

Płodność u kobiet w wieku przedmenopauzalnym

Fertility in women in premenopausal age

Leszek Pawelczyk, Anna Sokalska, Monika Serdyńska

Starzenia się układu rozrodczego jest skomplikowanym, wieloczynnikowym i wielokierunkowym procesem, zależnym zarówno od zmian w podwzgórzu, przysadce, jajniku, jak i macicy.

Począwszy od okresu życia płodowego liczba oocytów sukcesywnie zmniejsza się, wzrasta natomiast odsetek komórek ulegających apoptozie. Rośnie ryzyko zaburzeń genetycznych u potomstwa „starszych” matek, związane statystycznie najczęściej z nondysjunkcją chromosomów homologicznych. Następuje istotny wzrost poziomu FSH, przypuszczalnie na skutek zmniejszenia sekrecji inhibiny przez starzejące się jajniki. W kolejnym etapie dochodzi do zmian stężeń LH i E2. Wzrasta odsetek cykli bezowulacyjnych, a faza lutealna ulega skróceniu. Wymienione wyżej procesy, jak i wiele innych wpływają na ograniczenie płodności.

Na obecnym etapie wiedzy mechanizmy odpowiedzialne za stopniowe obniżanie się z wiekiem potencjału rozrodczego nie są do końca poznane i nadal wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi. Uważa się jednak, że kluczową i decydującą rolę odgrywa jajnik, a procesy zachodzące w innych narządach mają charakter wtórny.

Słowa kluczowe: płodność, oocyt, premenopauza, apoptoza, gonadotropiny przysadkowe, estrogeny

(Przegląd Menopauzalny 2003, 1:14–18)

Konieczność zaangażowania się w rozwój zawodowy i chęć uzyskania stabilizacji materialnej skłania kobiety do odkładania decyzji o posiadaniu potomstwa. Informacje w mediach o technikach wspomaganego rozrodu dodatkowo ułatwiają podjęcie takiej decyzji, dając kobietom nadzieję na posiadanie dziecka w wybranym okresie życia. Późne macierzyństwo staje się coraz częstszym zjawiskiem w krajach rozwiniętych, a wiadomo, że wiek jest podstawowym czynnikiem ograniczającym potencjał rozrodczy. Okres maksymalnej płodności kobiety przypada na 20.–25. rok życia, po czym powoli maleje, a po 35. roku życia zaczyna się wręcz drastycznie obniżyć [8]. Zmniejszenie jakości oocytów i zmiany neuroendokrynne związane ze sta-

rzeniem biologicznym organizmu mają decydujący wpływ na obniżone możliwości rozrodu.

Nie tylko procesy patologiczne, mające bezpośredni lub pośredni wpływ na układ rozrodczy mogą prowadzić do ograniczenia płodności. Zmiany fizjologiczne, towarzyszące nieodwracalnemu starzeniu się ustroju częściej uniemożliwiają naturalne zajście w ciążę. Liczba oocytów sukcesywnie zmniejsza się, począwszy od okresu życia płodowego.

Najnowsze badania wskazują, że jakość oocytów jest uzależniona od wieku biologicznego, a nie wieku chronologicznego. Teorie, że starzenie się oocytu jest tylko prostym efektem upływu czasu nie są w pełni akceptowane. Jest możliwe, że patologie powodujące

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Katedra Ginekologii i Położnictwa AM w Poznaniu, kierownik: prof. dr hab. med. L. Pawelczyk



zmiany defektywne oocyty mają swój początek już w okresie płodowego rozwoju jajników. Istnieje więc prawdopodobieństwo, że oocyty te mają mniejszą szansę rekrutacji. Zaburzenia rozrodu mogą więc być bardziej związane ze zmniejszoną liczbą *dostępnych* oocytów niż ich wiekiem. Na jakość komórek jajowych i ewentualną możliwość ich zapłodnienia może mieć wpływ przedział czasowy, dzielący kobietę od menopauzy bardziej niż wiek, w którym ona występuje. Redukcja liczby pęcherzyków jajnikowych jest skojarzona ze wzrastającym stężeniem FSH we wczesnej fazie folikularnej. Wzrost ten wyprzedza menopauzę o ponad dekadę i występuje wcześniej niż wzrost stężenia LH. Liczba dojrzałych pęcherzyków w odpowiedzi na maksymalną stymulację egzogennymi gonadotropinami jest wskaźnikiem rezerwy jajnikowej i jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia FSH niezależnie od wieku kobiety [2].

