

**И.В. Караченцова<sup>1</sup>, Е.В. Сибирская<sup>1, 2, 3, 4</sup>, У.А. Крайнова<sup>1</sup>, В.Д. Моспан<sup>1</sup>, М.Ю. Чернышева<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Центр охраны репродуктивного здоровья подростков Московской области, Долгопрудный, Российская Федерация<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Российский Университет Медицины, Москва, Российская Федерация

# Преждевременная недостаточность яичников у пациенток с аутоиммунными заболеваниями

**Автор, ответственный за переписку:**

Караченцова Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.М. Савельевой Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Департамента здравоохранения города Москвы

**Адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, **тел.:** +7 (925) 505-31-04, **e-mail:** 5053104@list.ru

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), ранее известная как преждевременная менопауза, характеризуется утратой функций яичников у женщин до 40 лет. Клинические проявления этого состояния возникают из-за дефицита эстрогенов и могут включать в себя такие симптомы, как аменорея, олигоменорея, вазомоторная нестабильность (приливы, ночная потливость), нарушения сна, вульвовагинальная атрофия, изменение частоты мочеиспусканий, диспареуния, снижение либидо и общая слабость. В данной статье будут рассмотрены аутоиммунное происхождение ПНЯ и ее связь с другими аутоиммунными заболеваниями. По статистике, от 4 до 30% случаев ПНЯ обусловлены аутоиммунными процессами. ПНЯ часто сопровождается другими аутоиммунными состояниями, такими как болезнь Аддисона, гипотиреоз, болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото и сахарный диабет, хотя может протекать и изолированно. Патогенез ПНЯ связан с гипозэстрогенией и потерей остаточных фолликулов, что ведет к нарушению менструального цикла, бесплодию и снижению качества жизни. Во избежание отдаленных последствий дефицита эстрогенов рекомендуется заместительная гормональная терапия. Изучение причинных факторов ПНЯ, связи данного состояния с другими аутоиммунными заболеваниями и анализ существующих методов ранней диагностики обеспечат более эффективное ведение таких пациенток и повысят шансы на улучшение их фертильной функции.

**Ключевые слова:** преждевременная недостаточность яичников, аутоиммунные заболевания, аменорея, дефицит эстрогенов, преждевременная менопауза, болезнь Аддисона, гипотиреоз, заместительная гормональная терапия, клеточная терапия

**Для цитирования:** Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Крайнова У.А., Моспан В.Д., Чернышева М.Ю. Преждевременная недостаточность яичников у пациенток с аутоиммунными заболеваниями. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):333–340. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2916>

## ВВЕДЕНИЕ

Менопауза представляет собой прекращение менструаций, которое обычно наступает в возрасте около 50 лет. Данный диагноз устанавливается после 12 мес отсутствия менструации. На возраст наступления менопаузы влияют генетическая предрасположенность, а также факторы окружающей среды и образа жизни, включая курение, питание и общее состояние здоровья. Менопауза в возрасте до 40 лет считается преждевременной и может быть вызвана дефектом в любой части гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с последующим гипозэстрогенизмом. Если поражение происходит на уровне яичников, то это называется преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). ПНЯ характеризуется изменениями гормонального фона: снижением эстрадиола, что способствует повышению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) вследствие отсутствия отрицательной обратной связи. Распространенность ПНЯ в общей популяции оценивается в 1–3%. Так как ранний дефицит эстрогена имеет негативные долгосрочные последствия для здоровья,

включая бесплодие, остеопороз, снижение нейрокогнитивной функции, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность, необходимо проводить раннюю диагностику заболевания и обеспечивать адекватное лечение [1].

## ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В 1920 г. ПНЯ была описана R.A. Kinch у молодой женщины с аменореей и повышенным уровнем гонадотропинов в моче; F. Albright в 1942 г. впервые описал ПНЯ как гистологические изменения яичников в менопаузе в сочетании с надпочечниковой недостаточностью и ввел понятие «преждевременная недостаточность яичников» [2].

Со временем термин стал забываться, и аменорея у женщин до 40 лет на фоне повышенных уровней гонадотропинов и сниженных уровней половых гормонов описывалась в литературе как «преждевременная менопауза» или как «преждевременное истощение яичников». Однако 2009 г. L.M. Nelson предложил вернуться к использованию термина «преждевременная недоста-

точность яичников», поскольку он более точно описывает состояние яичников и учитывает возможность спонтанного восстановления их функции [2].

### ЭТИОЛОГИЯ

Этиологические факторы ПНЯ можно разделить на три группы. К генетическим причинам относят некоторые хромосомные нарушения, такие как синдром Тернера и синдром хрупкой X-хромосомы, наследственные нарушения обмена веществ, например галактоземию. Также выделяют ятрогенные причины (хирургические вмешательства, лучевая терапия, химиотерапия) и влияние факторов окружающей среды (вирусы, химические агенты, радиация и т.д.) [3, 4].

Значительную часть причин ПНЯ составляют аутоиммунные нарушения, встречающиеся с частотой от 4 до 30% от всех случаев ПНЯ [5]. Аутоиммунная этиология может быть доказана при наличии лимфоцитарного оофорита, аутоантител к антигенам яичников (антиовариальных антител; АОВА), ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями. Чаще всего (в 14–32,7% случаев) сопутствующими заболеваниями выступают нарушения, связанные со щитовидной железой, такие как тиреоидит Хашимото, гипотиреоз и болезнь Грейвса [6].

