

DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180069

Клинико-лабораторные критерии оккультной формы преждевременной недостаточности яичников

Л.А.Марченко[✉], Р.И.Машаева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

[✉]l.a.marchenko@yandex.ru

Цель исследования – разработать клинико-лабораторные критерии, характерные для оккультной (скрытой) формы преждевременной недостаточности яичников. **Материал и методы.** В проспективное исследование включены 22 женщины до 40 лет с оккультной формой преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее: гормональный профиль на 2–3-й день менструального цикла (антимюллеров гормон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол), уровни биохимических и генетических маркеров (число CGG-повторов в гене *FMRI*).

Результаты. 22 пациентки при среднем возрасте $30 \pm 6,1$ года были включены в исследование. В результате нами были приняты диагностические критерии преждевременного старения яичников, на основании возможностей современных клинико-лабораторных маркеров овариального резерва, отражающие примордиальный пул фолликулов и предикторов, принимающих участие в прогнозировании наступления самопроизвольной беременности и преждевременного старения яичников.

Заключение. На сегодняшний день нет единого мирового консенсуса в отношении наилучшего теста точной оценки количества и качества яйцеклеток, а также нет единого мнения в отношении стадийности преждевременного старения яичников, а также этиологии заболевания. Необходимо проведение полномасштабных многоцентровых проспективных рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых облегчили бы консультирование пациенток и помогли бы клиницисту составить индивидуальный план лечения.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, антимюллеров гормон, сниженный овариальный резерв, бедный овариальный ответ.

Для цитирования: Марченко Л.А., Машаева Р.И. Клинико-лабораторные критерии оккультной формы преждевременной недостаточности яичников. Гинекология. 2018; 20 (6): 73–76. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180069

Classical Article

Clinical and laboratory criteria for occult form of premature ovarian failure

L.A.Marchenko[✉], R.I.Mashaeva

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

[✉]l.a.marchenko@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To develop clinical and laboratory criteria characteristic of the occult (hidden) form of premature ovarian failure.

Material and methods. A prospective study included 22 women under 40 years old with an occult form of premature ovarian failure (POF). A comprehensive clinical and laboratory examination included: a hormonal profile on the 2–3rd day of the menstrual cycle (Anti-Muller hormone, Follicle-stimulating hormone, Luteinizing hormone, Estradiol), levels of biochemical and genetic markers (number of CGG repeats in the *FMRI* gene).

Results. 22 patients with an average age of 30 ± 6.1 years were included in the study. As a result, we adopted diagnostic criteria for premature aging of the ovaries, based on the capabilities of modern clinical and laboratory markers of ovarian reserve, reflecting the primordial pool of follicles and predictors involved in predicting the onset of spontaneous pregnancy and premature aging of the ovaries.

Conclusion. To date, there is no global consensus on the best test for an accurate assessment of the quantity and quality of eggs, and there is no consensus on the staging of premature ovarian aging, and the etiology of the disease. It is necessary to conduct full-scale multicenter, prospective, randomized, controlled studies, the results of which facilitated counseling patients and helping the clinician create an individualized treatment plan.

Key words: premature ovarian insufficiency, antimullers hormone, reduced ovarian reserve, poor ovarian response.

For citation: Marchenko L.A., Mashaeva R.I. Clinical and laboratory criteria for occult form of premature ovarian failure. Gynecology. 2018; 20 (6): 73–76. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180069

Актуальность

Впервые понятие оккультной или скрытой формы преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) было введено группой американских ученых во главе с I.Cameron и соавт. в 1988 г. [1]. При анализе результатов клинико-гормонального обследования 131 женщины, прошедших курс стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ими было отобрано 10 пациенток с бедным ответом яичников, у которых получено не более 1 ооцита. Авторами была выделена триада симптомов, характерных для ранней или оккультной формы ПНЯ, – бесплодие, регулярный ритм менструального цикла, умеренно повышенный базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). При этом было подчеркнуто, что в каждом 2-м случае оккультная форма ПНЯ развивалась в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома с наличием органоспецифических и неспецифических аутоантител. По мнению авторов, у данной группы

женщин все еще возможно наступление беременности, так как, несмотря на повышенный уровень ФСГ, у них периодически возникали спонтанные овуляции. В 2008 г. S.Welt представил новую классификацию клинических форм старения яичников на основании данных стенограммы группы специалистов ASRM (Американского общества репродуктивной медицины), согласно которой формированию полной формы ПНЯ предшествуют оккультная и биохимическая стадии их раннего старения [2]. В отличие от критериев, предложенных I.Cameron и соавт., современным клинико-лабораторными признаком оккультной формы является бесплодие неясного генеза на фоне регулярного ритма менструации в сочетании с физиологическим базальным уровнем ФСГ. Биохимическая форма старения яичников характеризуется незначительным повышением по отношению к базальному уровню ФСГ у больных с бесплодием неясного генеза при регулярном ритме менструации. Для полной формы ПНЯ, согласно критериям ESHRE

2015 (Европейского общества репродукции человека и эмбриологии), характерно сочетание клинико-лабораторных симптомов, включающих: уровень ФСГ > 25 МЕ/Ед, олигоменорею более 4–6 мес, бесплодие [3]. Следует особо подчеркнуть, что при всех формах преждевременного старения яичников, несмотря на повышенный уровень ФСГ или нарушение менструального цикла, могут возникать спонтанные овуляции [4], однако, согласно рекомендациям ESHRE 2015, в большинстве случаев беременности можно достичь только за счет донорских яйцеклеток [3]. Согласно сводным данным французских ученых, в 95% случаев основной жалобой при обращении к врачу с диагнозом ПНЯ является бесплодие [4]. Для повышения шанса достижения беременности за счет собственных яйцеклеток необходимо выявлять пациенток с оккультной формой преждевременного старения яичников, частота которой в настоящее время практически не представлена в литературе. Кроме жалобы на бесплодие неясного генеза, нет четких дополнительных клинико-лабораторных критериев, на основе которых на ранней стадии можно было бы заподозрить существенные гормональные перестройки в функционировании яичников.

Целью данного исследования явилась разработка клинико-лабораторных критериев диагностики оккультной формы ПНЯ на основании изучения семейного анамнеза, углубленного изучения характера менструальных циклов, биохимических и молекулярно-генетических маркеров оценки овариального резерва (антимюллеров гормон – АМГ, ген *FMR1*).

Материалы и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ НИИЦ АГП В.И.Кулакова Минздрава России. Перед началом исследования все пациентки подписали информированное согласие.

Нами представлены результаты обследования 22 пациенток, средний возраст которых составил $30 \pm 6,1$ года, предъявляющих жалобы на первичное или вторичное бесплодие. Был исключен трубный и мужской фактор снижения фертильности. Средний индекс массы тела у обследованных больных составил $22,5 \pm 2,3$ кг/м².

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы оценивали по результатам определения уровней: ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ) с помощью электролюминесцентного метода на автоматических анализаторах Immulite 2000, Immulite 1000 (Siemens, США) с использованием реагентов тех же фирм. Полученные результаты уровней гормонов интерпретировали согласно нормативным показателям лаборатории.

Концентрацию уровня АМГ исследовали методом иммуноферментного или радиоиммунного анализа с помощью соответствующих тест-систем на автоматическом анализаторе Cobas Core II.

В рамках тиреоидного скрининга проводилось количественное определение аутоантител к тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) иммуноферментным методом с использованием наборов Roshe Diagnostics (Германия). Результаты содержания считали положительными при их уровнях выше 35 МЕ/л для аутоантител к ТПО и выше 40 МЕ/л для аутоантител к ТГ.

Для определения числа CGG-повторов в гене *FMR1* использовали метод метилспецифической полимеразной цепной реакции на генетическом анализаторе ABI3100 в соответствии с протоколом фирмы Applied Biosystems. Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Результаты исследования представлены как среднее \pm стандартное отклонение (M \pm SD).

Результаты исследования и обсуждение

В результате проведенного исследования у 22 женщин средняя продолжительность бесплодия составила $1,7 \pm 1,6$ года. Детальный анализ репродуктивного анамнеза показал, что до развития заболевания беременности имели место у 26,1% (6/22) обследованных женщин. В обследуемой группе пациенток было 32 беременности, 31,2% (10/32) беременностей

закончились своевременными родами здоровыми детьми, в каждом 3-м случае производилось искусственное прерывание беременности, в 40,6% (13/32) случаев отмечены самопроизвольные выкидыши. Обращает на себя внимание, что у одной из пациенток было 8 беременностей, при этом 6 из них закончились самопроизвольными выкидышами и последующие – 2 своевременными родами.

Таким образом, на основании изучения данных репродуктивного анамнеза до начала развития заболевания репродуктивная функция была реализована в 26,3% (5/22) случаев.

Особое внимание при клиническом обследовании уделялось оценке характера становления и анализу видимых нарушений менструального цикла до дебюта заболевания. Возраст менархе колебался от 11 до 15 лет и в среднем составил $12,9 \pm 0,8$ года. Олигоменорея с менархе отмечена у 3 пациенток – 15,78%. У большинства женщин в 84,2% (16/22) случаев менструации были регулярные. Продолжительность менструального цикла в среднем составила $28,2 \pm 2,3$ дня. Длительность менструального кровотечения – $4,9 \pm 1,3$ дня. Следует подчеркнуть, что у 21% обследованных женщин за 2 года до обращения в центр выявлены чаще укорочения и реже – удлинения продолжительности менструального цикла на 2–3 дня, сохраняющиеся на момент исследования.

При изучении семейного анамнеза выявлено, что у матерей наших пациенток несвоевременное, т.е. в возрасте до 45 лет, выключение функции яичников отмечено в 21% (4/22) случаев, при этом в 15,8% (1/22) имела место ранняя менопауза до 45 лет, и в 5,3% – ПНЯ. При углубленном изучении менструальной функции у родственниц 2-й степени родства в 5,3% также отмечено раннее выключение функции яичников.

Следует отметить, что периодическое появление функциональных кист яичников, по данным ультразвукового исследования, выявлено у 36,3% (8/22) пациенток.

Анализ клинических признаков преждевременного старения яичников показал, что клинических симптомов эстрогенного дефицита в виде вегетососудистых проявлений практически выявлено не было (кроме 1 больной, предъявляющей жалобы на ранние вазомоторные симптомы в виде редких приливов). Эмоционально-психические нарушения в виде депрессивных состояний (усталость, раздражительность, тревога), а также наличие когнитивных расстройств по типу снижения памяти и концентрации внимания были отмечены у 13,63% (3/22). Снижение либидо отмечено у 4,54% (1/22). Две пациентки предъявляли жалобы на нарушения сна по типу бессонницы и быструю прибавку массы тела – 9,09% (2/22). Генитурнарные расстройства, сухость во влагалище выявлялись у 18,18% (4/22).

Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой систем проведено гормональное обследование у всех 22 пациенток с оккультной формой ПНЯ. Средний уровень ФСГ составил $6,5 \pm 2$ МЕ/л, ЛГ – $5,9 \pm 4,4$ МЕ/л, что достоверно не отличалось от нормативных показателей для женщин репродуктивного возраста. Концентрация уровня эстрадиола у 59% (13/22) в среднем составила $225,27 \pm 287,20$ пмоль/л за счет того, что у 38,5% (5/12) его показатели были в пределах от 239 до 2281 пмоль/л, при этом у этой подгруппы пациентов базальный уровень ФСГ находился в интервале от 4,3 до 8 МЕ/л соответственно. Тестостерон определялся у 14 (73,68%) женщин, и средние показатели составили $0,98 \pm 0,88$ нмоль/л. Важно отметить, что у 14,3% (2/14) пациентов его уровень достигал $2,79 \pm 0,54$ нмоль/л, что выше нормативных показателей. Средний уровень пролактина составил $240,3 \pm 102,8$ мМЕ/л.

