

УДК 618.11-008.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD59987>

Преждевременная недостаточность яичников: генетические причины и тактика ведения пациенток (обзор литературы)

© В.М. Денисова¹, М.И. Ярмолинская^{2, 3}, К.А. Закураева²¹ NGC Next Generation Clinic (Василюстровская клиника репродукции), Санкт-Петербург, Россия;² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Преждевременная недостаточность яичников — синдром, характеризующийся гипергонадотропной недостаточностью яичников и снижением их функции в возрасте до 40 лет, приводящий к нарушению репродуктивной функции, метаболическим изменениям, снижению качества жизни женщин. В настоящее время также выделяют оккультную и начальную формы преждевременной недостаточности яичников, характеризующиеся определенными особенностями диагностики и тактики ведения. Частота встречаемости синдрома составляет от 1,1 до 3,7 %, наблюдается тенденция к росту данной патологии. Работа представляет собой литературный обзор данных с 2005 по 2020 г., доступных в базе данных PubMed, а учтены также международные клинические рекомендации. В обзоре рассмотрены генетические причины преждевременной недостаточности яичников, аспекты клинических проявлений данной патологии, а также тактика ведения больных. Описаны нюансы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников; генетические причины; бедный ответ.

Как цитировать:

Денисова В.М., Ярмолинская М.И., Закураева К.А. Преждевременная недостаточность яичников: генетические причины и тактика ведения пациенток (обзор литературы) // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 3. С. 75–91. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD59987>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD59987>

Premature ovarian insufficiency: Genetic causes and treatment options. A literature review

© Valentina M. Denisova¹, Maria I. Yarmolinskaya^{2, 3}, Karina A. Zakurayeva²

¹ NGC Next Generation Clinic, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Premature ovarian insufficiency is a syndrome characterized by hypergonadotropic ovarian insufficiency and the reduction of ovarian function before age 40. This leads to reproductive failures, metabolic changes, and a decrease in quality of life. Currently, occult and initial forms of premature ovarian insufficiency, which have their own diagnostic features and management tactics, can be figured out. The frequency of this syndrome is between 1.1 and 3.7% and the tendency for incidence to increase can be seen. This article is a literature review of the data available in the PubMed database (2005–2020), with international clinical guidelines taken into consideration. The genetic causes of premature ovarian insufficiency, clinical signs of this pathology and treatments options for such patients are included into the review. In addition, some features of assisted reproductive technology within this group are described.

Keywords: premature ovarian insufficiency; genetic causes; poor response.

To cite this article:

Denisova VM, Yarmolinskaya MI, Zakurayeva KA. Premature ovarian insufficiency: Genetic causes and treatment options. A literature review. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(3):75–91. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD59987>

Received: 03.02.2021

Accepted: 10.03.2021

Published: 30.06.2021

Преждевременное истощение яичников или более корректно — преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) (в англоязычной литературе — *insufficiency*) — синдром, характеризующийся гипергонадотропной недостаточностью яичников и снижением их функции в возрасте до 40 лет. Граница возрастного периода в 40 лет принята в связи с ее отражением в двух стандартных отклонениях от среднего возраста наступления естественной менопаузы. Согласно данным исследования 2005 г. распространенность данного заболевания составляет примерно 1,1 % в популяции [1] и до 3,7 % в некоторых странах Европы [2].

Женщина рождается примерно с 700 тыс. — 1 млн ооцитов внутри примордиальных фолликулов. Длительность сохранения этого пула определяет продолжительность репродуктивного периода конкретной женщины. ПНЯ появляется вследствие потери этих фолликулов с последующим бесплодием и потерей яичниками способности к продукции эстрогенов. Причины ПНЯ могут быть связаны с уменьшением количества примордиальных фолликулов за счет усиленной атрезии и/или разрушения или отклонениями в рекрутировании, созревании примордиальных фолликулов [3].

Факторы, лежащие в основе патогенеза ПНЯ, можно разделить на спонтанные и индуцированные [4]. К спонтанным относятся идиопатические, генетические, иммунологические (аутоиммунные) — во многом связанные с генетическими, а также инфекционные; к индуцированным — оперативные вмешательства на яичниках, химио- и лучевая терапия, воздействие гонадотоксичных агентов, эмболизация маточных артерий.

Генетические причины преждевременной недостаточности яичников

Условно генетические причины преждевременного истощения яичников можно разделить на несколько групп [5]: гены, влияющие на развитие яичников; деление и репарацию ДНК; на развитие фолликулов и гормональные сигналы; метаболизм; иммунологическую регуляцию; гены без явного механизма действия; хромосомные причины.

Гены, влияющие на развитие яичников

Ряд генов, влияющих на развитие яичников, вовлечен в гонадогенез. К ним, например, относится *NR5A1* (steroidogenic factor 1; стероидогенный фактор 1), кодирующий стероидогенный фактор 1, который является ядерным рецептором, регулирующим развитие адrenaловой и репродуктивной систем. Мутации в гене *NR5A1* способны вызывать ряд овариальных аномалий, включая дисгенезию гонад и преждевременное истощение яичников. В когортном исследовании было показано, что мутации в гене *NR5A1* редки, и только четыре миссенс-варианта были обнаружены у трех пациентов

с идиопатическим преждевременным истощением яичников [6], но при этом ни один из них не вызывал клинически значимого функционального нарушения. Средняя частота мутаций в этом исследовании составила 1,6 %, что совпадает с данными другого когортного исследования [7], но это показатель оказался значительно более низким, чем в других работах, возможно, из-за меньшего объема выборок [8].

NR5A1 — ключевой ген, необходимый для функционирования гонад, и его варианты связаны с широким фенотипическим спектром нарушений полового развития и обнаруживаются у 0,26–8 % пациентов с ПНЯ.

Мутации *NR5A1* можно условно разделить на редкие и часто встречающиеся, причем часто встречающиеся формы незначительно нарушают функцию белка, что приводит к менее выраженным клиническим проявлениям, или служат фактором риска возникновения ПНЯ, что может способствовать сохранению фертильности у молодых женщин с вариантами этого белка [9].

FOXL2 (forkhead transcription factor; фактор транскрипции развилки) — это другой ген, необходимый для гаметогенеза. Он экспрессируется у человека при развитии век и фолликулов, мутации в этом гене были описаны при синдроме BPES [10]. BPES (blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome) — это аутосомно-доминантное состояние, характеризующееся определенными мальформациями век, которое может быть ассоциировано с преждевременным истощением яичников (BPES, тип I) или не ассоциировано с ним (BPES, тип II) [11, 12]. Белок *FOXL2* нужен не только в период внутриутробного развития, но и для постнатального поддержания функции яичников, а именно для предотвращения инверсии яичников, что было показано на экспериментальной модели у самок мышей при выключении гена *FOXL2* [13]. *FOXL2* хорошо изучен у человека, мышей, коз, он экспрессируется в период пренатального развития и в подростковом возрасте и локализуется в гранулезных клетках малых и средних фолликулов, в кумулюсных клетках преовуляторного фолликула. У мышей с нарушениями *FOXL2* наблюдаются дисморфизмы век, лба, и они стерильны. Тем не менее фенотипы яичников, несущих мутации *FOXL2*, варьируемы. У одних пациенток с мутациями *FOXL2* выявлен блок созревания, сходный с таковым у мышей (что было продемонстрировано на модели по данным гистологического исследования), у других женщин при гистологическом исследовании биоптата яичников отклонений не обнаружено, но существовали нарушения соотношения примордиальных и первичных фолликулов и отмечалась тенденция к образованию кист яичников [14]. У пациентов с BPES и с мутацией *FOXL2* могут быть яичники в виде полоски с фолликулами, превращающимися в рубцы. С учетом вышесказанного становится ясно, что возможны различные фенотипы яичников и дефекты фолликулов у пациенток с мутациями *FOXL2*.

BMPR1B (bone morphogenetic protein receptor type 1B; рецептор костного морфогенетического белка типа 1B) — рецептор для GDF, таких как GDF5, он важен для развития гонад и скелета. Мутации в гене *BMPR1B* могут вызывать хондродисплазию с отсутствием или недоразвитием яичников [5]. BMP15 (bone morphogenetic protein 15; костный морфогенетический белок 15-го типа) и GDF9 (growth differentiation factor 9; фактор дифференцировки роста 9) играют важную роль в развитии примордиальных фолликулов, процессе овуляции, образовании желтого тела, пролиферации гранулезных клеток и созревании ооцитов через параокринные/аутокринные сигнальные пути.

Гены, влияющие на деление и репарацию ДНК

Поскольку примордиальные половые клетки проходят быстрое деление для образования пула примордиальных фолликулов и затем вступают в деление мейоза с длительной остановкой в профазе I, гены, вовлеченные в клеточное деление, важны для функционирования яичников. Мейотические гены играют разные роли, такие как гарантирование корректного расхождения хромосом, организация волокон веретена деления и физическое разделение хромосом или гомологичная рекомбинация.

Известно, что когезины необходимы для когезии (связи в области центромеры) сестринских хроматид во время деления клетки. Когезин представляет собой белковый комплекс, который играет ключевую роль в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, а также в когезии и сегрегации хромосом во время клеточного деления.

Мутации в *STAG3* (stromal antigen 3; стромальный антиген 3), который кодирует один из когезинов, участвуют в профазе I мейоза и, как сообщали ранее, может вызывать преждевременное истощение яичников [15]. Два гомозиготных варианта (с.877_885del, p.293_295del; с.891_893dupTGA, p.297_298ins Asp) в гене *STAG3* были обнаружены у двух китайских сестер с ПНЯ и семейным анамнезом данной патологии в пяти поколениях. Однако не до конца ясно, каким образом эти варианты *STAG3* могут приводить к ПНЯ и бесплодию [16].

POF1B (premature ovarian failure protein 1B; белок преждевременной недостаточности яичников 1B) — это миозинподобный белок, который взаимодействует с немышечными актиновыми филаментами и также может участвовать в делении мейоза. *POF1B* расположен на длинном плече X-хромосомы в регионе, принципиальном для функционирования яичников, и мутации в *POF1B* могут вызывать преждевременное истощение яичников [17].

Во время мейоза гомологичная рекомбинация происходит между парными хромосомами и нуждается в синаптонемальном комплексе (белковом комплексе, формирующемся между гомологичными хромосомами

и удерживающем их в процессе кроссинговера, то есть обмена участками генетической информации). Нарушения этого комплекса приводят к бесплодию у мышей, и мутации в субъединице SYCE1 комплекса (synaptonemal complex central element protein 1; белок 1 центрального элемента синаптонемального комплекса) могут вызвать преждевременную овариальную недостаточность у женщин [18, 19]. Другие компоненты синаптонемального комплекса рассматривают в качестве возможных кандидатов для возникновения ПНЯ, и на мышиных моделях было показано, что они приводят к бесплодию [20–22].

Другие гены, необходимые для гомологичной рекомбинации, такие как *HFM1* (helicase for meiosis 1; геликаза для мейоза 1) и *PSMC3IP* (proteasome 26S subunit ATPase 3 interacting protein; протеасома 26S субъединица, АТФаза, 3-взаимодействующий белок), также могут при наличии мутаций вызывать ПНЯ у человека [23, 24].

