Проблемы репродукции
2025, Т. 31, №6, с. 23–34
https://doi.org/10.17116/repro20253106123

Russian Journal of Human Reproduction
2025, vol. 31, no.6, pp. 23–34
https://doi.org/10.17116/repro20253106123

Преждевременная недостаточность яичников: клинико-иммунологическая характеристика. Новые биомаркеры в диагностике

© Л.В. АДАМЯН[1, 2], И.В. МЕНЖИНСКАЯ[1], А.А. АНТОНОВА[1], Л.Г. ПИВАЗЯН[1], К.С. МАИЛОВА[2], А.А. ОСИПОВА[2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — гетерогенное и многофакторное заболевание, характеризующееся вторичной аменореей, гипергонадотропным гипогонадизмом и снижением в крови уровней эстрадиола и антимюллерова гормона (АМГ). Этиология ПНЯ включает сложное взаимодействие генетических, аутоиммунных (4—30% случаев), ятрогенных факторов, факторов окружающей среды и прочее. Аутоиммунный генез ПНЯ, ассоциированный с образованием антител к стероидогенным ферментам и частым сочетанием ПНЯ с аутоиммунными заболеваниями, означает необходимость особого внимания при диагностике и выборе персонализированной тактики ведения пациенток.

Цель исследования. Выявить новые диагностические маркеры аутоиммунной формы ПНЯ на основе изучения клинико-иммунологических характеристик заболевания и определения профиля аутоиммунных антител.

Материал и методы. У 46 пациенток с ПНЯ проведен детальный сбор анамнеза, выполнено гормональное и ультразвуковое обследование. Проведено хирургическое лечение, направленное на восстановление функции яичников. С помощью новых вариантов иммуноферментного анализа исследован профиль аутоантител к стероидогенным ферментам (CYP21A2, CYP11A1, CYP19A1) у 46 пациенток с ПНЯ (основная группа) и у 25 женщин с нормальной функцией яичников (группа сравнения). Динамику уровня аутоантител исследовали до и через 1—2 месяца после хирургического лечения.

Результаты. У пациенток с ПНЯ выявлены крайне сниженные показатели овариального резерва (АМГ — 0,02 (0,01; 0,4), количество антральных фолликулов <5) в сочетании с повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона — 28,07 (5,2—189). Отмечена разница в гормональных показателях в зависимости от длительности нарушений менструального цикла. Показана высокая частота аутоиммунной патологии (26,1%) и инфекционно-воспалительных заболеваний (69,6%) в исследуемой группе. Исследование подтвердило высокую диагностическую ценность определения IgG-антител к стероидогенным ферментам (CYP21A2, CYP11A1, CYP19A1) при ПНЯ. Комбинированное тестирование показало высокую диагностическую эффективность (AUC = 0,860, точность 78,9%) с выявлением статистически значимых корреляций между уровнями антител и степенью нарушения менструальной функции (ρ=0,422—0,506), снижением овариального резерва (ρ=(–)0,443 — (–)0,579), а также стабильностью показателей после хирургического лечения.

Заключение. Результаты исследования подтвердили высокую диагностическую и прогностическую значимость определения антител к стероидогенным ферментам (CYP21A2, CYP11A1, CYP19A1) в качестве надежных серологических маркеров аутоиммунной формы преждевременной недостаточности яичников. Комбинированное использование этих биомаркеров позволит повысить точность диагностики, в том числе с целью раннего выявления групп риска, и разработать персонализированные подходы к сохранению репродуктивного потенциала пациенток с данной патологией.

Ключевые слова: *преждевременная недостаточность яичников, хирургическое лечение, овариальный резерв, аутоиммунитет, аутоантитела к стероидогенным ферментам.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Адамян Л.В. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512
Менжинская И.В. — https://orcid.org/0000-0002-5385-0370
Антонова А.А. — https://orcid.org/0000-0002-6011-3889
Пивазян Л.Г. — https://orcid.org/0000-0002-6844-3321
Маилова К.С. — https://orcid.org/0000-0003-2723-3114
Осипова А.А. — e-mail: adamyanleila@gmail.com
Автор, ответственный за переписку: Антонова А.А. — e-mail: antonova199606@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Адамян Л.В., Менжинская И.В., Антонова А.А., Пивазян Л.Г., Маилова К.С., Осипова А.А. Преждевременная недостаточность яичников: клинико-иммунологическая характеристика. Новые биомаркеры в диагностике. *Проблемы репродукции*. 2025;31(6):23–34. https://doi.org/10.17116/repro20253106123

Premature Ovarian Insufficiency: Clinical and Immunological Characteristics. New Biomarkers in Diagnostics

© L.V. ADAMYAN[1, 2], I.V. MENZHINSKAYA[1], A.A. ANTONOVA[1], L.G. PIVAZYAN[1] , K.S. MAILOVA[2], A.A. OSIPOVA[2]

[1]National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia;
[2]Russian University of Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Premature ovarian insufficiency (POI) is a heterogeneous and multifactorial disease characterized by secondary amenorrhea, hypergonadotropic hypogonadism, and decreased levels of estradiol and anti-Müllerian hormone. The etiology of POF involves a complex interaction of genetic, autoimmune (4-30% of cases), iatrogenic, and environmental factors. The autoimmune pathogenesis of POI, associated with the formation of antibodies to steroidogenic enzymes and often combined with autoimmune diseases, requires special attention in the diagnosis and selection of personalized management strategies for patients.

Objective. To identify new diagnostic markers of the autoimmune form of premature ovarian insufficiency based on the study of the clinical and immunological characteristics of the disease and the determination of the profile of autoimmune autoantibodies.

Materials and Methods. Using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with recombinant human steroidogenic enzymes — 21-hydroxylase (CYP21A2), 20,22-desmolase (CYP11A1), and aromatase (CYP19A1) — we examined serum autoantibody (IgM and IgG) profiles in 46 patients with POI (Group 1) and 25 women with normal ovarian function (Group 2). Autoantibody levels were also assessed before and 1—2 months after surgical ovarian activation.

Results. A detailed medical history, hormonal and ultrasound examinations, and surgical treatment aimed at restoring ovarian function were performed on 46 patients with POI. Using new variants of enzyme-linked immunosorbent assay, the profile of autoantibodies to steroidogenic enzymes (CYP21A2, CYP11A1, CYP19A1) was studied in 46 patients with POI (the main group) and 25 women with normal ovarian function (the comparison group). The dynamics of the level of autoantibodies were studied before and 1—2 months after surgical treatment.

Conclusion. The study confirms the high diagnostic and prognostic significance of determining antibodies to steroidogenic enzymes (CYP21A2, CYP11A1, CYP19A1) as reliable serological markers of the autoimmune form of POI. The combined use of these biomarkers allows for increased diagnostic accuracy, early identification of risk groups, and the development of personalized approaches to preserving reproductive potential.

