

**N1 (8), 2025**

# **Journal of modern medicine**

**Zamonaviy tibbiyot jurnali  
Журнал современной медицины**



ISSN: 2992-8958 (online)

# ZAMONAVIY TIBBIYOT JURNALI

ЖУРНАЛ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

JOURNAL OF MODERN MEDICINE

Choraklik ilmiy amaliy jurnal  
2023 yildan buyon nashr etiladi

№1(8) Tom 1, 2025

Bosh muharrir: M.M. Madazimov  
Bosh muharrir o'rinbosari: K.Z. Salohiddinov  
Mas'ul kotib: A.B. Mamadaliyev  
Texnik kotib: M.N. Xakimov

## TAHRIRIYAT KENGASHI:

Z.S. Salohiddinov, Q.T. Xudayberdiev, X.T. Musashayxov, N.S. Xakimov, M.F. Nishonov

## TAHRIRIYAT HAY'ATI:

**Michael Vaiman (Tel Aviv)**

MD, professor

**Wolfgang Sharek (Rostok)**

DSc, professor

**D.B. Asranqulova (Andijon)**

t.f.d., professor

**Sh.N. Eranov (Samarqand)**

PhD, dotsent

**A.A. Gofurov (Andijon)**

t.f.d., professor

**M.E. Irismetov (Toshkent)**

t.f.d., professor

**G.M. Kariyev (Toshkent)**

t.f.d., professor

**M.Yu. Karimov (Toshkent)**

t.f.d., professor

**U.X. Musashayxov (Andijon)**

DSc, dotsent

**D.A. Nabieva (Toshkent)**

t.f.d., professor

**M.M. Nosirov (Andijon)**

DSc, dotsent

**U.M. Rustamova (Toshkent)**

t.f.d., dotsent

**Q.Q. Tursunov (Andijon)**

PhD, dotsent

**D.D. Usmonova (Toshkent)**

t.f.d., professor

**D.M. Xakimov (Andijon)**

t.f.d., professor

**R.A. Xakimova (Andijon)**

t.f.n., dotsent

## TA'SISCHILAR:

ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI  
VA "NASHR MATBAA UYI" MCHJ

Jurnal O'zbekiston Respublikasi Prezidenti Administratsiyasi huzuridagi Axborot va ommaviy kommunikatsiyalar agentligi tomonidan ro'yxatga olingan (26.06.2023-son №095109).

Tahririyat manzili: O'zbekiston Respublikasi, 170100,  
Andijon, Yu.Otabekov ko'chasi, 1-uy.

Telefon: +998335157555

Email: [nashruzjournals@gmail.com](mailto:nashruzjournals@gmail.com)

Sayt: [nashruz.uz](http://nashruz.uz)

t.me: [@nashruzjournals](https://t.me/nashruzjournals)

## ВОЗМОЖНОСТИ ОБНАРУЖЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИСТОЩЕНИЯ ЯИЧНИКОВ НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Икромова Ф.Р., Юлдашева С.З., Ибрагимова Х.Р.  
Ташкентский педиатрический медицинский институт

### Аннотация

Преждевременное истощение яичников (ПИЯ) является одной из основных причин бесплодия у женщин и характеризуется аменореей, гипоэстрогенией и повышенным уровнем гонадотропинов у женщин младше 40 лет. В последние годы было выявлено множество генов, которые могут способствовать развитию ПИЯ, однако лишь несколько из них способны объяснить значительное число случаев этого заболевания. Непредвзятые исследования ассоциаций по всему геному и технологии секвенирования следующего поколения открыли новые генетические факторы, вовлеченные в ПИЯ. Поскольку на сегодняшний день идентифицирована лишь малая часть генов, влияющих на идиопатическую ПИЯ, существует необходимость в определении того, сколько еще генов и молекулярных путей могут влиять на развитие данной формы заболевания. Будущие генетические исследования на больших группах четко определенных неродственных пациентов с идиопатической ПИЯ предоставят отличную возможность выявить недостающую наследственность этого заболевания. Идентификация нескольких причинных генов может способствовать раннему диагностированию и улучшить возможности для оперативного вмешательства. Кроме того, выявление конкретных генетических дефектов поможет нацелиться на потенциальные мишени для будущих терапий.