Мутации в гене *NUP107* (nucleoporin 107; нуклеопорин 107), кодирующем комплекс ядерных пор, могут вызывать ПНЯ у женщин с кариотипом XX [25]. Главная роль порового комплекса — перенос макромолекул между ядром и цитоплазмой. Комплекс ядерных пор позволяет осуществить селективный транспорт регуляторных факторов в ядро, так же как и транспорт из ядра специфических молекул РНК, таким образом способствуя специфической экспрессии генов и трансдукции сигналов. Точная роль *NUP107* еще будет определена, но при исследовании на насекомых установлено, что регуляция генов, в частности у *Drosophila melanogaster*, необходима для прогрессии клеточных циклов митоза и мейоза [25]. Например, у *Drosophila* *Seh1* — компонент комплекса NUP107–160 — связывается с Mio — белком, необходимым для архитектуры ядра и процесса мейоза [26]. Изменения в *Seh1* (SEH1 like nucleoporin; SEH1 как нуклеопорин) приводят к нарушению митотического деления половых клеток и к ошибкам мейоза [26].

Существует большое число генов-кандидатов, которые вовлечены в мейоз и изменяют количество фолликулов или отрицательно влияют на выживание ооцитов у мышей. Нарушения клеточных делений вследствие нарушений в вышеупомянутых генах, возможно, приводят к аномалиям ооцитов, которые затем подвергаются апоптозу в ходе созревания. Необходимость точного деления также подразумевает эффективные механизмы репарации ДНК.

Первым геном, связанным с репарацией ДНК и с ПНЯ, был *ATM* (ataxia telangiectasia mutated; мутация атаксии-телеангиэктазии) [27]. *ATM* — это сериновая/треониновая киназа, принадлежащая семейству киназ PI3/PI4, необходимая для клеточного ответа на повреждение ДНК. *ATM* вовлечена в функционирование яичников, и ее дефицит может приводить к ПНЯ. Делеция локуса *ATM* у мышей усиливает деградацию примордиальных фолликулов в профазе I мейоза в ходе оогенеза, что впоследствии приводит к дефициту примордиальных

и созревающих фолликулов [28]. В исследовании Н. Liu и соавт. с помощью полногеномного секвенирования было показано, что пациентки с вторичной аменореей и ПНЯ могут быть носителями варианта с.2367C>G *ATM* [29].

К другим генетическим причинам, ассоциированным с генами, вовлеченными в репарацию ДНК и связанными с повышенным риском рака, преждевременным старением и ПНЯ, можно отнести мутацию в *NBN* (nibrin; нибрин), синдром Bloom, вызванный мутацией в *BLM*, синдром Werner в связи с мутацией в *WRN* (*WRN* RecQ like helicase; геликаза *WRN*), анемию Фанкони, причиной которой является мутация в таких генах, как *FANCA* (Fanconi anemia complementation group A; анемия Фанкони группа комплемента А), *FANCC* (Fanconi anemia complementation group C; анемия Фанкони группа комплемента С) и *FANCG* (Fanconi anemia complementation group G; анемия Фанкони группа комплемента G), и синдром Rothmund-Thomson, вызванный мутацией в *RECQL4* (ATP-dependent DNA helicase Q4; АТФ-зависимая ДНК-геликаза Q4) [5].

Ряд других генов, вовлеченных в репарацию ДНК, также ассоциирован с возникновением ПНЯ. *MCM8* (minichromosome maintenance complex component 8; компонент 8 комплекса поддержания мини-хромосом) и *MCM9* (minichromosome maintenance complex component 9; компонент 9 комплекса поддержания мини-хромосом) кодируют белки, необходимые для гомологичной рекомбинации ДНК при повреждении. Отсутствие белков *MCM8* и *MCM9* способствует ошибкам в процессе мейоза у мышей, например остановке профазы I, остановке развития первичных фолликулов и частому развитию опухолей у мышей *MCM8*^{-/-}, а также полному отсутствию ооцитов у мышей *MCM9*^{-/-} [30].

Мутации в *MCM8* вызывают ПНЯ при гипотиреозе [31], мутации в *MCM9* приводят к ПНЯ, ассоциированной с маленьким ростом [32], изолированной ПНЯ [33] или ПНЯ, ассоциированной с колоректальным раком [34]. В недавнем исследовании выявлено значительное количество потенциально опасных и новых вариантов мутаций *MCM8* и *MCM9*, вызывающих ПНЯ. [35]. Мутации в гене *CSB-PGDB3*, который кодирует белок, вовлеченный в транскрипционную репарацию парной ДНК, также приводят к ПНЯ [36].

В ходе эмбрионального развития массивный апоптоз половых клеток обуславливает элиминацию клеток, неспособных к репликации. Более того, в ходе нормальных овуляторных циклов только один доминантный фолликул достигает прогрессии, тогда как остальные подвергаются атрезии. Следовательно, гены, вовлеченные в апоптоз, также являются кандидатами для формирования ПНЯ. *NANOS3* (nanos homolog 3; гомолог гена Nanos) оказывает прямое воздействие на процесс подавления апоптоза мигрирующих примордиальных половых клеток, и мутации в *NANOS3* ассоциированы с ПНЯ [37, 38]. Прогестерон оказывает антиапоптотическое влияние на

клетки яичника, и мутации или транслокации в мембранном компоненте рецептора прогестерона *PGRMC1* (membrane-associated progesterone receptor component 1; мембраносвязывающий компонент рецептора прогестерона 1) также были обнаружены у пациентов с ПНЯ [39]. Потенциальная роль апоптоза в ПНЯ была показана на мышиных моделях, например при нокаутировании мышей по гену *BCL2* (apoptosis regulator BCL-2; регулятор апоптоза BCL-2) [40].

Гены, влияющие на развитие фолликула и гормональные сигналы

С развитием технологии NGS (next generation sequencing — секвенирование нового поколения) объем информации о молекулярных основах идиопатической ПНЯ значительно увеличился. С использованием технологии секвенирования идентифицированы некоторые новые патогенные варианты уже хорошо изученных ранее генов (*FSHR*, *GDF9*, *BMP15*, *FIGLA* и *NOBOX*). Эти гены были первыми описаны в патогенезе ПНЯ из-за их роли в развитии и/или функционировании яичников. Их можно условно разделить на функциональные подгруппы: 1) развитие половых клеток; 2) оогенез и фолликулогенез; 3) стероидогенез и 4) гормональные сигналы [41]. В ходе эмбрионального развития большое количество половых клеток элиминирует путем апоптоза и мутации в генах, вовлеченных в этот процесс, например *NANOS3*, описанный выше [37], и *EIF4ENIF1* (eukaryotic translation initiation factor 4E nuclear import factor 1; фактор инициации трансляции эукариот 4E) [42], которые могут приводить к фенотипическим проявлениям ПНЯ.

Более того, на развитие ПНЯ могут влиять многие факторы, вовлеченные в рекрутирование, развитие и созревание фолликулов и ооцитов. Они включают факторы роста, такие как BMPs (bone morphogenetic protein s; костный морфогенетический белок s), GDFs (growth differentiation factor s; фактор дифференцировки роста s), и нейротрофические факторы (такие как NGF, нейротрофический фактор головного мозга, нейротрофический фактор глиальных клеток).

Факторы роста семейства TGFβ (transforming growth factor beta; трансформирующий фактор роста β) (*BMP15* и *GDF9*) играют принципиальную роль в функционировании яичников [42].

BMP15 — специфический фактор роста/дифференцировки ооцитов, кодируется в локусе Xp, необходимым для детерминирования овариального резерва. Биологические свойства *BMP15* включают промоцию роста и созревания фолликулов, регуляцию чувствительности гранулезных клеток к фолликулолестимулирующему гормону (ФСГ) и детерминирование пула фолликулов, предотвращение апоптоза гранулезных клеток. Мутации *BMP15* предположительно вызывают X-сцепленную доминантную ПНЯ [44]. В 2019 г. были опубликованы результаты сравнительного анализа частоты встречаемости

аллелей *BMP15* у пациенток с ПНЯ и женщин без данной патологии. В исследуемую группу вошли 119 женщин с ПНЯ (их подразделили на две подгруппы — с уровнем ФСГ более 25 мМЕ/мл и от 10 до 25 мМЕ/мл), в контрольную — 88 женщин без ПНЯ старше 50 лет. Анализ генотипов *BMP15* и аллелей показал, что более часто в исследуемой группе встречались генотипы СТ и ТТ *BMP15:c.852 C>T* [45].

Другие члены семейства BMP, такие как BMP4 (bone morphogenetic protein 4; костный морфогенетический белок 4-го типа) и BMP7 (bone morphogenetic protein 7; костный морфогенетический белок 7-го типа), играют роль в гормональном контроле фолликулогенеза и могут быть ассоциированы с развитием ПНЯ.

Еще один кандидатный ген — *GDF9*. Белок GDF9 необходим для фолликулогенеза в яичниках, мутации в гене приводят к ПНЯ, вторичной аменорее, впервые описанных для аутосомно-доминантного типа наследования [46–48]; тем не менее гетерозиготные мыши *GDF9^{+/-}* фертильны, и только мыши *GDF9*-null женского пола бесплодны из-за блока первичных стадий развития фолликулов [5, 41].

Ген *NOBOX* (nobox oogenesis homeobox; гомеобокс-белок) — специфический для ооцитов, действующий как регулятор транскрипции овариальных генов, включая *GDF9* и *BMP15*. Мутации в гене *NOBOX* могут приводить к ПНЯ [49]. Все мутации *NOBOX* были обнаружены в гетерозиготном состоянии [50]. Если сравнивать клинические проявления мутаций *NOBOX* у пациенток и у нокаутированных мышей, то у больных клинические проявления были менее тяжелыми и более вариабельными, что, возможно, связано с гетерозиготным носительством мутаций [51].

Мутации, вызывающие ПНЯ, были обнаружены в *SOHLH1* (spermatogenesis and oogenesis-specific basic helix-loop-helix-containing protein 1; специфичный для сперматогенеза и оогенеза спираль – петля – спираль-содержащий белок 1), который кодирует фактор транскрипции, вовлеченный в фолликулогенез на ранних этапах [51]. *SOHLH1* экспрессируется только на ранних этапах фолликулогенеза, во вторичных фолликулах его экспрессия отсутствует, и для пациенток с мутациями *SOHLH1* характерен маленький объем яичников, что предполагает возможную роль данного белка в развитии яичников и половых клеток, так же как и в фолликулогенезе [51, 52].

