

Статья поступила в редакцию 19.12.2021 г.

Кравченко Е.Н., Воронцова М.С.

Омский государственный медицинский университет,
Многопрофильный центр современной медицины «Евромед»,
г. Омск, Россия

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ, СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – актуальная проблема, приводящая к стойкому нарушению качества жизни, преждевременному развитию остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и стойкому нарушению репродуктивной функции (бесплодию). Ввиду полиэтиологичности, на сегодняшний день не существует универсального метода профилактики, а существующие методы лечения могут только скомпенсировать клинические симптомы, но не могут вернуть репродуктивную функцию. Своевременное выявление пациенток групп риска, совместное их ведение с узкими специалистами (репродуктолог, терапевт, эндокринолог), может существенно улучшить продолжительность и качество жизни этих женщин.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников; бесплодие; аменорея; остеопороз

Kravchenko E.N., Vorontsova M.S.

Omsk State Medical University,
Multidisciplinary Center of Modern Medicine "Euromed", Omsk, Russia

PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY: MODERN VIEW OF THE PROBLEM

Premature ovarian insufficiency (POI) is an urgent problem that leads to persistent impairment of the quality of life, premature development of osteoporosis, cardiovascular diseases and persistent impairment of reproductive function (infertility). Due to polyetiology, today there is no universal method of prevention, and existing methods of treatment can only compensate for clinical symptoms, but cannot return reproductive function. Timely identification of at-risk patients, their joint management with narrow specialists (reproductive specialist, therapist, endocrinologist) can significantly improve the duration and quality of life of these women.

Key words: premature ovarian insufficiency; infertility; amenorrhea; osteoporosis

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – редкая, но важная причина дефицита гормонов яичников и бесплодия у женщин. Помимо бесплодия, ПНЯ связана с множественными рисками для здоровья, включая неприятные симптомы менопаузы, снижение плотности костной ткани и повышенный риск переломов, раннее прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, психологическое воздействие, которое может включать депрессию, тревогу и снижение воспринимаемой психосоциальной поддержки, а также раннее снижение познавательной способности и синдром сухого глаза [1, 2]. ПНЯ определяется как прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет. Именно известно трио симптомов: аменореи, повышенных гонадотропинов и дефицита эстрогенов, связано с долгосрочными последствиями для здоровья, включая значительное снижение фертильности, психологический стресс, вульвовагинальную атрофию, неврологические эффекты и общее сокращение жизни [3].

У женщин нерастущая популяция фолликулов, составляющих яичниковый резерв, определяется

при рождении и служит резервуаром для будущей фертильности. Этот резерв спящих примордиальных фолликулов и механизмы, контролирующие их избирательную активацию, составляющие обязательный этап фолликулогенеза, важны для определения результатов фертильности у женщин. Большая часть доступных данных о механизмах, ответственных за активацию примордиальных фолликулов, сосредоточена на выборе ключевых молекулярных путей, изученных в основном на животных моделях, с результатами, часто не идентичными у людей. Чрезмерная индукция активации примордиальных фолликулов может вызвать развитие преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) [4].

Распространенность. Распространенность ПНЯ оценивается в 1-2 % среди всего женского населения в целом [4, 5]. ПНЯ – это гетерогенное заболевание, диагностируемое у женщин в возрасте до 40 лет и описывающее широкий спектр нарушений функции яичников, от уменьшения резерва яичников до преждевременной недостаточности яичников.

Этиология. Этиопатогенез заболевания в большинстве случаев остается невыясненным. Тем не

Информация для цитирования:

 10.24412/2686-7338-2022-1-4-10

Кравченко Е.Н., Воронцова М.С. Преждевременная недостаточность яичников, современный взгляд на проблему // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 4-10.

менее, у некоторых пациенток с ПНЯ выявлена связь с генетическими аномалиями, нарушениями обмена веществ, аутоиммунитетом, ятрогенными манипуляциями или инфекциями [4].

На генетическую этиологию приходится 20-25 % пациенток. Доказательства того, что ПНЯ может быть изолированным (несиндромным) или являться частью плейотропного генетического синдрома, подчеркивает высокую гетерогенность этиологии. Хромосомные аномалии как причина ПНЯ имеют распространенность от 10 % до 13 %. Например, при синдроме Шерешевского-Тернера (кариотип 45X) чаще всего наблюдается первичная аменорея, а мозаичные варианты со структурной аномалией второй X-хромосомы (изохромосома X (i), кольцевая X-хромосома, делеция длинного плеча X-хромосомы (Xq), делеция короткого плеча X-хромосомы (Xp)) дополняют наиболее распространенную цитогенетическую причину вторичной аменореи [6].

Таким образом, ПНЯ очень неоднородна по генетической этиологии. Тем не менее, идентификация причинных генов была сложной задачей при использовании подходов к генам-кандидатам. Недавние подходы с использованием секвенирования следующего поколения, особенно секвенирования всего экзона, в исследуемых крупных родословных ПНЯ выявили новые причинные факторы и предложили соответствующих кандидатов, в основном обогащенных репарацией повреждений ДНК, гомологичной рекомбинацией и мейозом. В ближайшем будущем использование секвенирования следующего поколения или полногеномное секвенирование помогут лучше определить гены, участвующие в сложных регуляторных процессах при данной патологии. Исследование секвенирования генов и возраста в период менопаузы представляет собой новую область, которая поможет раскрыть молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза ПНЯ. Разъяснение генетической причины важно для интерпретации патогенеза ПНЯ, и в дальнейшем облегчит прогнозирование риска этого заболевания [7].

ПНЯ — это клинический синдром, который определяется потерей активности яичников в возрасте до 40 лет и имеет в некоторых наблюдениях коморбидный фон, увеличивая потенциально разрушительное воздействие на здоровье женщины физически и психологически. Основное аутоиммунное заболевание выявляется примерно у 20 % пациенток с ПНЯ, наиболее частыми из которых являются заболевания щитовидной железы и надпочечников. Тем не менее, в большинстве случаев этиология поражения яичников в этих случаях неизвестна. Механизм повреждения яичников обычно вызывается антителами, а аутоиммунная ПНЯ обычно характеризуется клеточной инфильтрацией клеток теки растущих фолликулов различными воспалительными клетками. Тем не менее, присутствуют другие различные факторы и белки неизвестного клинического значения.

Основным диагностическим инструментом для идиопатической ПНЯ является наличие аутоантител к различным компонентам яичников, которые убедительно подтверждают возможность аутоиммунной этиологии ПНЯ. Лечение основной причины ПНЯ является основной стратегией, хотя иммуносупрессивная терапия должна рассматриваться в выбранной популяции с четко определенным аутоиммунным ПНЯ и, как и при идиопатической ПНЯ, у которых возможно возобновление активности яичников. Хотя причина ПНЯ в большинстве клинических случаев остается неустановленной, аутоиммунные процессы являются причиной примерно в 4-30 % наблюдений больных с ПНЯ [8].

Клиника. Симптомы включают те, которые связаны с естественной менопаузой (ночная потливость и сухость влагалища), а также с долгосрочными побочными эффектами дефицита эстрогена (остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания). Последние, как полагают, объясняют более короткую продолжительность жизни, связанную с ПНЯ. [9]. Текущие диагностические критерии Европейского общества репродукции человека и эмбриологии [10] включают: аменорея или олигоменорея в течение как минимум четырех месяцев и повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 25 МЕ/л, измеренное дважды (с четырехнедельным интервалом).

Диагностика. В случае наличия затруднений при определении стадии репродуктивного старения рекомендуется проводить гормональное обследование пациенткам [11-15]: исследование уровня ФСГ в сыворотке крови у женщин до 45 лет с менопаузальными симптомами, включая аменорею или нерегулярные менструации [16], у женщин до 45 лет с синдромом поликистозных яичников, аблацией эндометрия, или у женщин, нуждающихся в дифференциальной диагностике аменореи; у женщин до 45 лет после гистерэктомии без придатков; исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, атипичных вазомоторных симптомов, нарушений сна, быстрой утомляемости, колебаний веса; исследование уровня пролактина в крови у женщин для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, галактореи [17].

При обращении пациентки с проблемой бесплодия спектр гормонального исследования расширяется: наряду с исследованием уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), определяют и лютеинизирующий гормон (ЛГ), и общий эстрадиол в крови на 2-5 день менструального цикла [18-20].