Nie bez znaczenia jest fakt, że u starszych kobiet wzrasta odsetek cykli bezowulacyjnych. Szacuje się, że liczba cykli owulacyjnych w wieku 45 lat obniża się o ok. 95% [7]. W okresie okołomenopauzalnym faza lutealna cyklu ulega skróceniu, co w przypadku wystąpienia ciąży sprzyja wczesnym poronieniom.

Zmiany dotyczą również tkanki śródmiąższowej jajnika. Istnieje tendencja do degeneracji komórek, gromadzenia fagocytów, włóknienia, co makroskopowo objawia się jako zmniejszenie objętości gonady. Niewiele jest jednak szczegółowych danych, dotyczących wpływu tego procesu na płodność [3].

Okazuje się ponadto, że w jajniku wraz z wiekiem znacząco wzrasta liczba komórek ulegających apoptozie. Zmniejsza się całkowita liczba oocytów oraz liczba oocytów dojrzałych [5]. Apoptozie ulegają także komórki ziarniste [9].

Morfologiczne zmiany, które mogą być obserwowane w oocytach ulegających apoptozie to: obkurczenie komórki, wzrost gęstości cytoplazmy, zaburzenie integralności błony komórkowej, fragmentacja oocytów z utworzeniem ciał *apoptotycznych* o niejednakowych wymiarach, dezintegracja materiału genetycznego. Obecność powyższych zmian w oocytach dotyczy 17,1% kobiet w grupie wiekowej 21–30 lat; 37,7% w grupie wiekowej 31–40 lat; 52,3% w grupie wiekowej 41–50 lat. Zwiększony odsetek komórek ulegających programowanej śmierci dotyczy zarówno oocytów dojrzałych, jak i niedojrzałych. Antygen Fas, będący receptorem glikoproteinowym, którego ekspresję wykazano w komórkach ziarnistych, tekalnych oraz w błonie komórki jajowej przypuszczalnie uczestniczy w procesie apoptozy oocytów [13].

Dowiedziano również, że istnieje dodatnia korelacja między wiekiem a apoptozą komórek wzgórka jajowego. Zaobserwowano, że u kobiet powyżej 40. roku życia brak aktywności komórek wzgórka zmniejsza prawdopodobieństwo zapłodnienia komórek jajowych

i w konsekwencji odsetek uzyskanych ciąży. Obserwacje te dotyczyły kobiet poddanych procedurze zapłodnienia *in vitro* [13].

Zastosowanie dawstwa oocytów daje podobny odsetek uzyskanych ciąży u młodszych, jak i u starszych kobiet, co stanowi pośredni dowód, że starzenie się oocytów jest podstawowym mechanizmem upośledzającym płodność [12].