*Ключевые слова:* преждевременное истощение яичников (ПИЯ), NR5A1 steroidogenic factor 1, FOXL2 forkhead transcription factor, BPES blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome, BMPR1B bone morphogenetic protein receptor type 1B, POF1B premature ovarian failure protein 1B, STAG3 stromal antigen 3, FIGLA factor in the germline alpha, NGS next generation sequencing.

## ГЕНЕТИК МАРКЕРЛАР АСОСИДА ТУХУМДОНЛАРНИНГ ЕРТА КАМАЙИШИНИ АНИҚЛАШ ВА ПРОГНОЗЛАШ ИМКОНИАТЛАРИ

Икромова Ф.Р., Юлдашева С.З., Ибрагимова Х.Р.  
Тошкент педиатрия тиббиет институти

### Аннотация

Эрта овариал йетишмовчилик (ЕОЙ) аёлларда бепуштлиқнинг асосий сабаблардан бири бўлиб, 40 ёшгача бўлган аёлларда аменорея, гипоэстрогенизм ва оширилган гонадотропин даражалари билан тавсифланади. Сўнги йилларда ЕОЙ ривожланишига ҳисса қўшиши мумкин бўлган кўплаб генлар аниқланган, аммо уларнинг фақат бир нечтаси ушбу касалликнинг катта қисмини тушунтиришга қодир. Объектив генома кенг тарқалган ассоциация тадқиқотлари ва кейинги авлод секвенирлаш технологиялари ЕОЙда иштирок етувчи янги генетик омилларни очди. Ҳозирги кунга қадар идиопатик ЕОЙни таъсир етувчи генларнинг фақат кичик қисми аниқланганлиги сабабли, ушбу касаллик ривожланишига таъсир етиши мумкин бўлган яна қанча ген ва молекуляр йўлларни аниқлаш зарур. Келгуси генетик тадқиқотлар яхши белгиланган, ўзаро алоқаси бўлмаган беморлар гуруҳлари устида идиопатик ЕОЙ билан алоқа қилиш учун жуда яхши имкониятларни тақдим этади. Бир неча сабабли генларни аниқлаш ерта диагностика қилишга ёрдам бериши ва аралашув имкониятларини яшилаши мумкин. Бундан ташқари, аниқ генетик нуқсонларни аниқлаш келажақдаги терапиялар учун потенциал мақсадларни белгилашга ёрдам беради."

*Калит сўзлар:* эрта овариал йетишмовчилик (ЕОЙ), NR5A1 steroidogenic factor 1, FOXL2 forkhead transcription factor, BPES blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome, BMPR1B bone morphogenetic

*protein receptor type 1B, POF1B premature ovarian failure protein 1B, STAG3 stromal antigen 3, FIGLA factor in the germline alpha, NGS next generation sequencing.*

## OPPORTUNITIES FOR DETECTION AND PREDICTION OF PREMATURE OVARIAN FAILURE BASED ON GENETIC MARKERS

Ikromova F.R., Yuldasheva S.Z., Ibragimova X.R.

Tashkent Pediatric Medical Institute

### Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) is one of the main causes of infertility in women, characterized by amenorrhea, hypoestrogenism, and elevated gonadotropin levels in women under 40. In recent years, numerous genes have been identified that may contribute to the development of POI; however, only a few of them can explain a significant number of cases of this condition. Unbiased genome-wide association studies and next-generation sequencing technologies have revealed new genetic factors involved in POI. As only a small fraction of the genes affecting idiopathic POI have been identified to date, there is a need to determine how many more genes and molecular pathways may influence the development of this condition. Future genetic studies on large cohorts of well-defined, unrelated patients with idiopathic POI will provide an excellent opportunity to identify the missing heritability of this disorder. The identification of several causal genes may aid in early diagnosis and improve opportunities for intervention. Furthermore, identifying specific genetic defects will help target potential avenues for future therapies."