Keywords: *premature ovarian insufficiency, autoantibodies to steroidogenic enzymes, enzyme immunoassay, diagnostic value.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Antonova A.A. — https://orcid.org/0000-0002-6011-3889
Menzhinskaya I.V. — https://orcid.org/0000-0002-5385-0370
Adamyan L.V. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512
Pivazyan L.G. — https://orcid.org/0000-0002-6844-3321
Mailova K.S. — https://orcid.org/0000-0003-2723-3114
Osipova A.A. — e-mail: adamyanleila@gmail.com
Corresponding author: Antonova A.A. — e-mail: antonova199606@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Adamyan LV, Menzhinskaya IV, Antonova AA, Pivazyan LG, Mailova KS, Osipova AA. Premature Ovarian Insufficiency: Clinical and Immunological Characteristics. New Biomarkers in Diagnostics. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2025;31(6):23–34. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20253106123

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — многофакторное и гетерогенное заболевание, характеризующееся вторичной аменореей в сочетании с повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также пониженными уровнями эстрадиола и антимюллерова гормона (АМГ) у женщин до 40 лет [1]. Данное состояние приводит к многочисленным системным нарушениям, связанным с гипоэстрогенией, и существенно повышает риск коморбидной патологии, поэтому необходим комплексный подход к диагностике и лечению.

По последним данным, распространенность неятрогенной ПНЯ в мире достигает 3,5—3,7% [1—3]. Ключевым диагностическим критерием ПНЯ является определение гормонального профиля. Согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), диагноз устанавливается при стойком повышении уровня ФСГ в крови выше 25 МЕ/л на фоне нарушений менструального цикла длительностью более 4 мес [1]. Снижение уровня эстрадиола (<30 пг/мл) лежит в основе большинства клинических симптомов ПНЯ, включая вазомоторные проявления («приливы»), урогенитальные атрофические изменения, нарушения сна, эмоциональную лабильность, а также отдаленные последствия, такие как остеопороз и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Для лечения пациенток с ПНЯ необходим многоуровневый и комплексный подход. Лечение должно

быть направлено не только на коррекцию системных проявлений гипоэстрогении, но и на реализацию репродуктивного потенциала пациентки. Это предполагает мультидисциплинарное взаимодействие специалистов, применение современных хирургических методик активации функции яичников и, в случае их неэффективности, своевременное включение пациенток в программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с использованием донорских ооцитов [5].

Этиология ПНЯ является сложным клиническим и фундаментальным вопросом и у ряда (от 39% до 67%) пациенток она остается неустановленной [6, 7], что может быть обусловлено отсутствием и недостаточной эффективностью неинвазивных диагностических маркеров. В последнее время выявлен значительный рост доли ятрогенных (34,2%) и аутоиммунных причин (18,9%) ПНЯ [8].

Иммунная система играет важную роль в физиологии репродуктивной системы и регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [9—12]. Согласно современным данным, аутоиммунный генез выявляется в 4—30% случаев ПНЯ [13, 14]. Наиболее часто ПНЯ ассоциирована с органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) и болезнь Грейвса (у 14—32,7% пациенток), болезнь Аддисона (у 10—20% пациенток) [15, 16]. Показано, что ПНЯ часто является компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС): оно встречается в 40—60% случаев АПС 1-го типа и в 10—25% случаев АПС 2-го типа [17]. Реже ПНЯ сопровождает системные аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Крона и рассеянный склероз [16, 18]. Согласно результатам серологического скрининга, 45% пациенток с идиопатической формой ПНЯ являются серопозитивными по отношению к различным аутоантителам, причем у 15% из них в последующем развивается клинически выраженное аутоиммунное заболевание, преимущественно гипотиреоз [6].

Аутоиммуный оофрит, предшествующий развитию ПНЯ, ассоциируется с наличием аутоантител к стероидогенным ферментам цитохрома Р450 — 21-гидроксилазе (21-ОН), 17α-гидроксилазе, а также к ферменту, расщепляющему боковую цепь холестерина — 20,22-десмолазе [19]. Развитие ПНЯ у 10—20% пациенток с болезнью Аддисона подчеркивает тесную связь между аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью и нарушением овариальной функции [15].

Аутоантитела к 21-гидроксилазе признаны высокочувствительным и высокоспецифичным серологическим маркером как болезни Аддисона, так и аутоиммунного оофорита надпочечникового генеза, который выявляется у 60—80% пациенток с аутоиммунной формой ПНЯ [20—22]. Важно, что эти антитела могут циркулировать в крови за 8—14 лет до клинической манифестации надпочечниковой недостаточности, что делает их ценным предиктором развития болезни Аддисона у пациенток с ПНЯ [21]. В связи с этим в действующих клинических рекомендациях ESHRE отмечена необходимость проведения скрининга на антитела к 21-ОН у всех пациенток с идиопатической формой ПНЯ [1].

В последние годы усовершенствованы варианты непрямого иммуноферментного анализа (ИФА), основанные на использовании рекомбинантных человеческих стероидогенных ферментов. Эти методы позволяют определять аутоантитела не только к 21-гидроксилазе (CYP21A2), но и к другим ключевым ферментам стероидогенеза, таким как 20,22-десмолаза (CYP11A1) и ароматаза (CYP19A1), экспрессируемым в тканях яичников. Высокая чувствительность и специфичность данных методов подтверждают их диагностическую ценность и перспективность для идентификации аутоиммунной формы ПНЯ [23, 24].

Цель исследования — выявить новые диагностические маркеры аутоиммунной формы ПНЯ на основе изучения клинико-иммунологических характеристик заболевания и определения профиля аутоиммунных антител.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 46 пациенток репродуктивного возраста (18—42 года) с установленным диагнозом преждевременной недостаточности яичников, которые прошли комплексное обследование и оперативное лечение с применением новых хирургических технологий в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Критерии включения в основную группу: наличие ПНЯ, подтвержденное крайне низким овариальным резервом (уровень АМГ <0,5 нг/мл, количество антральных фолликулов (КАФ) по данным УЗИ <5 в обоих яичниках), нормальный кариотип и нормальное количество CGG-повторов в гене *FMR1*.

Критерии исключения: ятрогенная форма ПНЯ, наличие сопутствующей пролиферативной гинекологической патологии, онкологические, тяжелые аутоиммунные и соматические заболевания, являющиеся противопоказаниями к проведению хирургического лечения, программ ВРТ и наступлению беременности.

Группу сравнения составили 25 женщин сопоставимого возраста, находившихся на плановом оперативном лечении в гинекологическом отделении по поводу непролиферативной гинекологической патологии с подтвержденным нормальным овариальным резервом (АМГ ⩾1,2 нг/мл, КАФ ⩾5).

Всем пациенткам проведено комплексное предоперационное обследование, включавшее:

— сбор клинико-анамнестических данных;
— ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с оценкой объема яичников и подсчетом КАФ;
— оценку гормонального статуса: определение уровней ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, АМГ;
— генетическое тестирование: кариотипирование и определение количества CGG-повторов в гене *FMR1*;
— расширенное иммунологическое обследование (см. ниже).

После подписания информированного добровольного согласия пациенткам основной группы проведено оперативное лечение. Хирургический этап включал применение одного из двух методов, разработанных академиком РАН Л.В. Адамян и соавт. (патенты РФ №RU 2748246 C1, №RU 2809445 C1 [25—27]): одноэтапную хирургическую активацию яичников (n=34); применение тубусного скальпеля (n=12).

Вмешательства выполняли с использованием лапароскопического и гистероскопического доступов с ревизией органов репродуктивной системы. Окончательное подтверждение диагноза проведено на основании интраоперационной картины и последующего патоморфологического исследования биоптатов коркового слоя яичников и эндометрия.

С целью выявления аутоиммунного компонента ПНЯ проведено определение сывороточных антител классов IgM и IgG к ключевым стероидогенным ферментам цитохрома P450: CYP21A2, CYP19A1 и CYP11A1. Исследование проводилось с использованием модификаций ИФА, разработанных в лаборатории клинической иммунологии Центра (патент РФ №RU 2829511 C1) [28].

