Проблемы репродукции
2021, Т. 27, №1, с. 6-12
https://doi.org/10.17116/repro2021270116

Russian Journal of Human Reproduction =
Problemy Reproduktsii 2021, vol. 27, no.1, pp. 6-12
https://doi.org/10.17116/repro2021270116

Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников

© Л.В. АДАМЯН[1], Е.В. СИБИРСКАЯ[1], А.В. ЩЕРИНА[2]

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Данные консорциума InterLACE указывают на то, что в структуре заболеваний женского населения стран с высоким уровнем доходов преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) составляет 2%, а ранняя менопауза — 7,6%. Использование гормональной контрацепции может маскировать эту патологию в течение длительного времени. Поэтому чаще всего единственным шансом на беременность становится донорство яйцеклеток. В данном обзоре литературы представлена актуальная информация о генетической и молекулярной основе, факторах риска, этиологии и патогенезе ПНЯ. Проанализированы основные сигнальные пути и рассмотрены такие новейшие варианты лечения, как активация остаточных бездействующих фолликулов *in vitro* (IVA), трансплантация стволовых клеток или целого яичника после криоконсервации. Благодаря этому может быть спрогнозирован период, в котором у женщин с риском развития ПНЯ наступит преждевременная менопауза, и предложен рациональный вариант лечения или компенсирования истощения яичников путем криоконсервации ооцитов с последующим размораживанием и использованием во вспомогательных репродуктивных технологиях в соответствующем возрасте.

Ключевые слова: *преждевременная недостаточность яичников, ранняя менопауза, сигнальные пути, трансплантация стволовых клеток, активация остаточных бездействующих фолликулов, донорство яйцеклеток.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Адамян Л.В. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512; e-mail: adamyanleila@gmail.com
Сибирская Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-4540-6341; e-mail: elsibirskaya@yandex.ru
Щерина А.В. — https://orcid.org/0000-0002-2356-586X; e-mail: ashcherina@yandex.ru
Автор, ответственный за переписку: Щерина А.В. — e-mail: ashcherina@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников. *Проблемы репродукции*. 2021;27(1):6–12. https://doi.org/10.17116/repro2021270116

Pathogenetic aspects of premature ovarian failure

© L.V. ADAMYAN[1], E.V. SIBIRSKAYA[1], A.V. SHCHERINA[2]

[1]Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
[2]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

Data from the InterLACE consortium indicate that in the General female population of countries, premature ovarian failure (POF) is 2%, and early menopause is 7.6%. The use of hormonal contraception can mask this disease for a long time. Therefore, most often the only chance of pregnancy is egg donation. This literature review provides up-to-date information about genetic and molecular basis, risk factors, etiology, and pathogenesis of POF. The main signaling pathways and such new treatment options as activation of residual inactive follicles *in vitro* (IVA), stem cell transplantation or whole ovary with cryopreservation are considered. This can predict the age at which women at risk of POF will enter premature menopause, and suggest a rational treatment option or prevention of ovarian depletion, by cryopreservation of the oocyte, followed by thawing and use in assisted reproductive technologies at the appropriate age

Keywords: *premature ovarian failure, early menopause, signaling pathways, stem cell transplantation, activation of residual inactive follicles, egg donation.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Adamyan L.V. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512; e-mail: adamyanleila@gmail.com
Sibirskaya E.V. — https://orcid.org/0000-0002-4540-6341; e-mail: elsibirskaya@yandex.ru
Shcherina A.V. — https://orcid.org/0000-0002-2356-586X; e-mail: ashcherina@yandex.ru
Corresponding author: Shcherina A.V. — e-mail: ashcherina@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Adamyan LV, Sibirskaya EV, Shcherina AV. Pathogenetic aspects of premature ovarian failure. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2021;27(1):6–12. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro2021270116