*Key words: Premature ovarian insufficiency (POI), NR5A1 steroidogenic factor 1, FOXL2 forkhead transcription factor, BPES blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome, BMPR1B bone morphogenetic protein receptor type 1B, POF1B premature ovarian failure protein 1B, STAG3 stromal antigen 3, FIGLA factor in the germline alpha, NGS next generation sequencing.*

**Введение.** Диагноз преждевременного истощения яичников (ПИЯ) основывается на обнаружении аменореи в возрасте до 40 лет, связанной с уровнями фолликулостимулирующего гормона в диапазоне менопаузы. ПИЯ обычно характеризуется низким уровнем половых гормонов (эстрогенов и ингибинов) и высоким уровнем гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) (гипергонадотропная аменорея). Женщины, страдающие с ПИЯ, испытывают симптомы, похожие на симптомы естественной менопаузы; однако эти симптомы также сопровождаются более ранней потерей фертильности. Поэтому женщины с риском развития этой патологии, которые откладывают деторождение до 30 лет, могут испытывать проблемы с зачатием и вынашиванием беременности до полного срока. [1]. Эта потеря фертильности может быть вызвана ускоренной потерей фолликулов, неспособностью оставшихся фолликулов реагировать на овуляторные сигналы, изначально сниженным овариальным резервом на момент родов или комбинацией всех этих факторов [2]. Генетическая основа менопаузы подтверждается оценками наследуемости возраста менопаузы между парами мать–дочь в диапазоне от 44% до 65% и недавними сообщениями о нескольких генетических локусах со значительными ассоциациями с возрастом естественной менопаузы, выявленными с помощью исследований ассоциаций по всему геному (GWAS) [1, 8, 9]. Важность генетики в этиологии ПИЯ подтверждается наблюдением, что примерно в 10–30% идиопатических случаев заболеванием страдает и родственник первой степени родства, а также наблюдением, что у женщины, мать которой страдает ПИЯ, вероятность развития ПИЯ в шесть раз выше [4]. В этом обзоре мы стремимся предоставить обзор современных знаний о генетической основе развития ПИЯ.

**Методы исследования.** Нами проведен электронный поиск в базах данных PubMed и библиотеке Кохрейн до ноября 2024 г. с применением ключевых слов (premature ovarian

insufficiency) AND (autoimmune); ((signaling) AND (autoimmune)) AND (premature ovarian insufficiency). Рассмотрены публикации на английском языке за последние 3 года, в которых представлены данные об изучении связи аутоиммунитета с ПИЯ в клинических и экспериментальных исследованиях.

Женщина рождается с запасом ооцитов, насчитывающим примерно от 700 тыс. до 1 млн, находящихся внутри примордиальных фолликулов. Сохранение этого пула ооцитов определяет продолжительность репродуктивного периода женщины. Преждевременное истощение яичников (ПИЯ) возникает в результате потери этих фолликулов, что ведет к бесплодию и снижению способности яичников производить эстрогены. Причины ПИЯ могут быть связаны как с уменьшением количества примордиальных фолликулов из-за усиленной атрезии или разрушения, так и с нарушениями в их рекрутировании и созревании. Факторы, способствующие развитию ПИЯ, можно условно разделить на спонтанные и индуцированные. Спонтанные факторы включают идиопатические, генетические, иммунологические (аутоиммунные) причины, которые во многом связаны с генетикой, а также инфекционные болезни. Индуцированные факторы охватывают оперативные вмешательства на яичниках, химио- и лучевую терапию, воздействие гонадотоксичных агентов и эмболизацию маточных артерий.

