УДК 618.11-008.64-07-092.9
DOI: https://doi.org/10.17816/JOWD569228

Усовершенствованный метод экспериментального моделирования преждевременной недостаточности яичников у крыс линии Wistar

К.А. Закураева[1], М.И. Ярмолинская[1], Н.А. Адаменков[2, 3], Е.В. Потапова[3]

[1] Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Орловская областная клиническая больница, Орел, Россия;
[3] Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Орел, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В настоящее время, несмотря на огромный прогресс в области репродуктивной эндокринологии, окончательно не установлены механизмы преждевременной недостаточности яичников. Представления о предполагаемых причинах и механизмах, лежащих в основе формирования этой патологии, были значительно расширены в течение последних лет, в основном благодаря достижениям в области генетики и созданию моделей для экспериментальных исследований. Экспериментальное моделирование преждевременной недостаточности яичников, максимально приближенное по происхождению и механизму развития соответствующего заболевания у человека, эффективно применяют для разработки перспективных терапевтических подходов, в частности, для апробации новых лекарственных или биологически активных средств для изучения их профилактического или лечебного действия. В настоящей статье рассмотрены основные методы экспериментального моделирования преждевременной недостаточности яичников с использованием лабораторных животных. Обобщены данные литературы, связанные с представлениями о патогенезе развития клинической и морфологической картины заболевания, проанализированы преимущества и недостатки каждой из моделей.

Цель — модифицировать методику моделирования преждевременной недостаточности яичников для обоснования эффективности и тестирования новых направлений медикаментозной терапии с последующим внедрением в клиническую практику.

Материалы и методы. Новый способ основан на создании экспериментальной модели преждевременной недостаточности яичников у самок крыс линии Wistar. Для получения данной модели экспериментальные крысы были рандомизированы на две группы: 1) животные, получающие циклофосфамид в дозе 150 мг на килограмм веса подкожно однократно (n = 10); 2) животные, получающие 2 мл изотонического раствора натрия хлорида внутрибрюшинно однократно (n = 9). На 10-й день животных выводили из эксперимента. После вскрытия животных визуально оценивали морфологические изменения яичников, выполняли правостороннюю овариоэктомию.

Результаты. Показатель воспроизводимости преждевременной недостаточности яичников при применении данной модели достиг 100 %.

Заключение. Наша модель преждевременной недостаточности яичников на крысах линии Wistar отличается высокой воспроизводимостью. Существенное преимущество данного метода моделирования заключается также в простоте реализации и экономической рентабельности.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников; экспериментальная модель; крысы линии Wistar; циклофосфамид.

Как цитировать
Закураева К.А., Ярмолинская М.И., Адаменков Н.А., Потапова Е.В. Усовершенствованный метод экспериментального моделирования преждевременной недостаточности яичников у крыс линии Wistar // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 6. С. 55–62. DOI: https://doi.org/10.17816/JOWD569228

Рукопись получена: 11.09.2023 **Рукопись одобрена:** 03.11.2023 **Опубликована:** 28.12.2023

ЭКО • ВЕКТОР
Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/JOWD569228

An improved method for experimental modeling of premature ovarian insufficiency in Wistar rats

Karina A. Zakuraeva[1], Maria I. Yarmolinskaya[1], Nikita A. Adamenkov[2, 3], Elena V. Potapova[3]

[1] The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;
[2] Oryol Regional Clinical Hospital, Oryol, Russia;
[3] Turgenev Oryol State University, Oryol, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite an enormous progress in the field of reproductive endocrinology, the mechanisms of premature ovarian insufficiency have not been fully understood so far. Knowledge of the supposed causes and mechanisms underlying the development of premature ovarian insufficiency has expanded significantly in recent years, mainly due to advances in genetics and the creation of models for experimental research. The experimental modeling of premature ovarian insufficiency, which is as close as possible to the origin and development of the corresponding disease in humans, is effectively used to elaborate promising therapeutic approaches, in particular, to test new drugs or biologically active agents in order to study their preventive or curative effects. This article discusses the main methods of the experimental modeling of POI in laboratory animals. We have herein summarized the literature data related to the development of the clinical and morphological picture of the disease, with the advantages and disadvantages of each of the models analyzed.

