

## Современные взгляды на проблему преждевременной недостаточности яичников

А.И. Тарасова<sup>1</sup>, М.С. Первушова<sup>1</sup>, Я.В. Кириленко<sup>1</sup>, М.В. Денисенко<sup>2</sup>, Е.А. Соснова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Группы компаний «Мать и дитя», Москва, Россия

### АННОТАЦИЯ

Синдром преждевременной недостаточности яичников представляет собой сложное и многофакторное состояние, основным клиническим проявлением которого является стабильная или эпизодическая аменорея на протяжении не менее четырёх месяцев. Возраст, при котором диагностируется данная патология, составляет до 40 лет. Актуальность статьи заключается в более детальном изучении причин, патогенеза и основных клинических симптомов преждевременной недостаточности яичников. Основное внимание уделяется ранней диагностике данного процесса у женщин молодого и среднего фертильного возраста для определения оптимальной тактики ведения в плане реализации репродуктивных задач, а также современному состоянию научных исследований. В частности, рассматриваются относительно новые методы, показывающие положительные результаты, такие как терапия плазмой, обогащенной тромбоцитами, экзосомная терапия, активация фолликулов *in vitro*, терапия стволовыми клетками, микроРНК и митохондриальная таргетная терапия. Эти экспериментальные стратегии лечения направлены на активацию оогенеза и фолликулогенеза путем усиления естественных биохимических путей (неоофолликулогенеза) и улучшения микроокружения яичников.

**Ключевые слова:** преждевременная недостаточность яичников; гормоны; овариальный резерв; диагностика; лечение; аутоиммунные заболевания; генетическая предрасположенность; обогащенная тромбоцитами плазма; экзосомная терапия; активация *in vitro*; терапия стволовыми клетками; микроРНК; митохондриальная таргетная терапия.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тарасова А.И., Первушова М.С., Кириленко Я.В., Денисенко М.В., Соснова Е.А. Современные взгляды на проблему преждевременной недостаточности яичников: обзор литературы // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2025. Т. 12, № 2. С. XX–XX. DOI: [10.17816/aog646602](https://doi.org/10.17816/aog646602) EDN: ?????

Рукопись получена: 23.01.2025

Рукопись одобрена: 25.02.2025

Опубликована online: 06.06.2025

Распространяется на условиях лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

© Эко-Вектор, 2025

### ОБОСНОВАНИЕ

Nelson в 2009 г. предложил отказаться от термина «преждевременное истощение яичников» и вернуться к понятию «преждевременной недостаточности яичников» (ПНЯ), что более точно характеризует состояние гонад, когда яичники не могут производить достаточное количество яйцеклеток или гормонов для поддержания нормального менструального цикла, и объясняет возможность спонтанного возобновления их функции [1].

ПНЯ может значительно влиять на качество жизни женщин, вызывая физический и эмоциональный дискомфорт. Важно понимать как причины, так и последствия этого синдрома для улучшения диагностики и лечения.

По данным разных авторов, от 1,0 до 3,5% женщин в мире страдают данной патологией. За последние 20 лет наблюдается тенденция к росту распространённости ПНЯ [2]. На ранних

стадиях данный синдром развивается бессимптомно, поэтому диагностика чаще всего проводится на поздних этапах. Знание рисков, связанных с ПНЯ, может помочь женщинам заблаговременно планировать семью и рассмотреть альтернативные варианты, такие как криоконсервация яйцеклеток или использование донорского материала с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Формирование яичников происходит на 7-й неделе внутриутробного развития [3]. В зависимости от генетических факторов в них закладывается определённое количество яйцеклеток, в среднем около одного миллиона. Процесс фолликулогенеза происходит непрерывно с антенатального периода до постменопаузы.

Яичник новорождённой девочки содержит около 500 млн примордиальных фолликулов. К возрасту менархе их количество значительно уменьшается, варьируя в пределах 200–400 тыс. В течение всего репродуктивного периода только около 400 фолликулов проходят полный цикл развития, подавляющее же большинство фолликулов (до 90%) подвергается атрезии к 45 годам [4], именно поэтому данный возраст считают окончанием репродуктивного периода. При ПНЯ процесс значительного уменьшения яйцеклеток происходит в возрасте до 40 лет, что приводит к последующему прекращению функционирования яичников [5].

