

Возможности реализации репродуктивной функции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников

А.Ш. Абдулаева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6680-6400>, abdulaeva.a.00@gmail.com

П.И. Кузьмина¹, <https://orcid.org/0009-0004-0098-1774>, kuzmina_p_i@student.sechenov.ru

К.Р. Бахтияров², <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский государственный социальный университет; 129226, Россия, Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1

Резюме

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) напрямую влияет на репродуктивное здоровье женщин во всем мире. В настоящее время изучение данной патологии становится все более актуальным вопросом из-за широкого распространения ПНЯ среди женского населения. Помимо генетической предрасположенности важную роль в развитии преждевременной недостаточности яичников играет возрастающее количество операций на яичниках за счет развития хирургии, а также лучевая и химиотерапия онкологических заболеваний, приводящая к преждевременному истощению фолликулярного запаса в яичниках. Важной составляющей лечения женщин с ПНЯ является не только купирование нежелательных симптомов менопаузы, предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений и переломов из-за снижения минеральной плотности костей, но и возможность реализации своей репродуктивной функции в дальнейшем. Поэтому женщинам с ПНЯ при отсутствии наступления спонтанной беременности в естественном цикле могут быть предложены другие методы лечения. Таким женщинам может быть рекомендовано донорство яйцеклеток, но при желании пациентки обрести генетически родственных себе детей такой вариант лечения может не подойти. В таком случае возможна трансплантация оогональных стволовых клеток, фрагментация коры яичника или PRP-терапия. Женщинам, которым предстоит пройти курс химио- и лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний, рекомендуется провести реимплантацию корковой ткани яичника для сохранения фертильности. Если существует риск переноса злокачественных клеток при данном методе лечения, то примордиальные фолликулы могут быть изолированы из ткани яичника, выращены и активированы *in vitro*, оплодотворены и перенесены в полость матки. Альтернативным выбором для женщины с ПНЯ может служить ЭКО с переносом эмбриона суррогатной матери, что позволит ей реализовать свои репродуктивные планы.

Ключевые слова: донорство ооцитов, преждевременная недостаточность яичников, ранняя менопауза, заместительная гормональная терапия, ЭКО, ИКСИ, PRP, мезенхимальные стволовые клетки пуповины человека

Для цитирования: Абдулаева АШ, Кузьмина ПИ, Бахтияров КР. Возможности реализации репродуктивной функции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. *Медицинский совет*. 2024;18(4):30–36. <https://doi.org/10.21518/ms2024-126>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of reproductive function realization in patients with premature ovarian insufficiency

Afet Sh. Abdulaeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6680-6400>, abdulaeva.a.00@gmail.com

Polina I. Kuzmina¹, <https://orcid.org/0009-0004-0098-1774>, kuzmina_p_i@student.sechenov.ru

Kamil R. Bakhtiyarov², <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Russian State Social University; 4, Bldg. 1, Vilgelm Pik St., Moscow, 129226, Russia

Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) directly affects the reproductive health of women all over the world. Currently, the study of this pathology is becoming an increasingly important issue due to the widespread prevalence of premature menopause in the female population. In addition to genetic predisposition, an important role in the development of premature menopause is played by the increasing number of ovarian surgeries due to the development of surgery, as well as radiation and chemotherapy for cancer, leading to premature depletion of the follicular reserve in the ovaries. An important component of treatment for women with POI is not only the management of undesirable symptoms of menopause, prevention of cardiovascular complications and fractures due to decreased bone mineral density, but also the possibility of realizing their reproductive function in the future. Therefore, other treatment options may be offered to women with POI in the absence of spontaneous pregnancy in the natural cycle. Oocyte donation may be recommended for such women, but this treatment option may not be suitable if the patient wishes to have genetically related children. In such a case, oogonal stem cell transplantation, ovarian cortex fragmentation or PRP therapy are possible. In women who will undergo chemotherapy and radiation therapy for cancer,

reimplantation of ovarian cortical tissue is recommended to preserve fertility. If there is a risk of malignant cell transfer with this treatment modality, primordial follicles can be isolated from ovarian tissue, cultured and activated in vitro, fertilized, and transferred into the uterine cavity. IVF with surrogate embryo transfer may be an alternative choice for a woman with NPT, which allows her to realize her reproductive plans.