AIM: The aim of this study was to modify the premature ovarian insufficiency modeling methodology to substantiate the effectiveness and to test new directions in drug therapy with subsequent implementation in clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: The new method is based on the creation of an experimental premature ovarian insufficiency model in female Wistar rats. To obtain this model, experimental rats were randomized into two groups: 1) animals receiving cyclophosphamide at a dose of 150 mg/kg b.w. subcutaneously once (n = 10); 2) animals receiving 2 ml of saline intraperitoneally once (n = 9). On day10, the animals were removed from the experiment. After autopsy, a visual assessment of morphological changes in the ovaries was carried out, and a right-sided ovariectomy was performed.

RESULTS: When using the proposed model, the reproducibility rate of POI has reached 100%.

CONCLUSIONS: Our modification of the method ensures the creation of a highly reproducible premature ovarian insufficiency model in Wistar rats. Another significant advantage of this modeling method is its ease of implementation and economic efficiency.

Keywords: premature ovarian insufficiency; experimental model; Wistar rats; cyclophosphamide.

To cite this article

Zakuraeva KA, Yarmolinskaya MI, Adamenkov NA, Potapova EV. An improved method for experimental modeling of premature ovarian insufficiency in Wistar rats. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2023;72(6):55–62. DOI: https://doi.org/10.17816/JOWD569228

Received: 11.09.2023 **Accepted:** 03.11.2023 **Published:** 28.12.2023

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

ОБОСНОВАНИЕ

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — синдром, характеризующийся гипергонадотропной недостаточностью яичников, снижением их функции в возрасте до 40 лет и приводящий к нарушению репродуктивной функции, метаболическим изменениям, снижению качества жизни женщин [1]. Данный синдром приводит к неблагоприятным долгосрочным последствиям для здоровья, включая повышенный риск ишемической болезни сердца, остеопороза, деменции, дислипидемии и многих других хронических заболеваний [2]. Кроме того, существуют психологические последствия потери фертильности, которые могут провоцировать развитие депрессии. Несмотря на огромный прогресс в области репродуктивной эндокринологии за последние три десятилетия, до сих пор окончательно не установлены механизмы, запускающие формирование ПНЯ [3]. Значительная часть случаев ПНЯ — идиопатические, в то время как на долю генетических факторов приходится примерно от 20 до 25 % [4]. B. Caulum и соавт. сообщили, что распространенность ПНЯ составляет 1 : 250 в возрасте 35 лет и 1 : 100 в возрасте 40 лет [5]. По данным статистики, в 2003 г. заболеваемость ПНЯ в популяции составляла 1,1 %.

Результаты многонационального исследования SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) продемонстрировали, что распространенность ПНЯ значительно различается в зависимости от расовой принадлежности: среди женщин европеоидной расы — 1 %, афроамериканок — 1,4 %, китаянок — 0,5 %, японок — 0,1 % [6]. В последующих работах отмечено повышение частоты встречаемости данного синдрома. По данным национального реестра Швеции (2018), заболеваемость составила 1,8 % [7]. Метаанализ глобальной распространенности ПНЯ, проведенный в 2019 г., показал, что ее уровень достигает уже 3,7 % [8]. В последние годы наблюдается неуклонный рост встречаемости ПНЯ. Распространенность ПНЯ может не только различаться по этническому и региональному признаку, но и меняться из-за образа жизни и факторов окружающей среды, которые все еще нуждаются в изучении.

Кроме того, ожидается увеличение распространенности данного заболевания в связи с эпидемией коронавирусной инфекции. Исследования свидетельствуют, что SARS-CoV-2 через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 влияют на длительность менструального цикла, овариальный резерв и могут вызывать ПНЯ [9–12].

Согласно руководству ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), диагностическими критериями для постановки диагноза ПНЯ являются олиго/аменорея в течение не менее 4 мес. и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >25 мМЕ/мл, зафиксированный дважды с интервалом более 4 нед. [13]. В соответствии с различными уровнями ФСГ, менструальной функцией и овариальным резервом ПНЯ классифицируют на три последовательные формы: оккультную, начальную и классическую [14]. Пациентки со сниженным овариальным резервом, то есть фактически с оккультной и начальной формами ПНЯ, находятся в группе риска по возникновению классической формы данного заболевания со всеми последствиями (невозможность наступления беременности с собственными ооцитами и появление симптомов дефицита эстрогенов).

Учитывая многочисленные факторы, лежащие в основе формирования ПНЯ, на сегодняшний день не разработано единого подхода и универсального метода профилактики и лечения, а существующие методы могут только устранить клинические симптомы, но не восстановить репродуктивную функцию.

Представления о предполагаемых причинах и механизмах, лежащих в основе формирования ПНЯ, которые ранее считались в значительной степени «идиопатическими», были значительно расширены в течение последних лет, в основном благодаря достижениям в области генетики и созданию моделей для экспериментальных исследований. Экспериментальные исследования с участием животных рассматривают как фундаментальную основу для изучения новых аспектов патогенеза различных заболеваний. Несомненно, перспективно изучение эффективности различных лекарственных препаратов в рамках доклинических испытаний с использованием экспериментальных моделей на крысах. Проводится исследование многогранных механизмов патогенеза ПНЯ на животных моделях, отражающих эндокринные, репродуктивные и метаболические особенности синдрома. Среди преимуществ применения грызунов в экспериментальных моделях наиболее важны их стабильный генетический фон, простота в обращении и уходе, более короткий репродуктивный период и короткие жизненные циклы. В литературных источниках описаны различные методы моделирования ПНЯ.

S. Mohamed и соавт. разработали экспериментальную модель ПНЯ, в которой мышам вводили бусульфан в дозе 12 мг/кг и циклофосфамид в дозе 70 мг/кг однократно [15]. Циклофосфамид — алкилирующий химиотерапевтический агент, обычно применяемый для лечения злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний. Одна из основных мишеней циклофосфамида — растущие и первичные фолликулы. Препарат активизирует рост покоящейся популяции первичных фолликулов, что приводит к потере запаса яичников. Считается, что механизм действия данного препарата заключается в индукции хромосомных аберраций, обмена сестринскими хроматидами, одноцепочечных разрывов и образования двойных поперечных связей ДНК [16].

Бусульфан — бифункциональный алкилирующий препарат, который оказывает выраженное цитотоксическое

действие, вызывающее глубокую миелосупрессию[1]. Для определения гормонального статуса у всех животных определяли уровень эстрадиола и антимюллерова гормона в крови. Отмечено статистически значимое снижение уровня гормонов в группе исследования после введения цитостатических препаратов [15].

Известен также способ создания экспериментальной модели ПНЯ, при котором крысам линии Wistar вводили 200 мг/кг циклофосфамида в первый день эструса, а затем по 8 мг/кг в сутки в течение 15 дней подряд. Оценивали уровень эстрогенов, фолликулостимулирующего и антимюллерова гормонов в сыворотке крови, а также фолликулогенез при гистологическом исследовании. Результаты эксперимента показали, что введение циклофосфамида нарушает секрецию гормонов и влияет на фолликулогенез у крыс. Кроме того, обнаружен выраженный апоптоз клеток яичников у крыс после введения циклофосфамида [17].

В другой экспериментальной работе создана модель ПНЯ на крысах линии Wistar путем введения циклофосфамида (RHRI404, Supelco) внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в сутки однократно, затем по 8 мг/кг в сутки в течение следующих 14 дней подряд. Результаты продемонстрировали значительное уменьшение количества фолликулов на разных стадиях развития и увеличение количества атретичных фолликулов. Кроме того, в испытуемой группе был повышен уровень ФСГ и снижен уровень эстрадиола (E2) в плазме крови [18].

T. Liu и соавт. для моделирования ПНЯ вводили 8-недельным самкам мышей C57BL/6 циклофосфамид внутрибрюшинно в дозе 70 мг/кг, далее каждые 3 дня в течение 3 нед. в дозе 30 мг/кг. После инъекций циклофосфамида наблюдалось снижение уровня эстрадиола и ФСГ в плазме крови, при гистологическом исследовании выявлена атрофия яичников, которая характеризовалась уменьшением количества фолликулов, преобладанием интерстициальных клеток, увеличением содержания атретичных клеток. Животных выводили из эксперимента через 10 дней после моделирования ПНЯ, поэтому оценить их жизнеспособность невозможно. Авторы экспериментального исследования не указывают, в какой доле случаев удалось сформировать модель ПНЯ [19].

R. Tan и соавт. подвергали мышей однократной дозе 4 Гр рентгеновского облучения. Исследователи зарегистрировали достоверное снижение уровня антимюллерова гормона через неделю и уменьшение объема яичников в испытуемой группе по сравнению с необлученными мышами [20].

Экспериментальное исследование A. Rajkovic и соавт. выполнено на мышах с мутацией в гене *nobox* в эмбриональных стволовых клетках. *Nobox* — специфичный для ооцитов гомеобокс-ген, экспрессируемый в зародышевых клетках, а также в первичных и растущих фолликулах. Гистологические результаты исследования яичников показали, что у мышей с мутацией в гене *nobox* было меньше примордиальных фолликулов, очень мало первичных фолликулов, а вторичные фолликулы отсутствовали [21].

Y. Zhou установили, что ген *wdr62* (WD40-repeat protein 62) вовлечен в инициацию мейоза и мутация в данном гене у мыши сопровождалась потерей ооцитов и дефектами инициации мейоза, что способствовало уменьшению размеров яичников, отсутствию роста фолликулов и бесплодию [22].

N. Li и соавт. представили способ создания экспериментальной модели ПНЯ, который заключается в ежедневном введении полигликозида триптеригиума вильфорда (tripterygium wilfordii) (TWP) в дозе 50 мг/кг, разведенного в растворе 0,9% хлорида натрия в течение 14 дней 5-недельным самкам крыс Sprague-Dawley. Ученые наблюдали изменение характеристик психического и активного статуса животных (уменьшение потребления пищи и воды, замедление реакции, снижение двигательной активности), а также нарушение эстрального цикла, что рассматривают как критерии формирования ПНЯ [23].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Предлагаемый нами новый способ основан на создании экспериментальной модели ПНЯ у самок крыс линии Wistar. Исследования выполнены на 19 лабораторных животных, которые были выведены в ФГУП «Питомник лабораторных животных „Рапполово“» и содержались в регламентированных условиях вивария при соблюдении всех правил обращения с лабораторными животными (время и порядок проведения карантина, маркировка всех особей, постоянный санитарный контроль, стандартный рацион питания, свободный доступ к воде и пище, автоматический режим освещения «день/ночь»). Уход за животными и эксперименты осуществляли в соответствии с основными морально-этическими принципами проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированных в следующих документах: ФЗ № 498-ФЗ от 27.12.2018 «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, ГОСТе 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТе 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур».

[1] Бусульфан — описание вещества, фармакология, применение, противопоказания, формула. Энциклопедия лекарств РЛС [дата обращения 14.09.2023]. Доступ по ссылке: https://www.rlsnet.ru/active-substance/busulfan-777

Самок крыс в эксперимент включали после оценки результатов цитологического исследования вагинальных мазков грызунов, показавших регулярную эстральную цикличность.

Все экспериментальные крысы были рандомизированы на две группы: 1) животные, получавшие циклофосфамид в дозе 150 мг на килограмм веса подкожно однократно (n = 10); 2) животные, получавшие 2 мл изотонического раствора натрия хлорида внутрибрюшинно однократно (n = 9). Средний вес крыс составлял 224 ± 65 г. В течение 10 дней проводили забор мазков для определения изменений эстрального цикла — наблюдалось появление стойкого диэструса на 4-е сутки после введения цитостатика. Стойкий диэструс (возникающий в течение 7 дней) рассматривали как фактор, свидетельствующий о формировании ПНЯ. На 10-й день животных выводили из эксперимента. После вскрытия животных визуально оценивали морфологические изменения яичников, выполняли правостороннюю овариоэктомию; измеряли объем яичника по формуле эллипса: 0,523 × длина (см) × толщина (см) × ширина (см).

Для гистологического исследования образцы тканей яичника фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. После промывки в проточной воде образцы подвергали обезвоживанию путем помещения исследуемого материала в спирт возрастающей концентрации. Заливку в парафин осуществляли по общепринятой методике. Готовили гистологические поперечные срезы яичников толщиной 10–15 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином. Образцы тканей исследовали с помощью цифрового микроскопа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании результатов гистологического исследования в первой группе у 100 % (10 из 10) крыс гистологически верифицирована ПНЯ, которая характеризовалась отсутствием фолликулов (рис. 1, 2), а также достоверно меньшим объемом яичников по сравнению с образцами второй группы (0,06 и 0,09 см^3 соответственно; p < 0,05). При этом летальности в группах исследуемых животных не было.

Нами предложена высоковоспроизводимая модель ПНЯ на крысах линии Wistar. Существенное преимущество разработанной модели заключается в простоте ее реализации при отсутствии летальности животных; высокой степени соответствия по своим основным этиологическим и патогенетическим характеристикам классической формы ПНЯ, стоимости цитостатика. Животные питаются самостоятельно, дополнительного введения экспериментатором веществ перорально или иными путями не требуется, что исключает возникновение стрессовых реакций. Показатель воспроизводимости ПНЯ при использовании данной модели достигает 100 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость применения экспериментальных моделей на животных в изучении механизмов формирования ПНЯ определяется крайне негативным влиянием данного заболевания как на качество жизни пациенток с данным синдромом, так и на популяцию в целом. На современном этапе биологическое моделирование болезней становится важнейшим методом научного познания, что обусловливает необходимость создания на лабораторных животных таких экспериментальных моделей, которые наиболее адекватно отражали бы механизмы возникновения и развития заболеваний человека. При определении преимуществ и недостатков экспериментальных моделей ПНЯ можно выделить следующие условные критерии «идеальной» модели: низкая стоимость, простота воспроизведения, отражение в полном объеме патогенеза заболевания, возможность исследований препаратов, направленных на лечение данной патологии. В настоящее время, несмотря на широкий спектр возможных путей индукции ПНЯ, ни одна из экспериментальных моделей не идеальна, так как не может отразить в полной мере сущность заболевания и имитировать все особенности данного синдрома у женщин. Каждая модель обладает как своими бесспорными преимуществами, так и очевидными недостатками. Тем не менее создание модели данных патологических

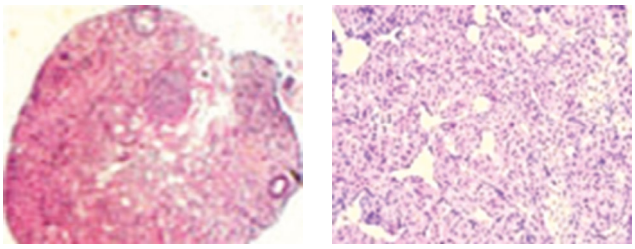

Рис. 1. Яичник крысы после индуцирования преждевременной недостаточности яичников: полное отсутствие фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×100

Fig. 1. Rat ovary after induction of premature ovarian insufficiency: complete absence of follicles. Hematoxylin and eosin staining, zoom ×100

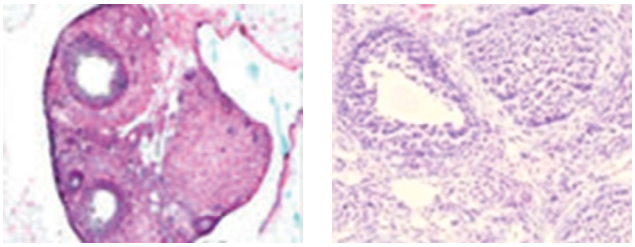

Рис. 2. Яичник крысы после индуцирования преждевременной недостаточности яичников: неизмененная ткань яичника крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×100

Fig. 2. Rat ovary after induction of premature ovarian insufficiency: unchanged ovarian tissue from a control rat. Hematoxylin and eosin staining, zoom ×100

DOI: https://doi.org/10.17816/JOWD569228

процессов для обоснования эффективности и тестирования новых направлений медикаментозной терапии с последующим внедрением в клиническую практику, представляет весьма актуальное направление в медицине.

Разработанная нами высоковоспроизводимая модель ПНЯ на крысах линии Wistar более проста и удобна по сравнению с моделями на мышах; экономически более рентабельна благодаря однократному введению цитостатика циклофосфамида и возможности моделирования ПНЯ уже на 4-й день, когда выраженность заболевания достаточна и подтверждается результатами гистологического исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках ФНИ № 1021062812154-3-3.2.2 «Стратегия сохранения здоровья женщин с гинекологическими и эндокринными заболеваниями в разные возрастные периоды: патогенетическое обоснование медикаментозной реабилитации и разработка новых направлений органосохраняющих оперативных вмешательств».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. *К.А. Закураева* — хроматографическое исследование, обзор литературы, анализ полученных данных, написание текста; *М.И. Ярмолинская* — концепция и дизайн исследования, написание текста; *Н.А. Адаменков* — хроматографическое исследование, анализ полученных данных; *Е.В. Потапова* — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Этическое утверждение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (протокол № 1427 от 15.09.2023).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out within the framework of basic scientific research No. 1021062812154-3-3.2.2.2 "Strategy for preserving the health of women with gynaecological and endocrine diseases at different age periods: pathogenetic justification of drug rehabilitation and development of new directions of organ-preserving surgical interventions".

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contributions. *K.A. Zakuraeva* — chromatographic study, literature review, analysis of data obtained, text writing; *M.I. Yarmolinskaya* — study concept and design, text writing; *N.A. Adamenkov* — chromatographic study, analysis of data obtained; *E.V. Potapova* — study concept and design, analysis of data obtained.

Thereby, all authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article, as well as read and approved the final version before its publication).

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott (protocol No. 1427 dated 15.09.2023).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kapoor E. Premature ovarian insufficiency // Curr. Opin. Endocr. Metab. Res. 2023. Vol. 28. DOI: 10.1016/j.coemr.2023.100435

2. Fernando W.D, Vincent A., Magraith K. Premature ovarian insufficiency and infertility // Aust. J. Gen. Pract. 2023. Vol. 52. No. 1–2. P. 32–38. DOI: 10.31128/AJGP-08-22-6531

3. Wesevich V., Kellen A.N., Pal L. Recent advances in understanding primary ovarian insufficiency // F1000Res. 2020. Vol. 9. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.26423.1

4. Chen M., Jiang H., Zhang C. Selected genetic factors associated with primary ovarian insufficiency // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24. No. 5. P. 4423. DOI: 10.3390/IJMS24054423

5. Coulam C.B., Adamson S.C., Annegers J.F. Incidence of premature ovarian failure // Obstet. Gynecol. 1986. Vol. 67. No. 4. P. 604–606. DOI: 10.1097/00006254-198742030-00020

6. Luborsky J.L., Meyer P., Sowers M.F., et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition // Hum. Reprod. 2003. Vol. 18. No. 1. P. 199–206. DOI: 10.1093/HUMREP/DEG005

7. Lagergren K., Hammar M., Nedstrand E., et al. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study // BMC Womens Health. 2018. Vol. 18. No. 1. P. 175. DOI: 10.1186/s12905-018-0665-2

8. Golezar S., Ramezani Tehrani F., Khazaei S., et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis // Climacteric. 2019. Vol. 22. No. 4. P. 403–411. DOI: 10.1080/13697137.2019.1574738

9. Li K., Chen G., Hou H., et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age // Reprod. Biomed. Online. 2021. Vol. 42. No. 1. P. 260–267. DOI: 10.1016/J.RBMO.2020.09.020

10. Ding T., Wang T., Zhang J., et al. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: an observational study // Front. Med. 2021. Vol. 8. DOI: 10.3389/FMED.2021.635255

11. Henarejos-Castillo I., Sebastian-Leon P., Devesa-Peiro A., et al. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle // Fertil. Steril. 2020;. Vol. 114. No. 2. P. 223–232. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.026

12. Herr D., Bekes I., Wulff C. Local renin-angiotensin system in the reproductive system // Front. Endocrinol. 2013. Vol. 4. P. 150. DOI: 10.3389/fendo.2013.00150