## **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ**

Стресс способен непосредственно индуцировать выброс кортизола, который, в свою очередь, подавляет биосинтез эстрадиола в фолликулярных клетках. Это приводит к снижению как качества, так и количества извлекаемых яйцеклеток [6].

Вредные привычки, такие как употребление алкоголя и курение, негативно сказываются на фертильности, вероятно, из-за повышения уровня активных форм кислорода, что вызывает окислительный стресс [6].

Исследования показывают, что у курящих женщин средний базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) составляет 15,0 мЕд/л, в то время как у некурящих женщин той же возрастной группы этот показатель равен 12,4 мЕд/л [7]. Кроме того, у курящих женщин менопауза наступает в среднем на 1–3 года раньше, чем у тех, кто не курит. Авторы делают вывод о значительном влиянии курения на овариальный резерв [8]. Химиотерапевтическое лечение в анамнезе также является фактором риска ПНЯ [9].

Результаты многочисленных исследований подтвердили, что случаи ПНЯ могут иметь семейный характер. Наличие ранней менопаузы у матери увеличивает риск развития ПНЯ у дочери в 6 раз [10].

Множественные операции на яичниках, например, при эндометриозе или других состояниях, требующих хирургического вмешательства, значительно увеличивают риск возникновения ПНЯ [10].

Низкая масса тела (менее 2500 г) девочек при рождении — ещё один фактор риска развития ПНЯ [11].

## **ПРИЧИНЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ**

Патогенез ПНЯ вызывает множество споров среди учёных всего мира. Существует несколько гипотез, объясняющих возможные причины истощения фолликулярного аппарата. Ниже представлены основные из них.

1. Генетические аномалии, приводящие к гибели ооцитов и фолликулов. Например, болезнь Тёрнера характеризуется отсутствием одной X-хромосомы, трисомия — появлением третьей X-хромосомы [3]. Галактоземия, наследственное нарушение обмена углеводов, приводит к накоплению избытка галактозы и её метаболитов (галактозо-1-фосфата и галактитола) [12]. Дефицит ароматазы, возникающий из-за мутации в гене *CYP19A1*, кодирующем данный фермент, проявляется клинически в виде гипергонадотропной недостаточности яичников, аменореи и бесплодия [13]. В 1904 г. немецкий студент-медик Отто Вернер описал редкое генетическое заболевание, известное как синдром Вернера, которое сопровождается ускоренным старением всего организма. У женщин происходит преждевременное истощение яичников, что приводит к раннему наступлению менопаузы [14]. Выявление генетической причины ПНЯ может быть полезным для родственников женщины.

2. Аутоиммунные нарушения, при которых в организме женщины синтезируются антитела к собственным гранулёзным клеткам яичников, ооцитам, блестящей оболочке. Данное предположение основано на выявлении частого сочетания ПНЯ с такими заболеваниями, как тиреоидит Хашимото, системная красная волчанка [3].

3. Инфекционные воздействия на организм женщины в антенатальном периоде и раннем детстве. Например, краснуха и паротит могут вызывать повреждение гонад и замещение их соединительной тканью. Относительный риск развития ПНЯ у пациенток, перенёсших эпидемический паротит, составляет 2,88, а для тех, кто болел краснухой, — 2,82 [15].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Первым проявлением ПНЯ является нарушение менструальной функции по типу вторичной аменореи на протяжении не менее четырёх месяцев, что и служит основной причиной обращения женщин к специалистам [16].

Через 1–2 месяца развивается картина дефицита эстрогенов, сопровождающаяся характерными симптомами: приливами — резким ощущением жара в области лица, шеи и верхней половины туловища, а также ночной потливостью. У женщин могут наблюдаться психоэмоциональные расстройства, такие как депрессия и тревожность, снижение либидо, увеличение веса, потеря эластичности кожи и выпадение волос [17]. Клиническая картина ПНЯ включает урогенитальные расстройства. Дефицит эстрогенов приводит к истощению слизистой влагалища и мочевого пузыря, что вызывает ощущение сухости и повышает риск развития инфекционных заболеваний, таких как кольпит и уретрит. Эти симптомы могут напоминать течение климактерического периода у женщин старше 45 лет, что иногда затрудняет диагностику [18].

Одним из наиболее значимых аспектов клинической картины ПНЯ является развитие бесплодия. Единичные овуляторные циклы могут встречаться у женщин с ПНЯ с частотой до 25%, а от 5 до 10% пациенток могут в последующем родить ребенка [19]. Большинство случаев спонтанных беременностей при этом регистрируют в течение одного года после диагностики заболевания [20].