В качестве антигенов использовали рекомбинантные ферменты человека («Cloud-Clone Corporation», США). Учет результатов проводили на микропланшетном фотометре Infinite F50 («Tecan Austria GmbH», Австрия) при длине волны 450 нм. Для интерпретации результатов рассчитывали индекс позитивности (ИП). Результат считали негативным при ИП <1,0, позитивным при ИП >1,25 и пограничным при ИП в диапазоне 1,0—1,25.

Забор периферической крови для анализа выполняли двукратно: в день госпитализации (до операции) и через 1—2 мес после хирургического лечения для оценки динамики уровня аутоантител.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft Corporation», США) и MedCalc v. 12.0 («MedCalc Software Ltd», Бельгия). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M\pm SD$), данные с распределением, отличным от нормального — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]) или диапазона (min—max). Для сравнения групп по количественным показателям применяли t-критерий Стьюдента (для нормального распределения) или U-критерий Манна—Уитни (для ненормального распределения). Сравнение качественных переменных проведено с помощью критерия χ^2. Корреляционный анализ осуществлялся с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (rs). Для оценки влияния факторов риска вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Диагностическая ценность методов оценивалась с помощью ROC-анализа и моделей логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациенток двух групп являлся сопоставимым и соответствовал репродуктивному (18—45 лет), однако следует отметить высокую частоту (43,5%) старшего репродуктивного возраста (>35 лет) в основной группе (36% в группе сравнения). Различий в индексе массы тела у женщин обеих групп не было **(табл. 1)**.

Пациентки с ПНЯ обращались на амбулаторный прием с жалобами на нарушения менструального цикла, отсутствие наступления беременности и проявления климактерического синдрома, такие как потливость, приливы жара, бессонницу или фрагментацию сна, снижение либидо, которые сохранялись даже несмотря на применение консервативных методов лечения, в том числе и методов экстракорпорального оплодотворения **(табл. 2)**.

У женщин основной группы зафиксирована высокая распространенность нарушений менструального цикла, которых не было у женщин группы сравнения. Статистически значимо преобладала вторичная аменорея, выявленная у 69,6% пациенток, в то время как олигоменорея наблюдалась у 30,4% (p=0,0002).

Средняя продолжительность аменореи у пациенток с ПНЯ составила 2 года (1; 12). Следует отметить, что у 23 (71,9%) из 32 пациенток длительность аменореи достигала 2 года и более.

У всех пациенток с ПНЯ (100%) диагностировано бесплодие. При этом преобладала первичная форма бесплодия — 63%, частота вторичной формы составила 37% (p=0,013). Общая частота бесплодия в основной группе превышала таковую в группе сравнения (9 (36%); p<0,0001), где оно было представлено преимущественно первичной формой.

У значительного числа пациенток с ПНЯ (41,3%) в анамнезе были попытки применения ВРТ. Из них 17 (37%) пациенток использовали собственные ооциты и 2 (4,3%) —донорские.

Таблица 1. **Возрастные и антропометрические показатели у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и женщин с нормальным овариальным резервом**

Table 1. **Age and anthropometric indicators in patients with premature ovarian failure and women with normal ovarian reserve**

Параметр	Группа		*p*
	основная (ПНЯ, *n*=46)	сравнения (нормальный овариальный резерв, *n*=25)	
Возраст, лет*	34,6±4,95	31,7±5,6	0,42
младше 25***, *n* (%)	3 (6,5)	2 (8)	0,81
25—30***, *n* (%)	5 (10,9)	5 (20)	0,3
30—35***, *n* (%)	18 (39,1)	9 (36)	0,8
старше 35***, *n* (%)	20 (43,5)	9 (36)	0,54
ИМТ, кг/м²**	22 (17—38)	21 (17—33)	0,72
ИМТ >25 кг/м²***, *n* (%)	12 (26,1)	6 (24)	0,85
ИМТ <18 кг/м²***, *n* (%)	6 (13)	2 (8)	0,53

Примечание. * — *M*±*SD*, *t*-тест; ** — Me (min—max), *U*-тест Манна—Уитни; *** — *n* (%), χ^2-тест. ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. **Репродуктивный анамнез пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и женщин с нормальным овариальным резервом**

Table 2. **Reproductive history of patients with premature ovarian failure and women with normal ovarian reserve**

Параметр	Группа		*p*
	основная (ПНЯ, *n*=46)	сравнения (нормальный овариальный резерв, *n*=25)	
Беременность*	0 (0—3)	1 (0—6)	0,0001
Роды*	0 (0—2)	0 (0—5)	0,03
Неразвивающаяся беременность*	0 (0—2)	0 (0—6)	0,0004
Искусственный аборт*	0 (0—2)	0 (0—2)	0,7498
Первичное бесплодие*, *n* (%)	29 (63)	4 (16)	0,0002
Вторичное бесплодие**, *n* (%)	17 (37)	5 (20)	0,141
Длительность бесплодия, лет*	3 (1—20)	2 (1—5)	0,25
Попытки ЭКО в анамнезе*, *n* (%)	19 (41,3)	6 (24)	0,148
Количество попыток ЭКО в анамнезе*	2 (1—12)	1,5 (1—5)	0,84
ЭКО с собственными ооцитами**, *n* (%)	17 (37)	6 (24)	0,2671
ЭКО с донорскими ооцитами**, *n* (%)	2 (4,35)	0	0,2935
Вторичная аменорея**, *n* (%)	32 (69,6)	0	<0,0001
Олигоменорея**, *n* (%)	14 (30,4)	0	0,0023
Регулярный менструальный цикл**, *n* (%)	0	25 (100)	<0,0001

Примечание. * — Me (min—max), *U*-тест Манна—Уитни; ** — *n* (%), χ^2 —тест. ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

При анализе гормонального профиля пациенток обнаружено, что уровень АМГ у женщин с ПНЯ находился в пределах критически низких значений и составил в среднем 0,02 (0,01—0,4) нг/мл. Уровень АМГ у пациенток с сохраненным менструальным циклом был выше, чем у женщин с вторичной аменореей и составил 0,14 (0,01—0,28) нг/мл (*p*=0,0001).

У всех пациенток основной группы (*n*=46) зафиксирован повышенный в разной степени уровень гонадотропинов в сыворотке крови, что, вероятно, частично нивелировано приемом заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Средний уровень ФСГ составил 28,07 (5,2—189) мМЕ/мл, ЛГ — 20,6 (2,7—74) мМЕ/мл. Статистический анализ выявил более высокие показатели ФСГ у пациенток с вторичной аменореей (33,1 (5,2—189) мМЕ/мл) по сравнению с пациентками, у которых сохранялись менструации (14,95 (5,2—84,1) мМЕ/мл; *p*=0,0065).

При проведении сравнительного анализа концентраций АМГ, ФСГ и ЛГ в зависимости от длительности аменореи (менее 2 лет и более 2 лет) обнаружены статистически значимые различия. У пациенток с сохраненным менструальным циклом и большей длительностью заболевания уровни всех исследуемых гормонов статистически значимо различались между собой. Кроме того, концентрации ФСГ статистически значимо различались и между подгруппами с аменореей, находясь в прямой зависимости от продолжительности патологического процесса **(табл. 3)**.