13. Webber L., Davies M., Anderson R., et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // Hum. Reprod. 2016. Vol. 31. No. 5. P. 926–937. DOI: 10.1093/HUMREP/DEW027

14. Tugrul Ersak D., Yilmaz N., Cavkaytar S., et al. Investigation of the role of serum telomerase levels in patients with occult primary ovarian insufficiency: a prospective cross-sectional

study // J. Obstet. Gynaecol. 2022. Vol. 42. No. 3. P. 485–489. DOI: 10.1080/01443615.2021.1916807
15. Mohamed S.A., Shalaby S., Brakta S., et al. Umbilical cord blood mesenchymal stem cells as an infertility treatment for chemotherapy induced premature ovarian insufficiency // Biomedicines. 2019. Vol. 7. No. 1. P. 7. DOI: 10.3390/biomedicines7010007
16. Kalich-Philosoph L., Roness H., Carmely A., et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility // Sci. Transl. Med. 2013. Vol. 5. No. 185. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005402
17. Li H., Song D., Zhong Y., et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells therapy in cyclophosphamide-induced premature ovarian failure rat model // Biomed. Res. Int. 2016. Vol. 2016. DOI: 10.1155/2016/2517514
18. Manshadi M.D., Navid S., Hoshino Y., et al. The effects of human menstrual blood stem cells-derived granulosa cells on ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure // Microsc. Res. Tech. 2019. Vol. 82. No. 6. P. 635–642. DOI: 10.1002/JEMT.23120
19. Liu T., Li Q., Wang S., et.al. Transplantation of ovarian granulosa-like cells derived from human induced pluripotent stem cells for the treatment of murine premature ovarian failure // Mol. Med. Rep. 2016. Vol. 13. No. 6. P. 5053–5058. DOI: 10.3892/MMR.2016.5191
20. Tan R., He Y., Zhang S., et al. Effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on protecting against radiotherapy-induced ovarian damage in mice // J. Ovarian Res. 2019. Vol. 12. No. 1. P. 65. DOI: 10.1186/S13048-019-0541-1
21. Rajkovic A., Pangas S.A., Ballow D., et al. NOBOX deficiency disrupts early folliculogenesis and oocyte-specific gene expression // Science. 2004. Vol. 305. No. 5687. P. 1157–1159. DOI: 10.1126/SCIENCE.1099755
22. Zhou Y., Qin Y., Qin Y., et al. Wdr62 is involved in female meiotic initiation via activating JNK signaling and associated with POI in humans // PLoS Genet. 2018. Vol. 14. No. 8. DOI: 10.1371/JOURNAL.PGEN.1007463
23. Li N., Liu L. Mechanism of resveratrol in improving ovarian function in a rat model of premature ovarian insufficiency // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2018. Vol. 44. No. 8. P. 1431–1438. DOI: 10.1111/JOG.13680