Тем не менее Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) заявило, что на данный момент не существует доказанных методов, способствующих улучшению параметров оставшегося овариального резерва у пациенток с ПНЯ. В связи с этим большинству из них рекомендуется рассмотреть возможность участия в программе вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорских яйцеклеток [21, 22].

Важно отметить, что ПНЯ не только влияет на репродуктивное здоровье женщин, но и может иметь долгосрочные последствия для общего состояния их здоровья. Исследования показывают, что женщины с ПНЯ подвержены повышенному риску развития остеопороза [23]. Своевременно начатая гормональная терапия минимизирует риск развития данного осложнения. Если женщине не проводилась гормональная терапия, в качестве скрининга необходимо выполнение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с интервалом в 1–3 года. Также у женщин с ПНЯ повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве скрининговых методов диагностики используют определение индекса массы тела, артериального давления и липидного профиля крови. Именно поэтому ранняя диагностика и комплексное лечение данного состояния имеют решающее значение для поддержания качества жизни и здоровья женщин [23].

## ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

В настоящее время существует возможность диагностики ПНЯ еще до появления клинической картины, что позволяет женщинам получить своевременную помощь и принять необходимые меры для сохранения репродуктивного здоровья. Согласно заключению ESHRE, наиболее надёжными и точными показателями овариального резерва являются уровень антимюллера гормона (АМГ) и число антральных фолликулов [24].

Рекомендуется проводить ультразвуковое исследование яичников на 5–7-й день менструального цикла, во время которого осуществляют подсчёт суммарного количества антральных фолликулов в правом и левом яичниках. Это исследование позволяет оценить функциональное состояние яичников и предсказать возможность естественной беременности.

В настоящее время учёные разделяют термины ПНЯ и «низкий овариальный резерв». Для ПНЯ характерна аменорея или нерегулярные менструальные циклы, повышенные уровни гонадотропинов, низкий уровень эстрадиола. Низкий овариальный резерв характеризуется регулярными менструациями, но сниженным уровнем АМГ [23].

АМГ — димерный гликопротеид, принадлежащий к семейству  $\beta$ -трансформирующих факторов роста. Вырабатывается в преантральных и малых антральных фолликулах

диаметром менее 4 мм. Выработка АМГ в яичниках девочки начинается ещё внутриутробно на 32–36-й неделе беременности и постепенно с возрастом уровень гормона увеличивается. Максимальный уровень АМГ достигается в возрасте 20–30 лет, к менопаузе количество закономерно снижается. Если АМГ менее 1,2 нг/мл, то овариальный резерв снижен [25].

Однако, по последним данным, определение уровня АМГ не является ведущим методом диагностики ПНЯ, а используется для прогнозирования ответа яичников на стимуляцию в программе ЭКО [23].

Именно поэтому у женщин с подозрением на ПНЯ одним из основных методов диагностики является определение базального уровня ФСГ. Повышение ФСГ более 25 МЕ/л дважды с интервалом в 4 недели подтверждает данный диагноз [21]. Но следует помнить, что на фоне нарушения функции яичников концентрация этого гормона может значительно варьировать [23].

Для диагностики ПНЯ используется индекс морфофункционального состояния овариального резерва (Р). Его вычисляют по формуле  $P=F/G$ , где Р — индекс, F — суммарное количество антральных фолликулов во всём объёме яичников, G — концентрация ФСГ в сыворотке крови в мМЕд/мл. При значениях индекса менее 2,2 диагностируют снижение овариального резерва и ПНЯ [26].

Возможен дополнительный расчёт коэффициента Р как соотношения F (число антральных фолликулов) × G (концентрация АМГ в абсолютных единицах) к V (возраст женщины в годах). При Р менее 0,33 диагностируют ПНЯ [24].

Важно сделать акцент на возможность спонтанной ремиссии (восстановлении овуляции и наступлении беременности), что характерно для ПНЯ и явно отличает её от естественной менопаузы. В качестве мониторинга при ПНЯ оптимально амбулаторное наблюдение с проведением лабораторных исследований в динамике<sup>1</sup>.