Результаты трансвагинального УЗИ показали, что у 40 (87%) из 46 пациенток с ПНЯ визуализировались единичные остаточные фолликулы в яич-

Таблица 3. **Уровни гормонов в крови у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников в зависимости от менструальной функции и длительности вторичной аменореи**

Table 3. **Blood hormone levels in patients with premature ovarian failure depending on menstrual function and duration of secondary amenorrhea**

Параметр	Сохраненный менструальный цикл (А)	Вторичная аменорея		*p*		
		<2 лет (Б)	>2 лет (В)	$p_{А–Б}$	$p_{А–В}$	$p_{Б–В}$
АМГ, нг/мл*	0,14 (0,01—0,28)	0,03 (0,01—0,4)	0,02 (0,01—0,16)	0,0169	0,0001	0,0736
ФСГ, мМЕ/мл*	14,95 (5,2—84,1)	25,2 (5,2—54,2)	44 (14,2—189)	0,2671	0,0017	0,0372
ЛГ, мМЕ/мл	10,55 (2,7—61)	26,5 (8—33,7)	30 (5,7—74)	0,1492	0,0078	0,1937
Эстрадиол, пмоль/л*	301 (16—1427)	557,7 (28,8—1246)	357,5 (37—580)	0,8089	0,8033	0,4335

Примечание. * — Me (min—max), *U*-тест Манна—Уитни; АМГ — антимюллеров гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон.

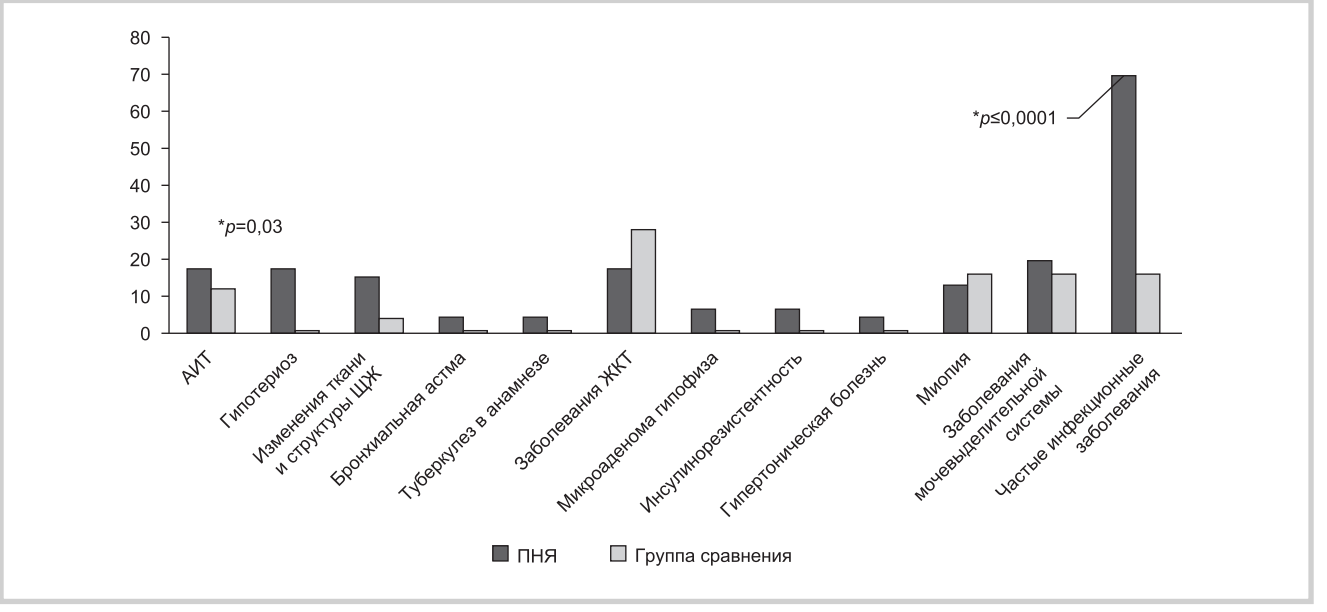

Рис. 1. **Структура экстрагенитальной патологии у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и женщин с нормальным овариальным резервом.**

АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ЩЖ — щитовидная железа; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников.

Fig. 1. **Patterns of extragenital pathology in patients with premature ovarian failure and women with normal ovarian reserve.**

AIT — autoimmune thyroiditis; TG — thyroid gland; GI — gastrointestinal; POF — premature ovarian failure.

никах. У 6 (13%) пациенток фолликулы на момент проведения исследования не идентифицированы. При этом у всех обследованных женщин с диагнозом ПНЯ констатирован крайне низкий овариальный резерв, что объективно подтверждалось значением КАФ менее 5 в сумме для обоих яичников.

Анализ экстрагенитальной патологии у женщин основной группы выявил высокую распространенность заболеваний щитовидной железы, которая зарегистрирована у 12 (26,1%) пациенток и оказалась сопоставимой с показателем в группе сравнения. Часто встречалась патология желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей **(рис. 1)**.

На момент госпитализации диагноз аутоиммунного тиреоидита установлен у 8 (17,4%) пациенток основной группы. В связи с гипотиреозом ЗГТ левотироксином натрия в дозе от 25 до 150 мкг получали 8 (17,4%) женщин. Следует отметить, что нарушения функции щитовидной железы у женщин основной группы были статистически значимо более распространены по сравнению с пациентками, имеющими нормальный овариальный резерв ($p<0,05$). Непосредственно перед оперативным вмешательством у всех пациенток основной группы был компенсированным уровень тиреотропного гормона, среднее значение которого составило 2,14±1,23 мМЕ/л. Кроме того, в анамнезе пациенток с ПНЯ чаще, чем у женщин группы сравнения, отмечались часто повторяющиеся инфекционно-воспалительные заболевания либо их тяжелые формы ($p<0,0001$).

Хирургическое вмешательство для всех 46 пациенток основной группы включало в себя лапароскопический и гистероскопический этапы, ревизию орга-

Таблица 4. **Корреляционная связь между уровнем IgG-аутоантител к стероидогенным ферментам (CYP21A2, CYP11A1, CYP19A1) и нарушением менструального цикла, уровнем антимюллерова гормона в крови, количеством антральных фолликулов**

Table 4. **Correlation between the level of IgG autoantibodies to steroidogenic enzymes (CYP21A2, CYP11A1, CYP19A1) and menstrual cycle disorders, the level of anti-Müllerian hormone in the blood, and the number of antral follicles**

Вид антител	Нарушение менструального цикла		Уровень АМГ		КАФ	
	rho	*p*	rho	*p*	rho	*p*
Анти-CYP21A2 IgG	0,506	<0,0001	–0,557	<0,0001	–0,579	<0,0001
Анти-CYP11A1 IgG	0,5	<0,0001	–0,527	<0,0001	–0,534	<0,0001
Анти-CYP19A1 IgG	0,422	0,0002	–0,443	<0,0001	–0,460	<0,0001

Примечание. rho — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; АМГ — антимюллеров гормон; КАФ — количество антральных фолликулов.

нов брюшной полости, малого таза и полости матки, проверку проходимости маточных труб для обнаружения и коррекции иных причин бесплодия, помимо снижения овариального резерва.

