

УДК: 618.11-008.64-053.81:616.71-007.234:575

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОКРИННЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ



Фахрутдинова Севара Сражитдиновна, Маннапова Умида Рауповна, Рахмонова Васида Фарходовна
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

ТУХУМДОН ЭРТА ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН АЁЛЛАРДА СУЯК ТЎҚИМАСИ МИНЕРАЛ ЗИЧЛИГИ БУЗИЛИШИНИНГ ЭНДОКРИН ВА ГЕНЕТИК ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ КОМПЛЕКС БАҲОЛАШ

Фахрутдинова Севара Сражитдиновна, Маннапова Умида Рауповна, Рахмонова Васида Фарходовна
Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази,
Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

A COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF ENDOCRINE AND GENETIC RISK FACTORS FOR BONE MINERAL DENSITY IMPAIRMENT IN WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE

Fakhrutdinova Sevara Srajitdinovna, Mannapova Umida Raupovna, Rakhmonova Vasila Farhodovna
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: islomshamatov@gmail.com

Резюме. Тухумдонларнинг барвақт етишмовчилиги (ТБЕ) клиник-эндокрин синдром бўлиб, тухумдон функциясининг эрта йўқолиши ва репродуктив ёшдаги аёлларда гипоестроген ҳолатнинг ривожланиши билан бирга келади. ТБЕнинг энг муҳим узоқ муддатли асоратларидан бири суяк тўқимаси минерал зичлигининг (СТМЗ) пасайиши бўлиб, бу ёшларда остеопения ва остеопорознинг шаклланишига олиб келади. Ушбу шарҳ мақоласида ТБЕ бўлган аёлларда СТМЗ бузилишининг эндокрин ва генетик хавф омилларининг ролига бағишланган замонавий наشرларнинг (2020-2025 йй.) кенг қамровли таҳлили ўтказилган. Генетик омиллар - хромосома аномалиялари, *FMR1* генининг премутацияси, фолликулогенез мутациялари ва ДНК репарациясининг остеопорознинг индивидуал хавфини шакллантиришига қўшган ҳиссаси кўриб чиқилган. Ушбу омилларнинг ўзаро таъсири суяк массасини йўқотиш тезлигини белгилаши исботланган, бу эса беморларни шахсга йўналтирилган даволашга интегратив ёндашув зарурлигини асослайди.

Калим сўзлар: тухумдонларнинг эрта етишмовчилиги, суяк тўқималарининг минерал зичлиги, генетик омиллар, эндокрин механизмлар, ДНК репарацияси, *FMR1*, *FOXL2*, *NOBOX*, *BMP15*, *GDF9*, *FIGLA* u *LHX8*.

Abstract. Premature ovarian failure (POF) is a clinical and endocrine syndrome characterized by early loss of ovarian function and the development of a hypoestrogenic state in women of reproductive age. One of the most significant long-term complications of POF is decreased bone mineral density (BMD), leading to osteopenia and osteoporosis in young women. This review article provides a comprehensive analysis of current publications (2020–2025) devoted to the role of endocrine and genetic risk factors for BMD impairment in women with POF. The contribution of genetic factors—chromosomal abnormalities, *FMR1* gene premutation, and mutations in folliculogenesis and DNA repair—to individual osteoporosis risk is examined. The interaction of these factors has been shown to determine the rate of bone loss, substantiating the need for an integrative approach to personalized patient care.

Keywords: premature ovarian failure, bone mineral density, genetic factors, endocrine mechanisms, DNA repair, *FMR1*, *FOXL2*, *NOBOX*, *BMP15*, *GDF9*, *FIGLA*, and *LHX8*.

Введение. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ, primary ovarian insufficiency — POI) представляет собой клиниче-

ски и молекулярно гетерогенное состояние, характеризующееся утратой овариальной функции до 40 лет и сопровождающееся гипергонадотроп-