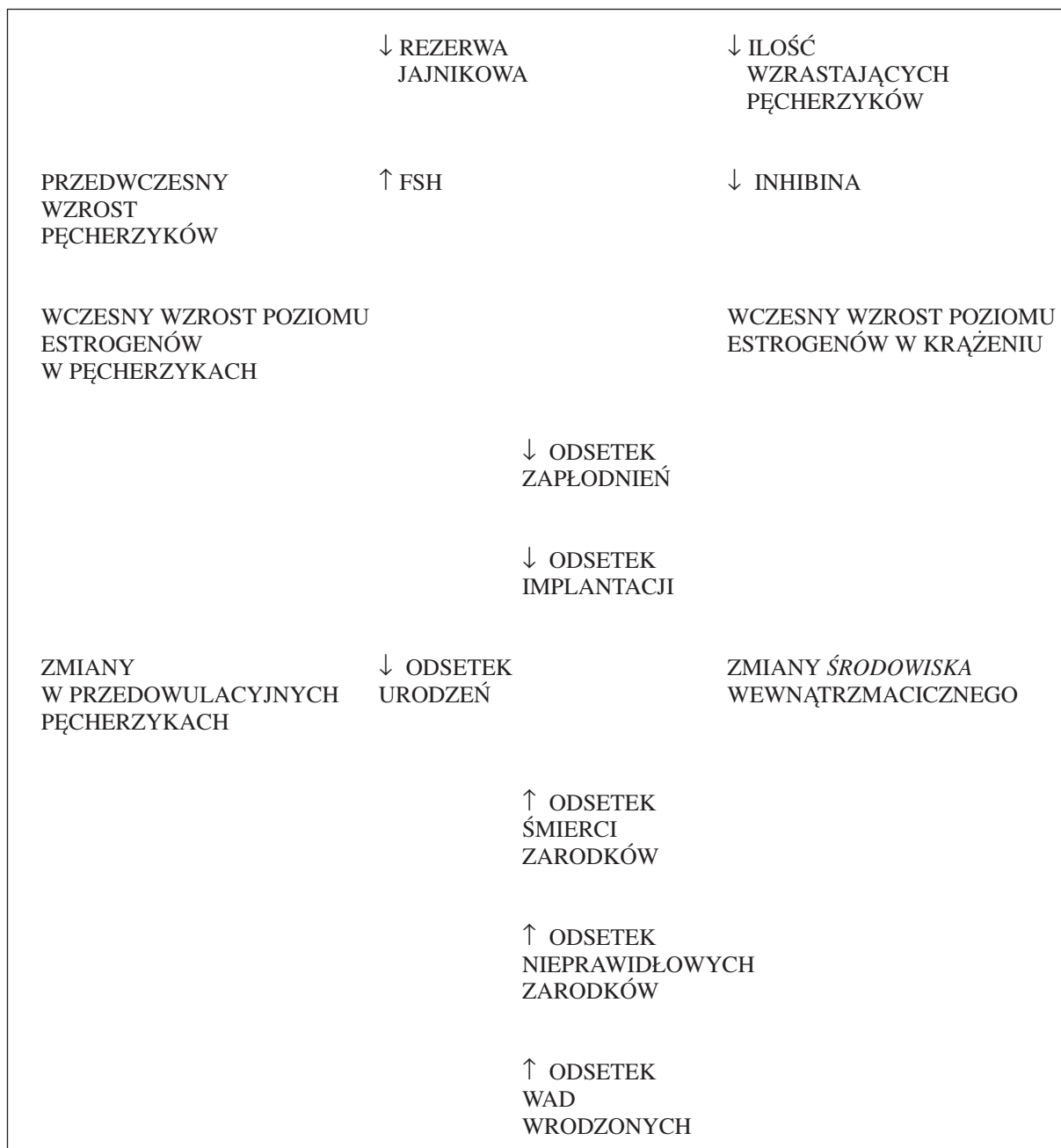
Mimo niepełnej wartości biologicznej komórki jajowej, ciąża u kobiety w okresie premenopauzalnym nie jest całkowicie wykluczona. W przypadku jej wystąpienia liczyć się jednak należy ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń genetycznych u potomstwa *starszych* matek. Dotyczy to aberracji chromosomalnych, zwłaszcza aneuploidii. Ich główną przyczyną jest nondysjunkcja chromosomów podczas drugiego podziału mejotycznego w komórkach jajowych. Najczęstsze zaburzenie to trisomia 21 pary chromosomów, która jest przyczyną zespołu Downa w ponad 90% przypadków. Podczas gdy prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu Downa u 25-letniej matki wynosi 1/1 250, u matki 40-letniej – 1/106. Zwiększa się również ryzyko wystąpienia innych nieprawidłowości chromosomalnych – odpowiednio 1/476 i 1/66 [1]. Badania genetyczne wybranych chromosomów autosomalnych (18., 13., 21. para) i chromosomu płciowego X oraz jednoczesna analiza ciałek kierunkowych i wykluczenie błędów technicznych wykazały, że nondysjunkcja chromosomów homologicznych jest główną przyczyną trisomii u kobiet decydujących się na późne macierzyństwo. Nie wykazano natomiast istotnego udziału procesu nondysjunkcji chromatyd siostrzanych w wystąpieniu aneuploidii w tej grupie matek [4].

U kobiet w okresie premenopauzalnym również nieprawidłowa kontrola poszczególnych faz cyklu komórkowego oocytów przez białka związane z wrzecionem kariokinetycznym może być przyczyną występowania aneuploidii. Znane są geny kodujące strukturę tychże białek – MAD2 i BUB1 [11].