Современные научные работы активно рассматривают генетические маркеры, которые могут предсказывать предрасположенность к данному синдрому. В частности, учёные изучили роль длинной некодирующей (lnc) РНК HOTAIR в возникновении ПНЯ [24]. Экспрессия HOTAIR в тканях яичников и образцах сыворотки была значительно ниже у пациенток с данной патологией по сравнению со здоровыми женщинами. Эти результаты позволяют предположить, что уровни экспрессии HOTAIR в яичниках и сыворотке могут быть использованы для точного прогнозирования риска развития синдрома ПНЯ [24].

Гетерозиготные мутации в гене *FIGLA* обнаружены у женщин с ПНЯ, которые, вероятно, вызывают потерю овариального резерва [24].

Ген *NOBOX* способствует активации примордиальных фолликулов и выходу ооцита в метафазе II [24].

FOXP3, фактор транскрипции, представляет собой важный ооцит-специфический регулятор активации примордиальных фолликулов [24].

Фактор дифференцировки роста-9 (GDF9) и костный морфогенетический белок 15 — это факторы роста, секретируемые ооцитами, которые влияют на функцию дифференцировки гранулёзных клеток [24].

Кроме того, пациенток с ПНЯ следует обследовать на наличие мутаций в кариотипе [23]. В случае наступления беременности у пациенток с ПНЯ риск выкидыша или мертворождения в среднем такой же, как и у женщин с сохранной функцией яичников [23].

## ЛЕЧЕНИЕ

Диагноз синдрома ПНЯ у женщин является серьёзной проблемой, требующей комплексного подхода для достижения полного восстановления функциональной активности яичников и репродуктивного потенциала.

Для достижения этой цели при диагностике данного заболевания необходимо проводить максимально корректное информирование пациенток о сути патологии и возможностях наступления беременности с использованием дополнительных методов вспомогательных репродуктивных технологий [18].

<sup>1</sup> Преждевременная недостаточность яичников. Определение, клинические проявления и диагностика преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). Режим доступа: <https://женское-здоровье.инфо.сайт/p/prezhdevremennaya-nedostatochnost.html?ysclid=m65ezfal262931757&m=1> Дата обращения: 23.01.2025.

## МЕТОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Криоконсервация ооцитов может быть рекомендована женщинам с установленным генетическим риском ПНЯ до того, как возникнут нарушения в функции яичников (например, при премутациях *FMR1* или мозаичном варианте Шершевского–Тёрнера) [27].

Небольшие исследования показывают, что регулярный мониторинг фолликулогенеза (каждые 2–4 недели) может создать возможности для спонтанного зачатия [27].

Донорство яйцеклеток является наиболее эффективным методом для достижения беременности у женщин с ПНЯ. Однако для тех, кто хочет иметь генетически родных детей, этот вариант может быть неподходящим [28].

Реимплантацию корковой ткани яичника рекомендуют проводить женщинам, которым предстоит пройти курс химио- и лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний. Если существует риск переноса злокачественных клеток при данном методе лечения, то примордиальные фолликулы могут быть изолированы из ткани яичника, выращены и активированы *in vitro*, яйцеклетки, полученные из них, оплодотворены и перенесены в полость матки [28].

ЭКО с переносом эмбриона суррогатной матери — это альтернативный выбор для женщины с ПНЯ, который позволит ей реализовать свои репродуктивные планы [28].

Выбор способов реализации репродуктивной функции должен быть индивидуализирован для каждой женщины с ПНЯ.

Обсуждать вопросы фертильности имеет смысл не только вскоре после установления диагноза, но и на протяжении всего периода наблюдения, поскольку технологии в области репродуктивной медицины постоянно развиваются.

Большинство женщин, страдающих от данного заболевания, испытывают усиленную эмоциональную нагрузку, что может привести к возникновению психических расстройств. Поэтому дополнительными методами лечения могут стать консультации у психологов или психотерапевтов, направленные на снижение уровня тревожности и риска развития депрессии, улучшения психоэмоционального фона.

Эффективным методом поддержки является также организация встреч женщин с аналогичным заболеванием, которые могут поделиться своим опытом и помочь осознать, что данная патология не является приговором, а только испытанием, которое можно преодолеть при наличии правильного лечения и поддержки [29].

## ЦИКЛИЧЕСКАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Большинство пациенток с ПНЯ демонстрируют положительный ответ на препараты, содержащие эстрадиол. Рекомендуемая суточная доза при пероральном приеме составляет 2 мг. Кроме того, можно рассмотреть использование трансдермальных форм, таких как пластырь с дозировкой 100 мкг эстрадиола в сутки или трансдермальный гель 17β-эстрадиола [30, 31].