Второй ассоциированной группой аутоиммунных заболеваний являются заболевания надпочечников. По результатам исследований, ПНЯ развивается у 10–20% пациенток, страдающих болезнью Аддисона. Женщины с сахарным диабетом 1-го типа также имеют повышенный риск развития ПНЯ. ПНЯ может быть связана с рядом других заболеваний, таких как целиакия, ревматоидный артрит, болезнь Крона, системная красная волчанка (СКВ), тяжелая миастения и рассеянный склероз [7]. Кроме того, следует учитывать любые проявления аутоиммунных заболеваний в семейном анамнезе. В большой доле случаев причина ПНЯ остается неопределенной, и женщинам устанавливается диа-

гноз «идиопатическая ПНЯ», что затрудняет определение частоты аутоиммунной этиологии ПНЯ [1, 8].

### ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АУТОИММУННОЙ ПНЯ

Истощение и дисфункция фолликулярного аппарата являются двумя основными патогенетическими механизмами возникновения ПНЯ. Истощение фолликулов может быть следствием уменьшения пула ооцитов или ускоренной атрезии фолликулов. Мутация рецептора ФСГ и неадекватная лютеинизация, связанная с низким количеством фолликулов, а также аутоиммунный оофорит были предложены в качестве причин дисфункции фолликулов [9].

Аутоиммунное повреждение яичников вызвано изменением соотношения различных типов Т-клеток и опосредованным Т-клетками повреждением, увеличением аутоантителопродуцирующих В-клеток и низким количеством эффекторных супрессоров / цитотоксических лимфоцитов, а также уменьшением количества и активности естественных киллеров. Но чаще яичники подвергаются неспецифической аутоиммунной атаке, которая связана с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, надпочечников и других органов. Исследование аутоиммунных реакций против клеток яичников иногда может быть неэффективным методом диагностики, так как ПНЯ представляет собой последнюю стадию того или иного аутоиммунного заболевания. К моменту обследования у женщины может быть исчерпан собственный фолликулярный запас и, предположительно, уже отсутствуют антигены-мишени для аутоиммунной атаки на яичник. Поэтому аутоиммунную причину ПНЯ может быть трудно обнаружить ретроспективно [4, 10].

### Лимфоцитарный оофорит

Аутоиммунный лимфоцитарный оофорит представляет собой состояние, характеризующееся моноукле-

**Irina V. Karachentsova<sup>1</sup>, Elena V. Sibirskaya<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Ulyana A. Krainova<sup>1</sup>, Veronika D. Mospan<sup>1</sup>, Mariia Yu. Chernysheva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Center for Adolescent Reproductive Health of the Moscow Region, Dolgoprudny, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> The Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

## Premature Ovarian Insufficiency in Patients with Autoimmune Diseases

Premature ovarian insufficiency (POI), formerly known as premature menopause, is characterized by the loss of ovarian function in women under 40 years of age. The clinical manifestations of this condition arise due to estrogen deficiency and may include symptoms such as amenorrhea, oligomenorrhea, vasomotor instability (hot flashes, night sweats), sleep disturbances, vulvovaginal atrophy, changes in urinary frequency, dyspareunia, decreased libido, and general weakness. This article will discuss the autoimmune origin of POI and its relationship with other autoimmune diseases. According to statistics, from 4 to 30% of cases of POI are caused by autoimmune processes. POI often occurs with other autoimmune conditions, such as Addison's disease, hypothyroidism, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and diabetes mellitus, although it can also occur in isolation. The pathogenesis of POI is associated with hypoestrogenism and the loss of residual follicles, which leads to menstrual cycle disorders, infertility and a decrease in quality of life. To avoid the long-term effects of estrogen deficiency, hormone replacement therapy is recommended. Studying the causative factors of POI, the relationship of this condition with other autoimmune diseases and analyzing existing methods of early diagnosis will ensure more effective management of such patients and increase the chances of improving their fertility.

**Keywords:** premature ovarian insufficiency, autoimmune diseases, amenorrhea, estrogen deficiency, premature menopause, Addison's disease, hypothyroidism, hormone replacement therapy, cell therapy.

**For citation:** Karachentsova Irina V., Sibirskaya Elena V., Krainova Ulyana A., Mospan Veronika D., Chernysheva Mariia Yu. Premature Ovarian Insufficiency in Patients with Autoimmune Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):333–340. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2916>

арной инфильтрацией тека-клеток яичников, преимущественно в развивающихся фолликулах и желтом теле, при этом обычно не затрагиваются примордиальные и первичные фолликулы [11]. На данном этапе яичники могут быть нормального размера или увеличены [9]. К сожалению, на данный момент нет надежных сывороточных маркеров для диагностики аутоиммунного оофорита, и для постановки диагноза необходима биопсия яичников, которая связана с определенными рисками для пациентки и в большинстве случаев не рекомендуется [8]. Поэтому гистопатологическое подтверждение ПНЯ проводится примерно в 10% случаев [12]. Часто наблюдается нарушение иммунного ответа — как клеточного, так и гуморального. Иммуногистохимические исследования яичников у женщин с ПНЯ обнаруживают CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитарную инфильтрацию. Также наблюдаются нарушения соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> и экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС II) гранулезными клетками. Было выявлено значительное снижение содержания CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> Т-регуляторов в периферической крови у пациенток с ПНЯ, а также снижение экспрессии гена *FOXP3*, который кодирует белок, регулирующий активацию регуляторных Т-клеток. Нарушение экспрессии этого гена приводит к развитию аутоиммунных заболеваний [13, 14].