Поскольку развитие фолликулов во многом гормонально опосредовано, множество генов, вовлеченных в патогенез ПНЯ, относится к регуляции гормональных сигналов. Ключевой гормон, отвечающий за рост и развитие фолликулов — ФСГ. ФСГ состоит из двух субъединиц — α -субъединицы, схожей с лютеинизирующим гормоном и хорионическим гонадотропином человека, и специфической β -субъединицы. Мутации в *FSH β* (follicle stimulating hormone subunit β ;

субъединица фолликулостимулирующего гормона β), который кодирует β -субъединицу, вызывают дефицит ФСГ и аменорею [5]. Мутации рецептора ФСГ (*FSHR*, follicle stimulating hormone receptor; рецептор фолликулостимулирующего гормона) ассоциированы с различными проявлениями ПНЯ. *FSHR* — один из генов ПНЯ, в котором проявляется связь между особыми мутациями и их специфическими фенотипическими последствиями [5]. Например, гомозиготный вариант инактивирующей мутации p.A189V, одной из часто встречающихся мутаций в финской популяции, вызывает первичную аменорею, гипергонадотропный гипогонадизм и гипопластичные яичники с нарушениями роста фолликулов [53]. При данной мутации у пациенток не наблюдается функционального ответа на введение больших доз ФСГ, что отражает отсутствие сигналов от *FSHR* [54]. Были также описаны пациентки с ПНЯ и отсутствием ответа на высокие дозы ФСГ и с мутацией p.P519T, которая тоже блокирует функцию *FSHR*. В литературе представлены данные о двух пациентках с гетерозиготной мутацией *FSHR* (p.I160T/R573C; p.D224V/L601V), которая была связана только с частичной потерей функции рецепторов ФСГ [55]. Эти мутации также ассоциированы с особым фенотипом, характеризующимся нормальным развитием в пубертате, первичной или вторичной аменореей и нормальным размером яичников. Уровень ФСГ у этих женщин очень высок, несмотря на нормальные размеры яичников и наличие антральных фолликулов. Получается, что развитие фолликулов остается нормальным до стадии малых антральных фолликулов и нарушается на более поздних стадиях [5]. Понимание резидуальной функции вариантов *FSHR* дает картину фенотипа.

Известно, что функциональные полиморфизмы *FSHR* могут приводить к дисфункции ФСГ, снижению овариальной функции и индуцировать развитие ПНЯ. Полиморфизмы rs6165 и rs6166 — две наиболее частые миссенс-мутации *FSHR*, которые заменяют G на A в двух локусах и таким образом влияют на связывание ФСГ с его рецептором. Чтобы оценить потенциальные взаимосвязи между полиморфизмами *FSHR* и ПНЯ у человека, в метаанализ включили 14 исследований полиморфизма rs6165 (590 случаев и 1170 контрольных) и 13 исследований по полиморфизму rs6166 (640 случаев заболевания и 1333 контрольных случая). Не было выявлено значимых взаимоотношений между двумя исследуемыми полиморфизмами и ПНЯ. Однако при дальнейшем анализе в зависимости от этнической принадлежности обнаружили, что полиморфизм rs6166 имеет значение в формировании ПНЯ для азиатских женщин [56].

Еще одним геном, заслуживающим внимания, является *FIGLA* (factor in the germline alpha; фактор альфа зародышевой линии). Этот ген кодирует белок, который участвует в постнатальной экспрессии гена, специфичной для ооцитов. Белок представляет собой основной фактор транскрипции спираль – петля – спираль, который

регулирует несколько генов, специфичных для ооцитов, включая гены, участвующие в фолликулогенезе, и гены, которые кодируют *zona pellucida*. Мутации в этом гене вызывают преждевременную недостаточность яичников [57].

Экспрессия *FIGLA* была обнаружена в фолликулах яичников и ооцитов в метафазе II. Это позволяет предположить, что данный ген регулирует оогенез, пока ооциты не станут зрелыми [59]. *FIGLA* связывается с фактором транскрипции E12 (TCF3) с образованием димера, который связывается с E-боксом ZP2, играющим ключевую роль в выживании ооцитов [59]. В ходе исследования была определена связь между геном *FIGLA* и вариантами и встречаемостью ПНЯ в индийской популяции. Аллели с.427G/C и с.557C/T повышают риск возникновения ПНЯ у индийских женщин. Было выявлено также участие с.252C/T и с.427G/C в патогенезе ПНЯ [60].

Наше правильное понимание структуры и функции первичных фолликулов преимущественно основано на исследованиях на мышах. Мыши с дефицитом *FIGLA* теряют все примордиальные фолликулы сразу после рождения. Экспрессия генов *ZP1*, *ZP2* и *ZP3* отсутствует у мышей с «выключенным» *FIGLA*. У генетически измененных мышей, которые не продуцируют *ZP1* или *ZP3*, либо аномальная блестящая зона, либо она отсутствует, что приводит к бесплодию. Эти факторы указывают, что *FIGLA* является важным регулятором репродуктивной функции [59, 61, 62].

По результатам другого исследования, рецессивное наследование мутаций в *FIGLA* участвует в патогенезе ПНЯ. У пациенток с гомозиготной мутацией наблюдается первичная аменорея, а у пациенток с гетерозиготной мутацией — вторичная аменорея. Предполагают, что гаплонедостаточность *FIGLA* может вызывать более умеренную форму ПНЯ, чем мутации гомозиготного аллеля *FIGLA* [63].

Стероидогенез — другой ключевой гормональный процесс, который должен быть интактным для нормального функционирования яичников. Стероидогенез — это процесс синтеза стероидных гормонов (прогестерона, андрогенов, эстрогенов, минералокортикоидов, глюкокортикоидов) в надпочечниках, гонадах и ряде других тканей. У женщин биосинтез эстрогенов начинается в митохондриях тека-клеток, где холестерин конвертируется в прегненолон с помощью фермента цитохрома P450 (CYP11). Прегненолон затем конвертируется в андрогены с помощью фермента CYP17 (cytochrome P450 family 17; цитохром P450 семейство 17). Клетки гранулезы осуществляют конверсию андрогенов в эстрогены с помощью CYP19 (cytochrome P450 family 19; цитохром P450 семейство 19). Эстрогены выполняют различные функции в женской репродуктивной системе, включая рост матки и молочных желез, стимулируют рост эндометрия, так же как и моделирование овуляторного цикла, например ингибируя ФСГ для предотвращения овуляции

нескольких фолликулов или активируя лютеинизирующий гормон [5]. Все гены, вовлеченные в стероидогенез, являются кандидатами для ПНЯ, и мутации в некоторых из них уже связаны с ПНЯ у пациентов. Определено, что белок STAR (steroidogenic acute regulatory protein; стероидогенный белок острой регуляции) ответственен за транспорт холестерина в митохондрии для его конверсии в стероиды. Мутации в гене *STAR* вызывают врожденную липоидную гиперплазию надпочечников. В тяжелых случаях отсутствие стероидов обуславливает адреналовые кризы с ранней неонатальной смертью. В менее тяжелых формах мутации *STAR* приводят к неклассической липоидной врожденной гиперплазии надпочечников. Поскольку яичники не экспрессируют *STAR* до пубертата, они не вовлечены в патологический процесс, но после пубертата липиды аккумулируются и у таких женщин может развиваться ПНЯ [5, 41].

Мутации непосредственно в генах *CYP17A1* (cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1; цитохром P450 семейство 17 подсемейство A член 1) и *CYP19A1* (cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1; цитохром P450 семейство 19 подсемейство A член 1), кодирующих ферменты для гидроксирования прегненолона/прогестерона и ароматизации эстрогенов соответственно, вызывают ПНЯ разной степени выраженности [5].

Гены, влияющие на метаболизм ооцитов

Многие из генов, которые приводят к возникновению ПНЯ, вовлечены в метаболизм или функционирование митохондрий. Необходимость функционирования копий этих генов может быть следствием высокой потребности яичников в энергии, или потенциального оксидативного стресса, или поражения яичников вследствие ошибок метаболических или митохондриальных функций. Ряд исследователей показали, что у женщин с ПНЯ повышен уровень маркеров оксидативного стресса [5].

По сравнению с большинством соматических клеток, которые могут содержать от 1000 до 10 000 копий митохондриальной ДНК (мтДНК) [64], ооциты человека содержат около 100 000 копий мтДНК. Большое количество копий мтДНК, вероятно, необходимо ооцитам для поддержания эмбрионального развития после оплодотворения и до имплантации [65]. Уровень мтДНК у женщин с ПНЯ или в группе «бедного» ответа на овариальную стимуляцию значительно снижен [66]. Причем пониженное содержание копий мтДНК в крови пациентов может отражать в целом усиленный процесс старения, а не только процесс старения яичников [65].

В литературных источниках описан ряд генов, кодирующих митохондриальные белки и связанных с ПНЯ при наличии в них мутаций. У пациентов с мутациями в генах, кодирующих мтДНК-полимеразу-γ (*POLG*, mitochondrial DNA polymerase catalytic subunit; каталитическая субъединица митохондриальной ДНК-полимеразы), наблюдаются клинические проявления прогрессивной

наружной офтальмоплегии, которая включает симптомы слепоты и миопатии и часто недостаточность яичников или сочетание паркинсонизма и ПНЯ [67, 68]. *POLG* необходим для эффективной и точной функции мтДНК, и у пациентов с мутациями в этом гене присутствуют деpleции и/или делеции мтДНК. У пациенток с мутациями в *C10orf2* (T7 helicase-related protein with intramitochondrial nucleoid localization; белок, связанный с геликазой T7, с внутримитохондриальной локализацией нуклеоидов) обнаружены деpleции или делеции мтДНК и ПНЯ с потерей слуха [69].

C10orf2 — митохондриальная геликаза, ответственная за разматывание мтДНК перед ее репликацией. Эффективная митохондриальная трансляция также нужна для нормального функционирования яичников, что было продемонстрировано у пациенток с ПНЯ и мутациями в генах, вовлеченных в синтез митохондриальных транспортных РНК (тРНК, tRNA), таких как *LARS2* (leucyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial; лейцил-тРНК-синтетаза 2, митохондриальная), *HARS2* (histidyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial; гистидил-тРНК-синтетаза 2, митохондриальная) и *AARS2* (alanyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial; аланил-тРНК-синтетаза 2, митохондриальная). В случаях мутаций *LARS2* и *HARS2* ПНЯ ассоциирована с потерей слуха и синдромом Perrault. При наличии мутации *AARS2* ПНЯ ассоциирована с дебютом энцефалопатии в подростковом возрасте [5].

Другая причина синдрома Perrault — это мутация *HSD17B4* (hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 4; гидроксистероид 17-бета-дегидрогеназа 4) [70], хотя у большинства пациенток с мутациями в этом гене фенотип наиболее яркий и они не доживают до пубертата. Этот ген кодирует многофункциональный фермент, вовлеченный в окисление жирных кислот и метаболизм стероидов, в дальнейшем нарушает метаболизм клеток и функцию яичников.

Должный метаболизм галактозы также необходим для функционирования яичников, что было показано у пациенток с мутациями *GALT* (galactose-1-phosphate uridylyltransferase; галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза) с галактоземией, из которых до 80–90 % женщин страдают ПНЯ. Без должного метаболизма галактоза накапливается на токсичном уровне и усиливает атрезию фолликулов. Были идентифицированы более 150 мутаций в этом гене, которые потенциально могут влиять на функционирование яичников [5].