При интраоперационной визуализации в 16 (34,8%) случаях обнаружен спаечный процесс в малом тазу в связи с перенесенными ранее общехирургическими операциями в 6 (13%) случаях или воспалительным заболеванием органов малого таза в анамнезе. При сравнении анамнестических данных о предшествующих хирургических вмешательствах в двух группах статистически значимой разницы не было.

В сыворотке крови пациенток обеих групп произведено определение антител к стероидогенным ферментам человека (CYP11A1, CYP19A1, CYP21A2).

Средние уровни IgG-антител ко всем трем исследуемым ферментам (CYP21A2, CYP11A1, CYP19A1) у женщин основной группы превышали таковые у женщин группы сравнения ($p<0,001$). В то же время средние уровни IgM-антител между группами не различались ($p>0,05$).

Суммарно антитела выявлены у 14 (30,4%) пациенток с ПНЯ, причем IgG-антитела к CYP19A1 и CYP11A1 обнаруживались чаще по сравнению с женщинами с нормальным овариальным резервом ($p=0,015$ и $p=0,0415$ соответственно).

У 9 (19,6%) пациенток основной группы регистрировались повышенные уровни антител исключительно к CYP11A1 и/или CYP19A1 при отсутствии повышения уровня антител к CYP21A2. Распределение антител в группе ПНЯ было следующим: IgG-антитела к CYP11A1, CYP19A1 и CYP21A2 выявлены у 7 (15,2%), 13 (28,3%) и 5 (10,9%) пациенток соответственно. Частота обнаружения IgM-антител была ниже, чем IgG, для CYP19A1 ($p=0,0005$) и имела тенденцию к снижению для CYP21A2 ($p=0,094$). Кроме того, IgG-антитела к CYP19A1 выявлялись чаще, чем IgG к CYP21A2 ($p=0,037$).

Корреляционный анализ показал наличие прямых взаимосвязей между уровнями антител к разным стероидогенным ферментам. Наиболее тесная корреляция наблюдалась для IgG-антител: между уровнями IgG к CYP21A2 и CYP11A1 коэффициент корреляции Спирмена составил 0,846 ($p<0,0001$). Из IgM-антител наиболее выраженная корреляционная связь зафиксирована между уровнями антител к CYP21A2 и CYP19A1 (0,646; $p<0,0001$).

Для анализа взаимосвязей уровней аутоантител и клинико-лабораторных характеристик использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Категориальные переменные трансформированы в ранговые шкалы:

- нарушения менструального цикла: регулярный цикл (ранг 1, $n=25$), олигоменорея (ранг 2, $n=14$), аменорея (ранг 3, $n=32$);
- количество антральных фолликулов: отсутствие (ранг 1, $n=5$), 1—4 фолликула (ранг 2, $n=41$), $\geqslant$5 фолликулов (ранг 3, $n=25$);
- уровень АМГ: <0,05 нг/мл (ранг 1, $n=33$), 0,05—1,2 нг/мл (ранг 2, $n=13$), $\geqslant$1,2 нг/мл (ранг 3, $n=25$).

Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную связь между уровнями IgG-антител к стероидогенным ферментам и степенью нарушения менструальной функции, а также отрицательную корреляцию с показателями овариального резерва — уровнем АМГ и количеством антральных фолликулов **(табл. 4)**.

Для оценки диагностической значимости антител к стероидогенным ферментам применен ROC-анализ. Анализ показал, что тесты на определение IgG-антител к CYP21A2, CYP11A1 и CYP19A1 имеют высокое диагностическое значение. Для всех трех тестов получены высокие показатели чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой (AUC>0,7), что позволяет оценивать их прогностическую способность как хорошую. Наибольшее значение AUC зафиксировано для теста на IgG-антитела к CYP21A2. Однако при прямом сравнении AUC-показателей для трех анализов статистически значимых различий не было ($p>0,05$). Расчет прогностических характеристик продемонстрировал, что положительная прогностическая значимость для всех тестов превышала 80%, в то время как отрицательная прогностическая значимость составляла более 50% **(табл. 5)**.

Таблица 5. **Диагностическая значимость IgG-антител к стероидогенным ферментам (CYP21A2, CYP11A1, CYP19A1) для диагностики преждевременной недостаточности яичников по данным ROC-анализа**

Table 5. **Diagnostic value of IgG antibodies to steroidogenic enzymes (CYP21A2, CYP11A1, CYP19A1) for the diagnosis of premature ovarian failure according to ROC analysis**

Вид антител	Cut-off, ед. ОП	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	AUC, 95% ДИ	*p*
Анти-CYP21A2 IgG	0,252	80,4	80	88,1	68,9	0,841 [0,735; 0,917]	<0,0001
Анти-CYP11A1 IgG	0,277	63	80	85,3	54,04	0,794 [0,681; 0,881]	<0,0001
Анти-CYP19A1 IgG	0,320	58,7	80	84,4	51,3	0,746 [0,629; 0,842]	<0,0001

Примечание. Cut-off — оптимальное пороговое значение; Se — чувствительность; Sp — специфичность; PPV — положительная прогностическая значимость; NPV — отрицательная прогностическая значимость; AUC — площадь под ROC-кривой.

Согласно данным анализа логистической регрессии, комбинация двух диагностических тестов — на IgG-антитела к CYP21A2 и к CYP11A1 обеспечила наилучший результат, что выразилось в увеличении площади под ROC-кривой (AUC) до 0,860 (95% ДИ [0,757; 0,931]; $p<0,0001$) при диагностической точности 78,9%.

Динамическая оценка уровня аутоантител к стероидогенным ферментам проведена у 38 пациенток с ПНЯ в двух точках: на дооперационном этапе и через 1—2 месяца после проведения хирургической активации яичников. Статистический анализ не выявил различий в концентрациях антител после оперативного вмешательства по сравнению с исходными показателями ($p>0,05$), однако отмечена тенденция к снижению уровня IgG к CYP19A1, $p=0,076$ **(рис. 2)**.

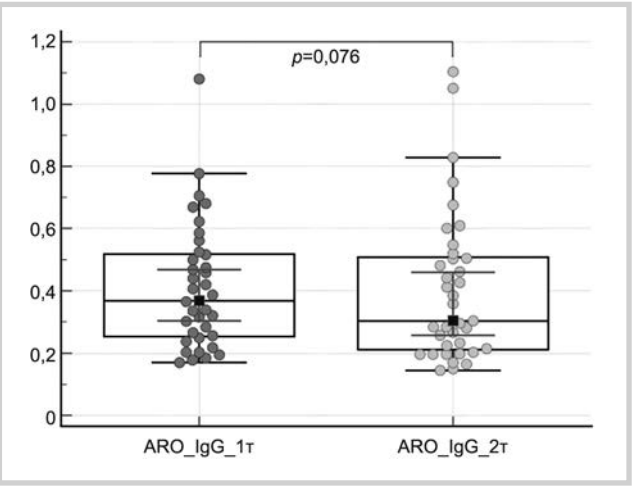

Рис. 2. **Сравнение уровней IgG аутоантител к CYP19A1 у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников до и через 1—2 месяца после хирургического вмешательства.**

Fig. 2. **Comparison of IgG autoantibody levels to CYP19A1 in patients with premature ovarian failure before and 1—2 months after surgery.**

ОБСУЖДЕНИЕ

В наше исследование включены пациентки с ПНЯ, выраженным снижением овариального резерва (уровнем АМГ<0,5 нг/мл и КАФ<5 в обоих яичниках), предъявлявшие жалобы на отсутствие наступления беременности. Анализ менструальной функции выявил выраженные нарушения у пациенток с ПНЯ: вторичная аменорея диагностирована у 69,6% женщин, при этом у 71,9% из них длительность аменореи составляла 2 года и более. Олигоменорея отмечена у 30,4% пациенток. Эти данные согласуются с современными диагностическими критериями ПНЯ [1, 4] и подтверждают тяжесть нарушения овариальной функции у женщин исследуемой группы.