Уровень ФСГ ≥ 12 МЕ/л ассоциирован с высокой вероятностью «бедного» ответа яичников на стимуляцию и низкими шансами наступления беременности [21]. Целесообразно одновременно исследовать уровень ФСГ и антимюллерова гормона (АМГ). С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на исследование уровня АМГ в крови [22]. Также с целью уточ-

нения причины бесплодия рекомендовано направлять пациентку на исследование уровня пролактина [22]; при признаках гирсутизма – на исследование уровня свободного тестостерона в крови на 2-5 день менструального цикла [23-25].

Кроме того, исследование уровня АМГ в крови применяется для прогноза ПНЯ в результате ятрогенных факторов. В сравнении с ФСГ и ингибином В, АМГ является более чувствительным критерием повреждения яичников даже при низких дозах радио- или химиотерапии. Содержание АМГ не только отражает активность яичников до лечения, но и определяет возможность восстановления овариальной функции после применения химио- и радиотерапии [26]. Уровень АМГ до проведенной терапии дает возможность стратифицировать группы риска по последующему повреждению функции яичников. Женщин с исходным более высоким содержанием АМГ относят к группе с умеренным и низким риском овариального повреждения на фоне химио- и лучевой терапии [27-29].

Чувствительность и специфичность теста в отношении развития аменореи составляет 98,2 % и 80,0 % соответственно [30]. Rosendahl и соавт. (2010) продемонстрировали, что предсказательная ценность уровня АМГ не зависела от возраста пациентки, типа химиотерапии и наличия обоих или только одного яичника [31]. Стоит отметить, что изначально АМГ может быть снижен у пациенток с гемобластомами. Возможные причины понижения АМГ до химиотерапии на фоне злокачественных заболеваний крови до сих пор остаются неизвестными. Вероятно, развитие системного воспаления на фоне генерализации онкологического процесса приводит к повреждению клеток гранулезы и снижению концентрации АМГ [32].

Возможность исследовать уровень АМГ для предсказания овариального ответа при контролируемой индукции овуляции оказала огромное влияние на профилактику формирования синдрома гиперстимуляции яичников и других ятрогенных осложнений [33]. Женщины с риском повышенного ответа яичников на стимуляцию подвергаются более тщательному ультразвуковому и гормональному мониторингу. Высокий уровень АМГ позволяет подобрать соответствующую дозу ФСГ и протокол стимуляции в программах ВРТ [34].

Также, с целью уточнения причины бесплодия, проводят исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови [35, 36]. Специфический неинвазивный надежный диагностический тест для диагностики аутоиммунной этиологии отсутствует; поэтому пациенты должны проходить скрининг на наличие наиболее распространенных аутоантител, т.е. антител к стероидным клеткам, антител против яичников и антител против щитовидной железы [8].

Лечение. Пациенткам с ПНЯ рекомендуется заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрадиолом в сочетании с прогестагенами в циклическом режиме [37]. В качестве эстрогенного компонента

возможно назначать пероральные формы эстрадиола (эстрадиола валерат 1-2 мг/сут или трансдермальные формы эстрадиола (эстрадиол в форме геля 2 мг/сут или эстрадиол 50-100 мкг/сут в виде пластыря) в сочетании с микронизированным прогестероном в дозе 200 мг/сут или дидрогестероном 10 мг/сут на срок 14 дней с 14 дня цикла для профилактики гиперпластических процессов эндометрия [38].

ЗГТ настоятельно рекомендуется женщинам с ПНЯ, в основном для облегчения вазомоторных и мочеполовых симптомов. Кроме того, было показано, что ЗГТ играет роль в защите костей и, вероятно, также в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Имеется мало данных об оптимальном виде, режиме и дозе ЗГТ. При назначении необходимо учитывать предпочтение пациентом пути и метода введения каждого компонента ЗГТ, а также потребности в контрацептивах. У женщин с ПНЯ физиологическая замена эстрогена (и прогестерона) важна для их здоровья, и споры, связанные с использованием ЗГТ у женщин в постменопаузе, неприменимы. Мнения пациентов и индивидуальные предпочтения в зависимости от маршрута, дозы, и режим гормонального лечения должны быть приняты во внимание для достижения высоких показателей соблюдения. Женщины с ПНЯ должны находиться под наблюдением многопрофильной бригады, например гинеколога, эндокринолога, диетолога и психолога [39].

