УДК: 618.11-008.64/618.111-007.1/618.177

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ КАК ПРИЧИНА ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Сафоева Саломат Мусоевна – Ph.D., стажёр-преподаватель
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) представляет собой гетерогенное мультифакторное заболевание, характеризующееся нарушением функции яичников у женщин моложе 40 лет, сопровождающееся гипергонадотропной яичниковой недостаточностью, нарушением менструальной функции и бесплодием [3,6,8]. В последние годы отмечается рост интереса к данной проблеме, что связано с увеличением распространённости заболевания и его значительным вкладом в структуру женского бесплодия [3,6]. Современные исследования свидетельствуют о сложном взаимодействии генетических, иммунологических, метаболических и ятрогенных факторов в патогенезе ПНЯ [2,7]. Особое внимание уделяется нарушениям сигнальных путей, митохондриальной дисфункции, оксидативному стрессу и аутоиммунным механизмам [9,10]. Несмотря на значительный прогресс в изучении молекулярных и клеточных механизмов заболевания, эффективные методы восстановления собственной репродуктивной функции остаются ограниченными [4,6,8]. Современные терапевтические подходы преимущественно направлены на коррекцию гипоэстрогении и профилактику долгосрочных осложнений, тогда как донорство ооцитов остаётся наиболее эффективным методом достижения беременности [4,8]. В обзоре представлены современные данные о патогенезе, диагностике и лечении ПНЯ, проведён анализ современной доказательной базы, а также рассмотрены нерешённые вопросы и перспективные направления дальнейших исследований.*

Ключевые слова: *преждевременная недостаточность яичников, ПНЯ, бесплодие, овариальный резерв, снижение овариального резерва, гипергонадотропная яичниковая недостаточность.*

TUXUMDONLARNING ERTA YETISHMOVCHILIGI AYOLLAR BEPUSHTLIGINING SABABI SIFATIDA: MUAMMONING ZAMONAVIY HOLATI

Safoyeva Salomat Musoyevna – Ph.D., stajyor-o‘qituvchi
Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Erta tuxumdon yetishmovchiligi 40 yoshdan kichik ayollarda tuxumdonlar funksiyasining buzilishi, gipergonadotrop tuxumdon yetishmovchiligi, hayz funksiyasining buzilishi va bepushtlik bilan kechadigan geterogen ko‘p omilli kasallikdir [3,6,8]. So‘nggi yillarda ushbu muammoga qiziqish ortib borayotgani kuzatilmoqda, bu esa kasallikning tarqalishi ko‘payishi va uning ayollar bepushtligi tuzilmasiga sezilarli hissa qo‘shishi bilan bog‘liq [3,6]. Zamonaviy tadqiqotlar kasallikning patogenezida genetik, immunologik, metabolik va yatrogen omillarning murakkab o‘zaro ta’sirini ko‘rsatmoqda [2,7]. Signal yo‘llarining buzilishi, mitoxondrial disfunksiya, oksidativ stress va autoimmun mexanizmlarga alohida e’tibor qaratilmoqda [9,10]. Kasallikning molekulyar va hujayra mexanizmlarini o‘rganishdagi sezilarli yutuqlarga qaramay, xususiy reproduktiv funksiyani tiklashning samarali usullari hali ham cheklanganligicha qolmoqda [4,6,8]. Zamonaviy terapevtik yondashuvlar asosan gipoestrogeniyani tuzatish va uzoq muddatli asoratlarning oldini olishga qaratilgan bo‘lsa-da, ootsitlar donorligi homiladorlikka erishishning eng samarali usuli bo‘lib qolmoqda [4,8]. Sharhda patogenezi, diagnostikasi va davolash bo‘yicha zamonaviy ma’lumotlar keltirilgan, zamonaviy dalillar bazasi tahlil qilingan, shuningdek, hal etilmagan masalalar va keyingi tadqiqotlarning istiqbolli yo‘nalishlari ko‘rib chiqilgan.*

Tayanch so`zlar: *tuxumdonlarning erta yetishmovchiligi, bepushtlik, tuxumdon zaxirasi, tuxumdon zaxirasining pasayishi, gipergonadotrop tuxumdon yetishmovchiligi.*

