**КУРСОВАЯ РАБОТА**

**НА ТЕМУ: «ГЕНЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ БЕСПЛОДИЕ»**

**СОДЕРЖАНИЕ**

Введение

Глава 1. Причины и методы лечения генетического бесплодия

.1 Женское бесплодие

.2 Мужское бесплодие

.3 Методы лечения

Глава 2. Гены, вызывающие бесплодие

.1 Нох гены: общие сведения

.2 Система генов гомеобокса Нох

Заключение

Список используемой литературы

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность работы**: заключается в том, что генетические изменения у одних людей находятся с рождения, у других - приобретенные. Ученые всего мира считают, что к этому приводит целый ряд факторов, таких как: брак с близким родственником, образ жизни, неправильное питание, загрязнение окружающей среды и многое другое.

**Цель работы:** изучить и проанализировать общие сведения о генетическом бесплодии, а именно о генах Нох и Нох 10.

Для достижения вышеуказанных целей, необходимо решить следующие **задачи:**

- рассмотреть факторы генетического бесплодия

- выявить причины генетического бесплодия

- определить методы лечения.

**ГЛАВА 1. ПРИЧИНЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ**

В генах заложена вся наследственная информация, которая необходима для развития оплодотворения яйцеклетки. Гены по отдельности образуют белок, который выстраивают организм в целом. По две копии каждого гена дети получают от своих родителей.

Генетические факторы бесплодия являются одним из главных проблем генетического бесплодия. Причина этому - мутация хромосом, как у мужчин, так и женщин.

Мутирующие хромосомы явно не выражаются в организме человека, но и бывают редкие исключения. Когда доктора выставляют диагноз «генетическое бесплодие», он предполагает изменение числа хромосом или нарушение их структур. Поэтому пройти обследования должны оба супруга.

В современной медицине нет возможностей для исправления генетических изменений, но при правильной постановке диагноза, назначений и лечения можно прийти к беременности и рождению малыша.

Генетические причины бесплодия <http://net-besplodiyu.ru/prichiny-besplodiya-2.html> определяются в изменении структуры и числа хромосом. Такие нарушения являются как регулярными (выявляются во всех клетках тела), так и мозаичными (образуют клон клеток). У здоровых женщин также могут находиться хромосомные аномалии. Увеличение и уменьшение числа Х-хромосом. Хромосомные аномалии, которые включают изменения числа, и структуры не половых хромосом то есть инверсии.

Эти нарушения приводят к выкидышам на ранних сроках беременности до 12 недель, замиранию плода, не вынашиванию беременности до конца срока, нарушение свертываемости крови, преждевременная менопауза, отсутствие менструации и так далее. Поддержание репродуктивной функции и хорошее развитие у женщин и мужчин контролируется приблизительно двумя тысячами генов. Их мутации приводят к болезням, которые снижают фертильность и это может быть одним из основных признаков бесплодия.

Генетическое бесплодие у мужчин может быть обусловлено выявлением дополнительной Х-хромосомы или их аномальный набор. Полное отсутствие или недостаточное количество спермы. Частой причиной является врожденное двухстороннее недоразвитие семявыносящего протока, которое в 76% передается по наследству.

Мужское бесплодие связано с наследственной аномалией органов мочеполовой системы, нарушение эндокринной системы, синдром Дауна, болезнью почек, анемии, инфекции мочевыводящих путей, перегрев яичников (вызывает расширению вен семенного канала), опущение яичек в мошонку (крипторхизм), постоянные стрессовые ситуации, бесплодие не ясной этиологии и многие другие заболевания.

Если супружеская пара не может забеременеть в течении двух лет, или в анамнезе у женщины было несколько самопроизвольных абортов, врачи -гинекологи рекомендуют посещение врача-генетика. Он в свою очередь планирует комплексного обследование, которое включает в себя цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование.

У женщин изучают менструальный цикл, гормональный уровень в крови, проходимость маточных труб. У мужчин тестируют сперму. Рекомендуют сдать анализы на различные инфекции: ВИЧ, гепатит В и С, хламидии, корь и так далее. Проводится ряд рентгеноскопических и эндоскопических обследований для уточнения диагноза. В высококвалифицированных клиниках эти обследования проводятся в амбулаторном порядке и не занимают много времени.

После тщательного анализа устанавливается диагноз <http://net-besplodiyu.ru/diagnoz-besplodie-est-li-shansy-na-zachatie.html>. Затем разрабатывается схема лечения <http://net-besplodiyu.ru/lechenie-pri-besplodii.html>, позволяющая преодолеть генетическую патологию, если такая имеется.

**1.1 ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ**

Женское бесплодие - весьма важная и достаточно сложная медикосоциальная проблема.

До сих пор остается малоразработанным и спорным вопрос этиопатогенеза женского бесплодия, что в влечет за собой известные трудности в проведении лечебных мероприятий.