Важным клиническим аспектом является высокая распространенность бесплодия — 100% в основной группе с преобладанием первичной формы (63%). Данный показатель превышал частоту бесплодия в группе сравнения (36%, $p<0,0001$). Значительная доля пациенток (41,3%) имела в анамнезе неудачные попытки ВРТ, преимущественно с использованием собственных ооцитов (37%). Эти данные подчеркивают тяжесть репродуктивных нарушений, характерных для ПНЯ, и необходимость разработки эффективных подходов к восстановлению фертильности.

Исследование содержания гормонов выявило характерные для ПНЯ изменения: критически низкий уровень АМГ (0,02 нг/мл) и повышенные уровни гонадотропинов (ФСГ — 28,07 мМЕ/мл, ЛГ — 20,6 мМЕ/мл) на фоне ЗГТ. Статистический анализ продемонстрировал статистически значимые различия в гормональных параметрах в зависимости от длительности аменореи. У пациенток с аменореей продолжительностью более 2 лет были ниже уровни АМГ и выше уровни ФСГ, чем у пациенток с сохраненным менструальным циклом ($p=0,0001$ и $p=0,0372$ соответственно).

Полученные данные подтверждают прогрессирующее течение заболевания и подчеркивают клиническую значимость его ранней диагностики. Выявленные гормональные изменения коррелировали с ультразвуковыми признаками: у 87% пациенток при критически низком овариальном резерве (КАФ<5) визуализировались единичные остаточные фолликулы.

Анализ экстрагенитальной патологии выявил высокую распространенность заболеваний щитовид-

ной железы (26,1%) в основной группе, что согласуется с данными литературы о частом сочетании ПНЯ с аутоиммунными заболеваниями [16, 29]. У 17,4% пациенток диагностирован аутоиммунный тиреоидит, а 17,4% получали ЗГТ левотироксином натрия. Эти показатели превышали таковые в группе сравнения ($p<0,05$).

Особого внимания заслуживает высокая частота инфекционно-воспалительных заболеваний в анамнезе пациенток с ПНЯ, которая превышала тот же показатель в группе сравнения ($p<0,0001$). Данное наблюдение согласуется с концепцией о роли иммунной дисрегуляции в патогенезе ПНЯ [9, 12] и подтверждает необходимость оценки состояния иммунной системы у этой категории пациенток.

В связи с недостаточной эффективностью консервативного лечения всем пациенткам проведено комплексное хирургическое лечение с использованием современных методик, включая одноэтапную активацию функции яичников и применение тубусного скальпеля [30, 31].

Выбор данной тактики обоснован результатами метаанализа, демонстрирующего эффективность хирургических методов в отношении стимуляции фолликулогенеза и восстановления репродуктивного потенциала [28]. Наилучшие результаты достигаются у пациенток с сохраненным фолликулярным запасом, меньшей продолжительностью аменореи и более низкими исходными уровнями ФСГ [32, 33].

В рамках предоперационного обследования всем пациенткам проведено серологическое тестирование для выявления антител к ключевым стероидогенным ферментам с использованием современных модифицированных методов ИФА на основе рекомбинантных человеческих антигенов цитохрома Р450. Исследование включало определение антител к 21-гидроксилазе (CYP21A2), 20,22-десмолазе (CYP11A1) и ароматазе (CYP19A1) — ферментам, обеспечивающим соответственно начальный и заключительный этапы биосинтеза эстрогенов в яичниках [34].

Результаты исследования продемонстрировали высокую частоту выявления аутоантител к указанным ферментам у женщин основной группы: суммарная частота выявления антител классов M и G составила 30,4%. При детальном анализе установлено, что у 15,2% пациенток обнаруживались антитела к нескольким стероидогенным ферментам, в то время как у 15,2% — исключительно к одному из исследуемых антигенов. Данные результаты подтверждают важность расширенного серологического скрининга для верификации аутоиммунной формы ПНЯ.

Важным результатом исследования является демонстрация диагностической значимости включения в серологическую панель антител к CYP11A1 и CYP19A1. Расширение стандартного протокола скрининга, рекомендованного ESHRE, позволило определить дополнительную группу серопозитивных пациенток (19,6%), которых не удалось бы выявить при определении аутоантител к 21-ОН.

Более высокая частота выявления IgG-антител к стероидогенным ферментам (10,9—28,3%) по сравнению с аналогичными IgM-антителами (0—2,2%) может быть свидетельством более длительного течения заболевания.

Обнаружение антител к стероидогенным ферментам у пациенток без клинических признаков надпочечниковой недостаточности имеет большое прогностическое значение. Как показано в исследованиях [21, 35—37], данные антитела могут появляться за несколько лет до манифестации клинических симптомов болезни Аддисона. В нашем исследовании у всех пациенток с антителами к CYP21A2 не было клинических признаков надпочечниковой недостаточности, что подчеркивает важность динамического наблюдения за данной категорией больных.

Выявленные корреляционные взаимосвязи уровней IgG-антител к стероидогенным ферментам и клинико-лабораторных показателей представляют особый клинический интерес. Обнаружена статистически значимая положительная корреляция с тяжестью нарушения менструальной функции и отрицательная корреляция с маркерами овариального резерва — уровнем АМГ и КАФ.

Результаты ROC-анализа подтверждают высокую диагностическую ценность всех трех тестов (AUC = 0,746—0,841), при этом комбинация тестов на антитела к CYP21A2 и CYP11A1 обеспечила наилучшие показатели (AUC=0,860). Проведенный анализ выявил значительное увеличение риска развития ПНЯ у серопозитивных пациенток. Установлено, что наличие IgG-антител к CYP21A2 ассоциировано с повышением вероятности развития ПНЯ в 16,4 раза по сравнению с серонегативными женщинами. Для антител к CYP11A1 и CYP19A1 отношение шансов составило 5,4 и 4,5 соответственно. Полученные данные убедительно демонстрируют высокую прогностическую ценность данных антител и позволяют рассматривать их в качестве серологических маркеров для стратификации риска и ранней диагностики аутоиммунной формы ПНЯ.

Результаты определения уровней аутоантител в динамике через 1—2 мес после хирургического лечения также имеют большое клиническое значение. Показано, что хирургическая активация яичников не запускает продукцию антител к стероидогенным ферментам у серонегативных пациенток, а у серопозитивных не вызывает повышения их уровня, однако уровни аутоунтител остаются стабильными на протяжении периода наблюдения, что согласуется с данными литературы. Отмечена тенденция к снижению уровня IgG-антител к CYP19A1 при определении после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подтверждают ключевую роль аутоиммунных механизмов в патогенезе преждевременной недостаточности яичников. Высокая частота выявления IgG-антител к стероидогенным ферментам (CYP21A2, CYP11A1 и CYP19A1) у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников, их корреляция с выраженными нарушениями менструального цикла, снижением овариального резерва и длительностью аменореи позволяют рассматривать данные антитела в качестве значимых диагностических и прогностических маркеров заболевания.