Keywords: oocyte donation, premature ovarian insufficiency, premature menopause, early menopause, hormone replacement therapy, IVF, ICSI, PRP, human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells

For citation: Abdulaeva ASh, Kuzmina PI, Bakhtiyarov KR. Possibilities of reproductive function realization in patients with premature ovarian insufficiency. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-126>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Менопауза, по определению ВОЗ, – отсутствие менструаций в течение 12 мес. при отсутствии каких-либо других патологических причин. Средний возраст наступления менопаузы – 51 год, в то время как прекращение менструаций до 40 лет называется преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), от 40 до 45 – ранней менопаузой, а после 55 лет – поздней менопаузой [1–3].

ПНЯ страдают 0,1% женщин в возрасте до 30 лет и 1% женщин в возрасте до 40 лет. Ранняя менопауза возникает у женщин до 45 лет в 5% случаев [4]. Однако в настоящее время обсуждается факт более широкого распространения данной патологии среди женского населения. К примеру, в некоторых исследованиях сообщается о диагностировании преждевременной недостаточности яичников у 3,7%, а ранней менопаузы – от 12,2 до 24,6%. Следует отметить, что распространенность ПНЯ и ранней менопаузы оказалась ниже в странах с высоким индексом человеческого развития и равнялась 3,6 и 10,3% соответственно. В странах с более низким уровнем жизни, напротив, эти патологии встречались чаще (4,9 и 23,8 соответственно) [5, 6].

ФАКТОРЫ РИСКА И ЭТИОЛОГИЯ

Факторами риска развития ПНЯ являются: случаи ранней менопаузы в семейном анамнезе (у матери или сестры), раннее менархе (до 11 лет), девочки от многоплодной беременности (риски ПНЯ у них до 40 лет в 3 раза выше, чем в популяции, и в 5 раз выше – до 45 лет, при этом распространенность ПНЯ у детей от моно- и dizygотной беременности одинакова), недостаточный вес девочки при рождении (низкое количество примордиальных фолликулов в яичниках), отсутствие родов (чем выше паритет, тем меньше вероятность ранней менопаузы; более того, отсутствие родов в совокупности с ранним менархе повышает риск ранней менопаузы до 5 раз), короткий регулярный менструальный цикл (менее 25 дней) в возрасте от 18 до 22 лет, курение (риски преждевременной недостаточности яичников до 40 лет выше в 2 раза, чем в популяции, а риски до 45 лет – на 80% из-за антиэстрогенного эффекта, причем чем выше доза никотина и стаж курения, тем эти риски выше), недостаток массы тела (риск ранней менопаузы более чем в 2 раза выше, чем в популяции; недостаток жировой ткани приводит к снижению секреции ими эстрогенов и лептина, который

способствует нормальному функционированию репродуктивной системы женщины; напротив, у женщин с избыточным весом менопауза происходит позже) [7].

В большинстве случаев этиология ПНЯ остается неясной. Генетические факторы являются причиной данной патологии в 20% случаев, а хромосомные аномалии встречаются у 10% пациенток. Патогенные варианты генов, расположенных в X-хромосоме, приводят к преждевременной недостаточности яичников. Например, миссенс-мутация в костном морфогенетическом белке 15 (BMP15) у женщин с нормальным кариотипом 46, XX приводит к недостаточности яичников [8]. BMP15 представляет собой фактор роста ооцитов, принадлежащий к семейству трансформирующих факторов роста-бета (TGF- β), который участвует в развитии фолликулов в качестве регулятора многих процессов гранулезных клеток. Ген BMP15 локализован в Xp11.2 и экспрессируется исключительно в ооцитах на протяжении всего фолликулогенеза, стимулируя его и обеспечивая рост клеток гранулезы. Патогенные варианты этого гена у гомозиготных носителей приводят к блоку фолликулогенеза и снижению пролиферации гранулезных клеток, а у гетерозиготных носителей – к более высокой частоте овуляции [9, 10]. Мембранный компонент рецептора прогестерона 1 (PGRMC1) (Xq22-q24) экспрессируется в различных тканях, например в печени, почках, надпочечниках, матке и лейкоцитах, и участвует в передаче сигналов прогестерона в репродуктивной системе, а также опосредует антиапоптотическое действие прогестерона на клетки гранулезы. В этом гене были выявлены миссенс-мутации, которые приводили к снижению антиапоптотического действия прогестерона на клетки гранулезы из-за нарушения активации митохондриального цитохрома P450, что было причиной гибели клеток яичников и, как следствие, возникновения преждевременной недостаточности яичников [11]. Одной из наиболее частых причин данной патологии является премутация гена FMR1 (Xq27.3). Люди, которые «несут» премутацию, имеют от 55 до 200 копий повтора CGG (нормальное число повторов < 45), эти повторяющиеся аллели также нестабильны при передаче следующему поколению и имеют риск расширения до полной мутации. Наличие > 200 повторов CGG вызывает синдром ломкой X-хромосомы. У 20% женщин с премутацией гена FMR1 диагностируют ПНЯ, снижение овариального резерва и умственную отсталость [12, 13]. Женщины с недостаточностью яичников или повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в возрасте до

