle assembly and spindle assembly checkpoint activation in mouse oocytes. *Biol Reprod*. 2008;79:718-26.
10. Pal T, Keefe D, Sun P, Narod SA; the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Fertility in women with BRCA mutations: a case-control study. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1805-8.
11. Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol*. 2010;28:240-4.
12. Derks-Smeets IAP, van Tilborg TC, van Montfoort A, et al. BRCA1 mutation carriers have a lower number of mature oocytes after ovarian stimulation for IVF/PGD. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34:1475-82. DOI:10.1007/s10815-017-1014-3
13. Turan V, Bedoschi G, Emirdar V, et al. Ovarian Stimulation in Patients With Cancer: Impact of Letrozole and BRCA Mutations on Fertility Preservation. *Cycle Outcomes Reprod Sci*. 2018;25(1):26-32.
14. Shapira M, Raanani H, Feldman B, et al. BRCA mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1162-7.
15. Gunnala V, Fields J, Irani M, et al. BRCA carriers have similar reproductive potential at baseline to noncarriers: comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility preservation. *Fertil Steril*. 2019;111:363-71. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.10.014
16. Lin W, Titus S, Moy F, et al. Ovarian Aging in Women With BRCA Germline Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3839-47. DOI:10.1210/jc.2017-00765
17. Kępczyński Ł, Połatyńska K, Nykel A, et al. Age of natural menopause onset in BRCA1/2 carriers – systematic review and meta-analysis. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(4):171-3. DOI:10.5114/pm.2020.101946
18. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542-62. DOI:10.1093/ije/dyu094
19. Finch A, Valentini A, Greenblatt E, et al. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril*. 2013;99:1724-8.
20. Rzepka-Górska I, Tarnowski B, Chudecka-Głaz A, et al. Premature menopause in patients with BRCA1 gene mutation. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100: 59-63.
21. Lin WT, Beattie M, Chen LM, et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer*. 2013;119:1652-9.
22. Collins IM, Milne RL, McLachlan SA, et al. Do BRCA1 and BRCA2 mutation carriers have earlier natural menopause than their noncarrier relatives? Results from the Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3920-5.
23. van Tilborg TC, Broekmans FJ, Pijpe A, et al. Do BRCA1/2 mutation carriers have an earlier onset of natural menopause? *Menopause*. 2016;23:903-10.
24. Hofmann ER, Milstein S, Boulton SJ, et al. Caenorhabditis elegans HUS-1 is a DNA damage checkpoint protein required for genome stability and EGL-1-mediated apoptosis. *Curr Biol*. 2002;12:1908-18.
25. Уварова Е.В., Буралкина Н.А. Параметры овариального резерва девочек 15–17 лет с гармоничным половым и физическим развитием. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2010;3:20-8 [Uvarova EV, Buralkina NA. Parametry ovarial'nogo rezerva devochek 15–17 let s garmonichnym polovym i fizicheskim razvitiem. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2010;3:20-8 (in Russian)].
26. Buonomo B, Massarotti C, Dellino M, et al. Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the BRCA1/2 genes: an expert meeting. *BMC Med*. 2021;19(1):205. DOI:10.1186/s12916-021-02081-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU