

УДК:619.11-00834-036-09-07

**АУТОИММУННЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ЯИЧНИКОВ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗЫ***Набиева Диёра Юлдашевна Phd*Андижанский Государственный медицинский институт., кафедра 2-акушерство
и гинекологии*Каюмова Дилрабо Талмасовна д.м.н.,доцент*Ташкентская медицинская академия., кафедра акушерство и гинекология в
семейной медицине

Аннотация: Было показано, что яичники являются мишенью аутоиммунных атак, проявляющихся эндокринной и репродуктивной дисфункцией при ПНЯ. Неопределенность в отношении сообщаемых частот аутоиммунных причин ПНЯ (3-30%), вероятно, отражает гетерогенность популяций исследования, а также использование переменной методы диагностики. Около 20% пациентов с ПНЯ ранее были диагностированы с другими сопутствующими аутоиммунными заболеваниями. Наиболее распространенными из них являются заболевания щитовидной железы, надпочечников и поджелудочной железы.

Ключевые слова: ранняя менопауза, преждевременная недостаточность яичников, ингибин В, антиовариальные аутоантитела(АОА), 21-гидроксилаза(21ОН-Ab),17-ОН

Annotatsiya: Songi izlanishlarda tuxumdonlar erta yetishmovchiligida autuimmun factor asosiy etiologik faktor sifatida korsatilgan (3-30%). Tuhumdonlar erta yetishmovchiligi bilan og'rigan bemorlarning taxminan 20% ga ilgari boshqa komorbid autoimmun kasalliklar tashxisi qo'yilgan. Ularning eng keng tarqalgani - qalqonsimon bez, buyrak usti bezlari va oshqozon osti bezi kasalliklari.

Kalit sozlar: erta menopauza, muddatidan avvalgi tухumdon yetishmovchiligi, ingibin В, tухumdonlarga qarshi antitelalar,21-gidroksilaza(21-ОН-ab) 17-ОН.

Summary: The ovaries have been shown to be the target of autoimmune attacks manifested by endocrine and reproductive dysfunction in POIs. The uncertainty regarding the reported frequencies of autoimmune causes of POI (3-30%) likely reflects the heterogeneity of the study populations, as well as the use of variable diagnostic methods. About 20% of patients with POI had previously been diagnosed with other comorbidities of autoimmune disease. The most common of them are diseases of the thyroid gland, adrenal glands and pancreas.

Key words: early menopause, premature ovarian failure, inhibin B, antiovarian autoantibodies (AOA), 21-hydroxylase(21OH-Ab),17-OH

Введение. Яичник человека обычно является мишенью аутоиммунной атаки, приводящей к дисфункции яичников, которая может проявляться как ПНЯ, СПКЯ, необъяснимое бесплодие или эндометриоз [1]. В случае ПНЯ доказательства аутоиммунной этиологии основаны на наличии лимфоцитарного оофорита, ассоциации с другими аутоиммунными расстройствами и аутоантителами к антигенам яичников, что было четко задокументировано в многочисленных исследованиях [2,3]. Развитие ПНЯ было связано с аутоиммунными реакциями на ткань яичников в более чем половине случаев [4]. Аутоиммунное повреждение яичников вызвано изменением субпопуляций Т-клеток и повреждением, опосредованным Т-клетками, увеличением В-клеток, продуцирующих аутоантитела, и низким количеством эффекторных супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, а также снижением количества и активности естественных клеток-киллеров. Аутоиммунный ПНЯ может быть связан с другими неэндокринными и эндокринными заболеваниями [5]. Наличие лимфоцитарного оофорита, антиовариальных аутоантител и сопутствующих аутоиммунных заболеваний являются основными характеристиками аутоиммунного ПНЯ. Т-лимфоциты играют наиболее важную роль в иммунном патогенезе ПНЯ, за которыми следуют нарушения других иммунных клеток и дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [2,5]. Исследования показали, что несколько аутоиммунных расстройств могут нарушать овариальный резерв и связаны с более низким уровнем АМГ. Например, уровень АМГ в сыворотке был ниже у женщин с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы (AITD), что может быть связано с наличием антител к тиреоидной пероксидазе, что указывает на связь между аутоиммунным тиреоидитом и сниженным уровнем АМГ в сыворотке. Интересно, что у подростков с тиреоидитом Хашимото не было обнаружено ухудшения овариального резерва, измеренного по уровню АМГ, что позволяет предположить, что аутоиммунным расстройствам может потребоваться время, чтобы оказать пагубное воздействие на функцию яичников. Кроме того, нарушение овариального резерва у пациентов с СКВ можно наблюдать путем определения уровня АМГ. [3,1]. СКВ может вызывать системное воспаление, включая аутоиммунный оофорит, а затем приводить