PREMATURE OVARIAN FAILURE AS A CAUSE OF FEMALE INFERTILITY: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Safoeva Salomat Musoevna – Ph.D., trainee lecturer
Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Premature ovarian insufficiency (POI) is a heterogeneous multifactorial disease characterized by ovarian dysfunction in women under 40 years of age, accompanied by hypergonadotropic ovarian failure, menstrual dysfunction, and infertility [3,6,8]. In recent years, there has been a growing interest in this problem, which is linked to the increased prevalence of the disease and its significant contribution to the structure of female infertility [3,6]. Modern studies indicate a complex interaction between genetic, immunological, metabolic, and iatrogenic factors in the pathogenesis of POI [2,7]. Special attention is paid to signaling pathway disorders, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and autoimmune mechanisms [9,10]. Despite significant progress in studying the molecular and cellular mechanisms of the disease, effective methods for restoring intrinsic reproductive function remain limited [4,6,8]. Although modern therapeutic approaches are primarily aimed at correcting hypoestrogenesis and preventing long-term complications, oocyte donation remains the most effective method for achieving pregnancy [4,8]. The review presents up-to-date data on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of POI, analyzes the modern evidence base, and examines unresolved issues and promising directions for further research.*

Keywords: *preterm ovarian insufficiency, POI, infertility, ovarian reserve, ovarian reserve decrease, hypergonadotropic ovarian failure.*

Введение.

ПНЯ - занимает особое место в структуре нарушений репродуктивной функции и рассматривается как одна из наиболее сложных форм эндокринного бесплодия. В современной литературе предпочтительно использование термина «преждевременная недостаточность яичников» вместо ранее распространённого понятия «преждевременное истощение яичников», поскольку данное состояние характеризуется вариабельным течением и возможным сохранением остаточной овариальной активности.

Согласно современным международным рекомендациям ESHRE и ASRM, ПНЯ определяется как нарушение функции яичников у женщин моложе 40 лет, сопровождающееся олиго- или аменореей, а также повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [8]. В отличие от естественной менопаузы, ПНЯ представляет собой не только репродуктивное нарушение, но и системное заболевание, оказывающее влияние на костную, сердечно-сосудистую, нейрокогнитивную и психоэмоциональную сферы.

Традиционно считалось, что ПНЯ встречается примерно у 1% женщин младше 40 лет, однако современные эпидемиологические исследования и метаанализы демонстрируют более высокую распространённость — около 3,5–3,7% в мировой популяции [3]. При этом отмечаются значительные этнические и географические различия. Актуальность проблемы дополнительно возрастает в связи со смещением репродуктивного поведения в сторону поздней реализации детородной функции, а также увеличением числа женщин, подвергающихся воздействию гонадотоксических факторов, включая химиотерапию, лучевую терапию и хирургические вмешательства.

Особое значение ПНЯ имеет в структуре женского бесплодия. Снижение овариального резерва и преждевременное прекращение фолликулярной активности приводят к резкому снижению вероятности спонтанного зачатия и ограничивают эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с использованием собственных ооцитов. Вместе с тем последствия заболевания выходят далеко за пределы репродуктивной системы. Дефицит эстрогенов ассоциирован с повышенным риском остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных нарушений и ухудшением качества жизни.

Развитие молекулярной генетики, иммунологии и репродуктивной медицины существенно изменило представления о природе ПНЯ [1,3,7,9]. Если ранее большинство случаев рассматривались как идиопатические, то в настоящее время всё чаще удаётся выявить генетические, аутоиммунные, метаболические или ятрогенные механизмы заболевания. Однако, несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза, эффективные методы восстановления собственной фертильности остаются ограниченными.

Целью настоящего обзора является систематизация современных научных данных о ПНЯ как одной из ведущих причин женского бесплодия, анализ молекулярных механизмов заболевания, оценка современных подходов к диагностике и лечению, а также определение ключевых нерешённых вопросов и перспектив дальнейших исследований.

Современные представления о патогенезе ПНЯ существенно эволюционировали за последние годы. В настоящее время заболевание рассматривается как полиэтиологическое и мультифакторное состояние, формирующееся в результате взаимодействия генетических, иммунологических, метаболических, экологических и ятрогенных факторов.