Данные консорциума InterLACE указывают на то, что среди женского населения стран с высоким уровнем доходов преждевременная менопауза наступает у 2% (диапазон от 1 до 3%), а ранняя менопауза — у 7,6% (диапазон от 5 до 10%), т.е. практически у каждой десятой женщины отмечается преждевременная или ранняя менопауза. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) характеризуется аменореей, гипергонадотропизмом и гипоэстрогенией в возрасте до 40 лет. Эти молодые женщины составляют довольно большую группу с уникальными физическими и психологическими потребностями, что требует особого внимания. Преждевременное старение яичников во всех его формах незаметно развивается как бессимптомный процесс, ведущий к полной потере функции яичников, и в настоящее время диагностика ПНЯ проводится на относительно поздних стадиях. Надо учитывать, что использование средств гормональной контрацепции у девушек может маскировать это состояние в течение длительного времени. Вспомогательные репродуктивные технологии дают надежду женщинам с ПНЯ иметь собственного ребенка. Компенсация гормонального дефицита важна для устранения неприятных ощущений, связанных с ПНЯ, а также для снижения риска развития поздних эффектов. Из-за истощения фолликулов в яичниках донорство яйцеклеток является единственным шансом на беременность. Выяснение генетической и молекулярной основы ПНЯ имеет важное значение. Благодаря этому повышается вероятность прогнозирования возраста, в котором у женщин с риском развития ПНЯ наступит преждевременная менопауза. Женщинам, имеющим определенные нарушения, приводящие к ПНЯ, может быть предложен вариант криоконсервации ооцитов с последующим размораживанием и использованием во вспомогательных репродуктивных технологиях в соответствующем возрасте.

Генетическая и молекулярная основа преждевременной недостаточности яичников

Факторы риска развития ПНЯ к настоящему времени хорошо изучены. ПНЯ в некоторой степени предсказуема, и во всех случаях нарушения регулярности менструального цикла у молодых женщин необходимо учитывать возможность наличия этой патологии [1].

К мощным генетическим предикторам ПНЯ и ранней менопаузы относятся наличие этой патологии в семейном анамнезе, многоплодная беременность и некоторые специфические генетические варианты. Женщины с ранним менархе в анамнезе также имеют более высокий риск ПНЯ или ранней менопаузы. Кроме того, с риском развития ПНЯ связаны курение и недостаточная масса тела.

Выделяют генетические, аутоиммунные и ятрогенные причины ПНЯ. Дефекты, связанные с Х-хромосомой, играют важную роль в генетических составляющих патогенеза, которые включают Х-моносомию (синдром Тернера), трисомию Х, мозаицизм и делеции Х-хромосомы. Аутоиммунные нарушения, связанные с гуморальным и клеточным иммунитетом, приводят к образованию антител или опосредованному Т-клетками повреждению гранулезных клеток яичников, ооцитов и блестящей оболочки (*zona pellucida*).

С точки зрения этиологии ПНЯ в большинстве случаев носит идиопатический характер. Вместе с тем известно, что в последние годы уровень заболеваемости раком среди женщин репродуктивного возраста растет, и химиотерапия также становится важной причиной развития ПНЯ [2, 3].

Последовательная суперовуляция значительно снижает функцию яичников и качество ооцитов, а также увеличивает окислительный стресс и апоптоз в яичнике посредством механизма, включающего сигнальные пути p16 и SIRT1/FOXO1 [4].

Зарубежные коллеги изучили роль длинной некодирующей (lnc) РНК HOTAIR в возникновении ПНЯ. Экспрессия HOTAIR в тканях яичников и образцах сыворотки была значительно ниже у пациенток с ПНЯ 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 ПНЯ. Продемонстрировано также, что избыточная экспрессия HOTAIR усиливает экспрессию белка Notch-1 в клетках яичника хомяка и снижает апоптоз, тогда как ингибитор Notch L685458 ослабляет эти эффекты. Результаты исследования дают основание предположить, что сверхэкспрессия LncRNA HOTAIR предотвращает развитие ПНЯ, повышая экспрессию Notch-1 [5].