Приём эстрогенов комбинируют с циклическим приёмом прогестина в виде перорального микронизированного прогестерона с дозировкой 200 мг в сутки в течение 12 дней в месяц для стимуляции менструальноподобной реакции [7].

Препарат, в состав которого входят 17β-эстрадиол и дидрогестерон, демонстрирует положительный эффект. Этот пероральный гестаген не имеет андрогенных и минералокортикоидных эффектов, что делает его безопасным для использования у женщин. Установленный режим приёма препарата, с последующим добавлением гестагена, способствует возникновению предсказуемых менструальноподобных кровотечений. Кроме того, Дидрогестерон + эстрадиол может помочь в лечении симптомов менопаузы, таких как приливы, ночной пот и изменения настроения, благодаря сбалансированному воздействию на гормональный фон [7].

Класс комбинированных пероральных контрацептивов не рекомендован в качестве циклической гормональной терапии при ПНЯ, так как в них содержится меньшее количество половых стероидов, необходимых для физиологического замещения [7].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

К ним относят терапию стволовыми клетками, плазмой, обогащённой тромбоцитами, микроРНК, экзосомную терапию и митохондриальную таргетную терапию.

Эти подходы направлены на активацию оогенеза и фолликулогенеза с помощью усиления естественных биохимических путей и улучшения микроокружения яичников.

Согласно новым научным исследованиям [32], для успешного лечения ПНЯ могут быть использованы стволовые клетки, способные дифференцироваться в фолликулы яичников, тем самым восстанавливая их функцию.

Существует несколько типов стволовых клеток, которые могут оказаться эффективными при лечении ПНЯ.

**Мезенхимальные стволовые клетки (МСК)** могут увеличивать овариальный резерв и восстанавливать функцию эндометрия и яичников. Вероятно, что репродуктивный эффект МСК связан с их секретом, содержащим множество биологически активных соединений [32]. Также возможно использование МСК костного мозга, которые способны дифференцироваться в гранулёзные и эндометриальные клетки млекопитающих [32].

Преимущество перед МСК костного мозга человека имеют стволовые клетки, полученные из жировой ткани, так как они легко выделяются малоинвазивными методами и обладают иммуносупрессивными свойствами.

МСК плаценты имеют высокую скорость пролиферации и дифференцировки, низкую иммуногенность, обладают антифиброзными свойствами и секретируют различные паракринные факторы. Также имеется большое число исследований об использовании в качестве терапии МСК, полученных из пуповины амниотической жидкости, амниона [32]. Следует заметить, что использование стволовых клеток представляет собой новый прогрессивный метод терапии женщин с ПНЯ, однако необходимо проведение ряда исследований для оценки безопасности и эффективности их применения.

**Внутриовариальная инфузия плазмы, обогащённой тромбоцитами**, предполагает использование плазмы, полученной из периферической крови пациенток при помощи центрифугирования. Альфа-гранулы тромбоцитов содержат цитокины, хемокины, факторы роста, осуществляющие восстановление тканей. Их использование приводит к развитию изолированных примордиальных и первичных фолликулов человека до преантральной стадии, уменьшает дегенерацию и атрезию нормальных фолликулов [33, 34]. Методы введения: трансвагинально под ультразвуковым контролем и с анестезией в участки подкорковой и стромальной области одного или обоих яичников [32].

**МикроРНК (миРНК)** — короткая некодирующая РНК, которая осуществляет регуляторную функцию в фолликулогенезе и в созревании ооцитов, а также тормозит апоптоз гранулёзных клеток яичников [35].

Например, исследование 2022 г. показало, что усиление экспрессии миРНК-146 может снижать ПНЯ у мышей, вызванную липополисахаридами. Это происходит за счёт ингибирования сигнального пути TLR4/NF-κB, негативной регуляции экспрессии ИЛ-6 и TNF-α [32].

**Экзосомная терапия.** В одном из исследований изучалась эффективность внутривенной инъекции, в состав которой входит децеллюляризованный продукт экзосом, полученный из МСК плацентарного происхождения человека. Ожидается, что лечение поможет восстановить стероидогенез, фолликулогенез, улучшить качество жизни, возобновить менструацию и обратить вспять бесплодие у пациенток с ПНЯ и сниженным овариальным резервом [36].