#### Антиовариальные антитела

АОА обнаруживаются у 24–73% пациенток с подтвержденной ПНЯ [15, 16]. Однако из-за противоречивых данных в разных источниках точная распространенность остается неясной. Учитывая, что положительный результат на АОА получают почти у одной трети женщин с неясной причиной бесплодия, рекомендуется проводить обследование каждой бесплодной женщины на ранние стадии аутоиммунной ПНЯ [17].

Чаще всего мишенью антител является бета-субъединица ФСГ [17]. АОА могут появляться за годы до первых клинических симптомов ПНЯ [15]. Однако их роль в качестве маркера ПНЯ ограничена из-за низкой специфичности существующих тестов, что приводит к высокому уровню ложноположительных результатов и отсутствию валидации [18].

#### Антитела к клеткам, продуцирующим стероиды

Антитела к стероидпродуцирующим клеткам различных эндокринных желез, таких как тека-клетки яичника, клетки Лейдига яичка, клетки коры надпочечников, синцитиотрофобласт плаценты, известны как антитела к стероидным клеткам (SCA) и являются поликлональными иммуноглобулинами класса G. Некоторые ферменты, участвующие в путях стероидогенеза, представляют собой мишени этих аутоантител. Основными антигенными мишенями SCA являются 17 $\alpha$ -гидроксилаза (17 $\alpha$ -ОН), расщепление боковой цепи P450 (P450<sub>scs</sub>) и 21-гидроксилаза (21-ОН), что приводит к нарушению синтеза стероидных гормонов, в частности эстрогенов, андрогенов, альдостерона и кортизола [15].

### АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПНЯ

#### Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, чаще всего тиреоидит Хашимото, присутствуют у 14–32,7% женщин с ПНЯ [6].

Маркерами аутоиммунного тиреоидита (АИТ) выступают антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), рецепторам тиреотропного гормона (АТ-ТТГ) и тиреоглобулину (АТ-ТГ).

Механизм, в результате которого происходит уменьшение овариального резерва при АИТ, полностью не установлен [19]. В ооцитах и гранулезных клетках присутствуют рецепторы к ТТГ и трийодтиронину (Т3). Тиреоидные гормоны модулируют влияние ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) на стероидогенез, стимулируют морфологическую дифференцировку клеток гранулезы, а также влияют на секрецию прогестерона и эстрадиола желтым телом и способность ооцитов к оплодотворению [20].

АИТ снижает функцию щитовидной железы, нарушая работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, и можно сделать вывод, что АИТ способен уменьшить овариальный резерв. К тому же АТ-ТПО могут активировать иммунную реакцию на повреждение ткани яичников, потому что анти тиреоидные антитела также обнаруживаются в фолликулах яичников [21].

В исследовании Р. Monteleone и соавт. было обнаружено, что уровни анти тиреоидных антител в сыворотке крови положительно коррелируют с уровнями этих антител в фолликулярной жидкости. Была выдвинута гипотеза о том, что, проходя гемато-фолликулярный барьер в период созревания, антитела могут вызывать цитотоксическую реакцию и разрушать созревающие ооциты [19].

Существуют исследования, в которых было обнаружено, что АИТ связан с более низкой скоростью оплодотворения ооцитов, жизнеспособностью эмбрионов, частотой наступления беременности и более высокой частотой ранних выкидышей, что предполагает необходимость оценки овариального резерва у женщин с диагнозом АИТ [21, 22].

#### Аутоиммунные заболевания надпочечников

Преждевременная недостаточность яичников также может быть связана с поражением надпочечников из-за наличия перекрестно реагирующих аутоантител и их действия на клетки, ответственные за продукцию стероидов. Надпочечниковая недостаточность может развиваться у 50% и более женщин с аутоиммунными заболеваниями надпочечников [10]. Поскольку это тяжелое и часто опасное для жизни состояние, очень важно проводить соответствующий скрининг и обследовать функцию надпочечников у пациенток с выявленной ПНЯ. Ранние повышенные титры SCA могут предсказать последующее развитие аутоиммунной ПНЯ и, следовательно, имеют важное клиническое значение [23].

#### Аутоиммунный полиглангулярный синдром

Различают четыре типа аутоиммунных полиэндокринных синдромов — аутоиммунный полиглангулярный синдром (АПС) 1–4-го типов, которые характеризуются аутоиммунной атакой против двух и более эндокринных органов. Распространенность ПНЯ, связанной с АПС, зависит от каждого типа. Самая высокая заболеваемость наблюдалась у пациенток с АПС-1 (> 40%), затем следовал АПС-4 (30%), а самая низкая заболеваемость — при АПС-2 (16%) [24].

Аутоиммунно-ассоциированная форма ПНЯ возникает при АПС-1, который вызван мутацией в гене аутоиммунного регулятора (*AIRE*), расположенного на 21-й хромосоме. Мутации в гене были связаны с атаками «на себя» [25].

АПС-2 представляет собой более распространенное состояние, которое включает в себя первичную надпочечниковую недостаточность, аутоиммунное поражение щитовидной железы, сахарный диабет 1-го типа и другие заболевания, такие как целиакия, миастения [24].