к дисфункции яичников. Более того, СКВ может также приводить к нарушениям оси гипоталамус-гипофиз-яичники (ГГЯ), а последующий дисбаланс гормонов в конечном итоге приводит к недостаточности яичников.

Учитывая появление аутоантител до появления симптомов, СД1 также известен как аутоиммунный диабет. Было обнаружено, что уровни АМГ были снижены у женщин с СД1 среднего возраста. [4,11]. Интересно, что у девочек препубертатного возраста с СД1 уровень АМГ был выше, что предполагает большее количество фолликулов в яичниках в детстве. Однако в период полового созревания уровни АМГ у девочек с СД1 были значительно снижены, что указывает на то, что пагубное влияние СД1 на фолликулогенез яичников является вторичным по отношению к повышению уровня гонадотропина в период полового созревания.[4,11]. Исследование антиовариальных аутоиммунных реакций и аутоантител может быть серьезно затруднено тем фактом, что ПНЯ представляет собой конечную стадию заболевания. К моменту постановки диагноза у женщины уже исчерпан запас фолликулов и, предположительно, также целевой антиген для аутоиммунной атаки на ее яичник. Таким образом, аутоиммунную причину ПНЯ может быть трудно обнаружить ретроспективно. Независимо от этого, у пациенток с ПНЯ наблюдается высокая распространенность антиовариальных антител (АОА) (30-67%) и других органоспецифических и неорганоспецифических аутоантител [8,9,10].

Для установления аутоиммунного патогенеза общепринятой практикой является оценка наличия специфических для заболевания маркеров аутоантител. Исторически методы непрямой иммунофлуоресценции использовались для обнаружения аутоантител против антигенов яичников, включая антиовариальные аутоантитела (АОА) и аутоантитела к стероидным клеткам (SCA) [4,11]. Существование антиовариальных аутоантител (АОА) было проиллюстрировано как убедительное доказательство для диагностики аутоиммунного оофорита, а также вероятной аутоиммунной ПИИ. У пациентов с болезнью Аддисона было обнаружено, что антитела к стероидным клеткам (SCA) являются аутоантителами, нацеленными на яичник (theca interna и желтое тело) и некоторые другие клетки, продуцирующие стероиды. [8,12]. Согласно отчетам, аутоиммунный оофорит связан с различными антигенами стероидогенных ферментов, такими как 17 α -гидроксилаза (17 α ОН), фермент расщепления боковой цепи цитохрома P450 (P450scs), 21-гидроксилаза

(21ОН) и 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа (3 β -HSD). Как 17 α ОН, так и P450сcc, присутствующие в надпочечниках и яичниках, являются основными мишенями SCA и тесно связаны с POI. [13]. Более 90% женщин с положительным результатом на SCA имеют положительные антитела к 17 α ОН и/или P450сcc. Напротив, 21ОН экспрессируется исключительно в коре надпочечников, и его антитела связаны с изолированной болезнью Аддисона. Интересно, что при отсутствии 21ОН менее 0,5% женщин с POI имеют положительные результаты по этим SCA. В результате, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии рекомендовало определять аутоантитела к 21ОН у пациентов с идиопатическим POI. [14,11].