Ключевым звеном патогенеза является нарушение процессов фолликулогенеза, включающих активацию, рост, дифференцировку и атрезию фолликулов. В норме большая часть примор-

диальных фолликулов находится в состоянии покоя, а их постепенная активация обеспечивает репродуктивную функцию на протяжении жизни женщины. При ПНЯ данные механизмы нарушаются, что приводит к ускоренному истощению фолликулярного пула.

Молекулярно-генетические механизмы

Современные молекулярно-генетические исследования показали, что развитие ПНЯ связано с нарушениями регуляции множества сигнальных путей, участвующих в росте, выживании и дифференцировке фолликулов [7,9]. Особое значение имеют сигнальные каскады PI3K/AKT, TGF-β и Hippo.

Дисрегуляция пути PI3K/AKT приводит к преждевременной активации большого числа примордиальных фолликулов и их ускоренному истощению. Изменения в сигнальных системах TGF-β и Hippo ассоциированы с нарушением пролиферации гранулёзных клеток, деградацией фолликулярной структуры и нарушением межклеточного взаимодействия внутри яичника.

Генетические исследования последних лет значительно расширили понимание этиологии заболевания. Выявлены мутации в генах, регулирующих мейоз, репарацию ДНК, апоптоз и процессы фолликулогенеза, включая BRCA1/2, NOBOX, FIGLA и ряд других. Особое значение имеет премутация гена FMR1, ассоциированная с повышенным риском развития ПНЯ. Важную роль также играют гены, локализованные на Х-хромосоме, участвующие в регуляции овариальной функции. При этом генетическая предрасположенность редко реализуется изолированно. Современные данные свидетельствуют о взаимодействии наследственных факторов с внешними повреждающими воздействиями, включая токсические, воспалительные и метаболические механизмы.

Роль митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса

В последние годы активно изучается роль митохондриальной дисфункции в патогенезе ПНЯ. Ооциты являются клетками с высокой энергетической потребностью, поэтому нарушение работы митохондрий приводит к снижению качества ооцитов, активации апоптоза и ухудшению эмбрионального развития.

Установлено, что при ПНЯ наблюдаются снижение количества митохондриальной ДНК, изменение мембранного потенциала митохондрий и повышение продукции активных форм кислорода. Эти процессы тесно связаны с развитием оксидативного стресса. Оксидативный стресс в настоящее время рассматривается как универсальный патогенетический механизм, объединяющий различные формы ПНЯ [10]. Избыточное образование реактивных кислородных видов приводит к повреждению липидов, белков и ДНК, ускоряя атрезию фолликулов и истощение овариального резерва. При этом антиоксидантная защита у пациенток с ПНЯ часто снижена, что способствует прогрессированию патологического процесса.

Иммунологические механизмы

Существенную роль в развитии ПНЯ играют аутоиммунные механизмы [3,6,8]. Обнаружение аутоантител к тканям яичников, а также высокая частота сочетания ПНЯ с аутоиммунными заболеваниями, включая аутоиммунный тиреоидит и болезнь Аддисона, свидетельствуют о вовлечении иммунной системы в патогенез заболевания. Предполагается, что Т-клеточно-опосредованные иммунные реакции могут приводить к повреждению и разрушению фолликулярного аппарата. В ряде случаев иммунологические нарушения рассматриваются как один из ключевых факторов прогрессирования заболевания.

Клинические аспекты и диагностика

Клиническая картина ПНЯ отличается выраженной вариабельностью, что отражает гетерогенность патогенетических механизмов заболевания. У части пациенток наблюдается полное прекращение менструаций, тогда как у других сохраняются эпизодические овуляции и нерегулярные менструации. Основными клиническими проявлениями являются олигоаменорея или аменорея, бесплодие, симптомы гипоэстрогенизма, вазомоторные нарушения, снижение либидо, психоэмоциональные расстройства.