В настоящее время выделены следующие основные варианты бесплодия у женщин:

1. трубно-перитонеальное;

. эндокринное;

. иммунологическое;

. маточная форма бесплодия, обусловленная анатомическими нарушениями матки и влагалища.

**Трубное бесплодие**енское бесплодие

Удельный вес нарушений проходимости маточных труб в этиологической структуре женского бесплодия составляет 35-40%. Трубно-перитонеальное бесплодие является причиной перенесенных воспалительных заболеваний придатков матки и брюшины малого таза. Следует отметить, что воспалительные заболевания женских половых органов в настоящее время весьма часто протекают субклинично и многие женщины не отмечают это обстоятельство при сборе анамнеза. В то же время воспалительный процесс сопровождается активным развит ем фиброзных элементов, что влечет за собой сужение или облитерацию маточной трубы, появление перитубарных и яичниковых спаек. Указанные нарушения препятствуют проникновению и передвижению яйцеклетки по маточной трубе, что и является основной причиной бесплодия.

Кроме механических изменений маточных труб, частым осложнением воспалительных заболеваний являются их функциональные расстройства, и как следствие - нарушение транспорта гамет, приводящее к бесплодию.

Следует отметить, что сократительная функция маточных труб также находится под сложным гормональным контролем. Гормоны могут менять активность своего действия на сократительную, способность различных отделом маточных труб в зависимости от их исходного уровня и соотношения с другими биологически активными веществами.

Спаечный процесс в брюшной полости и маточных трубах наиболее выражен после перенесенной гонореи, которая в отличие от банальной инфекции часто приводит к полной облитерации просвета труб. В дополнение к этому воспалительный процесс сопровождается выраженными гемодинамическими изменениями в маточных трубах, что нарушает их перистальтическую активность. Кроме того, возникающие сактогидросальпинксы приводят к атрофии ресничек выстилающего эпителия, перерастяжению мускулярных элементов маточной трубы, что делает последнюю неполноценной в плане продвижения гамет даже при условии сохранения их проходимости.

Многолетняя практика свидетельствует о значительной частоте бесплодия после искусственного аборта. Выскабливание матки может повлечь за собой облитерацию устьев маточных труб вследствие механического повреждения эп дометрия в этой области.

Нельзя не отметить в структуре причин нарушения проходимости маточных труб так называемую послеоперационную перитонеальную форму бесплодия. Перенесенные в прошлом операции на органах малого таза в большинстве случаев сопровождаются выраженным спаечным процессом, что приводит к нарушению функции маточных труб и яичников.

К трубному бесплодию могут привести опухоли матки и яичников, за счет механического сдавления труб и нарушении их функции.

Перитонеальная форма бесплодия обусловлена спаечным процессом в области внутренних половых органов при проходимых маточных трубах. При этом имеющиеся сращения приводят к анатомическим и функциональным нарушениям маточных труб и яичников, в результате чего возникает бесплодие

Одной из наиболее частых причин возникновения перитонеальной формы бесплодия является эндометриоз. Кроме того, эндометриоидные имплантанты продуцируют большое количество простагландинов, которые приводят к нарушению перистальтики маточных труб, снижают их транспортную функцию, «притягивают» к себе оплодотворенную яйцеклетку, уводя ее, таким образом, от маточной трубы. Как эксквизитное явление описаны случаи врожденной непроходимости маточных труб.

**Эндокринное бесплодие**

Эндокринное бесплодие - это бесплодие, обусловленное нарушениями процесса овуляции, неспособностью яйцеклетки к оплодотворению или имплантации эмбриона в результате гормональной дисфункции. Удельный вес этой формы бесплодия составляет 20-40%.

Наиболее частая причина эндокринного бесплодия - отсутствие овуляции вследствие ациклических процессов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, характеющихся огромным многообразием клинических, биохимических и морфологических нарушений, проявляющихся множеством клинических синдромов: синдромом поликистозных яичников, адреиогенитальным синдромом, различными формами гиперпролактинемий, гиперогениями и т. д.

В клинической практике как причина бесплодия наибольший удельный вес занимают первичные морфо-функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичникового комплекса, проявляющиеся аменореей или гипоменструальным синдромом. В большинстве случаев они обусловлены геннохромосомной патологией. К этой группе заболеваний следует отнести синдром Шерешевского-Тернера, смешанную форму дисгенезии гонад, гермафродитизм, адреногенитальный синдром, синдром тестикулярной фемининизации, гипопитуитаризм, гонадотропный гипогонадизм, синдром Лоренса-Муна-Бидля и др. Хромосомные синдромы, кроме типичных клинических проявлений, характеризуются нарушением продукции гонадотропинов, уменьшением синтеза эстрогенов и прогестерона, нарушением кариотипа - 45X0, 46ХУ, 46XУ/45X0. Обычно изменяется экскреция 17-КС в столицу повышения.