40 лет без известной причины должны пройти скрининг на определение у них премутации FMR-1 [14].

К ятрогенным факторам относятся операции на органах малого таза, в т. ч. резекция яичников, а также лучевая и химиотерапия при онкологических заболеваниях [15]. Также возможна аутоиммунная этиология преждевременной недостаточности яичников. В. Ishizuka et al выяснили, что в 45% случаев женщины с ПНЯ имеют положительные тесты на аутоантитела, такие как антинуклеарные антитела, анти-ДНК-антитела, ревматоидный фактор, антикардиолипиновые антитела, антитела к тиреопероксидазе. По их данным, аутоиммунным заболеванием, наиболее часто связанным с ПНЯ, является гипотиреоз, за которым по частоте встречаемости следовал гиперпаратиреоз [16].

ДИАГНОСТИКА

Диагностические критерии ПНЯ согласно последним рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) – возраст менее 40 лет, олиго- или аменорея в течение не менее 4 мес. и содержание ФСГ > 25 МЕ/л в двух пробах с интервалом > 4 нед. Всем женщинам с неятрогенной формой ПНЯ необходимо провести кариотипирование и генетический тест на наличие премутации FMR-1, а в случае выявления Y-хромосомы – рекомендовать двустороннюю гонадэктомию [17].

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Медикаментозное лечение

Нелеченая ПНЯ ассоциирована с сокращением длительности жизни женщины в основном из-за ранней манифестации сердечно-сосудистых заболеваний. Осложнениями этого заболевания являются симптомы менопаузы: приливы, потливость, бессонница, диспареуния, сухость слизистых оболочек, учащенное мочеиспускание, депрессия и тревога, когнитивные нарушения, снижение минеральной плотности костной ткани, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [18–20]. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) у таких пациенток нивелирует эти симптомы. ЗГТ рекомендуется использовать до возраста естественной менопаузы (т. е. до 50–51 года), за исключением случаев, при которых у женщины обнаруживают эстроген-зависимое новообразование [21]. У женщин с недостаточностью яичников проведение заместительной гормональной терапии необходимо для их полноценного здоровья и улучшения качества жизни. Прием ЗГТ не повышает риск развития рака молочной железы до наступления возраста естественной менопаузы [17].

Оральные контрацептивы содержат сильнодействующий синтетический эстроген этинилэстрадиол, который обеспечивает фармакологическую, а не физиологическую заместительную дозу этого гормона и оказывает неблагоприятное воздействие на липидный профиль и гемостатические факторы, приводя к повышению риска венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). 17β-эстрадиол, где активным компонентом является физиологический эстроген, может быть предпочтительнее комбинированных

оральных контрацептивов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников в отношении здоровья костей и сердечно-сосудистой системы [22]. Трансдермальный эстрадиол более безопасен в отношении ВТЭО, чем пероральные его формы. Трансдермальный эстроген позволяет избежать метаболизма первого прохождения через печень и обеспечивает более высокие уровни циркулирующего эстрадиола в плазме крови при более низкой лечебной дозе [23]. Учитывая недостаточность данных об оптимальном пути введения препаратов, предпочтение пациентки является одним из определяющих факторов подбора терапии, поскольку это значительно повышает приверженность лечению [22].