Впервые показано, что включение в диагностический алгоритм тестирования на антитела к CYP11A1 и CYP19A1 позволяет выявить случаи влияния аутоиммунного фактора на развитие ПНЯ, остающиеся незамеченными при использовании только рекомендованного ESHRE скрининга на CYP21A2. При этом отмечена высокая диагностическая значимость всех трех тестов, особенно при их совместном использовании, обеспечивающем повышение чувствительности и специфичности.

Полученные данные также свидетельствуют о безопасности хирургической активации функции яичников у пациенток с аутоиммунной формой преждевременной недостаточности яичников: данный метод не приводит к повышению уровня аутоантител, а напротив, может сопровождаться его снижением. Это открывает перспективы для более широкого применения хирургических технологий у тщательно отобранных пациенток с сохраненными остаточными фолликулами и овариальным резервом.

Таким образом, определение IgG-антител к ключевым стероидогенным ферментам представляется важным инструментом для ранней диагностики, прогнозирования течения и подбора персонализированного лечения у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. Дальнейшее изучение иммунологических механизмов развития данной патологии представляет собой актуальное направление репродуктивной медицины, объединяющее фундаментальные и прикладные клинические исследования, которые позволят не только уточнить молекулярные механизмы заболевания, но и разработать научно обоснованные подходы к его ранней диагностике, профилактике и лечению. Это может значительно повысить их эффективность и улучшить репродуктивный прогноз для пациенток.

Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость преждевременной недостаточности яичников, в настоящее время мы проводим масштабные исследования, направленные на комплексную оценку состояния пациенток с бесплодием и различными формами нарушений репродуктивной функции. В ближайшее время нами будут опубликованы новые данные, в том числе с учетом генетических аспектов преждевременной недостаточности яичников.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Адамян Л.В., Менжинская И.В.
Сбор и обработка материала — Антонова А.А., Пивазян Л.Г., Маилова К.С., Осипова А.А.
Статистическая обработка данных -
Написание текста — Антонова А.А., Пивазян Л.Г., Маилова К.С., Осипова А.А.
Редактирование — Менжинская И.В., Антонова А.А., Пивазян Л.Г.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, Gravholt CH, Kalantaridou S, Kallen A, Kim KQ, Misrahi M, Mousa A, Nappi RE, Rocca WA, Ruan X, Teede H, Vermeulen N, Vogt E, Vincent AJ; ESHRE, ASRM, CREWHIRL, IMS Guideline Group on POI. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction Open*. 2024;2024(4):hoae065. https://doi.org/10.1093/hropen/hoae065
2. Адамян Л.В., Кузнецова М.В., Павлова Н.С., Трофимов Д.Ю., Пивазян Л.Г., Джаруллаева З.У., Антонова А.А. Генетические аспекты преждевременной недостаточности яичников и «бедного ответа»: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции*. 2023;29(4-2):6-13.
Adamyan LV, Kuznetsova MV, Pavlova NS, Trofimov DYu, Pivazyan LG, Djarullaeva ZU, Antonova AA. Genetic aspects of premature ovarian insufficiency and poor ovarian response: Modern insights. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(4-2):6-13. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro2023290426
3. Li M, Zhu Y, Wei J, Chen L, Chen S, Lai D. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2023;26(2):95-102. https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2153033
4. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*. 2016;31(5):926-937. https://doi.org/10.1093/humrep/dew027
5. Адамян Л.В., Менжинская И.В., Антонова А.А., Тоноян Н.М. Профиль сывороточных аутоантител у женщин с преждевременной недостаточностью яичников, получающих комплексное лечение с применением новых хирургических технологий. *Проблемы репродукции*. 2024;30(2):32-41.
Adamyan LV, Menzhinskaya IV, Antonova AA, Tonoyan NM. Profile of serum autoantibodies in women with premature ovarian insufficiency receiving complex treatment using new surgical technol-

ogies. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024;30(2):32-41. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro20243002132

6. Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:626924. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626924
7. Stuenkel CA, Gompel A. Primary ovarian insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 2023;388:154-163. https://doi.org/10.1056/NEJMcp2116488
8. Szilvia Csehely S, Kun A, Orbán E, Katona T, Orosz M, Krasznai ZT, Deli T, Jakab A. Changing Etiological Spectrum of Premature Ovarian Insufficiency over the Past Decades: A Comparative Analysis of Two Cohorts from a Single Center. *Diagnostics*. 2025;15:1724. https://doi.org/10.3390/diagnostics15131724
9. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г., Антонова А.А. Преждевременная недостаточность яичников и аутоиммунитет: есть ли взаимосвязь? *Проблемы репродукции*. 2022;28(6):116-124.
Adamyan LV, Pivazyan LG, Antonova AA. Premature ovarian insufficiency and autoimmunity: Is there a connection? *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(6):116-124. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro202228061116
10. Gao H, Gao L, Wang W. Advances in the cellular immunological pathogenesis and related treatment of primary ovarian insufficiency. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2022;88(5):e13622. https://doi.org/10.1111/aji.13622
11. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г. Междисциплинарный подход и современное состояние вопроса о преждевременном старении яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2023; 29(1):94-103.
Adamyan LV, Pivazyan LG. Interdisciplinary approach and current state of ovarian aging research (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(1):94-103. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro20232901194
12. Kunicki M, Rzewuska N, Gross-Kępińska K. Immunophenotypic profiles and inflammatory markers in Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Reproductive Immunology*. 2024;164:104253. https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104253
13. Ebrahimi M, Asbagh FA. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2015;13 (8):461-472.
14. Lang T, Hua S, Du J, Chen X, Liu X, Ma X, Liang X, Yang Y. Investigation of the Causal Relationship Between Autoimmune Diseases and Premature Ovarian Insufficiency. *Reproductive Sciences*. 2025;32(1):176-186. https://doi.org/10.1007/s43032-024-01603-x
15. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity- an update appraisal. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019;36(11):2207-2215. https://doi.org/10.1007/s10815-019-01572-0
16. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, Smolarczyk R, Rudnicka E, Meczekalski B. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency — Our Current State of Knowledge. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2594. https://doi.org/10.3390/ijms22052594
17. Адамян Л.В., Аветисян Д.С., Кузнецова М.В., Трофимов Д.Ю., Пивазян Л.Г., Маилова К.С., Осипова А.А. Роль метилирования ДНК, модификаций гистонов и экспрессии некодирующих РНК в патогенезе преждевременной недостаточности яичников и инновационные пути преодоления бесплодия с позиции эпигенетических нарушений. *Проблемы репродукции*. 2025;31(3):6-19.
Adamyan LV, Avetisyan DS, Kuznetsova MV, Trofimov DYu, Pivazyan LG, Mailova KS, Osipova AA. The role of DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA expression in the pathogenesis of premature ovarian insufficiency and innovative ways to overcome infertility from the point of epigenetic disturbances. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2025;31(3):6-19. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro2025310316
18. Grossmann B, Saur S, Rall K, Pecher AC, Hübner S, Henes J, Henes M. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2020;25(1):72-75. https://doi.org/10.1080/13625187.2019.1702638
19. Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1135:118-1122. https://doi.org/10.1196/annals.1429.006
20. Falorni A, Bini V, Betterle C, Brozzetti A, Castaño L, Fichna M, Kämpe O, Mellgren G, Peterson P, Chen S, Rönnelid J, Seissler J, Tiberti C, Uibo R, Yu L, Lernmark Å, Husebye E. Determination of 21-hydroxylase autoantibodies: inter-laboratory concordance in the Euradrenal International Serum Exchange Program. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53(11):1761-1770. https://doi.org/10.1515/cclm-2014-1106
21. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, Zanchetta R, Chen S, Furmaniak J, Rees Smith B, Mantero F, Betterle C. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(5):1637-1645. https://doi.org/10.1210/jc.2005-0860
22. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4-5):427-430. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.003
23. Larosa MDP, Chen S, Steinmaus N, Macrae H, Guo L, Masiero S, Garelli S, Dalla Costa M, Bossowski A, Furmaniak J, Betterle C, Smith BR. A new ELISA for autoantibodies to steroid 21-hydroxylase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018;56(6):933-938. https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0456
24. Adamyan LV, Menzhinskaya IV, Antonova AA, Tonoyan NM, Sukhikh GT. Diagnostic Value of Autoantibodies against Steroidogenic Enzymes and Hormones in Infertile Women with Premature Ovarian Insufficiency. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(12):6545. https://doi.org/10.3390/ijms25126545
25. Патент РФ №RU 2748246 C1. Опубликован 21.05.2021. Адамян Л.В., Смольникова В.Ю., Асатурова А.В., Дементьева В.О. *Одноэтапный хирургический метод активации функции яичников для лечения преждевременной недостаточности яичников и восстановления овариальной функции.*
Patent RF №RU 2748246 C1. Opublikovan 21.05.2021. Adamyan LV, Smol'nikova VYu, Asaturova AV, Dement'eva VO. *Odnoetapnyj khirurgicheskij metod aktivacii funktsii yaichnikov dlya lecheniya prezhdevremennoj nedostatochnosti yaichnikov i vosstanovleniya ovarial'noj funktsii.* (In Russ.).
26. Патент РФ №RU 2809445 C1. Опубликован 12.11.2023. Макиян З.Н., Адамян Л.В., Антонова А.А., Тоноян Н.М. *Способ хирургической активации овариальной функции с помощью эндоскопического тубусного скальпеля.*
Patent RF №RU 2809445 C1. Opublikovan 12.11.2023. Makiyan ZN, Adamyan LV, Antonova AA, Tonoyan NM. *Sposob xirurgicheskoj aktivacii ovarial'noj funkcii s pomoshh'yu e'ndoskopicheskogo tubusnogo skal'pelya.* (In Russ.).
27. Адамян Л.В., Дементьева В.О., Асатурова А.В., Степанян А.А., Смольникова В.Ю., Аракелян А.С., Гус А.И. Одноэтапный хирургический метод активации функции яичников у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и «бедным» овариальным ответом. *Проблемы репродукции*. 2020; 26(5):58-64.
Adamyan LV, Dementieva VO, Asaturova AV, Stepanyan AA, Smolnikova VYu, Arakelyan AS, Gus AI. One-step surgical method for ovarian activation in patients with premature ovarian insufficien-