**Митохондриальная таргетная терапия.** Для восстановления жизнеспособности митохондрий используют фармакологические препараты, например, коэнзим Q10 (CoQ10), ресвератрол, мелатонин и рапамицин. CoQ10 — компонент митохондриальной цепи переноса электронов и клеточный антиоксидант, который задерживает истощение резерва яичников. Ресвератрол замедляет старение яичников и способствует созреванию яйцеклеток *in vitro* [37].

Экстракт плаценты человека способен корректировать митохондриальную дисфункцию, повышать активность клеточного и тканевого дыхания за счёт антиоксидантного и противовоспалительного действия, что в итоге способствует увеличению регенеративных возможностей клеток и тканей [38].

Активация фолликулов *in vitro* (IVA) заключается в активации остаточных бездействующих фолликулов. Методика подразумевает комплексное хирургическое и фармакологическое воздействие [39]. Ингибиторы ферментов фосфатазы и гомолога тензина (PTEN) и активаторы фосфатидилинозитол-3 киназы активируют путь АКТ и спящие фолликулы. Фрагментация яичников подавляет сигнальный путь Hippo, приводя к росту фолликулов яичника [24]. Сочетание этих двух методов в подходе IVA с последующей аутоотрансплантацией ткани яичника привело к успешному росту фолликулов и наступлению беременности у пациенток с ПНЯ [24]. Однако методика сопряжена с рядом технических особенностей, таких как необходимость проведения двух оперативных вмешательств и высокая стоимость медикаментозной активации ткани *in vitro* [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо подчеркнуть, что каждой женщине, находящейся в группе риска развития ПНЯ, следует внести изменения в образ жизни. Важно исключить воздействие химических и радиоактивных веществ на организм, а также своевременно лечить все вирусные инфекции и следить за разнообразием и полноценностью рациона питания. Рекомендуется проходить профилактический осмотр у гинеколога 2 раза в год с обязательной оценкой овариального резерва. Не следует забывать, что диагноз ПНЯ не является окончательным приговором, исключающим возможность беременности.

Важно сказать, что поддержка со стороны семьи и общества также играет ключевую роль в процессе преодоления трудностей, связанных с синдромом раннего истощения яичников. Увеличение осведомленности о синдроме будет способствовать лучшему пониманию проблемы как со стороны медицинских специалистов, так и со стороны женщин, страдающих данной патологией. Существуют успешные примеры лечения, с каждым годом появляются новые исследования и методы терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.И. Тарасова — написание черновика рукописи, проведение исследования, включая сбор данных, курирование данных; М.С. Первушова — написание черновика рукописи, проведение исследования, включая сбор данных, курирование данных; Я.В. Кириленко — написание черновика рукописи, проведение исследования, включая сбор данных, курирование данных; М.В. Денисенко — разработка концепции, научное руководство, пересмотр и редактирование рукописи; Е.А. Соснова — пересмотр и редактирование рукописи, научное руководство. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

**Доступ к данным.** Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два рецензента, член редакционной коллегии и главный редактор издания.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** Tarasova A.I.: writing — original draft preparation, investigation, specifically data collection, data curation; Pervushova M.S.: writing — original draft preparation, investigation, specifically data collection, data curation; Kirilenko Ya.V.: writing — original draft preparation, investigation, specifically data collection, data curation; Denisenko M.V.: conceptualization, supervision; Sosnova E.A.: writing — review & editing, supervision. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work).

**Funding sources.** No funding.

**Disclosure of interests.** The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality.** In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