Полногеномный поиск ассоциаций, секвенирование всего экзома по технологии следующего поколения (next-generation sequencing) позволили выявить много генов, которые играют определенную роль в патофизиологии ПНЯ. Роль некоторых из них подтверждена в других исследованиях; однако при исследованиях функциональной валидации причинно-следственная связь большинства из них не доказана.

Гетерозиготные мутации в гене *FIGLA* обнаружены у женщин с ПНЯ. Таким образом, гаплонедостаточность *FIGLA*, вероятно, вызывает ускоренную потерю овариального резерва у человека. Ген *NOBOX* способствует активации примордиальных фолликулов.

Экспрессия фактора транскрипции NOBOX в яичнике человека специфична для ооцитов и наблюдается в процессе развития примордиального фолликула и выхода ооцита в метафазе II. Мутации в гене *NOBOX* выявлены в популяции кавказских женщин с ПНЯ. FOXO3, фактор транскрипции, представляет собой важный ооцит-специфический регулятор активации примордиальных фолликулов, именно в нем идентифицированы мутации у женщин с ПНЯ. Фак-

тор дифференцировки роста-9 (GDF9) и костный морфогенетический белок 15 являются факторами роста, секретируемыми ооцитами, которые влияют на функцию дифференцировки гранулезных клеток. Три миссенс-мутации в *GDF9* обнаружены у пациенток с ПНЯ в Китае и Индии. Две дополнительные мутации присутствовали у кавказских женщин с ПНЯ. FOXL2, регулятор транскрипции, может репрессировать первичную активацию фолликула за счет активации антимюллерова гормона (АМГ). FOXL2 активирует экспрессию АМГ в гранулезных клетках развивающихся фолликулов, который при секреции может действовать паракринным образом, подавляя активацию примордиальных фолликулов. Мутации в *FOXL2* вызывают BPES I и II типов. Тип I можно ассоциировать с ПНЯ. Множественные мутации в *FOXL2* также обнаружены у женщин с несиндромальной ПНЯ, это позволяет предположить, что мутации в *FOXL2* могут быть причиной идиопатической ПНЯ.

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) выявил несколько локусов, потенциально связанных с ПНЯ. О первом исследовании GWAS по ПНЯ с небольшой выборкой (24 женщины с ПНЯ и такое же количество женщин в группе контроля) сообщено в 2008 г. Авторы выявили однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в гене паратиреоидного гормона B1 (*PTHB1*), который ассоциирован с ПНЯ, причем этот вариант повышает предрасположенность к ПНЯ. Хотя причинные SNP не идентифицированы, предположили, что *PTHB1* может вносить вклад в патогенез ПНЯ.

Второе исследование GWAS проведено в 2009 г., в более крупной группе женщин. Авторы наблюдали возможную связь между ПНЯ и SNP в биологическом вероятном гене-кандидате *ADAMST19*.

Авторы исследования, проведенного в 2012 г., показали, что *LAMC1* в значительной степени ассоциирован с ПНЯ. Более того, они также показали, что конкретно один гаплотип связан с предрасположенностью к ПНЯ. Еще одно исследование, проведенное в 2012 г., охватывает самую большую выборку случаев ПНЯ, накопленных на сегодняшний день. Выявлена ранее неизвестная связь между ПНЯ и новым генетическим локусом на 8q22.3 (регуляторная область, имеющая отношение к контролю дифференциации или оогенеза в яичниках).

Эффективный подход к изучению связи генотипа с заболеванием в масштабе всего генома — это проведение GWAS в семьях с несколькими подверженными болезни и здоровыми членами семьи. Первое исследование проведено в относительно большой голландской семье, в которой было 7 больных ПНЯ, что свидетельствует о доминантном наследовании. Проведен полногеномный анализ. Анализ гаплотипов выявил только локус на хромосоме 5q14.1-q15, являющийся областью, которая может содержать новый ген восприимчивости к ПНЯ.