Из 22 женщин уровень АМГ был исследован у 89,5% (17/22) пациенток при первичном обращении в центр и составил в среднем $0,75 \pm 0,51$ нг/мл. Согласно критериям J.Cohen и соавт. уровень АМГ, характерный для сниженного овариального резерва у женщин до 40 лет (менее 1,1 нг/мл), был выявлен в 64,7% (11/17) случаев [5]. У пациенток с уровнем АМГ выше этого значения его показатели находились в пределах от 1,16 до 1,39 нг/мл и в среднем составили $1,28 \pm 0,1$ нг/мл в 29,41% (5/17) случаев, что досто-

верно ($p < 0,001$) ниже показателя ($2,6 \pm 1$ нг/мл), характерного для женщин с регулярным менструальным циклом в возрастной группе от 30 до 34 лет, согласно данным А.А.Найдуковой и соавт. [6].

Уровень ТТГ в среднем по группе составил $1,6 \pm 0,8$ мМЕ/л, что не отличалось от средних значений концентрации ТТГ. Средний уровень антител к ТГ по группе составил $16,4 \pm 4,7$ МЕ/л и находился в пределах референсных значений. Антитела к ТПО в среднем по группе составили $8,4 \pm 3,5$ МЕ/л.

На сегодняшний день наглядно продемонстрировано, что ген *FMR1* отвечает за процесс рекрутирования фолликулов и возраст старения яичников. Аномальное число CGG-повторов в гене *FMR1* ведет к преждевременному снижению овариального резерва [7].

Из обследуемых 22 больных число CGG-повторов в гене *FMR1* было определено у 18 пациенток. За норму по отношению к физиологическому, тотальному овариальному резерву, согласно результатам Н.Н.Шамиловой, нами принят статистически значимый диапазон аллелей 28–36 CGG-повторов в гене *FMR1* [8].

При распределении пациенток основной группы с учетом числа CGG-повторов в обеих аллелях гена *FMR1* «короткая» аллель (менее 28) была обозначена как аллель а, аллель в пределах нормального диапазона (28–36) – как аллель b, «длинная» (более 36) – как аллель с. Распределение генотипов представлено в таблице.

Таким образом, у каждой 2-й пациентки были выявлены аномальные короткие или длинные CGG-повторы в гене *FMR1* в гетеро- или гомозиготном состоянии, что составило 50%.

В 38,9% случаев найдена 1 короткая аллель (1 женщина по гомозиготному и 6 пациенток – по гетерозиготному состоянию). В 11,1% случаев – длинная аллель.

Наличие аномальной аллели (менее 28 и более 36 CGG-повторов) в гене *FMR1* в генотипе женщины следует рассматривать как предиктор молекулярно-генетической формы ПНЯ, ассоциированной с нарушениями на длинном плече X-хромосомы. Ранее в исследовании Н.Н.Шамиловой было показано, что аномальная аллель в гене *FMR1* в генотипе женщины в 2,74 раза чаще встречается у пациенток со сниженным овариальным резервом по сравнению с женщинами с сохраненным овариальным резервом [8].

Нами проведен углубленный анализ по основным клинико-лабораторным показателям у больных с разными вариантами CGG-повторов в гене *FMR1*. При этом не было выявлено достоверных различий по возрасту менархе у пациенток с аномальными и нормальными повторами ($12,8 \pm 0,7$; $12,7 \pm 1,1$ года).