ной гипоестрогенной [15, 27]. ПНЯ относится к числу клинически значимых состояний, затрагивающих женщин репродуктивного возраста и сопровождающихся не только нарушением фертильности, но и развитием системных метаболических осложнений [1, 9]. По данным крупных популяционных исследований, распространенность ПНЯ составляет около 1% среди женщин моложе 40 лет, около 0,1% — среди женщин моложе 30 лет и менее 0,01% — в возрасте до 20 лет. В отличие от естественной менопаузы, ПНЯ формируется в период, когда физиологические механизмы адаптации к гипоестрогенной ещё не реализованы [13, 17], что обуславливает более выраженное влияние на органы-мишени. Одним из наиболее уязвимых органов-мишеней при ПНЯ является костная ткань. Формирование и стабилизация пиковой костной массы происходит преимущественно до 30–35 лет, и преждевременное снижение продукции эстрогенов в этот период приводит к нарушению физиологического костного ремоделирования. В результате у женщин с ПНЯ отмечается ускоренное снижение минеральной плотности костной ткани, преимущественно за счёт трабекулярного компонента, что повышает риск развития остеопении и остеопороза уже в молодом возрасте и формирует неблагоприятный прогноз в отношении переломов в последующие десятилетия жизни [8, 11]. Традиционно снижение минеральной плотности костной ткани при ПНЯ рассматривалось преимущественно как следствие эстрогендефицита. Однако современные исследования демонстрируют, что изолированное рассмотрение эстрогендефицита не позволяет объяснить выраженную межиндивидуальную вариабельность костных изменений у женщин с ПНЯ, что указывает на многофакторный характер патогенеза. Выраженность и скорость потери костной массы существенно варьируют даже у женщин с сопоставимым уровнем гипоестрогенности, что указывает на наличие дополнительных модифицирующих факторов. В этом контексте всё большее внимание уделяется роли генетических детерминант, включая хромосомные аномалии, мутации в генах фолликулогенеза и репарации ДНК, а также полигенные варианты, которые могут определять не только риск развития ПНЯ, но и индивидуальные особенности костного метаболизма. Согласно руководству ESHRE (2024) [15, 17, 27], ведение таких пациенток требует междисциплинарного подхода, учитывающего не только гормональный фон, но и генетические детерминанты. Совокупное воздействие эндокринных и генетических факторов формирует сложный патогенетический профиль, требующий комплексного подхода к оценке риска нарушения минеральной плотности костной ткани [3, 12, 19, 30].

В связи с этим **целью настоящей обзорной статьи** является комплексный анализ современных данных о роли эндокринных и генетических факторов риска нарушения минеральной плотности костной ткани у женщин с преждевременной недостаточностью яичников, а также обоснование необходимости интеграции этих факторов в клиническую практику для ранней диагностики, профилактики и персонализированного ведения пациенток.

Методология. Поиск литературы осуществлялся в международных и российских базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary) за период с января 2020 г. по 2025 г. Использовались ключевые слова: «premature ovarian insufficiency», «bone mineral density», «genetic risk factors», «FSH effect on bone». В обзор включены метаанализы, систематические обзоры и последние клинические рекомендации (ESHRE 2024, ASRM 2025).

Клинические особенности преждевременной недостаточности яичников. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) характеризуется выраженной этиологической гетерогенностью: от спорадических и идиопатических форм (60–70%) до наследственных, аутоиммунных и ятрогенных факторов [20, 25]. Основу патогенеза составляет стойкая гипергонадотропная гипоестрогенная, которая, в отличие от физиологической менопаузы, развивается резко и в более молодом возрасте, что минимизирует время для реализации адаптационных механизмов организма.

Клиническая картина ПНЯ включает не только классические симптомы эстрогендефицита (амеорея, вазомоторные расстройства, урогенитальная атрофия), но и серьезные психоэмоциональные нарушения, снижающие качество жизни. Однако наиболее клинически значимыми являются отдаленные соматические последствия, среди которых доминируют нарушения костного и сердечно-сосудистого здоровья [1, 24].

Особое значение имеет тот факт, что период манифестации ПНЯ совпадает с фазой формирования и стабилизации пиковой костной массы (до 30–35 лет). В результате недостижение оптимального уровня МПКТ создает предпосылки для её ускоренной утраты в последующие десятилетия [5, 13]. Исследования показывают, что снижение МПКТ выявляется у 30–60% пациенток уже на момент верификации диагноза, причем наиболее уязвимой оказывается трабекулярная костная ткань поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости.

Течение ПНЯ часто осложняется коморбидными эндокринопатиями (аутоиммунный тиреоидит, надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет 1 типа), а также нарушениями ме-

таболизма витамина D и кальция, что синергично ускоряет прогрессирование остеопороза. Несмотря на возможную интермиттирующую функцию яичников у части пациенток, суммарная длительность гипоэстрогенного состояния остается критически высокой. Таким образом, клиническая вариабельность и высокий риск ранних костных нарушений диктуют необходимость перехода к комплексной оценке эндокринных и генетических факторов риска для персонализированного ведения женщин с ПНЯ [2, 30].