**Data availability statement.** The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

**Generative AI.** Generative AI technologies were not used for this article creation.

**Provenance and peer-review.** This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tabeyeva GI, Shamilova NN, Zhakhur NF, et al. Premature ovarian failure is an enigma of the 21st century. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2013;(12):16–21. EDN: RTECLB
2. Adamyan LV, Menzhinskaya IV, Antonova AA, Tonoyan N.M. Profile of serum autoantibodies in women with premature ovarian insufficiency receiving complex treatment using new surgical technologies. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024;30(2):32–41. doi: 10.17116/repro20243002132 EDN: BIULUH
3. Dudareva YuA, Guryeva VA. Antenatal aspects of the formation of reproductive health. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(6):19–24. doi: 10.17116/rosakush201717619-24 EDN: XHJQQP
4. Strizhakov AN, Pashkov VM, Davydov AI. Nonoperative gynecology: training manual. Moscow: Sechenov University Publishing house; 2023. 335 p. (In Russ.)
5. Jankowska K. Premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(2):51–56. doi: 10.5114/pm.2017.68592
6. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, et al. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci*. 2016;23:36. doi: 10.1186/s12929-016-0253-4
7. Chebotnikova TV. Premature ovarian insufficiency: expert opinion. *Bulletin of Reproductive Health*. 2007;(1):22–32. (In Russ.) EDN: RBAYHZ
8. Gasparov AS, Dubinskaya ED, Titov DS, Lapteva NV. Clinical value of the ovarian reserve in reproductive function. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2014;(4):11–16. EDN: SHANRJ
9. Mauri D, Gazouli I, Zarkavelis G, et al. Chemotherapy associated ovarian failure. *Front Endocrinol*. 2020;11:572388. doi: 10.3389/fendo.2020.572388
10. Tkachenko LV, Gritsenko IA, Tikhaeva KYu, et al. Assessment of risk factors and prediction of premature ovarian failure. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):73–80. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273
11. Jiang C, Gao T, Wang Y, et al. Birth weight and premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Ovarian Res*. 2024;17(1):74. doi: 10.1186/s13048-024-01357-9
12. Clinical recommendations: Galactose metabolism disorders (Galactosemia). 2021–2022–2023 (31.08.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2024. (In Russ.)
13. Samoilovich YaA. *Ovarian follicle aromatase p450 deficiency in normogonadotropic anovulation* [dissertation]. Saint-Petersburg; 2016. 134 p. (In Russ.) EDN: VBHFOU
14. TsoLin VA. Dynamic sofindicesofimmun. *International Journal of Advanced Studies in Medicine and Biomedical Sciences*. 2019;(1):102–105. EDN: ZSEBML
15. Shamilova NN, Marchenko LA, Dolgushina NV, et al. Role of genetic and autoimmune disorders in the development of premature ovarian failure. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2012;(4-2):67–72. EDN: PIDMUV
16. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an international menopause society white paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426–446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547
17. Ates S, Aydin S, Ozcan P, et al. Sleep, depression, anxiety and fatigue in women with premature ovarian insufficiency. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2022;43(4):482–487. doi: 10.1080/0167482X.2022.2069008
18. Blinov DV, Hasan PL, Mnatsakanyan AN, et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency: problems and perspectives. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):328–345. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.173 EDN: YOYBIN
19. Averkova VG, Donnikov AE. Premature ovarian insufficiency: long-term health consequences and hormone replacement therapy strategies. *Doctor.Ru*. 2023;22(5):49–53. doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-49-53 EDN: WCILCY
20. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*. 1999;5(5):483–492. doi: 10.1093/humupd/5.5.483
21. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–937. doi: 10.1093/humrep/dew027

22. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1588–1599. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046
23. Koroleva V. Guide to managing patients with premature ovarian failure. How to assess, treat and allay patients' fears: a quick guide. *Practicing Gynecologist*. 2025;(1):6. (In Russ.)
24. Adamyan LV, Sibirskaya EV, Shcherina AV. Pathogenetic aspects of premature ovarian failure. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(1):6–12. doi: 10.17116/repro2021270116 EDN: DACUOQ
25. Naimi ZMS, Kalinina EA, Donnikov AE, et al. Role of vitamin D in the outcomes of assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2015;(11):5–10. EDN: VAXPMN
26. Patent RUS № 2750159 / 22.06.2021. Byul. № 18. Mashaeva RI, Marchenko LA, Olimpieva SP, et al. Method for diagnosis of premature ovarian insufficiency. Available from: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_46316397\\_60967996.PDF](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46316397_60967996.PDF) (In Russ.) EDN: AHDTWN
27. Yupatov EYu, Kurmanbaev TE, Shmidt AA, et al. Cryopreservation of reproductive tissue — the possibility of preserving fertility (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(5):99–106. doi: 10.17116/repro20202605199 EDN: UCZHBN
28. Abdulaeva AS, Kuzmina PI, Bakhtiyarov KR. Possibilities of reproductive function realization in patients with premature ovarian insufficiency. *Medical Council*. 2024;18(4):30–36. doi: 10.21518/ms2024-126 EDN: IAESPI
29. Xu YP, Fu JC, Hong ZL, et al. Psychological stressors involved in the pathogenesis of premature ovarian insufficiency and potential intervention measures. *Gynecol Endocrinol*. 2024;40(1):2360085. doi: 10.1080/09513590.2024.2360085
30. Radzinsky VE, Ordiyants IM, Pobedinskaya OS. Modern technologies in treatment of patients with premature ovarian failure. *Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education*. 2015;(3):123–136. EDN: VNTCIB
31. Shikh EV. Comparative clinical pharmacological aspects of oral and transdermal dosage forms of estrogens. *Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education*. 2016;(1):41–46. EDN: VQZJGH
32. Adamyan LV, Alyasova AV, Mailova KS, Stepanyan A.A. Non-hormonal methods of treating premature ovarian insufficiency (POI). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024;30(2):6–14. doi: 10.17116/repro2024300216 EDN: GTVEXP
33. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S, et al. Reactivating ovarian function through autologous platelet-rich plasma intraovarian infusion: pilot data on premature ovarian insufficiency, perimenopausal, menopausal, and poor responder women. *J Clin Med*. 2020;9(6):1809. doi: 10.3390/jcm9061809
34. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, et al. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(4):343–350. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.04.007
35. He F, Liu Y, Li T, et al. MicroRNA-146 attenuates lipopolysaccharide induced ovarian dysfunction by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Bioengineered*. 2022;13(5):11611–11623. doi: 10.1080/21655979.2022.2070584
36. Vitti Labs, LLC. A proof of concept study to evaluate exosomes from human mesenchymal stem cells in women with premature ovarian insufficiency (POI) (VL-POI-01). US Clinical Trials Registry. Clinical Trial NCT06072794. 2024 Sep.
37. Huang QY, Chen SR, Chen JM, et al. Therapeutic options for premature ovarian insufficiency: an updated review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):28. doi: 10.1186/s12958-022-00892-8
38. Apolikhina IA, Saidova AS, Baranov II. Use of placental therapy in the correction of functional impairments in women: investigations and clinical practice. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2020;(3):203–210. doi: 10.18565/aig.2020.3.203-210 EDN: QFPOJB
39. Savelyeva GM, Sukhykh GT, Manukhin IB, et al. *Gynecology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015, 704 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-9704-3217-4
40. Patent RUS № 2748246 / 21.05.2021. Byul. № 15. Adamyan LV, Smolnikova VYu, Asaturova AV, et al. One-step surgical method of ovarian function activation for treatment of premature ovarian insufficiency and restoration of ovarian function. Available from: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_45812844\\_32988564.PDF](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_45812844_32988564.PDF) (In Russ.) EDN: DZMHLN

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

*Автор, ответственный за переписку	*Corresponding author
<b>*Тарасова Алина Игоревна</b> , студент; адрес: Россия, 117149, Москва, ул. Сивашская, д. 3; ORCID: 0009-0007-7764-7696; e-mail: tarasova.a.2801@mail.ru	<b>*Alina I. Tarasova</b> , Student; address: 3 Sivashskaya st, Moscow, Russia, 117149; ORCID: 0009-0007-7764-7696; e-mail: tarasova.a.2801@mail.ru
<b>Первушова Мария Сергеевна</b> , студент; ORCID: 0009-0005-9325-3713; e-mail: masha.pervushova@mail.ru	<b>Maria S. Pervushova</b> , Student; ORCID: 0009-0005-9325-3713; e-mail: masha.pervushova@mail.ru
<b>Кириленко Яна Васильевна</b> , студент; ORCID: 0009-0004-1512-0707; e-mail: yanchik15320155@gmail.com	<b>Yana V. Kirilenko</b> , Student; ORCID: 0009-0004-1512-0707; e-mail: yanchik15320155@gmail.com
<b>Денисенко Маргарита Владимировна</b> , канд. мед. наук; ORCID: 0009-0007-7731-5114; e-mail: margarita_pmc@mail.ru	<b>Margarita V. Denisenko</b> , MD, Cand. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0009-0007-7731-5114; e-mail: margarita_pmc@mail.ru
<b>Соснова Елена Алексеевна</b> , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-1732-6870; eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru	<b>Elena A. Sosnova</b> , MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-1732-6870 eLibrary SPIN: 6313-9959 e-mail: sosnova-elena@inbox.ru