При гермафродитизме и истинной агенезии половых желез кариотип вариабельный - 46ХХ или 46ХУ, уровень ФСГ, ЛГ, как правило, повышен.

Бесплодие, обусловленное вирилизирующим синдромом, связано в основном с повышением синтеза андрогенов.

Типичным представителем вирилизации является андрено-генитальный синдром. В результате наследственного дефицита 21-гидроксилазы, необходимой для синтеза кортикостероидов, по принципу обратной связи увеличивается выработка АКТГ, в результате чего происходит гиперплазия коры надпочечников с активацией синтеза андрогенов. Нарушение функции надпочечников может быть также обусловлено и опухолевым процессом, в таких случаях оно носит вторичный характер.

**Иммунологическое бесплодие**

Иммунологическое бесплодие является достаточно сложной и до конца не изученной проблемой.

Причинами иммунологического бесплодия у женщин могут быть специфические изоантитела к сперматозоидам в различных отделах полового тракта: во влагалище, цервикальной слизи, эндометрии, маточных трубах, фолликулярной и перитонеальной жидкости, аутоантитела к блестящей оболочке яйцеклетки, клеткам зернистого слоя или аутоиммунные тотальные поражения яичников. Изоиммунный ответ на сперматозоиды в организме женщины реализуются как посредством гуморальных, так и клеточных факторов, может иметь общий и местный характер, при чем наиболее выраженным является регионарный иммунитет.

**Бесплодие, связанное с анатомическими нарушениям в репродуктивной системе**

К этой форме бесплодия относятся различные аномалии развития женских половых органов, хирургическое удаление матки, маточных труб, яичников, травмы половых органов с образованием мочеполовых и кишечнополовых свищей, внутриматочные синехии (синдром Ашермана), образующиеся в результате травмы при выскабливании, опухоли матки и придатков.

**1.2 МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ**

Согласно статистике, каждая десятая супружеская пара оказывается бесплодной, то есть не способной к зачатию ребенка без помощи медицины. Следует отметить, что заболевания женщины становятся причиной бесплодия лишь у 40% супружеских пар, которые не могут завести ребенка. В 45% случаев "виновным" оказывается мужчина. Остальные 15% приходятся на случаи несовместимости организмов супругов, так называемую иммунологическую форму бесплодия и другие, более редкие формы.

## **Секреторная форма мужского бесплодия**

## При этой форме яички не производят достаточного количества сперматозоидов, необходимого для достижения и оплодотворения яйцеклетки, или у сперматозоидов нарушена подвижность, или же большинство сперматозоидов имеют дефекты строения.

## В основе секреторой формы бесплодия всегда лежит то или иное воздействие на яички. Наиболее распространенным заболеванием, приводящим к нарушению продукции сперматозоидов, является варикозное расширение вен яичка, или варикоцеле. При этом заболевании чрезмерно расширенные яичковые вены не в состоянии дать полноценный отток крови из яичка, в результате чего развивается ее застой, нарушается кровоснабжение ткани яичка и угнетается его функция. В подавляющем большинстве случаев варикоцеле бывает левосторонним, но через некоторое время нарушается кровоснабжение и другого, здорового яичка, а также присоединяются некоторые другие механизмы. Результатом этого заболевания может стать значительное снижение продукции сперматозодиов обоими яичками, и, соответственно, секреторная форма бесплодия.

## Схожие явления возможны при водянке яичка. При этом заболевании в мошонке скапливается значительное количество жидкости, которая сдавливает яичко. При длительном отсутствии лечения это сдавление может привести к нарушению кровоснабжения ткани яичка, что в итоге может закончится таким неблагоприятным исходом. Аналогичный результат может дать паховая грыжа.

## Более редким заболеванием, приводящим к бесплодию, является крипторхизм - неопущение яичек в мошонку. Современные подходы к лечению крипторхизма предполагают, что к 7 годам его лечение должно быть полностью завершено, и яички обязательно должны находиться в мошонке. Если этого не случается, функция яичек может быть значительно снижена.

## Другим заболеванием, нередко приводящим к такому же результату, является эпидемический паротит, или по-просту говоря свинка. Вирус, вызывающий это заболевание, имеет обыкновение поражать разные железы организма. Почти всегда начинается воспаление слюнных желез, лицо больного приобретает округлую форму, за которую болезнь и получила свое второе название. Не в последнюю очередь в процесс вовлекаются и половые железы, особенно яички у мальчиков. Если воспаление яичек (орхит) было достаточно сильным, а необходимое лечение оказано не было, возможно значительное нарушение их функции.