Эндокринные механизмы нарушения МПКТ. Нарушение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) является результатом сложных эндокринных изменений, формирующихся на фоне ранней утраты овариальной функции. Ведущим патогенетическим звеном выступает гипоэстрогения, однако современные данные свидетельствуют о многоуровневом гормональном дисбалансе, включающем изменения секреции гонадотропинов, нарушение регуляции кальций-фосфорного обмена, дисфункцию витамина D-паратиреоидной оси и влияние сопутствующих эндокринных расстройств [11, 20].

Ключевая роль эстрогенов в поддержании костной массы обусловлена их многонаправленным действием на клетки костной ткани. Эстрогены регулируют процессы костного ремоделирования, подавляя активность остеокластов и поддерживая выживание и функциональную активность остеобластов и остеоцитов. Эти эффекты реализуются как через прямое связывание с эстрогеновыми рецепторами ER α и ER β , экспрессируемыми в костной ткани, так и посредством регуляции системы RANK/RANKL/OPG, играющей центральную роль в остеокластогенезе. При гипоэстрогении отмечается повышение экспрессии RANKL и снижение уровня остеопротегерина, что приводит к активации дифференцировки остеокластов, усилению костной резорбции и ускоренной потере трабекулярной костной ткани [5, 11].

Особенностью ПНЯ является то, что гипоэстрогенное состояние формируется в молодом возрасте, зачастую до достижения пиковой костной массы. Это принципиально отличает ПНЯ от физиологической менопаузы, при которой снижение уровня эстрогенов происходит после завершения формирования скелета. В результате у женщин с ПНЯ наблюдается не только ускоренная утрата костной массы, но и недостижение оптимальных значений МПКТ, что формирует неблагоприятный исходный уровень костного здоровья и повышает риск остеопороза в дальнейшем.

Помимо дефицита эстрогенов, важную роль в нарушении МПКТ при ПНЯ играет гипергона-

дотропинемия. Повышенные уровни фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) традиционно рассматриваются как маркеры овариальной недостаточности, однако в последние годы обсуждается их потенциальная самостоятельная роль в регуляции костного метаболизма. Современные данные Zhang L. et al. (2024) показали наличие рецепторов ФСГ на остеокластах и их предшественниках, что позволяет предполагать прямое стимулирующее влияние ФСГ на костную резорбцию [28, 29]. Таким образом, при ПНЯ гипоэстрогения сочетается с повышенной гонадотропной стимуляцией, создавая двойное неблагоприятное воздействие на костную ткань.

Дополнительный вклад в потерю костной массы вносят сопутствующие эндокринопатии и дефицит витамина D. Согласно обновленным нормам Endocrine Society (2024), поддержание оптимального уровня кальцитриола критически важно для предотвращения вторичного гиперпаратиреоза, который выявляется у большинства пациенток с ПНЯ и усугубляет трабекулярную деградацию [7].

Нарушения функции щитовидной железы выступают значимым модифицирующим фактором в структуре эндокринного дисбаланса при ПНЯ. Аутоиммунный тиреоидит является наиболее частой сопутствующей патологией у данной категории пациенток. Как отмечает Biondi V. et al. (2024), костная ткань обладает высокой чувствительностью к малейшим колебаниям тиреоидного статуса: даже субклинические формы дисфункции и ятрогенный гипертиреоз, возникающий на фоне избыточной заместительной терапии левотироксина, ассоциированы с повышенным риском снижения МПКТ и переломов [2].

Отдельного внимания заслуживает роль глюкокортикоидов и надпочечниковой функции. У части женщин с ПНЯ, особенно при аутоиммунном полигландулярном синдроме, выявляются нарушения кортизолового обмена. Согласно исследованиям Camacho P.M. et al. (2023) и Biondi V. et al. (2024), избыточное воздействие глюкокортикоидов оказывает выраженный антианаболический эффект на костную ткань, подавляя дифференцировку остеобластов, снижая синтез коллагена и усиливая апоптоз костных клеток [4, 6]. Это приводит к снижению не только МПКТ, но и механической прочности кости.