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что из 22 пациенток спонтанная беременность наступила в 6 случаях, при этом у носителей аномального аллеля беременность наступила в 16,7%, а у представителей нормального аллеля – в 5 из 6 случаев (83,3%). Таким образом, у пациенток с нормальными аллелями в гене *FMR1* беременность наступала в 5 раз чаще, чем в группе с аномальными аллелями.

Обращает на себя внимание, что у носителей нормальных длин CGG-повторов выявление функциональных кист (ФК) было в 8 раз чаще – 87,5%.

Обсуждение

В настоящее время в литературе крайне мало данных о распространенности оккультной формы ПНЯ, а также не разработаны клинико-лабораторные критерии постановки этого крайне проблематичного диагноза. Биологический возраст женщины не является достоверным прогностическим критерием репродуктивного старения [9]. В 2011 г. рабочей группой экспертов по изучению стадий старения репродуктивной системы STRAW+10 были поставлены 2 перспективные задачи [10], касающиеся разработки критериев стадий преждевременного старения яичников и поиска клинико-лабораторных маркеров, основы которых были заложены С.Welt в 2008 г. [2].

Y.Guzel и соавт. провели широкомасштабное популяционное исследование по изучению оккультной формы ПНЯ, в котором обследовали закрытую популяцию, вклю-

Распределение генотипов по CGG-повторам в гене <i>FMR1</i> у пациенток с оккультной формой ПНЯ (n=18)		
Генотип	Число пациенток	
	абс.	%
aa	1	5,6
ab	6	33,3
bb	9	50
bc	2	11,1
cc	0	0
ac	0	0

чающую 963 студентки в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст 20,1 года), и в 4,5% (43/963) случаев была установлена оккультная форма ПНЯ на основании снижения уровня АМГ при нормальном уровне ФСГ на фоне регулярного ритма менструации [12].

Анализ литературных данных показал, что исследователи некорректно используют критерии, определяющие стадию старения яичника, в связи с чем происходит смешивание 2 понятий – оккультной и биохимической форм ПНЯ, при том что это 2 разных последовательно развивающихся этапа преждевременного репродуктивного старения, для которых характерны определенные клинико-гормональные параметры менструального цикла: от регулярного ритма до олигоменореи, а также дополнительные критерии в виде снижения объема теряемой крови, появления АМК и функциональных кист за счет процесса персистенции фолликулов на фоне хаотичных выбросов эстрогенов. В описании этих критериев проследивается значительная гетерогенность в симптоматике [1, 12–14]. Согласно полученным нами данным женщины, хронологический возраст которых в основном соответствовал фазе расцвета репродуктивного периода (30 ± 6 лет) по клинической картине, характеру менструального цикла и результатам гормонального обследования отвечали критериям классификации стадийности позднего репродуктивного периода (-3b, -3a) своевременного репродуктивного старения STRAW+10, который характеризуется регулярным менструальным циклом в сочетании с незначительными изменениями объема теряемой крови и продолжительности менструального цикла на фоне физиологического базального уровня ФСГ, низких уровней АМГ и числа антральных фолликулов (ЧАФ) с трансформацией в ранний переходный период (-2) (олигоменорея, переменный уровень ФСГ > 12 МЕ/л). Наше исследование показало, что аналогичные критерии, изложенные в классификации STRAW+10, могут быть использованы для обследования женщин с оккультной формой ПНЯ.

Выявленное нами преимущественное укорочение продолжительности менструального цикла на 2–3 дня у 21% женщин соответствует стадии -3a классификации этапов физиологического старения репродуктивной системы женщин (STRAW+10) и может быть объяснено аналогичными механизмами, лежащими в основе своевременного старения яичников (сокращение продолжительности фолликулярной фазы вследствие того, что селекция, развитие доминантного фолликула и овуляция происходят в более ранние сроки) [10].