## Повреждения сперматогенного эпителия могут вызывать различные внешние факторы. Длительное воздействие проникающей радиации может вызвать не только лучевую болезнь и самые разнообразные нарушения организма, но и сильно повредить сперматогенный эпителий яичек, что приведет к значительному снижению сперматозоидов. Значительные по интенсивности или продолжительности воздействия электромагнитные колебания способны привести к тому же исходу. Особенно актуально это для любителей ношения современных средств связи на поясе. Исследования о влиянии мобильных телефонов на эту функцию мужчины пока еще не дали однозначного ответа на этот вопрос, но не исключено, что их результат не будет обнадеживающим.

## Стоит также отметить угнетающее действие на функцию яичек высоких температур. Это актуально не только для сварщиков и кочегаров, но и для любителей попариться в сауне или принять горячую ванну. Такие процедуры лучше заканчивать прохладным душем или хотя бы дать телу остыть перед одеванием, если вам не безразличен этот вопрос. Весьма неблагоприятно на функции половых органов сказываются регулярные велосипедные тренировки, особенно носящие профессиональный характер. Сдавление и постоянные удары промежности легко могут привести к снижению или полному нарушению функции яичек, поэтому при лечении этой формы бесплодия от велопрогулок, и тем более тренировок лучше воздержаться. Нарушать терморегуляцию яичек может тесное нижнее белье, плотно прижимающее яички к телу.

## К нарушению сперматогенной функции яичек могут приводить такие заболевания, как сифилис, туберкулез, тиф, гормональные нарушения, длительный прием противоопухолевых, противоэпилептических препаратов, некоторых антибиотиков, стероидных гормонов и антиандрогенов. Снижение количества сперматозоидов могут также вызвать такие факторы, как затянувшийся стресс, недостаток содержания белков и витаминов в пище, неблагоприятные экологические факторы, хроническое недосыпание, злоупотребление сигаретами, алкогольными напитками, наркотиками.

## Для диагностики этой формы бесплодия помимо спермограммы часто бывает необходима биопсия яичек. Это позволяет не только определить состояние ткани яичек, но нередко и выяснить первопричину заболевания. При лечении секреторной формы мужского бесплодия по возможности должна быть устранена причина заболевания - лечение варикоцеле, водянки яичка, паротита, устранение неблагоприятного фактора, отмена лекарственного препарата и т.д. После устранения причины проводится общий курс терапии, направленный на улучшение сперматогенной функции яичка. Он включает в себя не только полноценное питание и нормализацию образа жизни, но также витаминотерапию и прием препаратов, улучшающих кровоснабжение органов мошонки. В некоторых случаях бывает необходимо применение стимулирующей гормональной терапии.

В целом лечение секреторной формы мужского бесплодия является очень длительным, сложным и кропотливым, но отнюдь не безнадежным процессом.

## **Обтурационная форма мужского бесплодия**

## При этой форме бесплодия продвижение сперматозоидов по семявыносящим путям с одной или обеих сторон становится невозможным. При одностороннем нарушении проходимости в сперме наблюдается снижение количества сперматозоидов, при двухстороннем - их полное отсутствие.

## Развитие облитерации, то есть непроходимости семявыносящих протоков, возможно по самым разным причинам. Чаще всего это развивается в результате перенесенного эпидидимита - воспаления придатка яичка. После стихания воспаления протоки придатка яичка склеиваются или закупориваются, в результате чего ни один сперматозоид из яичка не может попасть в семенные пузырьки.

## К такому же результату могут привести и травмы яичек или паховых областей, особенно оставшиеся без осмотра и лечения доктором. Нередко непроходимость семявыносящих путей развивается в результате случайного повреждения их во время операции на органах малого таза - мочевом пузыре, мочеточниках, прямой кишке и др. Встречаются случаи сдавления семявыносящего протока кистой или опухолью придатка яичка. Не последнее место в развитии этой формы бесплодия занимает врожденное отсутствие придатка яичка или семявыносящего протока. Другими заболеваниями, которые могут дать столь неприятное осложнение, являются сифилис и туберкулез.

## Для диагностики непроходимости семявыносящих протоков используются специальные методы, с помощью которых определяется наличие, локализация и протяженность участка облитерации. Лечение обтурационной формы мужского бесплодия заключается в оперативном восстановлении проходимости семявыносящих путей. Успех операции в наибольшей степени зависит от протяженности участка облитерации. В зависимости от этого выполняется или иссечение непроходимого для сперматозоидов, или формирование нового пути для сперматозоидов. Иногда с этой целью прибегают к анастомозу с противоположным семявыносящим протоком.

## **Иммунологическая несовместимость партнеров**

## В 10% всех случаев бесплодных браков ни у одного из супругов не обнаруживается никаких заболеваний, которые могли бы привести к бесплодию. Более того, у обоих из них могут быть дети от других браков. Причиной бесплодия в таких случаях чаще всего становится иммунологическая несовместимость партнеров, или, иными словами, аллергия женщины к сперматозоидам или другим компонентам спермы мужа. Для диагностики этой формы бесплодия применяется ряд анализов и тестов, в том числе и аллергопроба с эякулятом супруга. К сожалению, лечение этой формы бесплодия на сегодняшний день является серьезной проблемой для андрологов и гинекологов всего мира, и благоприятного исхода обычным путем можно бывает добиться далеко не всегда.