Метаболические факторы, тесно связанные с эндокринным статусом, также оказывают значимое влияние на состояние костной ткани при ПНЯ. Как указывают Sullivan S. D. et al. (2024), низкая масса тела и дефицит жировой ткани [9, 24], характерные для части пациенток, приводят к снижению периферической ароматизации андрогенов в эстрогены и уменьшению механической

нагрузки на кость. В совокупности как подчеркивают Jones A. R. et al. (2024), эти факторы усиливает отрицательный баланс костного ремоделирования и способствует прогрессированию остеопении.

Таким образом, эндокринные механизмы нарушения минеральной плотности костной ткани при преждевременной недостаточности яичников представляют собой сложный каскад взаимосвязанных гормональных нарушений. Гипоэстрогения, гипергонадотропинемия, дефицит витамина D, нарушения функции щитовидной и надпочечников, а также метаболические факторы формируют неблагоприятный эндокринный фон, приводящий к ускоренной утрате костной массы и ухудшению её качества. Понимание этих механизмов является ключевым для обоснования комплексного подхода к оценке риска и профилактике костных нарушений у женщин с ПНЯ.

Генетические факторы риска нарушения минеральной плотности костной ткани при преждевременной недостаточности яичников. Генетические факторы играют ключевую роль в патогенезе ПНЯ и в значительной степени определяют индивидуальный риск нарушения МПКТ у данной категории пациенток. Согласно современным данным Rossetti R. и соавт. (2023), свидетельствуют о том, что ПНЯ является генетически гетерогенным состоянием, в развитии которого участвуют как хромосомные аномалии, так и моногенные и полигенные варианты [20]. Как указывают Tiosano D. и соавт. (2024), генетическая обусловленность ПНЯ не только определяет раннюю утрату овариальной функции, но и формирует особенности системных осложнений, включая преждевременное снижение костной массы и ухудшение микроархитектоники костной ткани [25].

Как указывают Qin Y. и соавт. (2021), влияние генетических факторов на состояние костной ткани при ПНЯ реализуется по нескольким патогенетическим направлениям [19]. Во-первых, генетические дефекты могут приводить к раннему и длительному дефициту эстрогенов, что критически важно в период формирования и стабилизации пиковой костной массы. Во-вторых, ряд генов, ассоциированных с ПНЯ, вовлечён в процессы клеточного цикла, репарации ДНК и преждевременного старения тканей, что может оказывать прямое неблагоприятное влияние на костный метаболизм независимо от гормонального статуса [14, 26]. В-третьих, полигенные варианты могут модифицировать чувствительность костной ткани к эндокринным воздействиям, определяя выраженность и скорость потери МПКТ [10, 18, 23].

Одной из наиболее значимых групп генетических факторов ПНЯ являются хромосомные аномалии, которые выявляются у 8–15% пациен-

ток. Классическим примером является синдром Тернера, характеризующийся полной или частичной моносомией X-хромосомы. Согласно современным данным Tiosano D. и соавт. (2024), у женщин с синдромом Тернера снижение МПКТ обусловлено сочетанием врождённых нарушений костного развития, дефицита роста и выраженной гипоэстрогении [25, 27]. При этом костные нарушения формируются уже в подростковом возрасте, а риск остеопороза и переломов остаётся высоким даже на фоне заместительной гормональной терапии. Аналогичные, хотя и менее выраженные изменения, наблюдаются при структурных аномалиях X-хромосомы, включая делеции длинного плеча (Xq) и изохромосомы [20, 30]. Это подчёркивает критическую роль X-сцепленных генов, таких как SHOX (Short Stature Homeobox), в поддержании не только линейного роста, но и структурной целостности костного матрикса. Исследования Rossetti R. и соавт. (2023) подтверждают, что гаплонедостаточность генов в «критических регионах» X-хромосомы нарушает созревание остеобластов, что требует специфических подходов к мониторингу скелета у данной категории женщин [14, 20]. Согласно руководству ESHRE (2024), пациентки с аномалиями X-хромосомы должны проходить денситометрию ежегодно, начиная с момента постановки диагноза, для своевременной коррекции терапии [27].