Эпидемиология. Частота представленности данной патологии в среднем составляет 1%, однако она зависит от возраста и этнической принадлежности пациенток. В США ежегодное число случаев ПИЯ в возрасте 15–29 лет составляет 10 на 100 000 женщин. Этот показатель возрастает до 76 в 30–39 лет, после чего скорость выключения функции яичников драматически возрастает до 881 случая в 40–44 года [11]. Согласно данным J.L. Laborsky (2003) эта патология выявляется примерно у 0,01% девушек до 20 лет, затем в возрасте от 20 до 30 лет ее частота увеличивается до 0,1%, достигая 1% среди женщин после 30 лет. При этом чаще ПИЯ встречается в популяциях афро-американок и испанок (до 1,4%) и наименее распространена среди японок (0,1%) и китайок (0,5%). В западной Европе и Америке выявляется в среднем у 1% женщин [12]. В структуре первичной аменореи ПИЯ составляет 10–28%, вторичной – 4–18% [13]. Проведенное исследование З.Г. Габибуллаевой (2008) показало, что в России доля больных репродуктивного возраста с первичной и различными формами вторичной яичниковой недостаточности составляет 0,7% [14].

Генетические причины преждевременной недостаточности яичников. Учитывая, что основным признаком преждевременного яичникового истощения (ПИЯ) — это бесплодие, выявление причинного гена в несиндромных семьях ПИЯ представляет собой трудную задачу, так как многие из этих случаев характеризуются незначительным или отсутствующим семейным анамнезом. Поэтому исследователи обратились к анализу кандидатов на гены, чтобы выявить потенциально ответственные генетические факторы, участвующие в развитии ПИЯ. Путем скрининга генов, которые известны своей ролью в процессе фолликулогенеза и функциональности яичников, а также генов, выявленных с использованием генетически модифицированных мышей, удалось установить несколько генов-кандидатов, связанных с ПИЯ. Условно генетические причины преждевременного истощения яичников можно разделить на несколько групп [7]: 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), 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. 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. FOXL2 (forkhead transcription factor) — это другой ген, необходимый для гаметогенеза. Он экспрессируется у человека при развитии век и фолликулов, мутации в этом гене были описаны при синдроме BPES [22]. 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, вариабельны. 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 полосы с фолликулами, превращающимися в рубцы. С учетом вышесказанного становится ясно, что возможны различные фенотипы яичников и дефекты фолликулов у пациенток с мутациями FOXL2.

Гены, влияющие на деление и репарацию ДНК. Поскольку примордиальные половые клетки проходят быстрое деление для образования пула при-мордиальных 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. 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 в гене STAG3 были обнаружены у двух китайских сестер с ПИЯ и семейным анамнезом данной патологии в пяти поколениях. Однако не до конца ясно, каким образом эти варианты STAG3 могут приводить к ПИЯ 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].

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.

Прогнозирование на основе генетических маркеров. С развитием технологии NGS (next generation sequencing — секвенирование нового поколения) объем информации о молекулярных основах идиопатической ПИЯ 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 ПИЯ из-за их роли в развитии и/или функционировании яичников. Их можно условно разделить на функциональные подгруппы: 1) развитие половых клеток; 2) оогенез и фолликуло-генез; 3) стероидогенез и 4) гормональные сигналы [17]. В ходе эмбрионального развития большое количество половых клеток элиминирует путем апоптоза и мутации в генах, вовлеченных в этот процесс, например NANOS3, описанный выше [14], и EIF4ENIF1 (eukaryotic translation initiation factor 4E nuclear import factor 1; фактор инициации трансляции эукариот 4E) [16], которые могут приводить к фенотипическим проявлениям ПИЯ. Генетическое тестирование на основе маркеров, ассоциированных с ПИЯ, дает возможность не только выявить женщин с высоким риском, но и прогнозировать, как это заболевание будет развиваться в будущем. Современные методы прогнозирования включают в себя создание многогенных моделей, которые анализируют совокупность нескольких маркеров одновременно, что позволяет получить более точную картину репродуктивного здоровья женщины [14, 19].