Врожденные аномалии гликозилирования (CDG) — группа редких врожденных аутосомно-рецессивных заболеваний, нарушающих синтез гликопротеинов, вызванных мутациями в *PMM2* (phosphomannomutase 2; фосфоманномутаза 2) (*CDG1*) — гене, который кодирует фермент фосфоманномутазу, необходимый для конверсии маннозо-6-фосфата в маннозо-1-фосфат. У пациентов с мутациями в гене *PMM2* наблюдается широкий спектр неврологических симптомов различной степени

выраженности [71], а у больных женского пола могут отмечаться признаки ПНЯ, причем без неврологических нарушений, что было описано в клиническом случае сестер с ПНЯ [72].

Гены, влияющие на иммунную регуляцию

Известно, что аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона, часто сочетаются с ПНЯ. Предполагают, что аутоиммунный механизм объясняет до 30 % случаев ПНЯ. Аутоиммунный оофорит характеризуется мононуклеарной инфильтрацией тека-клеток растущих фолликулов, при этом лимфоцитарная инфильтрация нехарактерна для фолликулов, находящихся на ранних этапах развития. В эти инфильтраты могут входить плазматические, В- и Т-клетки [73]. Аутоиммунная ПНЯ часто ассоциирована с аутоиммунной болезнью Аддисона, и в типичных случаях у женщин с данной патологией обнаруживают антитела к стероидогенным ферментам, таким как 21-гидроксилаза, 17-гидроксилаза [5].

Аутоиммунные заболевания часто имеют наследственную природу. В случае аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (APS-1), при котором у пациентов с детского периода поражаются надпочечники, щитовидная железа, гонады, происходят нарушения в гене *AIRE* (autoimmune regulator; аутоиммунный регулятор). *AIRE* кодирует аутоиммунный регулятор, и у женщин с мутацией в гене *AIRE* часто наблюдается ПНЯ [74]. *AIRE* — белок, активный преимущественно в тимусе, играет роль в процессе узнавания собственных белков организма и чужеродных белков клетками иммунной системы [75]. APS2 — подростковая форма белка, которая включает надпочечниковую недостаточность, при которой часто наблюдается ПНЯ, также связана с рядом идентифицированных локусов предрасположенности, но не моногенной природы [76].

Гены без явного механизма действия

Существует ряд дополнительных генов, которые вовлечены в патогенез ПНЯ; до сих пор не до конца ясна их роль в заболевании. Одна из наиболее частых генетических причин — премутация гена «ломкой» X-хромосомы fragile X mental retardation 1 (*FMR1*) (fragile X mental retardation protein 1; ген «ломкой» X-хромосомы), которая объясняет до 13 % семейных случаев и 3 % sporadic случаев. Нормальный аллель *FMR1* содержит 5–44 CGG-повторов внутри 5'-нетранслируемого региона этого гена. Экспансия триплетных повторов до 55–199 считается «премутацией», тогда как 200 повторов и более считаются полной мутацией, приводящей к умственной отсталости вследствие транскрипционного молчания этого гена (синдром Мартина – Белл, встречающийся у мальчиков) [77]. У 20 % женщин, несущих премутацию этого гена, наблюдаются клинические проявления ПНЯ с частотой значительно больше 1 % в общей популяции.

Премутация *FMR1* приводит к вторичной аменорее и ПНЯ у женщин старше 30 лет, хотя отмечают и более раннее начало [78]. Показаны нелинейные взаимодействия между длиной повторов и овариальной дисфункцией, причем длина повторов от 60 до 100 наиболее часто приводит к ПНЯ. Премутация *FMR1* обуславливает более раннее начало менопаузы в целом, поэтому у части носителей не проявляется ПНЯ, точкой отсчета у них служит возраст 40 лет, а менопауза начинается примерно на 5 лет раньше [5].

Это также свидетельство оккультной формы ПНЯ у носителей премутации *FMR1* в возрасте от 18 до 40 лет при сохраненном регулярном менструальном цикле, но при повышенном уровне ФСГ и снижении уровней ингибина В и антимюллера гормона [5]. *FMR1* кодирует белок, который связывается с РНК и полисомами и может быть вовлечен в транспорт матричной РНК (мРНК) из ядра в цитоплазму [79]. У лиц с премутацией *FMR1* уровни мРНК *FMR1* повышены, а уровни белка *FMR1* снижены, что предполагает влияние длины повторов на эффективность трансляции [80]. Недостаточность яичников может быть обусловлена токсичностью мРНК для гранулезных клеток, но точный механизм, посредством которого премутация и нарушенная экспрессия *FMR1* приводят к заболеванию, должен быть определен. Интересно, что делеция рядом с тринуклеотидным регионом повторов в *FMR2* (*AFF2*) (fragile X mental retardation protein 2; ген «ломкой» X-хромосомы 2) чаще встречается среди женщин с ПНЯ, чем в общей популяции (1,5 против 0,04 %) и может быть также вовлечена в патогенез заболевания, но механизм до конца не ясен [5].

Хромосомные причины

Не только отдельные гены вовлечены в развитие ПНЯ, но и хромосомные нарушения. Хромосомные аномалии встречаются с частотой 10–13 % у женщин с ПНЯ. К количественным дефектам относят моносомию X-хромосомы, трисомию X-хромосомы, X-аутосомные транслокации и малые или большие перестройки. Оценка кариотипа для выявления количественных нарушений может быть проведена с помощью цитогенетического анализа, и метод NGS в последнее время стал мощным инструментом, с помощью которого можно оценить количество копий для диагностики ПНЯ и других эндокринных патологий [48]. Синдром Тернера проявляется тогда, когда у пациентки только одна X-хромосома (45X), его встречаемость составляет 1 на 2500 женщин. Большинство беременностей плодами с таким кариотипом прерываются самостоятельно, и чаще плоды женского пола, которые выживают, имеют мозаичную форму. Фенотип девочек, рожденных с кариотипом 45X или с мозаицизмом 45X/46XX, обычно включает задержку роста, аномалии сердечно-сосудистой, лимфатической и мочевыделительной систем, а также другие фенотипические признаки, такие как синдактилия и быстрый

апоптоз фетальных ооцитов. Наличие двух X-хромосом необходимо для поддержания развития яичника. Механизм развития заболевания может быть связан с недостаточным количеством продуктов X-хромосомы для поддержания нормального функционирования яичника, или ооциты могут деградировать, поскольку не могут пройти деление мейоза вследствие недостатка гомологичной пары X-хромосомы [4, 40].

ПНЯ также может быть связана с частичными хромосомными аномалиями, такими как терминальные делеции с разрывами внутри проксимальных Xp- и/или проксимальных Xq-регионов, например Xq13 или Xp11. Решающими регионами для нормального развития яичников считают Xq13–27 и Xp13–11. Эти регионы могут быть нарушены делециями или транслокациями, которые вовлекают гены *POF1B* и *FMR1*, что приводит к ПНЯ [5].

BRCA1/2 (breast cancer type 1, 2; ген рака молочной железы 1-го, 2-го типов). *BRCA1* и *BRCA2* играют важную роль в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и поддержании стабильности генома. Двухцепочечные разрывы ДНК индуцируются в ооцитах во время мейотической рекомбинации и, как следствие, могут накапливаться в ооцитах в ходе нормальных метаболических процессов или при воздействии на ДНК повреждающих агентов [81, 82].

Пониженная способность восстановления двухцепочечных разрывов ДНК при мутации *BRCA* может увеличить апоптоз ооцитов, уменьшить количество примордиальных фолликулов, первоначально заложенных в яичниках при рождении, и потенциально ускорить истощение примордиальных фолликулов в репродуктивном возрасте [83].

Доклинические данные, полученные при исследованиях на мышах, демонстрируют сниженное количество примордиальных фолликулов и менее выраженный ответ на стимуляцию овуляции у особей с мутацией по сравнению с мышами дикого типа [84].

В другое исследование, направленное на изучение преждевременного старения яичников у носителей мутации *BRCA*, были включены здоровые носители мутации *BRCA*, которым была проведена профилактическая овариоэктомия, и лица, не являющиеся носителями мутации *BRCA* (контрольная группа), подвергшиеся резекции яичников в связи с доброкачественными заболеваниями аналогичного возраста. Были проанализированы биомаркеры старения яичников: определены уровни антимюллера гормона, фактора роста фибробластов-23, интерлейкина-1, Klotho (трансмембранного белка, количество которого снижается с возрастом) в крови, мРНК протеинкиназы В и антимюллера гормона в тканях яичника, а также количество фолликулов в объеме яичниковой ткани. Исследование показало, что у молодых носителей мутации *BRCA* овариальный резерв меньше [85]. В других работах установлено, что

у носителей *BRCA*-мутации наблюдается ранняя менопауза [86–88].

Исследования подтверждают связь между мутацией *BRCA* и ускоренным старением гонад. Необходимы более детальное изучение механизмов возникновения ПНЯ у пациенток с мутацией *BRCA* и оценка распространенности нераковых заболеваний в группе носителей мутации *BRCA*, поскольку эти данные могут иметь большое значение для определения тактики ведения подобных пациенток.

Новые гены, выявленные при помощи технологии NGS

В дополнение к уже хорошо известным генам было описано около 15 генов, способных вызывать ПНЯ у человека и, как показано на моделях животных, влияющих на развитие яичника и мейоз [41]. К таким генам можно отнести ген рецептора *BMP2* (*BMPR2*), *Gpr*-связывающий белок альфа 4 (*GJA4*)/коннексин-37 (*CX37*), *KHdomain-containing RNA-binding signal transduction-associated protein 1* (*KHDRBS1*), относящийся к аутофагии белок 7 (*ATG7*) и относящийся к аутофагии белок 9 (*ATG9*), *notch*-рецептор 2 (*NOTCH2*), субъединица *H* РНК-полимеразы III (*POLR3H*), вспомогательный белок, вовлеченный в репарацию ДНК (*SPIDR/KIAA0146*), *MutS*-гомолог 4 (*MSH4*) и *MutS*-гомолог 5 (*MSH5*), группа комплементации анемии Фанкони ММ (*FANCM*), *basonuclin 1* (*BNC1*), содержащий *WD*-повторы белок 62 (*WDR62*), *BRCA2*, опухолевый белок *p63* (*TP63*), субъединица *C* РНК-полимеразы II (*POLR2C*), митохондриальный рибосомальный белок *S22* (*MRPS22*).

Клинические проявления

Согласно гайдлайну ESHRE [1] выделяют три формы ПНЯ: начальную, оккультную и классическую. Чаще всего одним из первых клинических проявлений ПНЯ становятся вторичная аменорея или олигоменорея, а также нарушения репродуктивной функции и симптомы дефицита эстрогенов. Безусловно, в клинической практике большой интерес представляет группа пациенток со «скрытой», или оккультной, формой ПНЯ. Впервые данный вариант недостаточности яичников был описан как триада признаков: регулярные менструации, бесплодие и высокий уровень ФСГ в крови. Фактически такие пациентки не могут быть выявлены до момента планирования беременности, что вызывает определенные сложности [89].

Большинство клинических рекомендаций указывают на необходимость измерения уровня ФСГ в крови дважды с интервалом 4–6 нед. Согласно гайдлайну ESHRE диагностический уровень ФСГ составляет 25 МЕ/л и более [1]. Кроме определения уровня ФСГ в крови, гайдлайн ESHRE рекомендует проводить кариотипирование и тестирование на премутацию *FMR1* всем пациенткам с неятрогенной ПНЯ.