Хотя заместительная гормональная терапия, основной терапевтический подход к лечению ПНЯ, помогает облегчить сопутствующие симптомы, она не решает эффективно проблему фертильности. Вероятность самопроизвольного зачатия у женщин с ПНЯ очень ограничена и составляет от 4 % до 8 %. Для современной медицины лечение бесплодия у пациенток с ПНЯ является сложной задачей. Проблема в том, что не существует эффективных методов лечения, повышающих активность яичников у пациенток с ПНЯ. В настоящее время донорство ооцитов считается единственным проверенным методом лечения бесплодия у пациенток с ПНЯ. Однако в настоящее время наблюдается значительный прогресс в развитии методов сохранения фертильности. В области ПНЯ это относится к криоконсервации ооцитов, эмбрионов и ткани яичников. Кроме того, следует упомянуть новые методы, известные как активация спящих фолликулов *in vitro*, и возможное использование стволовых клеток [39].

Вспомогательные репродуктивные методы также неэффективны у этих женщин. Таким образом, эффективный подход к ведению пациенток с ПНЯ в высшей степени оправдан. Было идентифицировано несколько механизмов, связанных с ПНЯ, включая отсутствие функции рецептора фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), изменения в контроле апоптоза, мутации в *Sal-like 4* гена и дефицит тимулина или базонуклина-1. Вышеупомянутое может быть хорошей мишенью для генной терапии,

подсадку обратно в организм женщины, ожидая запуск собственного фолликулогенеза.

Профилактикой ПНЯ может являться оценка семейного анамнеза у молодых пациенток при рутинном приеме гинеколога. При выявлении групп риска, рекомендованы программы «отсроченного материнства» (криоконсервация ооцитов) [53].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, Wolfman W. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020; 23(5): 426-446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016; 106(7): 1588-1599. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046.
- Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature Ovarian Insufficiency and Long-Term Health Consequences. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019; 17(6): 604-609. doi: 10.2174/1570161117666190122101611.
- Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction*. 2020; 159(1): R15-R29. doi: 10.1530/REP-19-0201.
- Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, Pięta W, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny*. 2018; 17(3): 105-108. doi: 10.5114/pm.2018.78550.
- 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. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000062.
- Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen ZL. Molecular Genetics of Premature Ovarian Insufficiency. *Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29(11): 795-807. doi: 10.1016/j.tem.2018.07.002.
- Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36(11): 2207-2215. doi: 10.1007/s10815-019-01572-0.
- 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. doi: 10.1093/hropen/hox007.
- European IVF-monitoring Consortium (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2017; 32(10): 1957-1973.
- Ortmann O, Beckermann M, Inwald E, Strowitzki T, Windler E, Tempfer C. Peri- and postmenopause – diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short 41 version. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 302. doi: 10.1007/s00404-020-05682-4.
- Armeni E. et al. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas*. 2016; 89: 63-72. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.04.013.
- Lumsden MA. The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016; 19(5): 426-429. doi: 10.1080/13697137.2016.1222483.
- Stuenkel CA, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): 3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Menopause: Full Guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence. London, 2015.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143(3): 393-408. doi: 10.1002/ijgo.12666.
- Menopause Practice (5th Edition): A Clinician's Guide. The North American Menopause Society, 2014.
- O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2014; 64(618): 50-51.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018; 33(9): 1602-1618.
- Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(5): 1413-1439.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(6): 685-718.
- Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and metaanalysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8): 3332-3340.
- Zhang C-H, Ma K, Yuan B-C, Yuan Y, Chen Y-X. Bushen Huoxue herbal medicine for treating hyperprolactinemia in women: a Meta-analysis. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2019; 44(6): 1087-1093.