В одном из недавних исследований женщинам с ПНЯ и контрольной группе женщин с нормальным менструальным циклом того же возраста была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Минеральная плотность костей (МПК) шейки бедренной кости у женщин с исследуемой патологией оказалась равной в среднем 0,92 г/см², а у здоровых женщин этот показатель был равен 1,05 г/см². По полученным данным, женщины из первой группы имеют более низкие показатели МПК, чем женщины из контрольной группы [24]. В другом исследовании выявили низкое содержание витамина D (<30 нг/мл) у 58% женщин с преждевременной недостаточностью яичников и низкими показателями МПК (z-score < -2), у 49% потребление кальция было менее 1000 мг в день, 23% не занимались регулярными физическими нагрузками, 10% курили более 2 сигарет в день, 18% имели вес < 55 кг, при этом эти женщины не получали ЗГТ. Женщины, у которых постановка диагноза ПНЯ была отсрочена более чем на 1 год после манифестации, имели более низкую МПК, чем женщины, которым диагноз поставили в течение первого года заболевания. Эти данные говорят о том, что диагноз ПНЯ необходимо ставить в кратчайшие сроки после обращения пациентки к врачу с целью минимизации риска переломов и сердечно-сосудистых катастроф в будущем [25]. Что касается лечения, ЗГТ приводит к повышению МПК в большей степени, чем прием комбинированных оральных контрацептивов [26].

Донорство яйцеклеток

Донорство яйцеклеток является наиболее приемлемым методом достижения беременности при ПНЯ в настоящее время, однако такой вариант лечения может не устраивать женщин, желающих обрести генетически родственных себе детей по религиозным, социальным или другим убеждениям. Этот факт делает необходимым поиск других методов лечения ПНЯ, при которых женщины достигнут беременности путем использования их собственных ооцитов и собственного генетического материала [17].

Реймплантация корковой ткани яичника или активация примордиальных фолликулов in vitro как возможность сохранения фертильности после химио- и лучевой терапии, оперативного вмешательства на яичниках

Некоторым женщинам репродуктивного возраста необходимо проведение гонадотоксичной химиотерапии (преимущественно алкилирующими агентами), лучевой

терапии и/или оперативного вмешательства в связи с онкологическим заболеванием (лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лейкомия, рак молочной железы и т. д.), системным заболеванием или заболеванием яичников (эндометриоидная киста яичника, двусторонние доброкачественные новообразования яичников). Такое агрессивное воздействие на организм вызывает острую недостаточность яичников, и криоконсервация ооцитов и/или эмбрионов является лучшим вариантом сохранения фертильности. Такой же подход целесообразен при семейном анамнезе этого заболевания и при ситуациях, когда женщина откладывает деторождение на определенный срок по личным соображениям. Однако, разовьется недостаточность яичников или нет, зависит от исходного овариального резерва каждой отдельно взятой женщины. Если девочка в препубертате и/или пациентка не может отложить химиотерапию, то предлагается следующий вариант сохранения ее фертильности: забор ткани яичника посредством множественной биопсии и создание из этой ткани кортикальных полосок; далее – криоконсервация с помощью медленной заморозки; после разморозки, если нет риска переноса малигнизированных клеток, производят либо трансплантацию полосок из корковой ткани в мозговой слой яичника (если сохранился хотя бы один яичник), либо реимплантацию в специально созданное перитонеальное «гнездо» (если ни одного яичника нет) после успешного лечения рака или достижения ремиссии. Однако трансплантация криоконсервированной кортикальной ткани яичника не может быть выполнена, когда существует риск реимплантации злокачественных клеток, как это наблюдается, например, у больных лейкемией. В таком случае примордиальные фолликулы могут быть изолированы из ткани яичника, выращены и активированы *in vitro*, оплодотворены и перенесены в полость матки. Изолированные фолликулы можно также поместить в каркас, состоящий из фибрина (тем самым создав искусственный яичник) и далее трансплантировать на поверхность сохранного яичника или поместить в специально созданное перитонеальное «гнездо». Если женщина в постпубертате и она может отложить химиотерапию приблизительно на 2 нед., возможно проведение стимуляции яичников и забор зрелых яйцеклеток; далее – витрификация, заморозка, экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона в полость матки. Витрификация яйцеклеток подходит также женщинам со снижением фертильности в связи с возрастом и женщинам с неонкологическими заболеваниями [27, 28]. Реимплантация овариальной ткани в брюшную полость приводит к восстановлению активности яичника более чем в 95% случаев. Функционирование такого яичника сохраняется в течение 5 лет [29]. Первая беременность после этой процедуры была зафиксирована в 2004 г. [30], вторая – в 2005 г. [31]. Обе закончились живорождением. К июню 2017 г. количество родов живым плодом после данной процедуры у пациенток с ПНЯ составило более 130. В исследовании J. Donnez et al. приняли участие 111 женщин с реимплантированной тканью коркового слоя яичника. У 32 из них родился живой ребенок, следовательно, вероятность живорождения составила 29% [32].