При данном синдроме аллели HLA играют ключевую роль в активации аутореактивных Т-клеток, которые начинают атаковать специфические ткани организма. Это приводит к органоспецифическим аутоиммунным реакциям из-за утраты иммунной толерантности [26]. Распространенность антител SCA составила 60% у пациенток с АПС-1, 25–40% — у пациенток с АПС-2 [15].

АПС-3 проявляется развитием аутоиммунного тиреоидита, а также другими органами (неяичниковыми) аутоиммунными поражениями, но при этом не наблюдается надпочечниковой недостаточности [27].

АПС-4 диагностируют, когда болезнь Аддисона связана с любыми другими аутоиммунными заболеваниями, за исключением тех, которые указаны в АПС-1, -2 или -3 [24].

Одновременное присутствие недостаточности яичников и надпочечников при АПС подчеркивает необходимость оценки аутоиммунных заболеваний надпочечников и признаков надпочечниковой недостаточности у всех пациенток с ПНЯ — даже при отсутствии патогномоничных признаков АПС-1 или -2. Наличие надпочечниковых антител (АСА и/или CYP21Abs) является предиктором будущей клинической надпочечниковой недостаточности у 100% детей младше 16 лет, прошедших тестирование, и поэтому его следует измерять у любого подростка с ПНЯ [28].

### Сахарный диабет 1-го типа

Распространенность сахарного диабета 1-го типа (СД1) у больных ПНЯ составляет около 2,5%, согласно имеющимся литературным данным [29]. СД1 обычно диагностируется до появления симптомов ПНЯ, однако на сегодняшний день нет достаточных данных, чтобы рекомендовать рутинный скрининг на наличие сопутствующего диабета у пациенток с ПНЯ [8].

### Другие аутоиммунные заболевания, связанные с ПНЯ

Другие аутоиммунные заболевания, которые могут наблюдаться у пациенток с ПНЯ, включают в себя идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, пернициозную анемию, витилиго, алопецию, СКВ, ревматоидный артрит, болезнь Крона [6, 30]. Частота развития ПНЯ у пациенток с СКВ варьирует от 0,6 до 43%. Применение цитостатиков, например при лечении СКВ, может привести к истощению фолликулов, но данное осложнение можно предотвратить, используя агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона для сохранения фертильности [31]. Механизм их действия состоит в связывании с рецепторами клеток гипофиза, секретирующих гонадотропные гормоны, сначала происходит увеличение секреции гонадотропинов, а затем снижение, в ответ образование эстрадиола начинает соответствовать постменопаузальному. В результате яичники становятся похожи на яичники в препубертатном периоде и меньше подвергаются цитотоксическому эффекту [32]. Исследования показали, что такие профилактические меры могут способствовать снижению частоты развития ПНЯ, ассоциированной с лечением СКВ цитостатиками, до уровня в общей популяции [33].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические симптомы ПНЯ в основном являются результатом дефицита эстрогенов и могут включать в себя аменорею или олигоменорею вследствие истощения овариального резерва, вазомоторную нестабильность (приливы, ночная потливость), в основе которой

лежит нейроэндокринная и сосудистая дисрегуляция [34]. Недостаток эстрогенов приводит к нарушению кровообращения и пролиферативных процессов в слизистой и подслизистой оболочках мочеполювых путей, снижению синтеза гликогена, нарушению микрофлоры влагалища и повышению pH среды, что снижает естественную защиту против патогенной флоры, а также происходит снижение секреторной функции желез влагалища. Эти факторы способствуют развитию вульвовагинальной атрофии, изменению частоты мочеиспускания и появлению частых рецидивирующих инфекций [35].

Клиническая картина также проявляется расстройствами настроения, включая раздражительность и эмоциональную лабильность. Другие гормональные нарушения, такие как недостаточность андрогенов, также оказывают заметное влияние на симптоматику ПНЯ, приводя к снижению либидо, диспареунии и общей слабости. Женщины, страдающие ПНЯ, подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, паркинсонизма, остеопороза, деменции и снижения когнитивных функций [36]. Они очень часто нуждаются в психологическом консультировании в связи с такими проблемами, как бесплодие, низкая самооценка, повышенная тревожность и депрессия [37].

Клиническое течение ПНЯ часто представляет собой прерывистую и непредсказуемую функцию яичников, наблюдаемую у 50% пациенток даже спустя годы после постановки диагноза. Перемежающиеся спонтанные овуляции, частота которых со временем уменьшается, встречаются примерно у 20% женщин. От 5 до 10% пациенток с диагнозом ПНЯ способны забеременеть и выносить беременность [38].

Особый интерес представляют клинические проявления ПНЯ в подростковом возрасте, так как они остаются малоизученными как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

По результатам исследования, проведенного в отделении гинекологии детского и юношеского возраста ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (2019–2021 гг.), было выявлено, что, в отличие от женщин старшего возраста, у большинства подростков отсутствовали типичные симптомы, такие как вазомоторные нарушения и вульвовагинальная атрофия. Только у 13,5% наблюдались приливы жара, которые развивались на фоне вторичной аменореи после  $\geq 6$  мес регулярных менструаций с менархе. Основные жалобы пациенток включали задержку полового развития с первичной аменореей (21,6%), вторичную аменорею ( $> 6$  мес) (35,1%), аномальные маточные кровотечения (37,8%), которые в 29,7% случаев сочетались с рецидивирующими функциональными кистами яичников [39].