## **Другие формы бесплодия**

## Об этом помнят не все доктора, однако бесплодие может быть обусловлено и некоторыми другими причинами. Например, при гипоспадии 1 степени наружное отверстие мочеиспускательного канала у мужчины находится не на вершине головки полового члена, а чуть ниже. При эякуляции сперма может не попадать на шейку матки, в результате чего лишь единичные сперматозоиды смогут достичь матки, что делает зачатие весьма маловероятным. К бесплодию может приводить эректильная дисфункция, при которой совершение полового акта мужчиной невозможно или крайне затруднительно, эрекция при этом отсутствует или недостаточна. К подобному результату может приводить отсутствие лечения различных воспалительных заболеваний, в первую очередь специфического уретрита и хронического простатита. При этих заболеваниях нередко самочуствие мужчины позволяет ему совершить не более 1 полноценного полового акта в месяц. Ясно, что зачатие при такой интенсивности половой жизни крайне маловероятно. Следует остановиться также и на такой причине бесплодия брака, как сексуальная неграмотность партнеров. Многие люди убеждены, что зачатие может происходить не только при классическом виде секса, но также при анальном и даже оральном сексе. Частая практика этих видов секса уменьшает частоту обычных генитально-генитальных контактов, в результате чего зачатия может не наступать при всем желании супругов.

## Другим примером неграмотности может стать случай из практики одного гинеколога, произошедший несколько лет назад. К нему на прием пришла замужняя женщина с жалобой на бесплодие. При осмотре доктор обнаружил, что его пациентка… девственна - ее девственная плева не была повреждена. Дальнейший расспрос женщины показал, что ни она, ни ее муж не знали, как нужно заниматься сексом, и были убеждены, что для зачатия ребенка им достаточно находится в одной кровати. Следует заметить, что это произошло в достаточно населенном городе в наше время, в век сексуальной революции.

**.3 МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Для созревания овуляции предлагают гормональную терапию. Чаще всего эта терапия назначается при синдроме поликистозных яичников. Под действием препаратов <http://net-besplodiyu.ru/preparaty-ot-besplodiya.html> графовые пузырьки созревают и лопаются для освобождения яйцеклетки.

Искусственное оплодотворение <http://net-besplodiyu.ru/iskusstvennoe-oplodotvorenie-zhenshhin.html> (инсеминация). Введение семенной жидкости мужчин в женскую матку увеличения шансов зачатия. При этом донором может быть любой, выбранный парой человек или анонимный донор.

**Этот метод применяют при:**

· перитониальном бесплодии;

· эндометриозе <http://net-besplodiyu.ru/endometrioz-i-besplodie.html>;

· гормональные нарушения;

· иммунологические патологии;

· необъяснимые причины бесплодия.

Метод ЭКО <http://net-besplodiyu.ru/eko-pri-besplodii.html> (экстракорпоральное оплодотворение) производится в лабораторных условиях вне тела матки. Эта процедура проводится несколькими этапами:

1. стимулируется овуляция;

. контролируется созревание фолликул;

. проводится изъятие яйцеклетки из спермы;

. процедура оплодотворения проходит в условиях стационара;

. прослеживание за эмбриональным ростом;

. самые качественные эмбрионы переносятся в тело матки (1-3 штуки).

Перед провидением процедуры ЭКО врач должен рассказать пациенту про потенциальный риск для здоровья, будущего ребенка.

**Отбор качественных сперматозоидов для оплодотворения:**

· **Микрохирургическая аспирация** - процесс забора семенной жидкости из придатка яичка при помощи специальной иглы. Полученная сперма проходит обработку для выбора самых активных сперматозоидов, которые будут использованы для введения в яйцеклетку. Замороженные оплодотворенные яйцеклетки, которые хранятся в течении пяти лет, могут быть введены в матку.

**Показания к процедуре:**

· недоразвитие или полное отсутствие яичников;

· возраст женщины достиг 40 годам и старше;

· неэффективность других способов лечения;

· регулярное не вынашивание беременности;

· присутствие синдрома Тернера, высокий риск родить ребенка с генетическими отклонениями.

Исходя из вышеизложенного данной главы можно сделать вывод о том, что, если женщина и мужчина морально подготовлены перед ними открываются все двери к осуществлению мечты. Несмотря на то, что вышеперечисленные процедуры занимают, немало времени, конечный результат приятно порадует и молодая пара ощутит все прелести родительского счастья. Нет ничего лучше на свете, чем испытать материнский инстинкт.