cy and poor ovarian response. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(5):58-64. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro20202605158

28. Патент РФ №RU 2829511 C1. Опубликован 31.10.2024. Адамян Л.В., Менжинская И.В., Макиян З.Н., Козаченко И.Ф., Антонова А.А., Тоноян Н.М., Аракелян А.С., Кречетова Л.В., Сухих Г.Т. *Способ лабораторной диагностики преждевременной недостаточности яичников по определению аутоантител к стероидогенным ферментам цитохрома р450 в сыворотке (плазме) крови методом иммуноферментного анализа.*
Patent RF №RU 2829511 C1. Opublikovan 31.10.2024. Adamyan LV, Menzhinskaya IV, Makiyan ZN, Kozachenko IF, Antonova AA, Tonoyan NM, Arakelyan AS, Krechetova LV, Suxix GT. *Sposob laboratornoj diagnostiki prezhdevremennoj nedostatochnosti yaichnikov po opredeleniyu autoantitel k steroidogenny`m fermentam citoxroma r450 v sy`vorotke (plazme) krovi metodom immunofermentnogo analiza*. (In Russ.).
29. Vogt EC, Breivik L, Røyrvik EC, Grytaas M, Husebye ES, Øksnes M. Primary Ovarian Insufficiency in Women with Addison's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021; 106(7):e2656-e2663.
https://doi.org/10.1210/clinem/dgab140
30. Welt CK, Falorni A, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Selective theca cell dysfunction in autoimmune oophoritis results in multifollicular development, decreased estradiol, and elevated inhibin B levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005; 90(5):3069-3076.
https://doi.org/10.1210/jc.2004-1985
31. Адамян Л.В., Антонова А.А., Тоноян Н.М., Менжинская И.В. Динамика состояния пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и профиля аутоантител до и после применения новых хирургических технологий в комплексном лечении. *Проблемы репродукции*. 2024;30(5):25-34.
Adamyan LV, Antonova AA, Tonoyan NM, Menzhinskaya IV. Dynamics of the condition of patients with premature ovarian insufficiency and the autoantibody profile before and after the use of new surgical technologies in complex treatment. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024;30(5):25-34. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro20243005125
32. Escarcega-Bordagaray JA, Torres-Martinez M, Hinojosa-Gonzalez DE, Ramírez-Díaz M, Fàbregues F, Carmona F. Basal characteristics of patients who responded to Ovarian Fragmentation for Follicular Activation (OFFA) or In Vitro Activation (IVA): a systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2024;41(4):989-998.
https://doi.org/10.1007/s10815-024-03046-4
33. Boots CE, Jungheim ES. Inflammation and Human Ovarian Follicular Dynamics. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2015;33(4): 270-275.
https://doi.org/10.1055/s-0035-1554928
34. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Reviews*. 2011;32(1):81-151.
https://doi.org/10.1210/er.2010-0013
35. Naletto L, Frigo AC, Ceccato F, Sabbadin C, Scarpa R, Presotto F, Dalla Costa M, Faggian D, Plebani M, Censi S, Manso J, Furmaniak J, Chen S, Rees Smith B, Masiero S, Pigliaru F, Boscaro M, Scaroni C, Betterle C. The natural history of autoimmune Addison's disease from the detection of autoantibodies to development of the disease: a long-term follow-up study on 143 patients. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(3):223-234.
https://doi.org/10.1530/EJE-18-0313
36. Wolff AB, Breivik L, Hufthammer KO, Grytaas MA, Bratland E, Husebye ES, Oftedal BE. The natural history of 21-hydroxylase autoantibodies in autoimmune Addison's disease. *European Journal of Endocrinology*. 2021;184(4):607-615.
https://doi.org/10.1530/EJE-20-1268
37. Адамян Л.В., Осипова А.А., Пивазян Л.Г., Курбатова К.С., Маилова К.С., Аветисян Д.С., Степанян А.А. Оксидативный стресс и антиоксидантная терапия в лечении преждевременной недостаточности яичников и улучшении качества жизни. *Проблемы репродукции*. 2025;31(1):21-34.
Adamyan LV, Osipova AA, Pivazyan LG, Kurbatova KS, Mailova KS, Avetisyan DS, Stepanyan AA. Oxidative stress and antioxidant therapy in the treatment of premature ovarian insufficiency and quality of life improvement. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2025;31(1):21-34. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro20253101121

Поступила 11.09.2025
Received 11.09.2025
Принята к печати 04.11.2025
Accepted 04.11.2025