Wraz z wiekiem zmniejsza się również wrażliwość jajników na stymulację gonadotropinami. Faktem jest, że na skutek stymulacji hormonalnej uzyskana ilość pęcherzyków antralnych jest niezależna od wieku, to jednak odsetek pęcherzyków zdolnych do dalszego wzrostu i owulacji jest znamienne niższy u starszych kobiet. Ponadto badania wykazały, że zdolność pęcherzyków do aromatyzacji androstendionu do estrogenów nie zależy od wieku. Natomiast doniesienia dotyczące aktywności dehydrogenazy-3 β -hydroksysteroidowej są sprzeczne [3].

Zmiany hormonalne charakterystyczne dla okresu okołomenopauzalnego (obniżenie stężenia estradiolu i podwyższenie stężenia LH i FSH) pojawiają się stopniowo już od 20. roku życia. Zauważono również, że istotny wzrost poziomu FSH występuje w surowicy kobiet dużo wcześniej niż zmiany LH i E2. Suge-





Ryc. 1. Prawdopodobne mechanizmy powodujące obniżenie płodności kobiet w okresie przedmenopauzalnym

ruje to, że spadek stężenia estradiolu nie jest odpowiedzialny za związany z wiekiem wzrost stężenia FSH. Uważa się, że za wzrost stężenia folikulotropiny odpowiada zmniejszona sekrecja inhibiny przez starzejące się jajniki. Ów podwyższony poziom FSH może powodować wcześniejszy rozwój pęcherzyków przedowulacyjnych, a tym samym wcześniejszy wzrost poziomu estradiolu w stosunku do dnia owulacji. Na skutek zmniejszenia całkowitej liczby rozwijających się pęcherzyków każdy z pęcherzyków przed-

owulacyjnych *zmuszony* jest niejako do zwiększonej i wydłużonej w czasie produkcji estrogenów, aż do momentu uzyskania stężenia wymaganego do wywołania piku LH. Taka przedłużona ekspozycja oocytów na podwyższony poziom estradiolu uważana jest za jedną z potencjalnych przyczyn śmierci zarodka lub wystąpienia nieprawidłowości rozwojowych [3]. Zaznaczyć należy, że powyższe wyniki uzyskano na podstawie badań kobiet poddawanych hormonalnej stymulacji jajeczkowania w procedurze IVF [3].



Obniżenie płodności związane z wiekiem jest wieloczynnikowe i zależy od zmian w podwzgórzu, przysadce, jajniku i macicy. Uważa się jednak, że kluczową i decydującą rolę odgrywa jajnik, a procesy zachodzące w innych narządach mają charakter wtórny.

Uszkodzenie włókien kolagenowych w obrębie mięśnia macicy, które wzrasta z wiekiem jest skutecznie hamowane przez estrogeny. Również stymulacja hormonalna endometrium może istotnie zwiększyć odsetek mitoz, których ilość na skutek starzenia się spada. Liczne, wielośrodkowe badania wskazują, że odpowiednia substytucja hormonalna pozwala stworzyć środowisko sprzyjające implantacji zarodka, rozwojowi i donoszeniu ciąży. Z drugiej strony w dostępnej literaturze odnajdujemy nie liczne doniesienia o zmniejszaniu się wraz z wiekiem liczby receptorów estrogenowych w macicy [3]. Istnieją dowody, że ekspozycja na radio- lub chemioterapię trwale uszkadza integralność endometrium i może być przyczyną utraty ciąży w okresie przedmenopauzalnym, mimo stosowania leczenia hormonalnego [10].

Na podstawie badań doświadczalnych prowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że zmiany w funkcjonowaniu przysadki i podwzgórza pojawiające się z wiekiem są wtórne do zachwiania poziomu hormonów jajnikowych. Następuje zmniejszenie wrażliwości

podwzgórza na sprzężenie zwrotne dodatnie z estrogenami, dodatkowo intensyfikowane przez przewlekłe uszkadzające działanie hormonów steroidowych jajnika na komórki podwzgorzowe. Krążące hormony jajnikowe mogą promować procesy degeneracyjne komórek nerwowych podwzgórza, zmiany ilości receptorów w podwzgórzu, przysadce, jajniku i macicy oraz wielu innych narządach docelowych [3].