**ГЛАВА 2. ГЕНЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ БЕСПЛОДИЕ**

**.1 HOX ГЕНЫ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ**

**Гены семейства НОХ** принадлежат к высококонсервативным генам и выступают в качестве регуляторов эмбрионального морфогенеза и дифференцировки. У млекопитающих существует, как минимум, 39 генов НОХ, расположенных в четырех кластерах, именуемых НОХА, НОХВ, НОХС и HOXD. Специфические гены кластера НОХА играют важную роль в развитии мюллеровых протоков.

**Экспрессия НОХА-10 и НОХА-11** возрастает с началом менструаций <http://medicalplanet.su/Patfiz/553.html>, существенно повышаясь в середине лютеиновой фазы или ко времени имплантации. Недавние исследования с использованием методов направленного мутагенеза выявили, что у мышей, гомозиготных по дефициту НОХА-10, развивается нарушение имплантации с резорбцией эмбриона в раннем постимплантационном периоде.

Регуляция генов НОХ половыми стероидами может обеспечить механизм их дифференцированной экспрессии в репродуктивном тракте. Как эстроген, так и прогестерон активируют экспрессию НОХ-10. Характер регуляции экспрессии генов НОХ половыми гормонами соответствует его потенциальной роли в имплантации эмбриона. Гены НОХ необходимы для имплантации; они каждый менструальный цикл активируют гены-мишени в эндометрии, необходимые для обеспечения процессов имплантации.

В целях защиты организма беременной от атаки инвазивного трофобласта, мигрирующего по направлению к спиралевидным артериям матки, под действием яичниковых гормонов строма эндометрия трансформируется в плотный клеточный матрикс, известный как децидуальная оболочка. В процессе децидуализации фибробластоподобные мезенхимальные клетки маточной стромы дифференцируются в эпителиоидоподобные клетки. Эти морфологические изменения у человека начинаются в лютеиновой фазе под влиянием эстрадиола, прогестерона и релаксина.

К другим изменениям относится появление в тканях специализированной субпопуляции лимфоцитов, характеризующихся избыточной экспрессией CD56. И у человека, и у грызунов эти клетки принадлежат к семейству естественных киллеров (NK - от англ. natural killer) и называются маточными NK-клетками. У женщин эти клетки называются децидуальными клетками высокой плотности CD56. Ранее в отношении мышей использовали термин «гранулярные маточные железистые клетки».

В эндометрии во время имплантации эти СD56-позитивные клетки составляют более 90% популяции лейкоцитов. Точная функция СD56-клеток в развивающейся децидуальной оболочке неизвестна, хотя предполагают их важную роль в имплантации и поддержании беременности. Механизм их действия также не определен, однако возможно, что распознавание NK-клетками и их рецепторами, а также ингибиторами рецепторов лейкоцитарных антигенов главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) I класса, особенно HLA-G трофобластов, защищает имплантирующуюся бластоцисту от лизиса NK-клетками.

Нарушения регуляции этих важнейших событий могут приводить к срыву имплантации или прерыванию беременности. Концентрации цитокинов децидуальной оболочки изучали главным образом на уровне мРНК. Среди множества генов, активируемых в период имплантационного окна, наиболее важными представляются гены ИЛ-1, КСФ, ЛИФ, ЭФР и ТФР-b. На секрецию этих факторов могут влиять половые стероиды и сама бластоциста. Последняя экспрессирует рецепторы к этим факторам, обеспечивая связь между материнскими тканями и эмбрионом.

Последовательность биохимических и молекулярных событий, связанных с децидуализацией, до конца неясна. У павианов последовательные изменения in vivo в месте имплантации в этот период включают дезактивацию b-гладкомышечного актина с последующей индукцией Сох2 и экспрессией ИФР-связывающего белка-1 (IGFBP-1). Этот белок является преобладающим белком в децидуальных клетках и считается биохимическим маркером децидуализации. Кроме того, экспрессию IGFBP-1 может индуцировать ИЛ-lb, предположительно, эмбрионально опосредуемый фактор, через 3 дня инкубации в присутствии гормонов.

Существующие на сегодняшний день данные позволяют предположить, что ИЛ-1b способен активировать множество сигнальных путей, осуществляющих положительную (при отсутствии экзогенного цАМФ) или отрицательную (в присутствии экзогенного цАМФ) регуляцию экспрессии гена IGFBP-1 и процесса децидуализации in vitro. Сигнальные пути, активированные ИЛ-ip, через 10 мин после стимуляции приводят к фосфорилированию митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), особенно р38 МАРК и активации транскрипционного фактора NF-кВ. Через 4-6 ч после этого имеет место экспрессия генов Сох2 и ММП-3. Стероидные гормоны, в частности прогестерон, играющие важнейшую роль в экспрессии IGFBP-1, модулируют активность ИЛ-1b за счет дезактивации ММП-3.