Во второй семье обследованы кровные родственники с унаследованной ПНЯ. В этом исследовании выявлена гомозиготная делеция длины одной пары нуклетидов, вызывающая сдвиг рамки считывания.

Мутация в гене *STAG3*, расположенном на 7-й хромосоме, также может играть важную роль. *STAG3* кодирует специфичную для мейоза субъединицу когезина, кольцо, обеспечивающее правильное сцепление сестринских хроматид. Мыши, лишенные *STAG3*, стерильны, а их плодные ооциты задерживаются на ранней профазе I, что приводит к истощению ооцитов на 1-й неделе.

В нескольких исследованиях оценивались различия в количестве копий участков ДНК, которые обычно обнаруживается во всем геноме человека. Это может включать дупликации генов или микроделеции и микровставки определенной части генома. Все исследователи обнаружили области генома, которые, по-видимому, имели решающее значение для регуляции различных генов, влияющих на функцию яичников, ведущих к ПНЯ.

Секвенирование нового поколения

Три исследования с использованием технологии секвенирования нового поколения (NGS) выполнены в семейных случаях ПНЯ. В одном исследовании выявлена гомозиготная мутация гена *SYCE1* у человека. Методы биоинформатики и генетический анализ позволили выявить мутации в генах *ADAMTS19* и *BMPR2*, потенциально связанные с ПНЯ. Обнаружены также мутации гена *LHCGR*, которые могли способствовать изменению фенотипа. Таким образом, технологии секвенирования нового поколения представляются мощным инструментом для выявления новых молекулярных участников, вовлеченных в ПНЯ.

Взятые вместе более ранние и новые генетические подходы выявили многочисленные генетические причины ПНЯ. Однако до сих пор они объясняют только генетический фон примерно в 20—25% случаев ПНЯ. Есть заметные различия между популяциями, а также между национальностями. Некоторые из причинных генов экспрессируются не только в яичниках, но и в других органах. Более того, многие гены в настоящее время кажутся изолированными, но их функция фактически может быть взаимосвязана в рамках ПНЯ, это еще предстоит определить. Логично распределить по функциям генов якобы различные системы: например, эндокринную, фолликулогенез, клеточный цикл, мейоз, митохондриальную. Определению других генов, играющих роль в развитии ПНЯ, будет способствовать не только полногеномный подход с участием более крупных когорт населения, но также учет воздействия окружающей среды и изучение сигнальных путей [6].

Диагностика

В 2017 г. предложен способ доклинической диагностики преждевременного истощения яичников у женщин репродуктивного возраста, включающий ультразвуковое исследование яичников и определение уровня АМГ в сыворотке крови. При ультразвуковом исследовании яичников на 5—7-й день менструального цикла осуществляют подсчет антральных фолликулов. При выявлении суммарного количества 6 и менее антральных фолликулов в обоих яичниках дополнительно назначают исследование уровня АМГ и вычисляют коэффициент P, рассчитываемый как соотношение F (число антральных фолликулов) × G (концентрация АМГ в абсолютных единицах) к V (возраст женщины в годах). При получении значения P, равного 0,33 и менее, диагностируют преждевременное истощение яичников. Предложенный коэффициент позволит репродуктологам своевременно рекомендовать определенной категории женщин (до 30 лет с отсутствием указаний на ранее перенесенные оперативные вмешательства на яичниках) с коэффициентом P ниже 0,33 отказаться от средств контрацепции для скорейшей реализации естественного зачатия.

Связь с другой патологией

ПНЯ имеет серьезные последствия для здоровья, включая психологические расстройства, бесплодие, остеопороз, аутоиммунные расстройства, ишемическую болезнь сердца и повышенный риск смертности. Болезнь Хашимото является наиболее частым аутоиммунным заболеванием, связанным с ПНЯ. Лечение должно быть начато немедленно, чтобы предотвратить долгосрочные последствия. Эстрогенная терапия является основой лечения [7].