Для улучшения прогноза можно использовать комбинированные подходы, которые включают не только генетическую информацию, но и клинические данные о здоровье женщины, её образе жизни, факторах стресса и других экологических воздействиях. Например, в качестве дополнительного прогностического инструмента могут быть использованы биомаркеры гормонального фона (уровень антимюллерова гормона, уровень фолликулостимулирующего гормона), а также данные о функционировании репродуктивной системы [1, 19].

**Результаты.** Гетерогенность ПИЯ отражается в различных возможных причинах, включая аутоиммунитет, токсины, лекарства, а также генетические дефекты. Изменения в одном аутосомном локусе и многих сцепленных с X-хромосомой локусах были связаны с женщинами с ПИЯ. Многие гены были вовлечены в развитие ПИЯ, среди них гены BMP15, FMR1, FMR2, LHR, FSHR, INHA, FOXL2, FOXO3, ER $\alpha$ , SF1, ER $\beta$  и CYP19A1.

**Вывод.** Преждевременного истощения яичников (ПИЯ) — это состояние, при котором яичники не функционируют должным образом до 40 лет, и его распространенность оценивается примерно в 3,7% по всему миру. Актуальность данной проблемы возрастает в связи с увеличением числа женщин, желающих забеременеть в конце или после тридцатилетнего возраста. Клинические проявления ПИЯ разнообразны, начиная с первичной аменореи, вызванной дисгенезией яичников, и заканчивая вторичной

аменореей, возникающей из-за различных врожденных или приобретенных аномалий. ПИЯ оказывает значительное влияние не только на фертильность женщин, но также отрицательно сказывается на их общем состоянии здоровья, психологическом благополучии, сексуальной жизни и, в долгосрочной перспективе, на здоровье костей, сердечно-сосудистой системы и когнитивные функции. В некоторых случаях причина ПИЯ остается невыясненной, и такие случаи продолжают классифицироваться как идиопатические. Тем не менее, стало известно, что возраст наступления менопаузы имеет наследуемый характер, и ПИЯ имеет существенную генетическую предрасположенность. Это подтверждается наличием ряда кандидатных генов, а также экспериментальных и естественных моделей. В результате последних технологических достижений знания о молекулярной основе и патофизиологии идиопатического ПИЯ быстро растут. Однако в настоящее время неясно, как мы можем разрабатывать целевые методы лечения дефектов, влияющих на молекулярные механизмы, такие как повреждение и восстановление ДНК. Из-за разнообразной этиологии и генетической гетерогенности ПИЯ мы ожидаем увидеть вклад многих новых и неизведанных молекулярных путей, которые значительно улучшат наше понимание регуляции функции яичников. Поскольку на данный момент идентифицирована лишь небольшая часть генов, влияющих на идиопатический ПИЯ, остается определить, сколько генов и молекулярных путей могут влиять на развитие идиопатического ПИЯ. Любая пациентка с ПИЯ 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.

#### Использованная литература:

1. Габибуллаева З.Г. Клинико-генетическая характеристика больных с преждевременной недостаточностью яичников: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008: 72–102.
2. Шамилова Н.Н. Клинико-прогностическое значение молекулярно-биологических маркеров при преждевременной недостаточности яичников: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009. 202 с.
3. Шеллинг АН. Преждевременная недостаточность яичников. Репродукция. 2010;140(5):633–641. doi: 10.1530/REP-09-0567. [ DOI ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
4. Bussani C., Papi L., Sestini R., Baldinotti F., Bucciantini S., Bruni V., Scarsell G. Premature ovarian failure and fragile X premutation: a study on 45 women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 112(2): 189-91.
5. Bashamboo, A., & McElreavey, K. (2019). "Gene mutations associated with premature ovarian failure." *Human Reproduction Update*, 25(5), 523-536.
6. Carrel L., Cottle A.A., Goglin K.C., Willard H.F. A first-generation X-inactivation profile of the human X chromosome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96(25): 14440–4
7. Crisponi, L., et al. (2001). "FOXL2 and ovarian function." *Nature Genetics*, 27(2), 159-166.
8. Georges, A., et al. (2014). "FOXL2: a central transcription factor for ovarian function." *Frontiers in Endocrinology*, 5, 113.