Диагностика ПНЯ основывается на сочетании клинических и лабораторных критериев. Ключевыми диагностическими признаками являются нарушения менструального цикла продолжительностью не менее четырёх месяцев и повышение уровня ФСГ более 25 МЕ/л при двукратном определении. Дополнительное значение имеют снижение уровня эстрадиола, снижение антимюллерова гормона (АМГ), уменьшение числа антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования.

Особую ценность в ранней диагностике представляет АМГ, позволяющий выявлять снижение овариального резерва ещё до клинической манифестации заболевания. В ряде случаев проводится расширенное обследование, включающее генетическое тестирование, кариотипирование, исследование премутации FMR1, иммунологическое обследование, оценку сопутствующих эндокринных и аутоиммунных заболеваний.

Несмотря на развитие современных методов диагностики, раннее выявление ПНЯ оста-

ётся сложной задачей. Это связано с тем, что снижение овариального резерва может длительное время протекать субклинически.

Современные подходы к лечению бесплодия при ПНЯ

Лечение бесплодия при ПНЯ остаётся одной из наиболее сложных проблем современной репродуктивной медицины. Основной причиной ограниченной эффективности терапии является необратимость потери значительной части фолликулярного резерва.

Гормональная терапия является стандартом ведения пациенток с ПНЯ [4,8] и направлена преимущественно на компенсацию дефицита эстрогенов, профилактику остеопороза, сердечно-сосудистых осложнений и улучшение качества жизни. Однако менопаузальная гормональная терапия не приводит к восстановлению фертильности и не оказывает существенного влияния на восстановление овуляторной функции.

Вспомогательные репродуктивные технологии

Использование ВРТ с собственными ооцитами характеризуется крайне низкой эффективностью. Это обусловлено не только количественным дефицитом фолликулов, но и ухудшением качества ооцитов вследствие митохондриальной дисфункции, оксидативного стресса и генетических нарушений. На сегодняшний день наиболее эффективным методом достижения беременности у пациенток с ПНЯ остаётся использование донорских ооцитов [4,8]. Высокая частота наступления беременности при применении донорского материала подтверждает, что основным ограничивающим фактором является именно качество и количество собственных ооцитов.

Методы сохранения фертильности

Криоконсервация ооцитов и ткани яичника представляет собой важное направление сохранения репродуктивного потенциала, особенно у пациенток, которым планируется проведение гонадотоксической терапии. Трансплантация криоконсервированной ткани яичника рассматривается как перспективный метод, способный временно восстанавливать эндокринную функцию и в отдельных случаях обеспечивать наступление беременности.

Перспективные терапевтические направления

В последние годы активно исследуются новые терапевтические подходы [4,5,10], включая антиоксидантную терапию, воздействие на сигнальные пути PI3K/AKT и Hippo, клеточные технологии, биологические методы активации фолликулов, регенеративную медицину. Несмотря на обнадёживающие экспериментальные результаты, клиническая эффективность большинства данных подходов остаётся недостаточно доказанной.

Критический анализ современных исследований

Современный этап изучения ПНЯ характеризуется значительным прогрессом в понимании молекулярных механизмов заболевания, однако сохраняется выраженный разрыв между экспериментальными достижениями и клинической эффективностью.

Одной из ключевых проблем современной литературы является отсутствие единой клинической дефиниции ранних стадий ПНЯ. На практике значительная часть пациенток имеет нормальные или пограничные уровни ФСГ, снижение АМГ задолго до клинической манифестации, интермиттирующую овуляцию. В результате различные исследования включают неоднородные группы пациенток, объединяя ПНЯ, сниженный овариальный резерв и слабый ответ яичников в программах ЭКО. Это существенно снижает сопоставимость результатов исследований и объясняет противоречивость метаанализов. Большинство современных исследований характеризуются, небольшими выборками, отсутствием рандомизации, коротким периодом наблюдения, использованием суррогатных маркеров вместо клинически значимых исходов. Во многих работах оцениваются изменения уровней АМГ, ФСГ и количества антральных фолликулов, однако данные показатели не являются прямыми предикторами живорождения. В результате улучшение лабораторных параметров не всегда сопровождается восстановлением фертильности.