В настоящее время активно обсуждается связь ПНЯ с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий и смертности от них; однако остается актуальным вопрос раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории больных [8]. Обнаружены маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Глобальная транскрипционная активность увеличивается по мере роста ооцитов и заглушается в полностью созревших ооцитах. Таким образом, конфигурация хроматина изменяется во время роста ооцитов, но молекулярные механизмы, регулирующие эти изменения, еще предстоит выяснить. Авторы изучили ген восприимчивости синдрома поликистозных яичников *RPS26*, кодирующий рибосомный белок, который высоко экспрессируется в яичнике, но функции его остаются неизвестными. Специфический нокаут *Rps26* в ооцитах мыши приводил к задержке развития фолликулов от преантральных фолликулов до антральных фолликулов, в то время как конфигурации хроматина ооцитов остановлены при переходе от неокруженного ядрышка (NSN-типа) к окруженному ядрышку (SN-типа). Как следствие, все ооциты погибли к 84-му дню постнатального периода, что привело к преждевременной недостаточности яичников. Потеря *Rps26* в ооцитах привела к снижению транскрипции мРНК и низким уровням триметилирования гистонов на H3K4/H3K9 и метилированию ДНК на 5-цитозине, высокие уровни которого необходимы для трансформации ооцитов из NSN-типа в SN-тип. Низкие уровни белка фактора 9 дифференцировки роста, происходящего из ооцитов, морфогенетического белка 15 костей и белка коннексина 37 с щелевым соединением клеток ооцитов и гранул ингибировали рост ооцитов и замедляли развитие фолликулов. Нарушение пути фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы B/Forkhead box O3A способствовало гибели ооцитов и атрезии фолликулов. Эти результаты предоставляют генетические ключи для клинической диагностики ПНЯ, особенно у пациентов с синдромом поликистозных яичников СПКЯ, не получавших лечения [10].

Лечение

Наиболее известные методы лечения ПНЯ — это гормональная терапия, активация *in vitro* и регенеративная медицина [2].

Недавние исследования показали, что стволовые клетки могут дифференцироваться в фолликулы яичников и восстанавливать функцию яичников. Почти все исследования показали эффективность стволовых клеток в лечении ПНЯ.

Стволовые клетки обладают потенциалом самообновления и регенерации, поэтому они могут быть очень эффективными при лечении недостаточности яичников и, следовательно, бесплодия. В лечении ПНЯ используется несколько видов стволовых клеток, это мезенхимальные стволовые клетки (MSC), стволовые клетки из внезародышевых тканей, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSCs) и стволовые клетки яичника [11]. Дальнейшее изучение точных механизмов действия стволовых клеток при ПНЯ может дать новое понимание женской репродукции, которое не только улучшит знание физиологических процессов, но также поможет в эффективной терапии для восстановления функций яичников на фоне бесплодия [12].

Как показывают первые сообщения о спонтанной беременности, достигнутой после трансплантации костного мозга у женщин с онкологическими заболеваниями и ПНЯ, появляется все больше доказательств эффективности регенеративной терапии на основе стволовых клеток. Взрослые стволовые клетки из нескольких источников способствуют развитию фолликулов, увеличивают локальную васкуляризацию яичников, увеличивают пролиферацию фолликулов и стромальных клеток и уменьшают апоптоз клеток и атрезию фолликулов, но не изменяют качество эмбрионов. Следовательно, остаточные покоящиеся фолликулы старых или поврежденных яичников могут продуцировать компетентные ооциты в адекватной

среде яичников. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы должным образом оценить лежащие в основе этого метода механизмы, определить лучшие источники клеток и разработать менее инвазивные методы инфузии [13].