REFERENCES

1. Kapoor E. Premature ovarian insufficiency. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2023;28. DOI: 10.1016/j.coemr.2023.100435
2. Fernando WD, Vincent A, Magraith K. Premature ovarian insufficiency and infertility. *Aust J Gen Pract.* 2023;52(1-2):32–38. DOI: 10.31128/AJGP-08-22-6531
3. Wesevich V, Kellen AN, Pal L. Recent advances in understanding primary ovarian insufficiency. *F1000Res.* 2020;9. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.26423.1
4. Chen M, Jiang H, Zhang C. Selected genetic factors associated with primary ovarian insufficiency. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4423. DOI: 10.3390/IJMS24054423
5. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstetrics and Gynecology.* 1986;67(4):604–606. DOI: 10.1097/00006254-198742030-00020
6. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod.* 2003;18(1):199–206. DOI: 10.1093/HUMREP/DEG005
7. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, et al. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health.* 2018;18(1):175. DOI: 10.1186/s12905-018-0665-2
8. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric.* 2019;22(4):403–411. DOI: 10.1080/13697137.2019.1574738
9. Li K, Chen G, Hou H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(1):260–267. DOI: 10.1016/J.RBMO.2020.09.020
10. Ding T, Wang T, Zhang J, et al. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: an observational study. *Front Med.* 2021;8. DOI: 10.3389/FMED.2021.635255
11. Henarejos-Castillo I, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, et al. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2020;114(2):223–232. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.026
12. Herr D, Bekes I, Wulff C. Local renin-angiotensin system in the reproductive system. *Front Endocrinol.* 2013;4:150. DOI: 10.3389/fendo.2013.00150
13. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–937. DOI: 10.1093/HUMREP/DEW027
14. Tugrul Ersak D, Yilmaz N, Cavkaytar S, et al. Investigation of the role of serum telomerase levels in patients with occult primary ovarian insufficiency: a prospective cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(3):485–489. DOI: 10.1080/01443615.2021.1916807
15. Mohamed SA, Shalaby S, Brakta S, et al. Umbilical cord blood mesenchymal stem cells as an infertility treatment for chemotherapy induced premature ovarian insufficiency. *Biomedicines.* 2019;7(1):7. DOI: 10.3390/biomedicines7010007
16. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med.* 2013;5(185). DOI: 10.1126/scitranslmed.3005402
17. Li H, Song D, Zhong Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells therapy in cyclophosphamide-induced premature ovarian failure rat model. *Biomed Res Int.* 2016;2016. DOI: 10.1155/2016/2517514
18. Manshadi MD, Navid S, Hoshino Y, et al. The effects of human menstrual blood stem cells-derived granulosa cells on ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure. *Microsc Res Tech.* 2019;82(6):635–642. DOI: 10.1002/JEMT.23120
19. Liu T, Li Q, Wang S, et al. Transplantation of ovarian granulosa-like cells derived from human induced pluripotent stem cells for the treatment of murine premature ovarian failure. *Mol Med Rep.* 2016;13(6):5053–5058. DOI: 10.3892/MMR.2016.5191
20. Tan R, He Y, Zhang S, et al. Effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on protecting against radiotherapy-induced ovarian damage in mice. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):65. DOI: 10.1186/S13048-019-0541-1
21. Rajkovic A, Pangas SA, Ballow D, et al. NOBOX deficiency disrupts early folliculogenesis and oocyte-specific gene expression. *Science.* 2004;305(5687):1157–1159. DOI: 10.1126/SCIENCE.1099755
22. Zhou Y, Qin Y, Qin Y, et al. Wdr62 is involved in female meiotic initiation via activating JNK signaling and associated with POI in humans. *PLoS Genet.* 2018;14(8). DOI: 10.1371/JOURNAL.PGEN.1007463
23. Li N, Liu L. Mechanism of resveratrol in improving ovarian function in a rat model of premature ovarian insufficiency. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(8):1431–1438. DOI: 10.1111/JOG.13680

ОБ АВТОРАХ

*** Карина Анзоровна Закураева**;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: 0000-0002-8128-306X;
eLibrary SPIN: 5215-7869;
e-mail: zakuraevak@icloud.com

Мария Игоревна Ярмолинская, д-р мед. наук,
профессор, профессор РАН;
ORCID: 0000-0002-6551-4147;
eLibrary SPIN: 3686-3605;
e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Никита Алексеевич Адаменков;
ORCID: 0000-0002-0238-2941;
eLibrary SPIN: 3348-8250;
e-mail: nikita-ad@mail.ru

Елена Владимировна Потапова, канд. тех. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-9227-6308;
eLibrary SPIN: 9315-8770;
e-mail: potapova_ev_ogu@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

*** Karina A. Zakurayeva**, MD;
address: 3 Mendeleevskaya Line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: 0000-0002-8128-306X;
eLibrary SPIN: 5215-7869;
e-mail: zakuraevak@icloud.com

Maria I. Yarmolinskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Professor of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-6551-4147;
eLibrary SPIN: 3686-3605;
e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Nikita A. Adamenkov, MD;
ORCID: 0000-0002-0238-2941;
eLibrary SPIN: 3348-8250;
e-mail: nikita-ad@mail.ru

Elena V. Potapova, Cand. Sci. (Tech.), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-9227-6308;
eLibrary SPIN: 9315-8770;
e-mail: potapova_ev_ogu@mail.ru