Трансплантация оогональных стволовых клеток

Общепринятой является информация о том, что большинство самок млекопитающих в отличие от самцов при рождении наделены невозобновляемым пулом ооцитов, из которых будет отбираться определенное количество для овуляции на протяжении всей репродуктивной жизни до тех пор, пока пул не исчерпается. Однако более свежие исследования указывают на то, что физиология ооцитов имеет большую степень пластичности, чем считалось ранее. Новые работы, проведенные несколькими лабораториями по всему миру, продемонстрировали, что яичники взрослых самок млекопитающих содержат отдельную популяцию митотически активных постнатальных женских зародышевых стволовых клеток (другой термин – оогональные стволовые клетки), которые могут генерировать ооциты в старшем возрасте и обеспечивать нео-оогенез. Среди отличительных свойств оогональных стволовых клеток – стабильный кариотип после длительного размножения и способность спонтанно инициировать программу дифференцировки в ооциты либо после культивирования *in vitro*, либо после трансплантации в ткань яичника. Чтобы подтвердить, что свежeweделенные клетки являются стволовыми клетками, а не ооцитами, исследователи провели ПЦР-анализ с обратной транскрипцией профиля экспрессии генов, специфичных для зародышевых клеток и ооцитов: *Fragilis*, *Mvh*, *Tert*, *Dazl*, *Prdm1*, *Gapdh*, *Nobox*, *Zp3* и *Gdf9*. Результаты показали, что все специфические гены клеток зародышевой линии, включая *Fragilis*, *Mvh*, *Tert*, *Dazl* и *Prdm1*, были положительными для оогональных стволовых клеток, в то время как специфические гены ооцитов, включая *Nobox* и *Zp3*, были отрицательными. После трансплантации таких стволовых клеток в яичники бесплодных мышей произошла их трансформация в зрелые ооциты и оплодотворение с рождением потомства [33–35]. Также оказалось возможным выделение из криосохраненной коры яичников оогональных стволовых клеток, 95% которых оказались жизнеспособными. Это количество жизнеспособных зародышевых клеток аналогично количеству этих клеток из свежих образцов ткани яичника, и это предполагает, что данная клеточная популяция, по-видимому, устойчива к температурному стрессу при замораживании и оттаивании [36–39].

Фрагментация коры яичника

Было обнаружено, что в яичнике млекопитающих фрагментация коры яичника на маленькие кубики нарушает сигнальный путь Hippo за счет увеличения полимеризации G-актина в F-актин. Увеличение ядерной транслокации YAP в этом случае стимулирует экспрессию факторов роста (CCN) и ингибиторов апоптоза (BIRC), что в конечном итоге приводит к росту фолликулов [40, 41]. В исследование K. Kawamura et al об эффективности метода фрагментации яичников вошли 27 пациенток с ПНЯ в возрасте $37,3 \pm 5,8$ года и большой продолжительностью аменореи ($6,8 \pm 2,1$ года). При лапароскопической операции яичники женщин с преждевременной недостаточности яичников удаляли и разрезали на кусочки (1×1 см толщиной 1–2 мм), затем проводили их витрификацию. Следует отметить, что после гистологического

исследования случайно отобранных образцов ткани яичника у 13 из 27 пациенток были обнаружены остаточные фолликулы. Витрифицированные кусочки яичников размораживали и фрагментировали на ~100 кубиков ($1 \times 1 \times 1$ мм) с последующей инкубацией с Акт-стимулирующими препаратами в течение 2 дней. Затем кубики коры яичников в количестве 40–80 единиц аутоотрансплантировали под серозную оболочку фаллопиевых труб путем второй лапароскопической операции. После еженедельного трансвагинального ультразвукового мониторинга при стимуляции яичников рост фолликулов был обнаружен у восьми пациенток, и все они относились к группе с гистологическими признаками наличия остаточных фолликулов. У пяти пациенток зрелые ооциты были успешно извлечены для интрацитоплазматической инъекции спермы (ИКСИ) с использованием спермы мужа. У одной из пациенток наступила беременность и в срок родился здоровый ребенок мужского пола [42]. Первые роды по методу фрагментации яичников были в 2013 г. (по шкале Апгар 9/10) [42], вторые – в 2015 г. (8/10) и третьи – в 2016 г. Все 3 ребенка родились здоровыми (8 и 9 баллов по шкале Апгар) [43]. В 2020 г. были сообщения о 4 развивающихся беременностях, возникших после использования данного метода. Отличием было лишь то, что образцы ткани яичника после оттаивания аутооттрансплантировали напрямую, без культивирования с Акт-стимуляторами [44].