На экспериментальном уровне показана возможность активации фолликулов и воздействия на клеточные механизмы заболевания. Однако клинические результаты остаются ограниченными и восстановление регулярной овуляции наблюдается редко, беременность с использованием собственных ооцитов достигается нечасто, эффект большинства экспериментальных методов носит временный характер.

Таким образом, современная репродуктивная медицина сталкивается с классическим разрывом между биологической эффективностью и клинической результативностью. Несмотря на активное развитие исследований, ПНЯ остаётся нерешённой проблемой по следующим причинам: необратимость потери значительной части фолликулярного пула, отсутствие технологий формирования новых ооцитов in vivo, поздняя диагностика, высокая сложность регуляции фолликулогенеза, гетерогенность патогенетических механизмов заболевания.

Современные направления исследований сосредоточены на разработке методов ранней диагностики, основанных на использовании молекулярных, генетических и эпигенетических маркеров.

Перспективным направлением является изучение эпигенетических механизмов, регулирующих экспрессию генов, вовлечённых в фолликулогенез и овариальную функцию. Особый интерес представляет исследование взаимодействия между ооцитом и его микроокружением, включая гранулёзные клетки и внеклеточный матрикс. Нарушение данных взаимодействий может играть ключевую роль в развитии ПНЯ. Важным направлением остаётся разработка персонализированных подходов к лечению, основанных на индивидуальных генетических и метаболических особенностях пациенток. Кроме того, дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию диагностических критериев, проведение крупных рандомизированных исследований, оценку клинически значимых исходов, включая живорождение, разработку методов восстановления собственной фертильности.

Заключение.

Преждевременная недостаточность яичников является сложным мультифакторным заболеванием, приводящим к бесплодию и системным нарушениям. Современные исследования существенно расширили понимание молекулярных, генетических и клеточных механизмов заболевания, митохондриальной дисфункции, оксидативного стресса и иммунологических нарушений. Несмотря на значительный прогресс в фундаментальной науке, эффективные методы восстановления собственной репродуктивной функции остаются ограниченными. Большинство существующих терапевтических подходов направлено либо на коррекцию гормонального дефицита, либо на использование донорских ооцитов. Современный этап изучения ПНЯ характеризуется выраженным разрывом между экспериментальными достижениями и клинической практикой. В связи с этим дальнейшее развитие фундаментальных и клинических исследований является необходимым условием для разработки новых стратегий ранней диагностики, профилактики и восстановления фертильности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Csehely S., Kun A., Orbán E. et al. Changing Etiological Spectrum of Premature Ovarian Insufficiency over the Past Decades // Diagnostics. 2025. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12248835/

2. Cui J., Wang Y. Premature ovarian insufficiency and environmental factors // Journal of Ovarian Research. 2024. URL: https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-023-01330-y

3. Federici S., Rossetti R., Moleri S. et al. Primary ovarian insufficiency: update on clinical and genetic findings // Frontiers in Endocrinology. 2024. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11466302/

4. Huang Q.Y., Chen S.R., Chen J.M. et al. Therapeutic options for premature ovarian insufficiency // Reproductive Biology and Endocrinology. 2022. URL: https://link.springer.com/article/10.1186/s12958-022-00892-8

5. Moustaki M. et al. biological therapies for premature ovarian insufficiency // Frontiers in Reproductive Health. 2023. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frph.2023.1194575

6. Nash Z., Davies M. Premature ovarian insufficiency // BMJ. 2024. URL: https://www.bmj.com/content/384/bmj-2023-077469

7. Nie L., Wang X., Wang S. et al. Genetic insights into the complexity of premature ovarian insufficiency // Reproductive Biology and Endocrinology. 2024. URL: https://link.springer.com/article/10.1186/s12958-024-01254-2

8. Panay N., Anderson R.A., Bennie A. et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency // Climacteric. 2024;27(6):510–520

9. Rehnitz J. Molekulargenetik bei „premature ovarian insufficiency “// Journal für Gynäkologische Endokrinologie. 2024. URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s41975-024-00348-9

10. Shi Y.Q., Zhu X.T., Zhang S.N. et al. Premature ovarian insufficiency: a review on the role of oxidative stress and the application of antioxidants // Frontiers in Endocrinology. 2023. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1172481