Również procesy patologiczne zaburzające czynność układu rozrodczego mogą zdecydowanie pogorszyć rokowanie co do uzyskania ciąży u kobiety w okresie premenopauzy. Dotyczy to współistnienia endometriozy, przewlekłych infekcji w miednicy mniejszej i mięśniaków macicy, zwłaszcza podśluzówkowych. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych patologii również wzrasta z wiekiem [12].

Starzenia się układu rozrodczego jest procesem skomplikowanym, wieloczynnikowym i wielokierunkowym (patrz ryc. 1.). Mimo rozwoju metod badawczych i technik laboratoryjnych mechanizmy odpowiedzialne za stopniowe obniżanie się z wiekiem potencjału rozrodczego są nie do końca jednoznaczne i poznane. Nadal wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi, a w miarę prowadzenia badań pojawiają się nowe.

Summary

Aging of the reproductive system is a complex and multifactorial process, dependent on changes in the hypothalamus, pituitary, ovary and uterus.

From the early fetal period number of the oocytes gradually declines and the proportion of ovarian cells undergoing apoptosis increases. The risk of genetic aberrations inclines in the offspring of advanced age mothers, that is mainly due to nondisjunction of homologous chromosomes. Serum FSH levels increase due to lower ovarian inhibin secretion and with advanced aging alterations affect also LH and estradiol levels. Number of anovulatory cycles increases and the luteal phase is shortened that also limit fertility.

Mechanisms regulating the decline of fertility potential with aging remain unknown and still many questions have no answers. It is believed that the key role is attributed to the ovary and all the other processes are secondary.

Key words: fertility, oocyte, premenopause, apoptosis, pituitary gonadotrophins, estrogens

Piśmiennictwo

1. Age and Fertility, American Society For Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama, 1996.
2. Akande VA, Fleming CF, Hunt LP, et al. *Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment.* Hum Reprod 2002; 17 (8): 2003-8.
3. Butcher RL, Page RD. *Role of the aging ovary in cessation of reproduction*, Schwartz N. B., Hunzicker-Dunn M. *Dynamics of ovarian function.* Raven Press, New York, 1981: 253-71.
4. Dailey T, Dale B, Cohen J, Munne S. *Association between nondisjunction and maternal age in meiosis – II human oocytes.* Am J Hum Genet 1996; Jul; 59 (1): 176-84.
5. Klein J, Sauer MV. *Assessing fertility in women of advanced reproductive age.* Am J Obstet Gynecol 2001; 185 (3): 758-70.
6. Lee KS, Joo BS, Na YJ, et al. *Cumulus cells apoptosis as indicator to predict the quality of oocytes and the outcome of IVF-ET.* J Assist Reprod Genet 2001; 18 (9): 490-8.



7. Pawelczyk L. *Jajnik w okresie klimakterium i starości*. W: Pisarski T. *Fizjopatologia jajnika*. Termedia, Poznań, 1998: 131-2.
8. Pisarski T, Szamatowicz M. *Niepłodność*. Warszawa, Wyd Lek PZWL, 1997.
9. Sadraie SH, Saito H, Kaneko T, et al. *Effects of aging on ovarian fecundity in term of the incidence of apoptotic granulosa cells*. J Assist Reprod Genet 2000; 17 (3): 168-73.
10. Sauer MV, Paulson RJ, Ary BA, Lobo RA. *Three hundred cycles of oocyte donation at the University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates*. J Assist Reprod Genet 1994; 11 (2): 92-6.
11. Steuerwald N, Cohen J, Herrera RJ, et al. *Association between spindle assembly checkpoint expression and maternal age in human oocytes*. Mol Hum Reprod 2001; 7 (1): 49-55.
12. Templeton A. *Age and fertility (a review of relevant gynecological issues)*. In: Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB. *Fertility and Reproductive Medicine*. Elsevier Science 1998: 157-164.
13. Wu J, Zhang L, Wang X. *Maturation and apoptosis of human oocytes in vitro are age-related*. Fertil Steril. 2000; 74 (6): 1137-41.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. Leszek Pawelczyk
 Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu
 Katedry Ginekologii i Położnictwa
 Akademii Medycznej w Poznaniu
 ul. Polna 33
 60-535 Poznań