Введение аспирата костного мозга в яичники

Sh. Gupta et al описали первый в мире случай успешной беременности и родов у 45-летней женщины с преждевременной недостаточностью яичников после введения аспирата костного мозга в яичники. Аспирация костного мозга (около 120 мл) проводилась из заднего гребня подвздошной кости под местной анестезией. После центрифугирования и седиментации аспирата было получено 16 мл стволовых клеток. Учитывая небольшой размер яичников, доступ к которым вагинальным путем был затруднен, и их затруднительную фиксацию, пациентке была проведена лапароскопическая инстилляция 1–2 мл стволовых клеток в 3–4 участка обоих яичников. Через 8 нед. на УЗИ органов малого таза выявили по два фолликула в каждом яичнике. Была произведена пункция этих фолликулов, оплодотворение одного из них, их заморозка и перенос эмбриона в следующем цикле. Беременность протекала без осложнений. Путем кесарева сечения в 38 нед. родилась девочка весом 2,7 кг. Ребенок имел высокую оценку по шкале Апгар [45].

PRP-терапия

R. Soumya et al. в недавнем систематическом обзоре рассмотрели влияние интраовулярной инстилляции аутологичной тромбоцитарной массы (PRP) на восстановление овариального резерва и результаты ИКСИ у 663 пациенток с ПНЯ. Систематический поиск проводился с января 2000 г. по ноябрь 2020 г. Во всех рассмотренных исследованиях сравнивали параметры овариального резерва (антимюллеров гормон (АМГ), ФСГ и количество антральных фолликулов до и после инфузии аутологичной тромбоцитарной массы). В конечном итоге было отобрано 4 статьи.

В 2 работах из 4 было статистически значимое увеличение уровня АМГ после PRP-терапии, значения ФСГ уменьшались. Число антральных фолликулов после PRP-терапии статистически значимо увеличилось. Результаты ИКСИ с точки зрения общего количества извлеченных ооцитов, количества эмбрионов с двумя пронуклеусами, частоты оплодотворения, количества эмбрионов на стадии дробления, количества эмбрионов хорошего качества и частоты отмены цикла улучшались после инфузии PRP по сравнению с предыдущим циклом без инфузии PRP. Женщины, у которых не было антрального фолликула, хуже реагировали на лечение, чем женщины хотя бы с одним. Вдобавок женщины с максимально высоким содержанием ФСГ и минимальным содержанием АМГ также плохо поддавались терапии [46].

ЭКО с переносом эмбриона суррогатной матери

Женщинам с ПНЯ может помочь ЭКО с переносом аутологичного или донорского эмбриона суррогатному носителю. Например, женщины с данным заболеванием, связанным с синдромом Тернера (45X0), или женщины с мозаичным кариотипом 46X0/46XX не только бесплодны или субфертильны, но и имеют повышенный риск расслоения или разрыва аорты во время беременности. Учитывая повышенный риск материнской смертности, синдром Тернера считается относительным противопоказанием для беременности и абсолютным противопоказанием при наличии сердечной аномалии, вторичной по отношению к синдрому Тернера [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПНЯ постепенно становится очень актуальной и значимой проблемой в наше время, т.к. все больше женщин откладывают деторождение по тем или иным причинам. Назначение заместительной гормональной терапии пациенткам с преждевременной недостаточностью яичников является первичной профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза и значительно улучшает качество их жизни. Донорство яйцеклеток – наиболее оптимальный метод наступления беременности у женщин с ПНЯ, однако такой вариант лечения может не устраивать женщин, желающих обрести генетически родственных себе детей по религиозным, социальным или другим убеждениям. Этот факт делает необходимым поиск других методов лечения ПНЯ, при которых женщины достигнут беременности путем повышения собственной фертильности. Этими методами могут быть, например, интраовулярная инстилляция аутологичной тромбоцитарной массы (PRP-терапия), интраовулярное введение аспирата костного мозга, фрагментация яичников и их ретрансплантация в область вблизи маточных труб с дальнейшей стимуляцией овуляции и т.д. Необходимо проведение дальнейших исследований, связанных с возможностью наступления беременности с помощью собственных яйцеклеток женщин с ПНЯ.