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз ПНЯ основывается на критериях Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и включает в себя аменорею или олигоменорею не менее 4 мес и повышенный уровень ФСГ ( $> 25$  МЕ/л) не менее двух раз с интервалом в 4 нед. Если уровень ФСГ находится в пределах менопаузального диапазона, тест следует повторить через 4–6 нед вместе с эстрадиолом для подтверждения гипогонадизма [8].

Проба с прогестероном может иметь некоторую диагностическую ценность, но может и вводить в заблуждение в случае, когда гормональная активность яичников не прекращается полностью. Поэтому данная проба не должна использоваться вместо измерения уровня

гормонов в сыворотке. Путем исследования антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В, ФСГ, эстрадиола (Е2) и количества антральных фолликулов можно оценить овариальный резерв [40].

Согласно рекомендациям ESHRE Guideline Group по ПНЯ, пациентки с ПНЯ должны пройти тщательное обследование, которое включает в себя:

- 1) хромосомный анализ;
- 2) аутосомно-генетическое тестирование — только в случаях, указывающих на специфическую мутацию (например, блефарофимоз-птоз-эпикантус инверсус-синдром);
- 3) тестирование премутации Fragile-X;
- 4) скрининг на 21ОН-Ab (или адренокортикальные антитела (ACA));
- 5) скрининг на антитела к щитовидной железе.

Рутинный скрининг женщин с ПНЯ на диабет или наличие инфекций не рекомендуется [8].

Аутоиммунные причины ПНЯ следует заподозрить при наличии АОА, гистологических признаков лимфоцитарного оофорита или любого сопутствующего аутоиммунного заболевания. Однако доступные коммерческие тесты на наличие АОА с использованием иммуноферментного анализа и методов непрямой иммунофлуоресценции дают противоречивые результаты и высокий уровень ложноположительных результатов, поэтому некоторые источники не рекомендуют проводить скрининг на антитела к ооцитам [5, 18].

Пациенток с ПНЯ неизвестной этиологии или при подозрении на наличие аутоиммунной патологии рекомендуется обследовать на антитела к надпочечникам и антитела к щитовидной железе (АТ-ТПО и АТ-ТГ). При наличии положительного теста на 21ОН-Ab/ACA необходима консультация эндокринолога с целью обследования функции надпочечников и исключения болезни Аддисона [24]. При положительном результате исследования на АТ-ТПО уровень ТТГ должен проверяться ежегодно. Клинически пациентки с ПНЯ аутоиммунной этиологии имеют изменчивую функцию яичников в течение первых лет после начала заболевания, а активность фолликулов вначале может быть неповрежденной, о чем свидетельствуют более высокие уровни АМГ по сравнению с другими формами ПНЯ. Таким образом, ранняя диагностика аутоиммунной ПНЯ может улучшить фертильность [41, 42].

Физикальное обследование в большинстве случаев ничем не примечательно, но оно может выявить признаки сопутствующего расстройства. Следует обращать внимание на такие проявления, как гипотензия, уменьшение количества волос в подмышечных впадинах и на лобке, гиперпигментация или витилиго (что может быть связано с аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью), увеличение щитовидной железы, экзофтальм, брадикардия или тахикардия, преждевременное поседение волос (при заболеваниях щитовидной железы), дистрофия ногтей и кожно-слизистый кандидоз (при АПС-1), очаговая алопеция и скуловая сыпь (при волчанке) [4].

При гинекологическом осмотре обычно выявляют атрофический вагинит. Однако у некоторых женщин вырабатывается достаточное количество эстрадиола для адекватной эстрогенизации слизистой оболочки влагалища. В большинстве случаев яичники маленькие и едва пальпируемые. Иногда можно обнаружить увеличенные яичники, например в некоторых случаях аутоиммунного оофорита [4]. При аутоиммунном оофорите наличие крупных мультифолликулярных яичников в сочетании с повышенным уровнем ЛГ в сыворотке крови можно ошибочно принять за синдром поликистозных яичников.

Однако в таких случаях будет не избыток андрогенов, а скорее дефицит, связанный с нарушением их продукции [9, 37].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет ограниченную ценность в качестве диагностического инструмента, тем не менее, оно полезно для оценки функциональной активности яичников и исключения других причин аменореи, поэтому УЗИ следует выполнять в каждом случае нарушений менструального цикла [4].

Скрининг на наличие других аутоиммунных заболеваний, помимо болезней Хашимото и Аддисона, обычно не проводится. Но необходимо помнить, что диагноз ПНЯ обуславливает повышенный риск развития и других аутоиммунных нарушений, и следует сохранять относительно них настороженность [8].

## ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время отсутствует эффективное лечение, направленное на восстановление нормальной функции яичников. Но разработаны методы лечения, направленные на устранение некоторых симптомов ПНЯ, снижение риска развития осложнений и сопутствующих заболеваний.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является наиболее распространенным методом лечения женщин с ПНЯ. ЗГТ улучшает гинекологическое, социальное и психологическое здоровье пациентки, повышает качество жизни и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Если женщина с ПНЯ начинает принимать ЗГТ, ожидается, что у нее восстановится регулярный менструальный цикл. Кроме того, ожидается, что ЗГТ уменьшит другие симптомы, такие как приливы и ночная потливость. ЗГТ может повысить шансы забеременеть у некоторых женщин с ПНЯ за счет снижения ЛГ до нормального уровня.