**Индуцированная ИЛ-1b ММП-3** может активировать IGFBP-1 благодаря запуску реорганизации цитоскелета путем разрушения внеклеточного матрикса.

**2.2 СИСТЕМА ГЕНОВ ГОМЕОБОКСА НОХ**

лечение генетический бесплодие патология

Впервые описанная у фруктовых мушек Drosophila melanogaster, составляет парадигму биологии развития. Гены Нох называются так, поскольку кодируемые ими белки, факторы транскрипции, содержат консервативный сцепленный с ДНК участок, названный гомеодоменом. (Участок гена, кодирующий гомеодомен, называется гомеобокс, давший имя семейству генов Нох.)

Большинство видов животных имеет гены Нох, а гомеодомены, кодируемые этими генами, аналогичны; тем не менее разные виды содержат отличающиеся количества генов Нох; например, дрозофилы содержат 8, а люди почти 40 генов. У человека 40 генов Нох организованы в четыре группы: А, В, С и D, в четырех разных хромосомах. Порядок индивидуальных генов в пределах групп сохраняется у разных видов.

**Гены группы Нох** у человека образовались вследствие серии дупликаций генов. Первоначальные события дублировали оригинальный родовой ген Нох тандемно вдоль единственной хромосомы. Последующие дупликации этого единственного набора генов Нох и перемещение новых наборов генов в другие позиции генома привело, в конечном счете, к появлению четырех групп генов у людей (и других млекопитающих), называемых Нох А, Нох В, Нох С, и Hox D.

Уникальные комбинации экспрессии генов Нох в небольших группах клеток, расположенных в конкретных областях эмбриона <http://meduniver.com/Medical/Akusherstvo/9.html>, определяют судьбу этих регионов. Подобно тому, как специфические комбинации единственного кластера генов Нох дрозофил экспрессируются вдоль переднезадней оси тела и регулируют экспрессию генов и, следовательно, формирование разных структур тела, млекопитающие для выполнения аналогичных задач используют множество генов Нох из разных групп.

На ранних этапах развития эмбриона факторы транскрипции Нох определяют переднезаднюю ось: группы Нох А и Нох В, например, действуют вдоль ростральнокаудальной оси, определяя индивидуальные позвонки и сомиты. На последующих этапах развития группы Нох А и Нох D определяют локальные структуры вдоль оси развивающейся конечности.

Один интересный аспект экспрессии генов Нох состоит в том, что порядок генов в группе соответствует позиции в эмбрионе, в которой ген экспрессируется, и периоду развития. Другими словами, позиция генов Нох в группе коллинеарна как с синхронизацией экспрессии, так и позицией экспрессии вдоль переднезадней оси эмбриона.

Семейство генов Нох иллюстрирует несколько важных принципов биологии развития и эволюции.

Во-первых, группа генов функционирует вместе, выполняя аналогичные общие задачи в разное время и в разных местах эмбриона.

Во-вторых, гомологичные структуры создаются наборами гомологичных факторов транскрипции, производными от общих эволюционных предшественников.

Например, насекомые и млекопитающие имеют схожий основной план тела (голова впереди туловища, конечности отходят от тела, сердце и дыхательные органы предшествуют пищеварительным органам), определяемый набором генов, полученным от общих эволюционных предшественников.

В-третьих, хотя это и не типично для генов, участвующих в развитии, гены Нох показывают замечательную организацию в группе, согласованную с их функционированием в ходе развития.

Несколько семейств эмбриональных генов человека уже подробно изучены на молекулярном и хромосомном уровнях. Они представлены, как правило, кластерами (пучками) в определённом локусе хромосом.

Краткая характеристика некоторых из этих семейств приводится ниже.

Таблица 1. Кластеры гомеобоксных генов человека

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Кластер | Число генов | Локализация в хромосомах |
| НОХ 1 (=НОХА) | II | 7Р |
| НОХ 2 (=НОХ В) |  | 17q |
| НОХ 3 (=НОХ С) |  | 12q |
| НОХ 4 (=НОХ D) |  | 2q |

Гомеобоксные гены (homeobox - НОХ) содержат 180 пар нуклеотидов, продукты которых определяют транскрипционные факторы осевой дифференцировки эмбриона. В табл. 1 представлены сведения о НОХ генах человека.

Установлена линейная корреляция между позицией гена и временной и пространственной экспрессией генов, что говорит об их важной роли в раннем эмбриогенезе.

Мутаций НОХ генов у человека, в отличие от дрозофилы и мыши, не обнаружено. Это говорит о том, что любые мутации в этом семействе ведут к прекращению развития эмбриона на самых ранних стадиях. Трансгенные мыши с мутантными НОХ генами рождаются с множественными пороками развития.