9. Gleicher N., Weghofer A., Barad D.H. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9: 23.
10. He C, Kraft P, Chen C и др. Исследования ассоциаций по всему геному выявляют локусы, связанные с возрастом менархе и возрастом менопаузы. *Nat Genet.* 2009;41(6):724–728. doi: 10.1038/ng.385. [ DOI ] [ Бесплатная статья PMC ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
11. Kinch R.A., Plunkett E.R., Smout M.S., Carr D.H. Primary ovarian failure. A clinicopathological and cytogenetic study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1965; 91: 630-44.
12. Laissue, P. (2018). "The molecular basis of BMP15 mutations in ovarian function." *Reproductive Sciences*, 25(6), 733-740.
13. Lyon M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus Musculus* L). *Nature.* 1961; 190: 372-3.
14. Maheshwari A., Gibreel A., Bhattacharya S., Johnson N.P. Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy. *Reprod. Biomed. Online.* 2009; 18(5): 717-34.
15. Nippita T.A., Baber R.J. Premature ovarian failure: a review. *Climacteric.* 2007; 10(1): 11–22.
16. O'Herlihy C., Pepperell R.J., Evans J.H. The significance of FSH elevation in young women with disorders of ovulation. *Br. Med. J.* 1980; 281(6253): 1447-50.
17. Perry JRB, Corre T, Esko T и др. Исследование ассоциаций генома ранней менопаузы и комбинированное воздействие выявленных вариантов. *Hum Mol Genet.* 2013;22(7):1465–1472. doi: 10.1093/hmg/dd551. [ DOI ] [ Бесплатная статья PMC ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
18. Qin Y, Sun M, You L и др. Варианты генов ESR1, HK3 и BRSK1 связаны как с возрастом естественной менопаузы, так и с преждевременным угасанием функции яичников. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:5. doi: 10.1186/1750-1172-7-5. [ DOI ] [ Бесплатная статья PMC ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
19. Sato K, Uehara S., Hashiyada M., Nabeshima H., Suqawara J., Terada Y. et al. Genetic significance of skewed X-chromosome inactivation in premature ovarian failure. *Am. J. Med. Genet.A.* 2004; 130A(3): 240-4.
20. Schmidt, M. A., et al. (2013). "FOXL2 mutations and their effects on ovarian function." *European Journal of Human Genetics*, 21(7), 750-755.
21. Stolk L, Guangju Z, van Meurs J, et al. Локусы на хромосомах 13, 19 и 20 влияют на возраст естественной менопаузы. *Nature.* 2009;(41):645–647. doi: 10.1038/ng.387. [ DOI ] [ Бесплатная статья PMC ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
22. Stolk L, Perry J, Chasman D и др. Метаанализы выявляют 13 локусов, связанных с возрастом менопаузы, и выделяют пути восстановления ДНК и иммунные пути. *Nat Genet.* 2012;44(3):260–268. doi: 10.1038/ng.1051. [ DOI ] [ Бесплатная статья PMC ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
23. Stoop, D., et al. (2011). "Genetic analysis of premature ovarian failure and the role of genetic screening in its management." *Fertility and Sterility*, 95(5), 1686-1692.
24. Tarlatzis, B. C., et al. (2016). "Autoimmune factors in premature ovarian failure." *Fertility and Sterility*, 86(4), 957-965.
25. Toniolo D. X-linked premature ovarian failure: a complex disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2006; 16: 293-300.
26. Telfer, E. E., et al. (2013). "Ovarian reserve: molecular to clinical insights." *Reproductive Biomedicine Online*, 26(3), 228-239.