Целью исследования, выполненного иностранными коллегами, было изучение терапевтической эффективности и основных механизмов трансплантации амниотических стволовых клеток человека (hAMSCs) при повреждении яичников в результате окислительноги стресса. Показано, что трансплантация hAMSCs может улучшить структуру и функцию поврежденной ткани яичника у мышей. Кроме того, механизмы hAMSCs связаны со стимулированием развития фолликулов, пролиферации гранулезных клеток и функции секреции путем улучшения локальной микросреды яичника [14].

Трансплантация стволовых клеток, полученных из менструальной крови (MenSC), может улучшить микросреду яичников за счет уменьшения апоптоза в клетках гранулезы и фиброза интерстиция яичников, что способствует увеличению числа фолликулов и возвращению уровней половых гормонов к нормальным значениям. Трансплантированные MenSC направленно мигрируют в интерстиций яичников, чтобы играть роль в восстановлении, а не дифференцироваться в ооциты напрямую. Кроме того, MenSC оказывают защитное действие на поврежденные яичники, частично секретируя FGF2. MenSCs восстанавливают повреждение яичников, улучшают их функцию и стимулируют регенерацию, это позволяет предположить, что трансплантация MenSC может обеспечить эффективный и новый метод лечения ПНЯ [15].

Сохранение фертильности путем криоконсервации и последующей трансплантации всего яичника (WOCP & TP) с сосудистым анастомозом — еще один вариант лечения ПНЯ. В одном из исследований изучили возможность восстановления функции яичников и естественной фертильности после WOCP & TP на модели крыс с ПНЯ. Кроме того, изучили влияние этого метода на потомство крыс. Высокие показатели восстановления функции яичников и естественной фертильности у нескольких поколений потомства получены в соответствии с WOCP & TP на модели крыс с ПНЯ, индуцированной циклофосфамидом с использованием оптимизированной перфузии. Криоконсервация не влияла на жизнеспособность последующих поколений. Гистологическая оценка показала интактную морфологию фолликулов во всех группах, причем 77,6% от общего числа фолликулов идентифицированы как интактные в оптимизированной группе [16].

Сообщается, что мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга, улучшают резерв яичника. Кроме того, паракринные факторы, секретируемые этими стволовыми клетками, играют важную роль в восстановлении яичников [17].

Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (hPMSC) человека из плаценты продемонстрирована как эффективный способ восстановления функции яичников у мышей с аутоиммунно-индуцированной ПНЯ. Данные свидетельствуют о том, что сигнальный путь PI3K/Akt участвует в восстановлении функции яичников путем изменения соотношений клеток Th17/Tc17 и Th17/Treg у мышей с ПНЯ после трансплантации hPMSC.

Определено влияние трансплантации hPMSC на апоптоз гранулезных клеток и экспрессию АМГ и рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR) при аутоиммунной медикаментозной преждевременной недостаточности яичников мыши. Трансплантация hPMSC может значительно улучшить сывороточные уровни высокого гонадотропина и низкого эстрогена у мышей с ПНЯ, способствовать развитию фолликулов, ингибировать чрезмерную атрезию фолликулов и апоптоз гранулезных клеток и улучшить способность резерва яичника. Механизм может быть достигнут путем увеличения экспрессии АМГ и FSHR в яичниках [18].

Хотя менструальные циклы у пациенток с ПНЯ прекращаются, у некоторых женщин в яичниках все еще содержатся остаточные дремлющие фолликулы. Недавно разработан новый метод лечения бесплодия, названный активацией *in vitro* (IVA), который заключается в активации остаточных бездействующих фолликулов. Исследования на трансгенных мышах показали, что стимуляция фосфатидилинозитол-3-киназы-Akt-box-box O3-пути активирует спящие первичные фолликулы. Продемонстрировано, что в яичниках мыши и человека ингибиторы гомолога фосфатазы и тензина и активаторы фосфатидилинозитол-3-киназы активируют спящие первичные фолликулы в культурах *in vitro*. Последующие исследования показали, что фрагментация яичников подавляет сигнальный путь Hippo, приводя к росту фолликулов яичника. Сочетание этих двух методов в подходе IVA с последующей аутотрансплантацией ткани яичника, успешным ростом фолликулов и наступлением беременности зарегистрировано у пациенток с ПНЯ. В результате родились два здоровых ребенка, а также наступили две беременности. Лечение IVA является потенциальной терапией бесплодия для пациенток с ПНЯ, у которых есть остаточные фолликулы [19].