Среди важных аспектов последствий для общего соматического здоровья женщины с ПНЯ следует отметить влияние гипоэстрогенного статуса на сердечно-сосудистую систему и костную ткань, метаболические изменения, а также психоэмоциональные и сексуальные нарушения [3].

Любая пациентка с ПНЯ должна быть проинформирована о низких шансах на самостоятельное наступление беременности, а также об отсутствии методов с доказанной эффективностью усилить функцию яичников и увеличить возможность самостоятельного зачатия [1]. Для реализации репродуктивной функции методом выбора являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) с использованием донорских ооцитов. В то время как методики, предлагающие применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, стволовые клетки и активацию примордиальных фолликулов, в настоящее время необходимо изучать для подтверждения их эффективности и безопасности. Кроме того, женщинам перед оперативными вмешательствами на яичниках и проведением гонадотоксичного лечения следует предлагать методы сохранения фертильности (криоконсервацию ооцитов, эмбрионов, яичниковой ткани, *IVM* — *in vitro* maturation) [89].

Выбор тактики для реализации репродуктивной функции у пациенток со «скрытой», или оккультной, формой ПНЯ представляет в программах ВРТ наибольший интерес. В настоящее время происходит смена терминологии от принятого ранее «бедного ответа» на овариальную стимуляцию (*poor ovarian response*) к концепции низкого прогноза на овариальную стимуляцию (*low prognosis*). Пациенты с низким прогнозом классифицируют на группы POSEIDON в зависимости от показателей маркеров овариального резерва (уровня антимюллерова гормона, количества антральных фолликулов или обоих показателей), возраста женщины, количества ооцитов, полученных в предыдущих циклах стандартной овариальной стимуляции (если эта информация доступна). Главная цель классификации — индивидуализация подхода к стимуляции пациенток в программах ВРТ для получения зуплоидного эмбриона с максимальным потенциалом имплантации и наступления беременности [90, 91]. В зависимости от группы, к которой относится та или иная женщина, возможно использование различных способов оптимизации ответа яичников на стимуляцию — от увеличения дозы ФСГ и/или добавления лютеинизирующего гормона в протоколах с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона при проведении овариальной стимуляции в первой и во второй группах [92, 93] до более сложного ведения третьей и четвертой групп с потенциальным назначением адъювантов (что в настоящее время необходимо для дальнейшего определения реальной эффективности и безопасности), выбором длинного протокола овариальной стимуляции, двойной стимуляции для накопления ооцитов или

эмбрионов, проведения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) [94].

Подход к ведению пациентов с ПНЯ должен быть мультидисциплинарным, необходимо информировать женщину о влиянии данного состояния на метаболические процессы, сердечно-сосудистую систему, в связи с чем должны быть рекомендованы модификация образа жизни, отказ от курения. Для предотвращения гипострогенных последствий следует назначать эстроген-гестагенную терапию, а также контролировать состояние костной ткани [1, 3].

ПНЯ — крайне гетерогенное заболевание, обусловленное мутациями в более чем 75 генах, которые

в основном связаны с мейозом и репарацией ДНК. Связь некоторых генов с этиологией ПНЯ еще не доказана, поэтому необходимы функциональные исследования или дополнительные отчеты, чтобы подтвердить причинно-следственную обусловленность ПНЯ мутациями в определенных генах. Хотя генетическую этиологию изучали несколько групп и методы NGS позволили выявить новые гены и обнаружить новые причины ПНЯ, большинство случаев остается без четкого генетического определения. В ближайшие несколько лет будет сформирована новая генетическая этиология фенотипов ПНЯ. Благодаря дальнейшим исследованиям с использованием полноэкзомного и полногеномного секвенирования можно будет по-новому взглянуть на этиологию ПНЯ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, 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
2. Ossewaarde M.E., Bots M.L., Verbeek A.L. et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy // *Epidemiology*. 2005. Vol. 16. No. 4. P. 556–562. DOI: 10.1097/01.ede.0000165392.35273.d4
3. Panay N., Anderson R.A., Nappi R.E. et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper // *Climacteric*. 2020. Vol. 23. No. 5. P. 426–446. DOI: 10.1080/13697137.2020.1804547
4. Torrealday S., Kodaman P., Pal L. Premature Ovarian Insufficiency — an update on recent advances in understanding and management // *F1000Res*. 2017. Vol. 6. P. 2069. DOI: 10.12688/f1000research.11948.1
5. Tucker E.J., Grover S.R., Bachelot A. et al. Premature Ovarian Insufficiency: New perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum // *Endocr. Rev.* 2016. Vol. 37. No. 6. P. 609–635. DOI: 10.1210/er.2016-1047
6. Voican A., Bachelot A., Bouligand J. et al. NR5A1 (SF-1) mutations are not a major cause of primary ovarian insufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. No. 5. P. E1017–E1021. DOI: 10.1210/jc.2012-4111
7. Janse F., de With L.M., Duran K.J. et al. Limited contribution of NR5A1 (SF-1) mutations in women with primary ovarian insufficiency (POI) // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. No. 1. P. 141–e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.032
8. Lourenço D., Brauner R., Lin L. et al. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. No. 12. P. 1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa0806228
9. Jaillard S., Sreenivasan R., Beaumont M. et al. Analysis of NR5A1 in 142 patients with premature ovarian insufficiency, diminished ovarian reserve, or unexplained infertility // *Maturitas*. 2020. Vol. 131. P. 78–86. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.10.011
10. Crisponi L., Deiana M., Loi A. et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome // *Nat. Genet.* 2001. Vol. 27. No. 2. P. 159–166. DOI: 10.1038/84781
11. Fraser I.S., Shearman R.P., Smith A., Russell P. An association among blepharophimosis, resistant ovary syndrome, and true premature menopause // *Fertil. Steril.* 1988. Vol. 50. No. 5. P. 747–751. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)60309-6
12. Nicolino M., Bost M., David M., Chaussain J.L. Familial blepharophimosis: an uncommon marker of ovarian dysgenesis // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 8. No. 2. P. 127–133. DOI: 10.1515/jpem.1995.8.2.127
13. Uhlenhaut N.H., Jakob S., Anlag K. et al. Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation // *Cell*. 2009. Vol. 139. No. 6. P. 1130–1142. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.021
14. Méduri G., Bachelot A., Duflos C. et al. FOXL2 mutations lead to different ovarian phenotypes in BPES patients: Case Report // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. No. 1. P. 235–243. DOI: 10.1093/humrep/dep355
15. Caburet S., Arboleda V.A., Llano E. et al. Mutant cohesin in premature ovarian failure // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. No. 10. P. 943–949. DOI: 10.1056/NEJMoa1309635
16. Xiao W.J., He W.B., Zhang Y.X. et al. In-frame variants in STAG3 gene cause premature ovarian insufficiency // *Front. Genet.* 2019. Vol. 10. P. 1016. DOI: 10.3389/fgene.2019.01016
17. Lacombe A., Lee H., Zahed L. et al. Disruption of POF1B binding to nonmuscle actin filaments is associated with premature ovarian failure // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 79. No. 1. P. 113–119. DOI: 10.1086/505406
18. Bolcun-Filas E., Hall E., Speed R. et al. Mutation of the mouse *Syce1* gene disrupts synapsis and suggests a link between synaptonemal complex structural components and DNA repair // *PLoS Genet.* 2009. Vol. 5. No. 2. P. e1000393. Corrected and republished from: *PLoS Genet.* 2009. Vol. 5. No. 4. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000393
19. de Vries L., Behar D.M., Smirin-Yosef P. et al. Exome sequencing reveals SYCE1 mutation associated with autosomal recessive primary ovarian insufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. No. 10. P. E2129–E2132. DOI: 10.1210/jc.2014-1268
20. de Vries F.A., de Boer E., van den Bosch M. et al. Mouse *Sycp1* functions in synaptonemal complex assembly, meiotic recombination, and XY body formation // *Genes. Dev.* 2005. Vol. 19. No. 11. P. 1376–1389. DOI: 10.1101/gad.329705
21. Bolcun-Filas E., Costa Y., Speed R. et al. SYCE2 is required for synaptonemal complex assembly, double strand break repair, and