Согласно результатам И.Г.Шестаковой и соавт. критериями оккультной формы ПНЯ являются наличие клинических проявлений заболевания в виде нарушения ритма менструации по типу олигоменореи в сочетании со сниженным ЧАФ и низким уровнем АМГ [14]. Однако мы до конца не разделяем эту точку зрения и, согласно полученным нами результатам, оккультная (скрытая) форма преждевременного старения яичников не имеет четких клинических критериев и остается незамеченной до манифестации заболевания в полную форму с исходом в стойкую гипергонадотропную аменорею и бесплодие.

При обследовании женщин в возрасте до 40 лет, кроме жалоб на бесплодие неясного генеза, которые прослеживались у всех больных, только у каждой 5-й больной наблюда-

лись слабовыраженные симптомы дефицита эстрогенов, в связи с чем ранняя предикция преждевременного старения яичников крайне затруднена.

Более значимую клиническую информацию можно получить при тщательном сборе семейного анамнеза и анализе характера менструального цикла. Согласно нашим данным в 21% у родственниц 1–2-й линии родства наших пациенток выявлялась ПНЯ.

Регулярный ритм менструации отмечен у 87% пациенток с оккультной формой ПНЯ, в 40,9% случаев анамнестически определялись функциональные кисты и уменьшение объема теряемой крови, АМК отмечали в 18%. Подобные результаты были получены в исследованиях I.Streuli и соавт. и Y.Guzel и соавт., у пациенток с оккультной с формой ПНЯ семейные формы ими были выявлены в 16 и 16% случаев соответственно. Регулярный ритм менструации ими был отмечен в 63 и 83,4% случаев [12, 15].

Согласно нашим данным среди гормональных маркеров, характерных для оккультной формы ПНЯ, следует выделить АМГ, средний уровень которого составил $0,75 \pm 0,51$ нг/мл, что значительно ниже возрастной нормы, согласно данным А.А.Найдуковой и соавт. [6].

В нашей работе у каждой 2-й пациентки выявлены числовые нарушения длин CGG-повторов в гене *FMR1* по гомо- или гетерозиготному аллелю, что косвенно указывает на снижение овариального резерва, так как этот ген отвечает за раннее выключение функции яичников. Н.Н.Шамилова в своем исследовании предлагает рассматривать наличие аномальных аллелей (менее 28 и более 36 CGG-повторов) в гене *FMR1* у женщин, как предиктор молекулярно-генетической формы ПНЯ [8]. Полученные нами данные подтверждаются работами N.Gleicher и соавт. [16], которые показали, что при каждом снижении на 5 CGG-повторов (по отношению к нормативным 30 CGG-повторам), относительный риск преждевременного снижения АМГ, согласно возрастной норме, возрастает на 60% ($p < 0,002$), а для каждого повышения на 5 CGG-повторов (по отношению 38 CGG-повторов) – риск преждевременного снижения АМГ возрастает на 40% ($p < 0,001$). Эти данные соответствуют результатам, полученным швейцарскими учеными, выдвинувшими теорию о том, что женщины с нарушениями в гене *FMR1* более подвержены преждевременному старению яичников. Следовательно, процесс преждевременного старения яичников генетически предопределен трансляцией белка гена *FMR1* и зависит от числа триплетных CGG-повторов [8]. В исследовании I.Streuli и соавт. выявлено увеличение числа CGG-повторов в гене *FMR1* у 22,2% пациенток, при этом у 4 пациенток обнаружено удлинение CGG-повторов в пределах «серой» зоны (36–55 CGG-повторов), и в 2% случаях по типу премутации в гене *FMR1* (55–200 CGG-повторов) [11], в то время как в нашем исследовании длинные повторы предела «серой» зоны выявлены у 2 больных в 11,1% случаев, а короткие повторы – в гомо- и гетерозиготном состоянии у 38,9% (18) [15]. В работе Y.Guzel и соавт. аномальных длин CGG-повторов в гене *FMR1* при оккультной форме выявлено не было [12].