В настоящее время трансдермальная или трансвагинальная терапия эстрадиолом рассматривается в качестве первой линии ЗГТ для молодых женщин с ПНЯ или ранней менопаузой. Молодые женщины, у которых развивается ПНЯ, нуждаются в длительной заместительной терапии, поэтому в идеале ЗГТ должна имитировать нормальную функцию яичников. Возможно использование эстрадиола и внутрь, однако трансдермальный и трансвагинальный пути введения позволяют избежать осложнений, таких как венозная тромбоэмболия и инсульт, развивающихся при первом прохождении через печень, что может наблюдаться при приеме эстрогена внутрь [43].

В рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании, проведенном в 2009 г., с участием молодых женщин с ПНЯ сравнивали сердечно-сосудистые эффекты лечения трансдермальным эстрадиолом в сочетании с циклическим прогестином и лечения комбинированными оральными контрацептивами. Данные свидетельствовали о том, что применение трансдермального эстрадиола и вагинального прогестерона как ЗГТ превосходит комбинированные оральные контрацептивы, значительно улучшая показатели здоровья сердечно-сосудистой системы у молодых женщин с ПНЯ [44].

У большинства женщин с ПНЯ матка интактна, поэтому рекомендуемой гормональной заменой являются как эстроген, так и прогестин. Циклический прогестин рекомендуется для защиты эндометрия [8].

Дефицит тестостерона может усиливать симптоматику ПНЯ, поэтому существует интерес к изучению рисков и преимуществ заместительной терапии тестостероном в этой популяции. В настоящее время недостаточно дока-

зательств, чтобы рекомендовать диагностику или лечение дефицита тестостерона у женщин, даже с ПНЯ [45].

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) — это эндогенный андроген, который вырабатывается яичниками и надпочечниками, участвует в фолликулогенезе яичников. В отличие от женщин с нормальным циклом, у пациенток с ПНЯ определяются более низкие уровни андростендиона, однако имеющиеся на данный момент исследования не подтверждают необходимости рутинной заместительной терапии ДГЭА у женщин с ПНЯ [45, 46].

Использование преднизолона или дексаметазона для подавления АОА клинически не показано, потому что они повышают риск развития остеопороза и ятрогенного синдрома Кушинга [47].

Поскольку женщины с ПНЯ подвержены повышенному риску остеопороза, они должны ежедневно принимать от 1200 до 1500 мг кальция (с пищей и добавками/препаратами кальция) и 1000–2000 МЕ витамина D [48, 49]. Женщинам с ПНЯ также следует рекомендовать отказ от курения, ведение активного образа жизни и поддержание оптимального веса для уменьшения негативных последствий гипоестрогении [8].

Активно исследуется потенциал стволовых клеток в терапии ПНЯ. Ученые недавно сообщили, что трансплантация стволовых клеток улучшает функцию яичников за счет увеличения экспрессии родственных гормонов и предотвращения апоптоза гранулезных клеток. В исследовании на мышах и крысах показаны усиление фолликулогенеза, снижение апоптоза гранулезных клеток и другие положительные эффекты, связанные с восстановлением функции яичников [50]. Ученые используют несколько видов стволовых клеток: амниотические, полученные из менструальной крови, мезенхимальные стволовые клетки из костного мозга и мезенхимальные стволовые клетки из плаценты [51]. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы разработать идеальную клеточную терапию для каждой пациентки и снизить риск иммунного ответа на трансплантированные аллогенные стволовые клетки. Недавние клинические результаты показывают, что трансплантация стволовых клеток повышает функцию яичников, о чем свидетельствуют возобновление менструации, регулируемый уровень гормонов и, в редких случаях, способность забеременеть. Но в данные исследования не включали пациенток с аутоиммунными заболеваниями, раком молочной железы, раком яичников, вторичной недостаточностью яичников из-за гипоталамических проблем, инфекционными заболеваниями, включая ВИЧ или гепатит, и дефектами генов [52, 53].

Важной проблемой остается сохранение репродуктивной функции пациенток, в особенности девочек. Однако возможности сохранения фертильности у юных пациенток с ПНЯ ограничены вследствие сексуальной и психосоциальной незрелости. На данный момент криоконсервация ткани яичника, то есть получение фрагмента коркового вещества с его последующей отсроченной трансплантацией, — метод выбора у пре- и постпубертатных девочек, так как при использовании данного метода не требуется проведения стимуляции яичников [54].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития ПНЯ в возрасте до 40 лет составляет 1%, и аутоиммунные процессы могут быть причиной от 4 до 30% случаев заболевания. Яичники часто становятся мишенью для аутоиммунной атаки, поэтому аутоиммунную природу ПНЯ следует рассматривать при выявлении АОА, наличии различных аутоиммунных заболеваний

в анамнезе или лимфоцитарного оофорита в биопсии. Несмотря на значительную научную работу, точная природа молекулярных мишеней, ответственных за этот аутоиммунный процесс, остается неясной. Исследования АОА имеют противоречивые результаты, отчасти из-за различий в методах обнаружения, гетерогенности пациенток и контрольных групп, а также отсутствия тестов с высокой специфичностью и чувствительностью. Этот факт иллюстрирует потребность в точных диагностических инструментах для идентификации специфических антигенных мишеней и связанных с ними аутоантител.