Спаренные гены {paired-box- PAX) кодируют полипептидные последовательности из 180 аминокислот. У человека и мыши обнаружено 8 PAX генов по гомологии с соответствующими генами человека. У мышей мутации в генах PAX /, PAX3, PAX 6 приводят к аномалиям развития позвоночника, глаз и образования пигмента. У человека мутации в гене PAX 3 приводят к развитию аутосомно-доминантного синдрома Варденбурга (глухота, гетерохромия радужки, белая прядь волос надолбом). Мутации в гене PAX6 приводят к аниридии.

Гены цинковых пальцев (zinc finger) называются так в связи с тем, что кодируемые ими аминокислотные последовательности (транскрипционные факторы) расположены между двумя отдельными цистеиновыми остатками, образующими комплекс с ионами цинка, похожий на палец.

Транскрипционные белки, содержащие цинковые пальцы, несомненно играют важную роль в развитии. Например, мутация в гене этой группы, локализованном на хромосоме 7 и обозначенном GLI3, приводит к развитию це-фалополисиндактилии Грейга, которая характеризуется аномалиями черепа и рук (дополнительные и/или сросшиеся пальцы). Мутации в локусе хромосомы 11 приводят к нарушению развития почек и половой дифференцировки.

Анализируя группы генов Нох, можно дать заключение о том что, в группе Нох В гены, экспрессирующиеся сначала в передней части эмбриона, расположены вместе на одном конце группы; порядок остальных генов в группе соответствует порядку, в котором они экспрессируются, соответствуя как положению вдоль переднезадней оси эмбриона, так и времени экспрессии. Хотя эта организация генов необычна и нетипична для организации генов в геноме, аналогичный феномен наблюдают в другом семействе генов человека, регулирующих развитие, - группе генов глобина.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Подводя некоторый итог всему сказанному, можно отметить, что хотя бесплодие во многом представляет собой открытую проблему для современной медицины, в распоряжении врачей и самих пациентов имеются необходимые средства, чтобы в любой ситуации суметь найти выход. В заключение остановимся еще раз на самых важных моментах.

Бесплодие в браке вызывается в 45% случаев заболеваниями мужчины и в 15% случаев - иммунологической несовместимостью партнеров или другими причинами, поэтому нельзя возлагать всю ответственность за отсутствие желанной беременности на хрупкие женские плечи.

Если в течение года супружеская пара жила регулярной половой жизнью и не использовала контрацептивных препаратов и методик, женщине необходима консультация и обследование гинекологом, мужчине - урологом или андрологом. Лучше проходить обследование в одном центре, чтобы дать возможность докторам обмениваться информацией друг с другом.

К бесплодию могут приводить не только различные заболевания, например, варикоцеле, водянка яичка, венерические инфекции, но и курение, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков. При лечении бесплодия нужно уделять внимание не только приему лекарственных препаратов и прохождению лечебных процедур, но и нормализации здорового образа жизни.

В случае невозможности зачатия традиционным способом обсудите с доктором возможность использования описанных выше альтернативных способов лечения бесплодия в вашем случае.

И, наконец, никогда не теряйте надежду. Многие супружеские пары произвели на свет малыша, иногда даже не одного, после заключения докторов о полной невозможности зачатия и беременности. Поэтому никогда не отчаивайтесь, и счастье обязательно улыбнется вам!

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. В. К. Юрьев, Г.И. Куценко «Общественное здоровье и здравоохранение» Издательство «Петрополис» Санкт- Петербург» 2014 г.

2. Аменорея, Манухин И.Б., Геворкян М.А., Тумилович Л.Т., Акушерство, гинекология и репродуктология, №5, 2012

. Гинекологическая эндокринология», Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В., Москва, 2012

. Гинекология, Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Москва, 2013

. Гинекология, Серов В.Н., Кира Е.Ф., Москва, 2012

. Инфекционная патология нижнего отдела половых путей женщины и бесплодие, Рудакова Е.Б., Семенченко С.И., Панова О.Ю., Кучинская Н.В., Гинекология, №3, 2014

. Комплексное гинетическое обследование мужчин: программы ИКСИ», Глинкина Ж.И., Гинекология №4, 2015

. Неоперативная гинекология», Сметник В.П., Тумилович Л.Г., Санкт-Питербург, 2010

. Синдром поликистозных яичников: клиника, диагностика, лечение», Манушарова.А., Черкезова Э.И., Лечащий врач, №4, 2014

. Синдром поликистозных яичников: современные возможности гормональной терапии», Доброхотова Ю.Э., Джобаева Э.М., Филатова Л.А., Герасимович М.Ю., Гинекология, №1, 2014

. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов», Кулаков В.И., Маргиани Ф.А., Назаренко Т.А., Акушерство и гинекология, №3, 2011

. Экстракорпоральное оплодотворение в лечении бесплодия, обусловленного генитальным эндометриозом», Смольникова В.Ю., Гинекология, №2, 2014

. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии», Овсянникова Т.В., Гинекология, №6, 2014