В качестве мишеней для АOA были идентифицированы многочисленные специфические аутоантигены яичников, включая ооцит, рецепторы гонадотропинов, β -субъединицу ФСГ, блестящую оболочку, желтое тело, белки теплового шока, альфа-енолазу, бета-актин и белок NACHT, богатый лейцином, с повторами. 5 (NALP5) [2,15]. Несмотря на то, что подтвержденный биопсией аутоиммунный оофорит в 100% случаев связан с АOA, диагностическая значимость АOA сомнительна, поскольку две трети всех женщин с POI имеют положительный результат. Кроме того, АOA были выявлены у 1/3 женщин с бесплодием неизвестной причины. Использование специфических методов иммунопреципитации, таких как анализ связывания радиолиганда (РИА) и иммуноферментный анализ (ИФА), позволило выявить целевые антигены яичников против нескольких стероидогенных ферментов: 21-гидроксилазы (21ОН-Ab), фермента расщепления боковой цепи цитохрома P450 (P450SCC), 17 α -гидроксилазы (17 α -ОН) и 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β HSD) [11,13]. Примерно 3–5 % женщин с ПНЯ имеют положительный результат на 21ОН-Ab, что значительно выше ожидаемой частоты в общей популяции (<0,6 %). Антитела к 21ОН-Ab, по-видимому, являются маркером с самой высокой диагностической точностью для аутоиммунного ПНЯ, а также единственным коммерчески доступным маркером. Т-лимфоциты являются наиболее важными эффекторами в иммунном патогенезе ПНЯ. [14]. Следует отметить, что из-за существования различных подгрупп Т-лимфоциты могут не только служить индукторами аутоиммунных заболеваний, но и подавлять их [15,2]. Изменения пропорций подгрупп Т-лимфоцитов широко освещались и крайне предполагались связанными с возникновением и развитием ПНЯ. Интересно, что, хотя

этому уделялось бесчисленное количество внимания, выводы об изменениях подгрупп все еще противоречивы. [16].

Многочисленные исследования показали, что доля CD4⁺ Т-лимфоцитов (CD4⁺ клеток), провоспалительных Т-лимфоцитов, была повышена в периферической крови пациентов с ПНЯ, что подразумевает, что повышенный статус воспаления может быть фактором риска РОІ. Теоретически потенциальная аутореактивная способность CD4⁺ клеток может быть подавлена регуляторными Т (Treg) клетками, подгруппой противовоспалительных Т-лимфоцитов, для поддержания баланса между провоспалительным и противовоспалительным действием для здоровой иммунной системы. Однако сообщалось о снижении количества Treg-клеток и повышении количества активированных CD4⁺клеток при ПНЯ [17,18], что указывает на нарушение регуляции аутоиммунных реакций при ПНЯ.

Выводы: Аутоиммунную этиологию РОІ следует рассматривать при наличии сопутствующих аутоиммунных расстройств, наличии аутоантител, связанных с РОІ, или гистологически подтвержденном лимфоцитарном оофорите. 21ОН-Ab в настоящее время являются маркером с самой высокой диагностической точностью для аутоиммунного РОІ и должны анализироваться у женщин с идиопатическим РОІ. Хотя в настоящее время не существует специфического варианта лечения аутоиммунного РОІ, выявление женщин с аутоиммунным РОІ клинически значимо для диагностики субклинической или латентной аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. Нелеченный гипотиреоз может повлиять на общее состояние здоровья и качество жизни. Кроме того, из-за пагубного воздействия на нейрокогнитивное развитие плода важно лечить гипотиреоз у женщин, у которых желательна беременность (спонтанная или после донорства ооцитов). Поэтому женщинам с ПНЯ следует проводить скрининг ТТГ.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Devenuto L, Quintana R, Quintana T. Активация коркового вещества яичников *in vitro* и аутологичная трансплантация: новый подход к первичной недостаточности яичников и уменьшению овариального резерва. *Hum Reprod Open*. 2020;2020:hoaa046. [DOI] [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Domniz N, Meirou D. Преждевременная недостаточность яичников и аутоиммунные заболевания. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;60:42–55. [DOI] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

3. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Проспективная оценка риска преждевременного старения яичников у молодых женщин: новая парадигма. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;13:34. doi: 10.1186/s12958-015-0026-z. [DOI] [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Kadiroğullari P, Demir E, Bahat PY и др. Оценка взаимосвязи между уровнями HbA1c и овариальным резервом у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36:426–30. [DOI] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS и др. Циркулирующие аутоантитела против zona pellucida и тиреоидного микросомального антигена у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *J Reprod Immunol.* 2020;66:53–67. doi: 10.1016/j.jri.2005.02.003. [DOI] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Lopez-Corbeto M, Martínez-Mateu S, Pluma A и др. Резерв яичников, измеряемый по антимюллерову гормону, не уменьшается у пациентов с ревматоидным артритом по сравнению со здоровой популяцией. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;39:337–43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Luborsky JL, Visintin I, Boyers S и др. Овариальные антитела, обнаруженные с помощью иммуноферментного анализа иммобилизованных антигенов у пациентов с преждевременной недостаточностью яичников. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;70:69–75. doi: 10.1210/jcem-70-1-69. [DOI] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Magri F, Schena L, Capelli V и др. Антимюллеров гормон как предиктор овариального резерва в протоколах ВРТ: скрытая роль аутоиммунитета щитовидной железы. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:106. [DOI] [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Podfigurna A, Lukaszuk K, Czyzyk A, et al. Тестирование овариального резерва у женщин в пременопаузе: зачем, кому и как? *Maturitas.* 2018;109:112–7. [DOI] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Shuai, L., She, J., Diao, R., Zhao, H., Liu, X., Hu, Q., et al. (2023). Гидроксихлорохин защищает от аутоиммунной преждевременной недостаточности яичников, модулируя соотношение клеток Treg/Th17 у мышей BALB/c. *Американский журнал*
11. Хуан, Н., Лю, Д., Лянь, И., Чи, Х. и Цяо, Дж. (2021). Изменения иммунологического микроокружения в фолликулах пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. *Frontiers in Immunology*, 12, 770852. doi: 10.3389/fimmu.2021.770852 [DOI] [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Вуйович С. Этиология преждевременной недостаточности яичников. *Menopause Int.* 2019;15:72–75. doi: 10.1258/mi.2009.009020. [DOI] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Группа по разработке рекомендаций ESHRE по преждевременной недостаточности яичников, Веббер, Л., Дэвис, М., Андерсон, Р., Бартлетт, Дж. и др. (2024). Рекомендации ESHRE: Ведение женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *Репродукция человека*, 31 (5), 926–937. [DOI] [[PubMed](#)]
14. Нельсон Л.М. Клиническая практика. Первичная недостаточность яичников. *N Engl J Med.* 2019;360:606–614. doi: 10.1056/NEJMcpr0808697. [DOI] [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

15. Петрикова Ю., Лазурова И. Овариальная недостаточность и синдром поликистозных яичников. *Autoimmun Rev.* 2012;11:A471–A478. doi: 10.1016/j.autrev.2021.11.010. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Академия Google](#)]
16. Халлер-Киккатало К, Салуметс А, Уйбо Р. Обзор аутоиммунных реакций при женском бесплодии: антитела к фолликулостимулирующему гормону. *Clin Dev Immunol.* 2022;2012:762541. doi: 10.1155/2012/762541. [[DOI](#)] [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Халлер-Киккатало К, Салуметс А, Уйбо Р. Обзор аутоиммунных реакций при женском бесплодии: антитела к фолликулостимулирующему гормону. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:762541. doi: 10.1155/2012/762541. [[DOI](#)] [[Бесплатная статья PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Хамода, Х., Шарма, А. (2023). Преждевременная недостаточность яичников, ранняя менопауза и индуцированная менопауза. *Лучшая практика и исследования клинической эндокринологии и метаболизма*, 38 (1), 101823. [[DOI](#)] [[PubMed](#)]
19. Шариф, К., Ватад, А., Бриджвуд, К., Кандук, Д., Амитал, Х. и Шенфельд, Й. (2019). Взгляд на аутоиммунный аспект преждевременной недостаточности яичников. *Передовая практика и исследования в области клинической эндокринологии и метаболизма*, 33 (6), 101323. 10.1016/j.beem.2019.101323 [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]