- homologous recombination // *J. Cell. Biol.* 2007. Vol. 176. No. 6. P. 741–747. DOI: 10.1083/jcb.200610027
- 22.** Hamer G., Wang H., Bolcun-Filas E. et al. Progression of meiotic recombination requires structural maturation of the central element of the synaptonemal complex // *J. Cell. Sci.* 2008. Vol. 121. Pt. 15. P. 2445–2451. DOI: 10.1242/jcs.033233
- 23.** Wang J., Zhang W., Jiang H., Wu B.L.; Primary Ovarian Insufficiency Collaboration. Mutations in HFM1 in recessive primary ovarian insufficiency // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. No. 10. P. 972–974. DOI: 10.1056/NEJMc1310150
- 24.** Zangen D., Kaufman Y., Zeligson S. et al. XX ovarian dysgenesis is caused by a PSMC3IP/HOP2 mutation that abolishes coactivation of estrogen-driven transcription // *Am. J. Hum. Genet.* 2011. Vol. 89. No. 4. P. 572–579. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.09.006
- 25.** Weinberg-Shukron A., Renbaum P., Kalifa R. et al. A mutation in the nucleoporin-107 gene causes XX gonadal dysgenesis // *J. Clin. Invest.* 2015. Vol. 125. No. 11. P. 4295–4304. DOI: 10.1172/JCI83553
- 26.** Senger S., Csokmay J., Akbar T. et al. The nucleoporin Seh1 forms a complex with Mio and serves an essential tissue-specific function in *Drosophila* oogenesis // *Development.* 2011. Vol. 138. No. 10. P. 2133–2142. Corrected and republished from: *Development.* 2011. Vol. 138. No. 12. P. 2631. DOI: 10.1242/dev.057372
- 27.** Savitsky K., Bar-Shira A., Gilad S. et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase // *Science.* 1995. Vol. 268. No. 5218. P. 1749–1753. DOI: 10.1126/science.7792600
- 28.** Barlow C., Hirotsune S., Paylor R. et al. Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia // *Cell.* 1996. Vol. 86. No. 1. P. 159–171. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80086-0
- 29.** Liu H., Wei X., Sha Y. et al. Whole-exome sequencing in patients with premature ovarian insufficiency: early detection and early intervention // *J. Ovarian. Res.* 2020. Vol. 13. No. 1. P. 114. DOI: 10.1186/s13048-020-00716-6
- 30.** Lutzmann M., Grey C., Traver S. et al. MCM8- and MCM9-deficient mice reveal gametogenesis defects and genome instability due to impaired homologous recombination // *Mol. Cell.* 2012. Vol. 47. No. 4. P. 523–534. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.05.048
- 31.** AlAsiri S., Basit S., Wood-Trageser M.A. et al. Exome sequencing reveals MCM8 mutation underlies ovarian failure and chromosomal instability // *J. Clin. Invest.* 2015. Vol. 125. No. 1. P. 258–262. DOI: 10.1172/JCI78473
- 32.** Wood-Trageser M.A., Gurbuz F., Yatsenko S.A. et al. MCM9 mutations are associated with ovarian failure, short stature, and chromosomal instability // *Am. J. Hum. Genet.* 2014. Vol. 95. No. 6. P. 754–762. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.11.002
- 33.** Fauchereau F., Shalev S., Chervinsky E. et al. A non-sense MCM9 mutation in a familial case of primary ovarian insufficiency // *Clin. Genet.* 2016. Vol. 89. No. 5. P. 603–607. DOI: 10.1111/cge.12736
- 34.** Goldberg Y., Halpern N., Hubert A. et al. Mutated MCM9 is associated with predisposition to hereditary mixed polyposis and colorectal cancer in addition to primary ovarian failure // *Cancer Genet.* 2015. Vol. 208. No. 12. P. 621–624. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.10.001
- 35.** Guo T., Zheng Y., Li G. et al. Novel pathogenic mutations in minichromosome maintenance complex component 9 (MCM9) responsible for premature ovarian insufficiency // *Fertil. Steril.* 2020. Vol. 113. No. 4. P. 845–852. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.015
- 36.** Qin Y., Guo T., Li G. et al. CSB-PGBD3 mutations cause premature ovarian failure // *PLoS Genet.* 2015. Vol. 11. No. 7. P. e1005419. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005419
- 37.** Santos M.G., Machado A.Z., Martins C.N. et al. Homozygous inactivating mutation in NANOS3 in two sisters with primary ovarian insufficiency // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 787465. DOI: 10.1155/2014/787465
- 38.** Wu X., Wang B., Dong Z. et al. A NANOS3 mutation linked to protein degradation causes premature ovarian insufficiency // *Cell. Death. Dis.* 2013. Vol. 4. No. 10. P. e825. DOI: 10.1038/cddis.2013.368
- 39.** Mansouri M.R., Schuster J., Badhai J. et al. Alterations in the expression, structure and function of progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) in premature ovarian failure // *Hum. Mol. Genet.* 2008. Vol. 17. No. 23. P. 3776–3783. DOI: 10.1093/hmg/ddn274
- 40.** Ratts V.S., Flaws J.A., Kolp R. et al. Ablation of *bcl-2* gene expression decreases the numbers of oocytes and primordial follicles established in the post-natal female mouse gonad // *Endocrinology.* 1995. Vol. 136. No. 8. P. 3665–3668. DOI: 10.1210/endo.136.8.7628407
- 41.** França M.M., Mendonça BB. Genetics of primary ovarian insufficiency in the next-generation sequencing era // *J. Endocr. Soc.* 2019. Vol. 4. No. 2. P. bvz037. DOI: 10.1210/jendso/bvz037
- 42.** Kasipillai T., MacArthur D.G., Kirby A. et al. Mutations in *EIF4ENIF1* are associated with primary ovarian insufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. No. 9. P. E1534–E1539. DOI: 10.1210/jc.2013-1102
- 43.** Peng J., Li Q., Wigglesworth K. et al. Growth differentiation factor 9: bone morphogenetic protein 15 heterodimers are potent regulators of ovarian functions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. Vol. 110. No. 8. P. E776–E785. DOI: 10.1073/pnas.1218020110
- 44.** Di Pasquale E., Beck-Peccoz P., Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 75. No. 1. P. 106–111. DOI: 10.1086/422103
- 45.** Santos M., Cordts E.B., Peluso C. et al. Association of BMP15 and GDF9 variants to premature ovarian insufficiency // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019. Vol. 36. No. 10. P. 2163–2169. DOI: 10.1007/s10815-019-01548-0
- 46.** Dixit H., Rao L.K., Padmalatha V. et al. Mutational screening of the coding region of growth differentiation factor 9 gene in Indian women with ovarian failure // *Menopause.* 2005. Vol. 12. No. 6. P. 749–754. DOI: 10.1097/01.gme.0000184424.96437.7a
- 47.** Laissue P., Christin-Maitre S., Touraine P. et al. Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 154. No. 5. P. 739–744. DOI: 10.1530/eje.1.02135
- 48.** Kovanci E., Rohozinski J., Simpson J.L. et al. Growth differentiating factor-9 mutations may be associated with premature ovarian failure // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 87. No. 1. P. 143–146. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.079
- 49.** Qin Y., Choi Y., Zhao H. et al. NOBOX homeobox mutation causes premature ovarian failure // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. Vol. 81. No. 3. P. 576–581. DOI: 10.1086/519496
- 50.** Bouilly J., Bachelot A., Broutin I. et al. Novel NOBOX loss-of-function mutations account for 6.2% of cases in a large primary ovarian insufficiency cohort // *Hum. Mutat.* 2011. Vol. 32. No. 10. P. 1108–1113. DOI: 10.1002/humu.21543
- 51.** Bayram Y., Gulsuner S., Guran T. et al. Homozygous loss-of-function mutations in SOHLH1 in patients with nonsyndromic hypergonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. No. 5. P. E808–E814. DOI: 10.1210/jc.2015-1150

52. Pangas S.A., Choi Y., Ballow D.J. et al. Oogenesis requires germ cell-specific transcriptional regulators *Sohlh1* and *Lhx8* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. No. 21. P. 8090–8095. DOI: 10.1073/pnas.0601083103
53. Aittomäki K., Lucena J.L., Pakarinen P. et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure // *Cell*. 1995. Vol. 82. No. 6. P. 959–968. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90275-9
54. Vaskivuo T.E., Aittomäki K., Anttonen M. et al. Effects of follicle-stimulating hormone (FSH) and human chorionic gonadotropin in individuals with an inactivating mutation of the FSH receptor // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78. No. 1. P. 108–113. DOI: 10.1016/S0015-0282(02)03148-5
55. Meduri G., Touraine P., Beau I. et al. Delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. No. 8. P. 3491–3498. DOI: 10.1210/jc.2003-030217
56. Huang W., Cao Y., Shi L. Effects of FSHR polymorphisms on premature ovarian insufficiency in human beings: a meta-analysis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019. Vol. 17. No. 1. P. 80. DOI: 10.1186/s12958-019-0528-1
57. GeneCards. [Internet]. FIGLA gene (Protein Coding) folliculogenesis specific BHLH transcription factor. [дата обращения 25.04.2021]. Доступ по ссылке: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FIGLA>
58. Hu W., Gauthier L., Baibakov B., Jimenez-Movilla M., Dean J. FIGLA, a basic helix-loop-helix transcription factor, balances sexually dimorphic gene expression in postnatal oocytes // *Mol. Cell. Biol.* 2010. Vol. 30. No. 14. P. 3661–3671. DOI: 10.1128/MCB.00201-10
59. Bayne R.A., Martins da Silva S.J., Anderson R.A. Increased expression of the FIGLA transcription factor is associated with primordial follicle formation in the human fetal ovary // *Mol. Hum. Reprod.* 2004. Vol. 10. No. 6. P. 373–381. DOI: 10.1093/molehr/gah056
60. Tosh D., Rani H.S., Murty U.S. et al. Mutational analysis of the FIGLA gene in women with idiopathic premature ovarian failure // *Menopause*. 2015. Vol. 22. No. 5. P. 520–526. DOI: 10.1097/GME.0000000000000340
61. Pangas S.A., Rajkovic A. Transcriptional regulation of early oogenesis: in search of masters // *Hum. Reprod. Update*. 2006. Vol. 12. No. 1. P. 65–76. DOI: 10.1093/humupd/dmi033
62. Choi Y., Rajkovic A. Genetics of early mammalian folliculogenesis // *Cell. Mol. Life Sci.* 2006. Vol. 63. No. 5. P. 579–590. DOI: 10.1007/s00018-005-5394-7
63. Chen B., Li L., Wang J. et al. Consanguineous familial study revealed biallelic FIGLA mutation associated with premature ovarian insufficiency // *J. Ovarian. Res.* 2018. Vol. 11. No. 1. 48. DOI: 10.1186/s13048-018-0413-0
64. Legros F., Malka F., Frachon P., Lombès A., Rojo M. Organization and dynamics of human mitochondrial DNA // *J. Cell. Sci.* 2004. Vol. 117. Pt. 13. P. 2653–2662. DOI: 10.1242/jcs.01134
65. Shoubridge E.A., Wai T. Mitochondrial DNA and the mammalian oocyte // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2007. Vol. 77. P. 87–111. DOI: 10.1016/S0070-2153(06)77004-1
66. Bonomi M., Somigliana E., Cacciatori C. et al. Blood cell mitochondrial DNA content and premature ovarian aging // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. No. 8. P. e42423. DOI: 10.1371/journal.pone.0042423
67. Pagnamenta A.T., Taanman J.W., Wilson C.J. et al. Dominant inheritance of premature ovarian failure associated with mutant mitochondrial DNA polymerase gamma // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. No. 10. P. 2467–2473. DOI: 10.1093/humrep/del076
68. Luoma P., Melberg A., Rinne J.O. et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study // *Lancet*. 2004. Vol. 364. No. 9437. P. 875–882. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16983-3
69. Morino H., Pierce SB, Matsuda Y, et al. Mutations in Twinkle primase-helicase cause Perrault syndrome with neurologic features // *Neurology*. 2014. Vol. 83. No. 22. P. 2054–2061. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001036
70. Pierce S.B., Walsh T., Chisholm K.M. et al. Mutations in the DBP-deficiency protein HSD17B4 cause ovarian dysgenesis, hearing loss, and ataxia of Perrault syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2010. Vol. 87. No. 2. P. 282–288. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.07.007
71. Matthijs G., Schollen E., Pardon E. et al. Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome) // *Nat. Genet.* 1997. Vol. 16. No. 1. P. 88–92. Corrected and republished from: *Nat. Genet.* 1997. Vol. 16. No. 3. P. 316. DOI: 10.1038/ng0597-88
72. Peng T., Lv C., Tan H. et al. Novel PMM2 missense mutation in a Chinese family with non-syndromic premature ovarian insufficiency // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020. Vol. 37. No. 2. P. 443–450. DOI: 10.1007/s10815-019-01675-8
73. Silva C.A., Yamakami L.Y., Aikawa N.E. et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13. No. 4–5. P. 427–430. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.003
74. Cervato S., Mariniello B., Lazzarotto F. et al. Evaluation of the autoimmune regulator (AIRE) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and in their relatives // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009. Vol. 70. No. 3. P. 421–428. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03318.x
75. MedlinePlus. [Internet]. AIRE gene autoimmune regulator. [дата обращения 25.04.2021]. Доступ по ссылке: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/aire/>
76. Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161. No. 1. P. 11–20. DOI: 10.1530/EJE-09-0044
77. Santoro M.R., Bray S.M., Warren S.T. Molecular mechanisms of fragile X syndrome: a twenty-year perspective // *Annu. Rev. Pathol.* 2012. Vol. 7. P. 219–245. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011811-132457
78. Allingham-Hawkins D.J., Babul-Hirji R., Chitayat D. et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study — preliminary data // *Am. J. Med. Genet.* 1999. Vol. 83. No. 4. P. 322–325.
79. Chen E., Joseph S. Fragile X mental retardation protein: A paradigm for translational control by RNA-binding proteins // *Biochimie*. 2015. Vol. 114. P. 147–154. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.02.005
80. Primerano B., Tassone F., Hagerman R.J. et al. Reduced FMR1 mRNA translation efficiency in fragile X patients with premutations // *RNA*. 2002. Vol. 8. No. 12. P. 1482–1488.
81. Winship A.L., Stringer J.M., Liew S.H., Hutt K.J. The importance of DNA repair for maintaining oocyte quality in response to anti-cancer treatments, environmental toxins and maternal ageing // *Hum. Reprod. Update*. 2018. Vol. 24. No. 2. P. 119–134. DOI: 10.1093/humupd/dmy002