Действие электроакупунктуры на сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR может представлять собой один из механизмов, участвующих в уменьшении симптомов ПНЯ у мышей [20].

Куркумин эффективно ингибирует вызванный d-галактозой окислительный стресс, апоптоз и повреждение яичников с помощью механизма, включающего сигнальные пути Nrf2/HO-1 и PI3K/Akt; это позволяет предположить, что куркумин является потенциальным защитным средством против ПНЯ [3, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной задачей является раннее выявление женщин, входящих в группу риска по преждевременной недостаточности яичников. Преодоление стойкого бесплодия как одной из ведущих жалоб у пациенток с данной патологией становится возможным при своевременном выяснении вопроса о реализации репродуктивных планов, применении минимально инвазивной хирургии и вспомогательных репродуктивных технологий, использование которых при преждевременной недостаточности яичников обосновано результатами молекулярно-генетических исследований [22]. Для более детального выявления предикторов данного заболевания необходимо проведение крупных клинических рандомизированных исследований. Существует множество способов лечения преждевременной недостаточности яичников, однако они дорогостоящие, не очень эффективные и вызывают много побочных эффектов. Поэтому все еще необходимо найти более совершенные методы предупреждения и лечения преждевременной недостаточности яичников.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В.
Сбор и обработка материала — Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В.
Написание текста — Адамян Л.В., Щерина А.В.
Редактирование — Сибирская Е.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Przeglad Menopauzalny*. 2016;15(4):210-214. https://doi.org/10.5114/pm.2016.65666
2. Ghahremani-Nasab M, Ghanbari E, Jahanbani Y, Mehdizadeh A, Yousefi M. Premature ovarian failure and tissue engineering. *Journal of Cellular Physiology*. 2020;235(5):4217-4226. https://doi.org/10.1002/jcp.29376
3. Melekoglu R, Ciftci O, Eraslan S, Cetin A, Basak N. Beneficial effects of curcumin and capsaicin on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in a rat model. *Journal of Ovarian Research*. 2018;11(1):33. https://doi.org/10.1186/s13048-018-0409-9
4. Nie X, Dai Y, Zheng Y, Bao D, Chen Q, Yin Y, Fu H, Hou D. Establishment of a Mouse Model of Premature Ovarian Failure Using Consecutive Superovulation. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;51(5):2341-2358. https://doi.org/10.1159/000495895
5. Zhao W, Dong L. Long non-coding RNA HOTAIR overexpression improves premature ovarian failure by upregulating Notch-1 expression. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(6):4791-4795. https://doi.org/10.3892/etm.2018.6750
6. Laven JSE. Primary Ovarian Insufficiency. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2016;34(4):230-234. https://doi.org/10.1055/s-0036-1585402
7. Jankowska K. Premature ovarian failure. *Przeglad Menopauzalny*. 2017;16(2):51-56. https://doi.org/10.5114/pm.2017.68592
8. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. Сердечно-сосудистый риск и возможности его коррекции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):37-46. Pozdnyakova AA, Marchenko LA, Runikhina NK. Cardiovascular risk and possibilities of its correction in women with premature ovarian insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2018;12(4):37-46. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.4.037-046
9. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В., Иванец Т.Ю. Метаболический профиль и функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с разными формами преждевременной недостаточности яичников. *Гинекология*. 2018;20(3):36-41. Pozdnyakova AA, Marchenko LA, Runikhina NK, Sharashkina NV, Ivanets TYu. Metabolic profile and functional state of vascular endothelium in women with various forms of premature ovarian insufficiency. *Ginekologiya*. 2018;20(3):36-41. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.36-41/
10. Liu X, Yan M, Ji S, Sha Q, Huang T, Zhao H, Liu H, Fan H, Chen Z. Loss of oocyte Rps26 in mice arrests oocyte growth and causes premature ovarian failure. *Cell Death and Disease*. 2018;9(12):1144. https://doi.org/10.1038/s41419-018-1196-3
11. Sheikhansari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018;102:254-262. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.056
12. Zhang C. The Roles of Different Stem Cells in Premature Ovarian Failure. *Current Stem Cell Research and Therapy*. 2020;15(6):473-481. https://doi.org/10.2174/1574888X14666190314123006
13. Herraiz S, Pellicer N, Romeu M, Pellicer A. Treatment potential of bone marrow-derived stem cells in women with diminished ovarian reserves and premature ovarian failure. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2019;31(3):156-162. https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000531
14. Liu R, Zhang X, Fan Z, Wang Y, Yao G, Wan X, Liu Z, Yang B, Yu L. Human amniotic mesenchymal stem cells improve the follicular microenvironment to recover ovarian function in premature ovarian failure mice. *Stem Cell Research and Therapy*. 2019;10(1):299. https://doi.org/10.1186/s13287-019-1315-9
15. Wang Z, Wang Y, Yang T, Li J, Yang X. Study of the reparative effects of menstrual-derived stem cells on premature ovarian failure in mice. *Stem Cell Research and Therapy*. 2017;8(1):11. https://doi.org/10.1186/s13287-016-0458-1
16. Ding Y, Shao J, Li J, Zhang Y, Hong K, Hua K, Wang X. Successful fertility following optimized perfusion and cryopreservation of whole ovary and allotransplantation in a premature ovarian insufficiency rat model. *Journal of Ovarian Research*. 2018;11(1):35. https://doi.org/10.1186/s13048-018-0401-4
17. He Y, Chen D, Yang L, Hou Q, Ma H, Xu X. The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure. *Stem Cell Research and Therapy*. 2018;9(1):263. https://doi.org/10.1186/s13287-018-1008-9