ПНЯ может быть изолированной, но часто ассоциирована с другими аутоиммунными заболеваниями. Важно принимать во внимание другие аутоиммунные патологии всякий раз, когда распознается или подозревается ПНЯ, и проводить соответствующий скрининг. Следует отметить, что в настоящее время нет такой терапии аутоиммунной ПНЯ, которая бы восстанавливала функцию яичников. На данный момент пациенткам необходима заместительная гормональная терапия, которая поможет снизить тяжесть симптомов и риск осложнений.

## ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Караченцова — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

Е.В. Сибирская — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

М.Ю. Чернышева — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

В.Д. Моспан — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

У.А. Крайнова — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina V. Karachentsova — manuscript writing, working with the reference list, manuscript editing.

Elena V. Sibirskaia — manuscript writing, working with the reference list, manuscript editing.

Mariia Yu. Chernysheva — manuscript writing, working with the reference list, manuscript editing.

Ulyana A. Krainova — manuscript writing, working with the reference list, manuscript editing.

Veronika D. Mospan — manuscript writing, working with the reference list, manuscript editing.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

**Е.В. Сибирская**

<https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

**И.В. Караченцова**

<https://orcid.org/0000-0002-0254-690X>

**М.Ю. Чернышева**

<https://orcid.org/0000-0002-6450-3905>

**В.Д. Моспан**

<https://orcid.org/0009-0000-1988-1918>

**У.А. Крайнова**

<https://orcid.org/0009-0007-7503-5098>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vogt EC, Real FG, Husebye ES, et al. Premature menopause and autoimmune primary ovarian insufficiency in two international multicenter cohorts. *Endocr Connect*. 2022;11(5):e220024. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0024>
2. Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жажур Н.А. и др. Преждевременная недостаточность яичников — загадка XXI века // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — № 12. — С. 16–21. [Tabeeva GI, Shamilova NN, Zhakhur NA, et al. Prezhdevremennaya nedostatochnost' yaichnikov — zagadka XXI veka. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(12):16–21. (In Russ).]
3. Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Хайруллина А.А. Преждевременная недостаточность яичников у пациенток с галактоземией // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 2. — С. 119–125. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2721> [Karachentsova IV, Sibirskaya EV, Khairullina AA. Premature ovarian insufficiency in patients with galactosemia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):119–125. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2721>]
4. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*. 2016;15(4):210–214. doi: <https://doi.org/10.5114/pm.2016.65666>
5. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity: an update appraisal. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(11):2207–2215. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01572-0>.
6. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency-Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2594. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052594>
7. Collins G, Patel B, Thakore S, Liu J. Primary Ovarian Insufficiency: Current Concepts. *South Med J*. 2017;110(3):147–153. doi: <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000611>
8. 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: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
9. Nelson LM, Bakalov VK. Mechanisms of follicular dysfunction in 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(3):613–637. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(03\)00043-4](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(03)00043-4)
10. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(8):461–472.
11. Bannatyne P, Russell P, Shearman RP. Autoimmune oophoritis: a clinicopathologic assessment of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1990;9(3):191–207. doi: <https://doi.org/10.1097/00004347-199007000-00001>
12. Sedmak DD, Hart WR, Tubbs RR. Autoimmune oophoritis: a histopathologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol*. 1987;6(1):73.
13. Kobayashi M, Nakashima A, Yoshino O, et al. Decreased effector regulatory T cells and increased activated CD4+ T cells in premature ovarian insufficiency. *Am J Reprod Immunol*. 2019;81(6):e13125. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.13125>
14. Xiong J, Tan R, Wang W, et al. Evaluation of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells and FOXP3 mRNA in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2020;23(3):267–272. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1703938>
15. Dal Pra C, Chen S, Furmaniak J, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in patients with premature ovarian failure with and without Addison's disease. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(5):565–570. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480565>
16. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev*. 1997;18(1):107–134. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0291>
17. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic autoimmune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2002;17(8):2096–2100. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/17.8.2096>
18. Novosad JA, Kalantaridou SN, Tong ZB, Nelson LM. Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation. *BMC Womens Health*. 2003;3(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6874-3-2>
19. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(2):108–114. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x>
20. Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, et al. Thyroid hormone receptors and reproduction. *J Reprod Immunol*. 2011;90(1):58–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.02.009>
21. Medenica S, Garalejic E, Arsic B, et al. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206652. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206652>
22. Zhong YP, Ying Y, Wu HT, et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci*. 2012;9(2):121–125. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.3467>
23. Ahonen P, Miettinen A, Perheentupa J. Adrenal and steroidal cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type I and risk of adrenocortical and ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(3):494–500. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-3-494>
24. Reato G, Morlin L, Chen S, et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):E1255–E1261. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0414>
25. Meloni A, Willcox N, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1114–1124. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2461>
26. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(5):270–277. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.40>
27. Szlendak-Sauer K, Jakubik D, Kunicki M, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS-3) among patients with premature ovarian insufficiency (POI). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:61–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.023>
28. Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:118–122. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1429.006>
29. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(9):983–990. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0467-z>
30. Luisi S, Orlandini C, Regini C, et al. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(6):597–603. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0231-1>
31. Akawatcharangura P, Taechakraichana N, Osiri M. Prevalence of premature ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with immunosuppressive agents in Thailand. *Lupus*. 2016;25(4):436–444. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203315617539>
32. Шабанова С.Ш., Ананьева Л.П., Алекберова З.С. Терапия циклофосфаном и овариальная недостаточность у больных системной красной волчанкой // *Научно-практическая ревматология*. — 2003. — Т. 41. — № 3. — С. 63–67. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1364> [Shabanova SS, Ananjeva LP, Alekberova ZS. Cyclophosphan therapy and ovarian insufficiency in pts with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(3):63–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1364>]
33. Mayorga J, Alpizar-Rodríguez D, Prieto-Padilla J, et al. Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(7):675–683. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203315622824>
34. Юренева С.В., Аверкова В.Г. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2018. — Т. 18. — № 5. — С. 43–48. — doi: <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143> [Yureneva SV, Averkova VG. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(5):43–48. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>]
35. Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе

- узе: обновление научных данных 2014–2018 гг. // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. — 2019. — Т. 13. — № 3. — С. 227–238. — doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.227-238> [Makatsariya AD, Blinov DV, Bitsadze VO, Khizroeva DKh. Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estriol: a scientific update for 2014–2018. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):227–238. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.227-238>]
36. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18(4):483–491. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484>
37. Kalantaridou SN, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Testosterone deficiency in young women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1475–1482. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.04.028>
38. Jiao X, Zhang H, Ke H, et al. Premature Ovarian Insufficiency: Phenotypic Characterization Within Different Etiologies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2281–2290. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3960>
39. Кумыкова З.Х., Уварова Е.В., Батырова З.К. Современные подходы к оценке и сохранению овариального резерва у девочек-подростков с преждевременной недостаточностью яичников // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2022. — Т. 18. — № 3. — С. 34–45. — doi: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2022-18-3-34-45> [Kumyкова ZH, Uvarova EV, Batyrova ZK. Current approaches to evaluation and preservation of ovarian reserve in adolescent girls with premature ovarian insufficiency. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2022;18(3):34–45. (In Russ). doi: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2022-18-3-34-45>]
40. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Prospectively assessing risk for premature ovarian senescence in young females: a new paradigm. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:34. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0026-z>
41. La Marca A, Marzotti S, Brozzetti A, et al. Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3816–3823. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0817>
42. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3864–3872. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1038>
43. 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: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.046>
44. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009;53(5):805–811. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126516>
45. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3489–3510. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2260>
46. Elias AN, Pandian MR, Rojas FJ. Serum levels of androstenedione, testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients with premature ovarian failure to age-matched menstruating controls. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;43(1):47–48. doi: <https://doi.org/10.1159/000291817>
47. Kalantaridou SN, Braddock DT, Patronas NJ, Nelson LM. Treatment of autoimmune premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 1999;14(7):1777–1782. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/14.7.1777>
48. Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. Овариальные эффекты витамина D: систематический обзор // *Медицинский совет*. — 2021. — № 3. — С. 44–49. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-44-49> [Safronova AS, Buralkina MA, Chuprynin VD, Ivanets TYu. Hormonal profile of patients with deep infiltrative endometriosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):39–43. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-39-43>]
49. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. doi: <https://doi.org/10.17226/13050>
50. Ling L, Feng X, Wei T, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS)-pretreated human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation on primary ovarian insufficiency in rats. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8:283. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0739-3>
51. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников // *Проблемы репродукции*. — 2021. — Т. 27. — № 1. — С. 6–12. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro2021270116> [Adamyany LV, Sibirskaya EV, Shcherina AV. Pathogenetic aspects of premature ovarian failure. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(1):6–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro2021270116>]
52. Na J, Kim GJ. Recent trends in stem cell therapy for premature ovarian insufficiency and its therapeutic potential: a review. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):74. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00671-2>
53. Edessy M, Hosni HN, Shady Y, et al. Autologous stem cells therapy, the first baby of idiopathic premature ovarian failure. *AMI*. 2016;3(1):19–23. doi: <https://doi.org/10.5530/ami.2016.1.7>
54. Кумыкова З.Х., Батырова З.К., Уварова Е.В. Преждевременная недостаточность яичников в раннем репродуктивном возрасте: современные аспекты диагностики и ведения // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2019. — Т. 15. — № 4. — С. 53–60. — doi: <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-14006> [Kumyкова ZKh, Batyrova ZK, Uvarova EV. Premature ovarian insufficiency in early reproductive age: modern aspects of diagnosis and management // *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2019;15(4):53–60. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-14006>]

Статья поступила: 25.12.2024, принята к печати: 16.06.2025

The article was submitted 25.12.2024, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Караченцова Ирина Васильевна**, к.м.н. [Irina V. Karachentsova, MD, PhD]; **адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [address: 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон:** +7 (925) 505-31-04; **e-mail:** 5053104@list.ru; **eLibrary SPIN:** 6520-9747

**Сибирская Елена Викторовна**, д.м.н., профессор [Elena V. Sibirskaya, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elsibirskaya@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1356-9252

**Крайнова Ульяна Александровна**, студентка [Ulyana A. Krainova, student]; **e-mail:** Zulinaattempt@mail.ru

**Моспан Вероника Дмитриевна**, студентка [Veronika D. Mospan, student]; **e-mail:** mosver21@yandex.ru

**Чернышева Мария Юрьевна** [Mariia Yu. Chernysheva, MD]; **e-mail:** mariiachernysheva21@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 4886-5608