82. Stringer J.M., Winship A., Liew S.H., Hutt K. The capacity of oocytes for DNA repair // *Cell. Mol. Life Sci.* 2018. Vol. 75. No. 15. P. 2777–2792. DOI: 10.1007/s00018-018-2833-9
83. Oktay K., Turan V., Titus S. et al. BRCA mutations, DNA repair deficiency, and ovarian aging // *Biol. Reprod.* 2015. Vol. 93. No. 3. P. 67. DOI: 10.1095/biolreprod.115.132290
84. Titus S., Li F., Stobezki R. et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans // *Sci. Transl. Med.* 2013. Vol. 5. No. 172. P. 172ra21. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004925
85. Ben-Aharon I., Levi M., Margel D. et al. Premature ovarian aging in BRCA carriers: a prototype of systemic precocious aging? // *Oncotarget.* 2018. Vol. 9. No. 22. P. 15931–15941. DOI: 10.18632/oncotarget.24638
86. Rzepka-Górska I., Tarnowski B., Chudecka-Głaz A. et al. Premature menopause in patients with BRCA1 gene mutation // *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2006. Vol. 100. No. 1. P. 59–63. DOI: 10.1007/s10549-006-9220-1
87. Finch A., Valentini A., Greenblatt E. et al. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. No. 6. P. 1724–1728. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.109
88. Lin W.T., Beattie M., Chen L.M. et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinical-based sample of women in northern California // *Cancer.* 2013. Vol. 119. No. 9. P. 1652–1659. DOI: 10.1002/cncr.27952
89. Izhar R., Husain S., Tahir S., Husain S. Occult form of premature ovarian insufficiency in women with infertility and oligomenorrhea as assessed by poor ovarian response criteria // *J. Reprod. Infertil.* 2017. Vol. 18. No. 4. P. 361–367.
90. Esteves S.C., Alviggi C., Humaidan P. et al. The POSEIDON criteria and its measure of success through the eyes of clinicians and embryologists // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. Vol. 10. P. 814. DOI: 10.3389/fendo.2019.00814
91. Humaidan P., La Marca A., Alviggi C. et al. Future perspectives of POSEIDON stratification for clinical practice and research // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. Vol. 10. P. 439. DOI: 10.3389/fendo.2019.00439
92. Polyzos N.P., Drakopoulos P. Management strategies for POSEIDON's group 1 // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. Vol. 10. P. 679. DOI: 10.3389/fendo.2019.00679
93. Sunkara S.K., Ramaraju G.A., Kamath M.S. Management strategies for POSEIDON group 2 // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. Vol. 11. P. 105. DOI: 10.3389/fendo.2020.00105
94. Haahr T., Dosouto C., Alviggi C. et al. Management strategies for POSEIDON groups 3 and 4 // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. Vol. 10. P. 614. DOI: 10.3389/fendo.2019.00614

REFERENCES

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, 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
2. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology.* 2005;16(4):556–562. DOI: 10.1097/01.ede.0000165392.35273.d4
3. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2020;23(5):426–446. DOI: 10.1080/13697137.2020.1804547
4. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency — an update on recent advances in understanding and management. *F1000Res.* 2017;6:2069. DOI: 10.12688/f1000research.11948.1
5. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, et al. premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocr Rev.* 2016;37(6):609–635. DOI: 10.1210/er.2016-1047.
6. Voican A, Bachelot A, Bouligand J, et al. NR5A1 (SF-1) mutations are not a major cause of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E1017–E1021. DOI: 10.1210/jc.2012-4111
7. Janse F, de With LM, Duran KJ, et al. Limited contribution of NR5A1 (SF-1) mutations in women with primary ovarian insufficiency (POI). *Fertil Steril.* 2012;97(1):141–6.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.032
8. Lourenço D, Brauner R, Lin L, et al. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(12):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa0806228
9. Jaillard S, Sreenivasan R, Beaumont M, et al. Analysis of NR5A1 in 142 patients with premature ovarian insufficiency, diminished ovarian reserve, or unexplained infertility. *Maturitas.* 2020;131:78–86. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.10.011
10. Crisponi L, Deiana M, Loi A, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet.* 2001;27(2):159–166. DOI: 10.1038/84781
11. Fraser IS, Shearman RP, Smith A, Russell P. An association among blepharophimosis, resistant ovary syndrome, and true premature menopause. *Fertil Steril.* 1988;50(5):747–751. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)60309-6
12. Nicolino M, Bost M, David M, Chaussain JL. Familial blepharophimosis: an uncommon marker of ovarian dysgenesis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1995;8(2):127–133. DOI: 10.1515/jpem.1995.8.2.127
13. Uhlenhaut NH, Jakob S, Anlag K, et al. Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation. *Cell.* 2009;139(6):1130–1142. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.021
14. Méduri G, Bachelot A, Duflos C, et al. FOXL2 mutations lead to different ovarian phenotypes in BPES patients: Case Report. *Hum Reprod.* 2010;25(1):235–243. DOI: 10.1093/humrep/dep355
15. Caburet S, Arboleda VA, Llano E, et al. Mutant cohesin in premature ovarian failure. *N Engl J Med.* 2014;370(10):943–949. DOI: 10.1056/NEJMoa1309635
16. Xiao WJ, He WB, Zhang YX, et al. In-frame variants in STAG3 gene cause premature ovarian insufficiency. *Front Genet.* 2019;10:1016. DOI: 10.3389/fgene.2019.01016
17. Lacombe A, Lee H, Zahed L, et al. Disruption of POF1B binding to nonmuscle actin filaments is associated with premature ovarian failure. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):113–119. DOI: 10.1086/505406
18. Bolcun-Filas E, Hall E, Speed R, et al. Mutation of the mouse *Syce1* gene disrupts synapsis and suggests a link between synaptonemal complex structural components and DNA repair. *PLoS Genet.* 2009;5(2):e1000393. Corrected and republished from: *PLoS Genet.* 2009;5(4). DOI: 10.1371/journal.pgen.1000393

19. de Vries L, Behar DM, Smirin-Yosef P, et al. Exome sequencing reveals SYCE1 mutation associated with autosomal recessive primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):E2129–E2132. DOI: 10.1210/jc.2014-1268
20. de Vries FA, de Boer E, van den Bosch M, et al. Mouse Sycp1 functions in synaptonemal complex assembly, meiotic recombination, and XY body formation. *Genes Dev.* 2005;19(11):1376–1389. DOI: 10.1101/gad.329705
21. Bolcun-Filas E, Costa Y, Speed R, et al. SYCE2 is required for synaptonemal complex assembly, double strand break repair, and homologous recombination. *J Cell Biol.* 2007;176(6):741–747. DOI: 10.1083/jcb.200610027
22. Hamer G, Wang H, Bolcun-Filas E, et al. Progression of meiotic recombination requires structural maturation of the central element of the synaptonemal complex. *J Cell Sci.* 2008;121(Pt 15):2445–2451. DOI: 10.1242/jcs.033233
23. Wang J, Zhang W, Jiang H, Wu BL; Primary Ovarian Insufficiency Collaboration. Mutations in HFM1 in recessive primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2014;370(10):972–974. DOI: 10.1056/NEJMc1310150
24. Zangen D, Kaufman Y, Zeligson S, et al. XX ovarian dysgenesis is caused by a PSMC3IP/HOP2 mutation that abolishes coactivation of estrogen-driven transcription. *Am J Hum Genet.* 2011;89(4):572–579. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.09.006
25. Weinberg-Shukron A, Renbaum P, Kalifa R, et al. A mutation in the nucleoporin-107 gene causes XX gonadal dysgenesis. *J Clin Invest.* 2015;125(11):4295–4304. DOI: 10.1172/JCI83553
26. Senger S, Csokmay J, Akbar T, et al. The nucleoporin Seh1 forms a complex with Mio and serves an essential tissue-specific function in *Drosophila* oogenesis. *Development.* 2011;138(10):2133–2142. Corrected and republished from: *Development.* 2011;138(12):2631. DOI: 10.1242/dev.057372
27. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science.* 1995;268(5218):1749–1753. DOI: 10.1126/science.7792600
28. Barlow C, Hirotsune S, Paylor R, et al. Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia. *Cell.* 1996;86(1):159–171. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80086-0
29. Liu H, Wei X, Sha Y, et al. Whole-exome sequencing in patients with premature ovarian insufficiency: early detection and early intervention. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):114. DOI: 10.1186/s13048-020-00716-6
30. Lutzmann M, Grey C, Traver S, et al. MCM8- and MCM9-deficient mice reveal gametogenesis defects and genome instability due to impaired homologous recombination. *Mol Cell.* 2012;47(4):523–534. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.05.048
31. AlAsiri S, Basit S, Wood-Trageser MA, et al. Exome sequencing reveals MCM8 mutation underlies ovarian failure and chromosomal instability. *J Clin Invest.* 2015;125(1):258–262. DOI: 10.1172/JCI78473
32. Wood-Trageser MA, Gurbuz F, Yatsenko SA, et al. MCM9 mutations are associated with ovarian failure, short stature, and chromosomal instability. *Am J Hum Genet.* 2014;95(6):754–762. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.11.002
33. Fauchereau F, Shalev S, Chervinsky E, et al. A non-sense MCM9 mutation in a familial case of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet.* 2016;89(5):603–607. DOI: 10.1111/cge.12736
34. Goldberg Y, Halpern N, Hubert A, et al. Mutated MCM9 is associated with predisposition to hereditary mixed polyposis and colorectal cancer in addition to primary ovarian failure. *Cancer Genet.* 2015;208(12):621–624. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.10.001
35. Guo T, Zheng Y, Li G, et al. Novel pathogenic mutations in minichromosome maintenance complex component 9 (MCM9) responsible for premature ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2020;113(4):845–852. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.015
36. Qin Y, Guo T, Li G, et al. CSB-PGBD3 mutations cause premature ovarian failure. *PLoS Genet.* 2015;11(7):e1005419. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005419
37. Santos MG, Machado AZ, Martins CN, et al. Homozygous inactivating mutation in NANOS3 in two sisters with primary ovarian insufficiency. *Biomed Res Int.* 2014;2014:787465. DOI: 10.1155/2014/787465
38. Wu X, Wang B, Dong Z, et al. A NANOS3 mutation linked to protein degradation causes premature ovarian insufficiency. *Cell Death Dis.* 2013;4(10):e825. DOI: 10.1038/cddis.2013.368
39. Mansouri MR, Schuster J, Badhai J, et al. Alterations in the expression, structure and function of progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) in premature ovarian failure. *Hum Mol Genet.* 2008;17(23):3776–3783. DOI: 10.1093/hmg/ddn274
40. Ratts VS, Flaws JA, Kolp R, et al. Ablation of bcl-2 gene expression decreases the numbers of oocytes and primordial follicles established in the post-natal female mouse gonad. *Endocrinology.* 1995;136(8):3665–3668. DOI: 10.1210/endo.136.8.7628407
41. França MM, Mendonça BB. Genetics of primary ovarian insufficiency in the next-generation sequencing era. *J Endocr Soc.* 2019;4(2):bvz037. DOI: 10.1210/jendso/bvz037
42. Kasipillai T, MacArthur DG, Kirby A, et al. Mutations in eIF4ENIF1 are associated with primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):E1534–E1539. DOI: 10.1210/jc.2013-1102
43. Peng J, Li Q, Wigglesworth K, et al. Growth differentiation factor 9: bone morphogenetic protein 15 heterodimers are potent regulators of ovarian functions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(8):E776–E785. DOI: 10.1073/pnas.1218020110
44. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. *Am J Hum Genet.* 2004;75(1):106–111. DOI: 10.1086/422103
45. Santos M, Cordts EB, Peluso C, et al. Association of BMP15 and GDF9 variants to premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(10):2163–2169. DOI: 10.1007/s10815-019-01548-0
46. Dixit H, Rao LK, Padmalatha V, et al. Mutational screening of the coding region of growth differentiation factor 9 gene in Indian women with ovarian failure. *Menopause.* 2005;12(6):749–754. DOI: 10.1097/01.gme.0000184424.96437.7a
47. Laissue P, Christin-Maitre S, Touraine P, et al. Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):739–744. DOI: 10.1530/eje.1.02135
48. Kovanci E, Rohozinski J, Simpson JL, et al. Growth differentiating factor-9 mutations may be associated with premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2007;87(1):143–146. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.079
49. Qin Y, Choi Y, Zhao H, et al. NOBOX homeobox mutation causes premature ovarian failure. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):576–581. DOI: 10.1086/519496
50. Bouilly J, Bachelot A, Broutin I, et al. Novel NOBOX loss-of-function mutations account for 6.2% of cases in a large primary