Поступила / Received 15.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2024
Принята в печать / Accepted 19.03.2024

Список литературы / References

- Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1996;866:1–107. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8942292>.
- Shifren JL, Gass ML; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014;21(10):1038–1062. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000319>.
- InterLACE Study Team. Variations in reproductive events across life: a pooled analysis of data from 505 147 women across 10 countries. *Hum Reprod*. 2019;34(5):881–893. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez015>.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of Premature Ovarian Failure. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1987;42:182–183. <https://doi.org/10.1097/00006254-198742030-00020>.
- Rostami Dovom M, Bidhendi-Yarandi R, Mohammad K, Farahmand M, Azizi F, Ramezani Tehrani F. Prevalence of premature ovarian insufficiency and its determinants in Iranian populations: Tehran lipid and glucose study. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01228-1>.
- Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019;22(4):403–411. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1574738>.
- Mishra GD, Chung HF, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas*. 2019;123:82–88. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.008>.
- Rossetti R, Di Pasquale E, Marozzi A, Bione S, Toniolo D, Grammatico P et al. BMP15 mutations associated with primary ovarian insufficiency cause a defective production of bioactive protein. *Hum Mutat*. 2009;30(5):804–810. <https://doi.org/10.1002/humu.20961>.
- Bodin L, Di Pasquale E, Fabre S, Bontoux M, Monget P, Persani L, Mulsant P. A novel mutation in the bone morphogenetic protein 15 gene causing defective protein secretion is associated with both increased ovulation rate and sterility in Lacune sheep. *Endocrinology*. 2007;148(1):393–400. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0764>.
- Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. *Am J Hum Genet*. 2004;75(1):106–111. <https://doi.org/10.1086/422103>.
- Mansouri MR, Schuster J, Badhai J, Stattin EL, Lösel R, Wehling M et al. et al. Alterations in the expression, structure and function of progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) in premature ovarian failure. *Hum Mol Genet*. 2008;17(23):3776–3783. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn274>.
- Barros F, Carvalho F, Barros A, Dória S. Premature ovarian insufficiency: clinical orientations for genetic testing and genetic counseling. *Porto Biomed J*. 2020;5(3):e62. <https://doi.org/10.1097/pbj.0000000000000062>.
- Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZL. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):787–808. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv036>.
- ACOG Committee Opinion No. 469: Carrier screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):1008–1010. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181fae884>.
- Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2012;27(7):2201–2207. <https://doi.org/10.1093/humrep/des104>.
- Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:626924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626924>.
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>.
- Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):767–776. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2415>.
- Archer DF. Premature menopause increases cardiovascular risk. *Climacteric*. 2009;12(Suppl. 1):26–31. <https://doi.org/10.1080/13697130903013452>.
- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074–1083. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6>.
- Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975–4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>.
- Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):hox007. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox007>.
- Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric*. 2012;15(Suppl. 1):11–17. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.669624>.
- Leite-Silva P, Bedone A, Pinto-Neto AM, Costa JV, Costa-Paiva L. Factors associated with bone density in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(2):177–181. <https://doi.org/10.1007/s00404-008-0881-3>.
- Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2277–2283. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1878>.
- Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3497–3505. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4063>.
- Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1614676>.
- Chae-Kim JJ, Gavrilova-Jordan L. Premature Ovarian Insufficiency: Procreative Management and Preventive Strategies. *Biomedicine*. 2018;7(1):2. <https://doi.org/10.3390/biomedicine7010002>.
- Luyckx V, Dolmans MM, Vanacker J, Legat C, Fortuño Moya C, Donnez J, Amorim CA. A new step toward the artificial ovary: survival and proliferation of isolated murine follicles after autologous transplantation in a fibrin scaffold. *Fertil Steril*. 2014;101(4):1149–1156. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.025>.
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;364(9443):1405–1410. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17222-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17222-X).
- Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005;353(3):318–321. <https://doi.org/10.1056/NEJMc055237>.
- Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1097–1098. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.005>.
- Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2012;97(2):282–284. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.049>.
- Ding X, Liu G, Xu B, Wu C, Hui N, Ni X et al. Human GV oocytes generated by mitotically active germ cells obtained from follicular aspirates. *Sci Rep*. 2016;6:28218. <https://doi.org/10.1038/srep28218>.
- Zhang C, Wu J. Production of offspring from a germline stem cell line derived from prepubertal ovaries of germline reporter mice. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(7):457–464. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw030>.
- Silvestris E, Cafforio P, D'Oronzo S, Felici C, Silvestris F, Loverro G. In vitro differentiation of human oocyte-like cells from oogonal stem cells: single-cell isolation and molecular characterization. *Hum Reprod*. 2018;33(3):464–473. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex377>.
- Guo K, Li CH, Wang XY, He DJ, Zheng P. Germ stem cells are active in post-natal mouse ovary under physiological conditions. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(5):316–328. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw015>.
- Martin JJ, Woods DC, Tilly JL. Implications and Current Limitations of Oogenesis from Female Germline or Oogonal Stem Cells in Adult Mammalian Ovaries. *Cells*. 2019;8(2):93. <https://doi.org/10.3390/cells8020093>.
- Silvestris E, Minoia C, Guarini A, Opinto G, Negri A, Dellino M et al. Ovarian Stem Cells (OSCs) from the Cryopreserved Ovarian Cortex: A Potential for Neo-Oogenesis in Women with Cancer-Treatment Related Infertility: A Case Report and a Review of Literature. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(5):2309–2320. <https://doi.org/10.3390/cimb44050157>.
- Vo KCT, Kawamura K. Ovarian Fragmentation and AKT Stimulation for Expansion of Fertile Lifespan. *Front Reprod Health*. 2021;3:636771. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.636771>.
- Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2015;30(3):608–615. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu353>.
- Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(43):17474–17479. <https://doi.org/10.1073/pnas.1312830110>.
- Zhai J, Yao G, Dong F, Bu Z, Cheng Y, Sato Y et al. In Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary Ovarian