Своевременное выявление скрытой формы ПНЯ повышает шанс зачатия за счет собственных ооцитов в результате стимуляции суперовуляции, не прибегая к программе ЭКО, а также позволит повысить эффективность превентивной диагностики, снижая экономическую стоимость лечения. Согласно нашим данным оккультная форма не подразумевает нерегулярного ритма менструации, а олигоменорея – более поздний симптом преждевременного старения яичников.

Таким образом, молекулярно-генетическим маркером оккультной формы ПНЯ у женщин с бесплодием неясного

генеза наравне с уровнем АМГ ниже возрастной нормы является обнаружение аномального числа CGG-повторов в гене *FMR1*.

Литература/References

1. Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM et al. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle-stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 6 (67): 1190–4.
2. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol* 2008; 4 (68): 499–509.
3. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 5 (31): 926–37.
4. Bidet M et al. Resumption of Ovarian Function and Pregnancies in 358 Patients with Premature Ovarian Failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3864–72.
5. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder – a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Gene* 2015; 12 (32): 1709–12.
6. Найдукова АА, Каприн ЕК, Иванец ТЮ. Возрастные аспекты оценки уровня антимюллерова гормона при синдроме поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3: 95–100. / Naidukova AA, Kaprina EK, Ivanets TJu. Vozrastnye aspekty otsenki urovnia antimullerova gormona pri sindrome polikistoznykh iaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 3: 95–100. [in Russian]
7. Gleicher N, Barad DH. The *FMR1* gene as regulator of ovarian recruitment and ovarian reserve. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 8 (65): 523–30.
8. Шамилова Н.Н. Клинико-прогностическое значение молекулярно-биологических маркеров при преждевременной недостаточности яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009; с. 60–128. / Shamilova N.N. Kliniko-prognosticheskoe znachenie molekuliarnobiologicheskikh markerov pri prezhdevremennoi nedostatocbnosti iaichnikov. *Dis. ... kand. med. nauk.* М., 2009; s. 60–128. [in Russian]
9. Юренева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщины: от теории к клинической практике. Ч. I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщины. *Акушерство и гинекология*. 2014; 3: 21–7. / Yureneva S.V., Il'ina L.M., Smetnik V.P. Starenie reproduktivnoi sistemy zhenzbchin: ot teorii k klinicheskoi praktike. Ch. I. Endokrinnye i klinicheskie kharakteristiki stadii reproduktivnogo starenia zhenzbchin. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 3: 21–7. [in Russian]
10. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012; 4 (19): 387–95.
11. Klusek J et al. Curvilinear Association Between Language Disfluency and *FMR1* CGG Repeat Size Across the Normal, Intermediate, and Premutation Range. *Front Genet* 2018; 9: 344.
12. Guzel Y, Aba YA, Yakin K et al. Menstrual cycle characteristics of young females with occult primary ovarian insufficiency at initial diagnosis and one-year follow-up with serum amb level and antral follicle count. *PLoS One* 2017; 11 (12): e0188334.
13. Izhar R, Husain S, Tabir S et al. Occult Form of Premature Ovarian Insufficiency in Women with Infertility and Oligomenorrhea as Assessed by Poor Ovarian Response Criteria. *J Reprod Infertil* 2017; 4 (18): 361–7.
14. Shestakova IG, Radzinsky VE, Khamoshina MB. Occult form of premature ovarian insufficiency. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32 (Suppl. 2): 30–2.
15. Streuli I, Fraisse T, Ibecheole V et al. Intermediate and premutation *FMR1* alleles in women with occult primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2009; 2 (92): 464–70.
16. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. A pilot study of premature ovarian senescence: I correlation of triple CGG repeats on the *FMR1* gene to ovarian reserve parameters FSH and anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril* 2009; 91 (5): 1700–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марченко Лариса Андреевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. В.И.Кулакова». E-mail: l.a.marchenko@yandex.ru.

Машаева Роза Истановна – аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. В.И.Кулакова». E-mail: mashaeva.rosa@gmail.com