- ovarian insufficiency cohort. *Hum Mutat.* 2011;32(10):1108–1113. DOI: 10.1002/humu.21543
51. Bayram Y, Gulsuner S, Guran T, et al. Homozygous loss-of-function mutations in SOHLH1 in patients with nonsyndromic hypergonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):E808–E814. DOI: 10.1210/jc.2015-1150
52. Pangas SA, Choi Y, Ballow DJ, et al. Oogenesis requires germ cell-specific transcriptional regulators Sohlh1 and Lhx8. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(21):8090–8095. DOI: 10.1073/pnas.0601083103
53. Aittomäki K, Lucena JL, Pakarinen P, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell.* 1995;82(6):959–968. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90275-9
54. Vaskivuo TE, Aittomäki K, Anttonen M, et al. Effects of follicle-stimulating hormone (FSH) and human chorionic gonadotropin in individuals with an inactivating mutation of the FSH receptor. *Fertil Steril.* 2002;78(1):108–113. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)03148-5
55. Meduri G, Touraine P, Beau I, et al. Delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3491–3498. DOI: 10.1210/jc.2003-030217
56. Huang W, Cao Y, Shi L. Effects of FSHR polymorphisms on premature ovarian insufficiency in human beings: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):80. DOI: 10.1186/s12958-019-0528-1
57. GeneCards. [Internet]. FIGLA gene (Protein Coding) folliculogenesis specific BHLH transcription factor. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FIGLA>
58. Hu W, Gauthier L, Baibakov B, Jimenez-Movilla M, Dean J. FIGLA, a basic helix-loop-helix transcription factor, balances sexually dimorphic gene expression in postnatal oocytes. *Mol Cell Biol.* 2010;30(14):3661–3671. DOI: 10.1128/MCB.00201-10
59. Bayne RA, Martins da Silva SJ, Anderson RA. Increased expression of the FIGLA transcription factor is associated with primordial follicle formation in the human fetal ovary. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(6):373–381. DOI: 10.1093/molehr/gah056
60. Tosh D, Rani HS, Murty US, et al. Mutational analysis of the FIGLA gene in women with idiopathic premature ovarian failure. *Menopause.* 2015;22(5):520–526. DOI: 10.1097/GME.0000000000000340
61. Pangas SA, Rajkovic A. Transcriptional regulation of early oogenesis: in search of masters. *Hum Reprod Update.* 2006;12(1):65–76. DOI: 10.1093/humupd/dmi033
62. Choi Y, Rajkovic A. Genetics of early mammalian folliculogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(5):579–590. DOI: 10.1007/s00018-005-5394-7
63. Chen B, Li L, Wang J, et al. Consanguineous familial study revealed biallelic FIGLA mutation associated with premature ovarian insufficiency. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):48. DOI: 10.1186/s13048-018-0413-0
64. Legros F, Malka F, Frachon P, Lombès A, Rojo M. Organization and dynamics of human mitochondrial DNA. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 13):2653–2662. DOI: 10.1242/jcs.01134
65. Shoubbridge EA, Wai T. Mitochondrial DNA and the mammalian oocyte. *Curr Top Dev Biol.* 2007;77:87–111. DOI: 10.1016/S0070-2153(06)77004-1
66. Bonomi M, Somigliana E, Cacciatori C, et al. Blood cell mitochondrial DNA content and premature ovarian aging. *PLoS One.* 2012;7(8):e42423. DOI: 10.1371/journal.pone.0042423
67. Pagnamenta AT, Taanman JW, Wilson CJ, et al. Dominant inheritance of premature ovarian failure associated with mutant mitochondrial DNA polymerase gamma. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2467–2473. DOI: 10.1093/humrep/del076
68. Luoma P, Melberg A, Rinne JO, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet.* 2004;364(9437):875–882. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16983-3
69. Morino H, Pierce SB, Matsuda Y, et al. Mutations in Twinkle primase-helicase cause Perrault syndrome with neurologic features. *Neurology.* 2014;83(22):2054–2061. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001036
70. Pierce SB, Walsh T, Chisholm KM, et al. Mutations in the DBP-deficiency protein HSD17B4 cause ovarian dysgenesis, hearing loss, and ataxia of Perrault syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;87(2):282–288. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.07.007
71. Matthijs G, Schollen E, Pardon E, et al. Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nat Genet.* 1997;16(1):88–92. Corrected and republished from: *Nat Genet.* 1997;16(3):316. DOI: 10.1038/ng0597-88
72. Peng T, Lv C, Tan H, et al. Novel PMM2 missense mutation in a Chinese family with non-syndromic premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(2):443–450. DOI: 10.1007/s10815-019-01675-8
73. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):427–430. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.003
74. Cervato S, Mariniello B, Lazzarotto F, et al. Evaluation of the autoimmune regulator (AIRE) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and in their relatives. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(3):421–428. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03318.x
75. MedlinePlus. [Internet]. AIRE gene autoimmune regulator. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/aire/>
76. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):11–20. DOI: 10.1530/EJE-09-0044
77. Santoro MR, Bray SM, Warren ST. Molecular mechanisms of fragile X syndrome: a twenty-year perspective. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:219–245. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011811-132457
78. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study—preliminary data. *Am J Med Genet.* 1999;83(4):322–325.
79. Chen E, Joseph S. Fragile X mental retardation protein: A paradigm for translational control by RNA-binding proteins. *Biochimie.* 2015;114:147–154. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.02.005
80. Primerano B, Tassone F, Hagerman RJ, et al. Reduced FMR1 mRNA translation efficiency in fragile X patients with premutations. *RNA.* 2002;8(12):1482–1488.
81. Winship AL, Stringer JM, Liew SH, Hutt KJ. The importance of DNA repair for maintaining oocyte quality in response to anti-cancer treatments, environmental toxins and maternal ageing. *Hum Reprod Update.* 2018;24(2):119–134. DOI: 10.1093/humupd/dmy002
82. Stringer JM, Winship A, Liew SH, Hutt K. The capacity of oocytes for DNA repair. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(15):2777–2792. DOI: 10.1007/s00018-018-2833-9

83. Oktay K, Turan V, Titus S, et al. BRCA mutations, DNA repair deficiency, and ovarian aging. *Biol Reprod*. 2015;93(3):67. DOI: 10.1095/biolreprod.115.132290
84. Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2013;5(172):172ra21. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004925
85. Ben-Aharon I, Levi M, Margel D, et al. Premature ovarian aging in BRCA carriers: a prototype of systemic precocious aging? *Oncotarget*. 2018;9(22):15931–15941. DOI: 10.18632/oncotarget.24638
86. Rzepka-Górska I, Tarnowski B, Chudecka-Głaz A, et al. Premature menopause in patients with BRCA1 gene mutation. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(1):59–63. DOI: 10.1007/s10549-006-9220-1
87. Finch A, Valentini A, Greenblatt E, et al. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1724–1728. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.109
88. Lin WT, Beattie M, Chen LM, et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer*. 2013;119(9):1652–1659. DOI: 10.1002/cncr.27952
89. Izhar R, Husain S, Tahir S, Husain S. Occult form of premature ovarian insufficiency in women with infertility and oligomenorrhea as assessed by poor ovarian response criteria. *J Reprod Infertil*. 2017;18(4):361–367.
90. Esteves SC, Alviggi C, Humaidan P, et al. The POSEIDON criteria and its measure of success through the eyes of clinicians and embryologists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:814. DOI: 10.3389/fendo.2019.00814
91. Humaidan P, La Marca A, Alviggi C, et al. Future perspectives of POSEIDON stratification for clinical practice and research. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:439. DOI: 10.3389/fendo.2019.00439
92. Polyzos NP, Drakopoulos P. Management strategies for POSEIDON's group 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:679. DOI: 10.3389/fendo.2019.00679
93. Sunkara SK, Ramaraju GA, Kamath MS. Management strategies for POSEIDON group 2. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:105. DOI: 10.3389/fendo.2020.00105
94. Haahr T, Dosouto C, Alviggi C, et al. Management strategies for POSEIDON groups 3 and 4. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:614. DOI: 10.3389/fendo.2019.00614

ОБ АВТОРАХ

***Валентина Михайловна Денисова**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 197110, Санкт-Петербург,
Петровский пр., д. 2, стр. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6469-9111>;
Scopus Author ID: 57218170473; eLibrary SPIN: 7291-3857;
e-mail: valyik@mail.ru

Мария Игоревна Ярмолинская, д-р мед. наук,
профессор, профессор РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Карина Анзоровна Закураева, клинический ординатор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-306X>;
eLibrary SPIN: 5215-7869; e-mail: kareen07kbr@gmail.com

AUTHORS INFO

***Valentina M. Denisova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 2 building 3 Petrovsky Prospekt,
Saint Petersburg, 197110, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6469-9111>;
Scopus Author ID: 57218170473; eLibrary SPIN: 7291-3857;
e-mail: valyik@mail.ru

Maria I. Yarmolinskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Professor of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Karina A. Zakurayeva, Resident Physician;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-306X>;
eLibrary SPIN: 5215-7869; e-mail: kareen07kbr@gmail.com