- Insufficiency Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4405–4412. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1589>.
44. Ferreri J, Fàbregues F, Calafell JM, Solernou R, Borrás A, Saco A et al. Drug-free in-vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation as a therapeutic option in patients with primary ovarian insufficiency. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(2):254–260. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.11.009>.
 45. Gupta S, Lodha P, Karthick MS, Tandulwadkar SR. Role of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Therapy for Follicular Recruitment in Premature Ovarian Insufficiency: Review of Literature and a Case Report of World's First Baby with Ovarian Autologous Stem Cell Therapy in a Perimenopausal Woman of Age 45 Year. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11(2):125–130. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_57_18.
 46. Panda SR, Sachan S, Hota S. A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients With Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency. *Cureus.* 2020;12(12):e12037. <https://doi.org/10.7759/cureus.12037>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ш. Абдулаева, П.И. Кузьмина, К.Р. Бахтияров

Написание текста – А.Ш. Абдулаева

Сбор и обработка материала – А.Ш. Абдулаева, П.И. Кузьмина

Редактирование – К.Р. Бахтияров

Contribution of authors:

Concept of the article – Afet Sh. Abdulaeva, Polina I. Kuzmina, Kamil R. Bakhtiyarov

Text development – Afet Sh. Abdulaeva

Collection and processing of material – Afet Sh. Abdulaeva, Polina I. Kuzmina

Editing – Kamil R. Bakhtiyarov

Информация об авторах:

Абдулаева Афет Шафаятовна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; abdulaeva.a.00@gmail.com

Кузьмина Полина Игоревна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; kuzmina_p_i@student.sechenov.ru

Бахтияров Камил Рафаэльевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Российский государственный социальный университет; 129226, Россия, Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1; doctorbah@mail.ru

Information about the authors:

Afet Sh. Abdulaeva, Student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; abdulaeva.a.00@gmail.com

Polina I. Kuzmina, Student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kuzmina_p_i@student.sechenov.ru

Kamil R. Bakhtiyarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian State Social University; 4, Bldg. 1, Vilgelm Pik St., Moscow, 129226, Russia; doctorbah@mail.ru