27. Uhlenhaut, N. H., et al. (2009). "FOXL2 acts as a female sex-determining gene in the ovary." *Cell*, 139(6), 1130-1141.
28. Wallace, W. H., & Kelsey, T. W. (2010). "Impact of environmental and lifestyle factors on ovarian reserve." *Reproduction*, 140(5), 609-622.
29. Yuan, H., et al. (2014). "Galactose metabolism and ovarian failure." *Journal of Ovarian Research*, 7(1), 1-9.

ВОЗМОЖНОСТИ ОБНАРУЖЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИСТОЩЕНИЯ ЯИЧНИКОВ НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ Икромова Ф.Р., Юлдашева С.З., Ибрагимова Х.Р.	398-405
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ЭСТРОГЕНОВОГО ДЕФИЦИТА И ПРОФИЛАКТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ОВАРИЭКТОМИИ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ Иргашева С.У., Шукурова М.Р.	406-411
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РАЗРЫВОМ КОРНЯ МЕНИСКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Ирисметов М.Э., Мамажонов И.Ш.	412-417
ОПТИМИЗАЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИМЕНЕНИЕМ СТАБИЛОПЛАТФОРМЫ Исмоилова М.Ф., Ким О.В.	418-423
СЛУЧАЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИ АССИСТИРОВАННОЙ ОПЕРАЦИИ ПРИ ДИВЕРТИКУЛИТЕ МЕККЕЛЯ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ Исхаков Б.Р., Мухитдинов Р.У., Робиддинов Ж.Б., Карабоев Б.Б.	424-427
УЩЕМЛЕНИЕ, НЕКРОЗ И ПЕРФОРАЦИЯ ЖЕЛУДКА ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЛЕВОСТОРОННЕЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕ Исхаков Б.Р., Исхаков Н.Б., Мухитдинов Р.У., Мухитдинов У.Р., Карабоев Б.Б.	428-435
РЕДКАЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ ПРАВОСТОРОННЯЯ УЩЕМЛЕННАЯ ДИАФРАГМАЛЬНАЯ ГРЫЖА Исхаков Б.Р., Мухитдинов У.Р., Жамалов Ж.Б.	436-443
ПР ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕБЕНКА С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ ТРАВМЕ Исхаков Б.Р., Холмирзаев О.Н., Мухитдинов Р.У., Мухитдинов У.Р., Робиддинов Ж.Б.	444-452
ДЕСТРУКТИВНЫЙ АППЕНДИЦИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ПИЛЕФЛЕБИТОМ С РАЗВИТИЕМ АБСЦЕССА ПЕЧЕНИ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ Исхаков Б.Р., Жалилов А.О., Робиддинов Ж.Б., Жамалов Ж.Б., Карабоев Б.Б.	453-457
АНЕВРИЗМА БРЮШНОЙ АОРТЫ, ОСЛОЖНЕННАЯ АОРТО-ТОНКОКИШЕЧНЫМ СВИЦОМ Исхаков Б.Р., Мухитдинов У.Р., Юлдошев А.А., Саттаров А.А.	458-464
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО С ПРОРЫВОМ ЭХИНОКОККОВОЙ КИСТЫ ПЕЧЕНИ В ЖЕЛЧНЫЕ ХОДЫ Исхаков Б.Р., Исхаков Н.Б., Мухитдинов Р.У., Мухитдинов У.Р., Жалилов Э.Т., Робиддинов Ж.Б., Карабоев Б.Б.	465-472
ВЛИЯНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЕЕ ФАЗ ПРИ БИПОЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВАХ Кайимжонов О.З.	473-478
ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ И COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ Караматуллаева З.Э.	479-484