18. Zhang H, Luo Q, Lu X, Yin N, Zhou D, Zhang L, Zhao W, Wang D, Du P, Hou Y, Zhang Y, Yuan W. Effects of hPMSCs on granulosa cell apoptosis and AMH expression and their role in the restoration of ovary function in premature ovarian failure mice. *Stem Cell Research and Therapy*. 2018;9(1):20. https://doi.org/ 10.1186/s13287-017-0745-5

19. Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJW. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2016;28(3):217-22. https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000268

20. Zhang H, Qin F, Liu A, Sun Q, Wang Q, Xie S, Lu S, Zhang D, Lu Z. Electro-acupuncture attenuates the mice premature ovarian failure via mediating PI3K/AKT/mTOR pathway. *Life Sciences*. 2019; 217:169-175. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.11.059

21. Yan Z, Dai Y, Fu H, Zheng Y, Bao D, Yin Y, Chen Q, Nie X, Hao Q, Hou D, Cui Y. Curcumin exerts a protective effect against premature ovarian failure in mice. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;60(3):261-271. https://doi.org/10.1530/JME-17-0214

22. Адамян Л.В., Дементьева В.О., Смольникова В.Ю., Асатурова А.В. Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста. *Доктор.Ру*. 2019;166(11):44-49. Adamyan LV, Dementieva VO, Smolnikova VYu, Asaturova AV. New possibilities of surgery in restoring lost ovarian functions in premature ovarian failure in women of reproductive age. *Doctor.Ru*. 2019; 166(11):44-49. (In Russ.). https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-44-49

Поступила 11.06.2020
Received 11.06.2020
Принята к печати 28.08.2020
Accepted 28.08.2020