24. Amiri M, Tehrani FR, Bidhendi-Yarandi R, Behboudi-Gandevani S, Azizi F, Carmina E. Relationships Between Biochemical Markers of Hyperandrogenism and Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Horm Metab Res.* 2019; 51(1): 22-34.
25. Dulohery K, Trottmann M, Bour S, Liedl B, Alba-Alejandre I, Reese S, et al. How do elevated levels of testosterone affect the function of the human fallopian tube and fertility? New insights. *Mol Reprod Dev.* 2020; 87(1): 30-44. doi: 10.1002/mrd.23291.
26. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online.* 2010; 20: B 280-285. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.11.010.
27. Lie Fong S, Laven JSE, Hakvoort-Cammel FGAJ, Schipper I, Visser JA, Themmen APN, et al. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2009; 24: 982-990. doi: 10.1093/humrep/den487.
28. Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2012; 97: 134-140.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.040.
29. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 3404-3411. doi: 10.1016/j.ejca.2013.07.014
30. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil Steril.* 2013; 99: 477-483.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.039.
31. Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril.* 2010; 94: 156-166. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.043.
32. Lawrenz B, Mahajan N, Fatemi HM. The effects of cancer therapy on women's fertility: what do we know now? *Futur Oncol.* 2016; 12: 1721-1729. doi: 10.2217/fon2015-0004.
33. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles implications for individualization of therapy. *Hum Reprod.* 2007; 22: 2414-2421. doi: 10.1093/humrep/dem204.
34. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011; 17: 46-54. doi: 10.1093/humupd/dmq034.
35. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019; 322(7): 632-641.
36. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(6): 775-790.
37. Xiaoxia Chang et al. Effects of luteal estradiol pre-treatment on the outcome of IVF in poor ovarian responders. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29(3): 196-200.
38. Clinical recommendation. Women infertility. 2021 (Клинические рекомендации. Женское бесплодие. 2021.)
39. Machura P, Grymowicz M, Rudnicka E, Pięta W, Calik-Ksepka A, Skórska J, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency-hormone replacement therapy and management of long-term consequences. *Prz Menopauzalny.* 2018; 17(3): 135-138. doi: 10.5114/pm.2018.78559.
40. Męczekalski B, Maciejewska-Jeske M, Podfigurna A. Reproduction in premature ovarian insufficiency patients – from latest studies to therapeutic approach. *Prz Menopauzalny.* 2018; 17(3): 117-119. doi: 10.5114/pm.2018.78554.
41. Atabekov I, Hobeika E, Sheikh U, El Andaloussi A, Al-Hendy A. The Role of Gene Therapy in Premature Ovarian Insufficiency Management. *Biomedicines.* 2018; 6(4): 102. doi: 10.3390/biomedicines6040102.
42. The use of estrogens in ART programs. Scientific and practical recommendations. RARH. 2015. Russian (Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно-практические рекомендации. РАРЧ. 2015.)
43. Liao X, Li Z, Dong X, Zhang H. Comparison between oral and vaginal estrogen usage in inadequate endometrial patients for frozen-thawed blastocysts transfer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(10): 6992-6997.
44. Jung H, Roh HK. The effects of E2 supplementation from the early proliferative phase to the late secretory phase of the endometrium in hMG-stimulated IVF-ET. *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17(1): 28-33.
45. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017.
46. Vartanyan E, Tsaturova K, Devyatova E. Thin endometrium problem in IVF programs. *Gynecol Endocrinol.* 2020; 36(sup1): 24-27.
47. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA.* 2005; 294(1): 91-96. doi: 10.1001/jama.294.1.91.
48. Stanczyk FZ. Measurement of androgens in women. *Semin Reprod Med.* 2006; 24(2): 78-85. doi: 10.1055/s-2006-939566.
49. Labrie F. Impact of circulating dehydroepiandrosterone on androgen formation in women. *Menopause.* 2011; 18(5): 471-473. doi: 10.1097/gme.0b013e3182146d7f.
50. Buster JE. Transdermal menopausal hormone therapy: delivery through skin changes the rules. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(9): 1489-99. doi: 10.1517/14656561003774098.

51. Blumenfeld Z. Front What Is the Best Regimen for Ovarian Stimulation of Poor Responders in ART/IVF? *Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 192. doi: 10.3389/fendo.2020.00192.
52. Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJ. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016; 28(3): 217-222. doi: 10.1097/GCO.0000000000000268.
53. Management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. December 2015.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России
Тел: 8 (3812) 23-02-93 E-mail: kravchenko.en@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

ВОРОНЦОВА Мария Сергеевна, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, отделение вспомогательных репродуктивных технологий, ООО МЦСМ «Евромед», г. Омск, Россия.
E-mail: ms.vorontsova@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of obstetrics and gynecology N 1, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

VORONTSOVA Maria Sergeevna, candidate of medical sciences, gynecologist, reproductologist, Multidisciplinary Center of Modern Medicine «Euromed», Omsk, Russia.
E-mail: ms.vorontsova@yandex.ru