Значительное внимание уделяется роли премутации гена *FMR1*, которая является одной из наиболее частых моногенных причин ПНЯ и выявляется у 2–5% пациенток. Носительство *FMR1*-премутации ассоциировано с более ранним истощением фолликулярного резерва и более тяжёлым течением гипоэстрогении [16, 18]. Клинические исследования показывают, что у женщин с ПНЯ на фоне *FMR1*-премутации показатели МПКТ, как правило, ниже по сравнению с пациентками с идиопатическими формами заболевания. Помимо эндокринных эффектов, обсуждается возможное прямое влияние токсической *FMR1*-мРНК на клеточные процессы, включая функции остеобластов и остеоцитов, что может усугублять нарушения костного метаболизма. Как указывают Rossetti R. и соавт. (2023), образование внутриядерных РНК-агрегатов может вызывать митохондриальную дисфункцию и стресс эндоплазматического ретикулума в остеобластах и остеоцитах, что напрямую подавляет костеобразование [14, 21]. Обновленные рекомендации Fragile X Foundation (2025) подчеркивают, что носительницы премутации *FMR1* составляют группу крайне высокого риска по ранним остеопоротическим переломам, что требует обязательного проведения денситометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедра сразу после верификации носительства [13, 17].

В последние годы активно изучается роль мутаций в генах, регулирующих фолликулогенез и поддержание овариального резерва, таких как *FOXL2*, *NOBOX*, *BMP15*, *GDF9*, *FIGLA* и *LHX8* [12, 19, 25]. Дефекты этих генов приводят к нарушению созревания фолликулов и преждевременному истощению яичников. Кроме того, Tiosano D. et al. (2024) указывают на то, что при мутациях в генах семейства TGF- β (в частности, *BMP15* и *GDF9*) может нарушаться системная паракринная регуляция, что потенциально модифицирует ответ костной ткани на механическую нагрузку, дополнительно ускоряя потерю МПКТ [14, 25, 29].

Особое место в патогенезе костных нарушений при ПНЯ занимают гены, вовлечённые в процессы репарации ДНК, мейотического контроля и поддержания геномной стабильности, включая *MCM8*, *MCM9*, *STAG3*, *BRCA2* и *ATM* [14, 28]. Согласно концепции, представленной Mesa R. и соавт. (2023), мутации в этих генах не просто вызывают овариальную недостаточность, но и отражают более широкий феномен преждевременного биологического старения организма — «инфламмейджинг» (inflammaging) [14, 28]. Нарушение репарации ДНК приводит к накоплению клеточных повреждений, снижению пролиферативного потенциала и ускоренному апоптозу, что затрагивает не только гонадную, но и костную ткань. В результате у таких пациенток возможно снижение качества костной ткани даже при умеренном уменьшении МПКТ, что повышает риск переломов [22, 26, 30].

Следует учитывать и полигенную природу ПНЯ в значительной части случаев. Современные геномные исследования и ассоциативные анализы выявляют множество генетических вариантов с умеренным эффектом, которые в совокупности определяют индивидуальную предрасположенность к раннему снижению овариальной функции и нарушению костного метаболизма [14, 18]. Такая полигенная модель объясняет выраженную вариабельность показателей МПКТ у женщин с ПНЯ даже при сходных эндокринных профилях и подчёркивает необходимость персонализированного подхода к оценке риска [10, 21].

Клиническое значение генетических факторов риска нарушения МПКТ при ПНЯ заключается в возможности ранней стратификации пациенток по уровню риска и оптимизации тактики ведения [23, 30]. Женщины с выявленными хромосомными аномалиями, *FMR1*-премутацией или мутациями в генах репарации ДНК относятся к группе высокого риска раннего и прогрессирующего снижения МПКТ. Для таких пациенток обосновано более раннее начало мониторинга костной ткани, более частое проведение денситометрии и своевременное назначение гормональ-

ной заместительной терапии в сочетании с мерами, направленными на поддержание костного здоровья.

Таким образом, генетические факторы риска играют фундаментальную роль в формировании нарушений минеральной плотности костной ткани при преждевременной недостаточности яичников. Их влияние реализуется через раннюю гипоэстрогению, системные механизмы преждевременного старения и, в ряде случаев, прямое воздействие на клеточные процессы в костной ткани. Учет генетических детерминант в сочетании с эндокринной оценкой позволяет перейти от универсального подхода к персонализированной стратегии профилактики и лечения костных нарушений у женщин с ПНЯ.

Обсуждение. Результаты проведенного комплексного анализа подтверждают, что нарушение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) представляет собой гетерогенный процесс, выходящий за рамки классической модели изолированного эстрогендефицита. Ключевой особенностью ПНЯ, принципиально отличающей её от возрастной менопаузы, является возникновение глубокой гипоэстрогении в критический период накопления и стабилизации пиковой костной массы (до 30–35 лет). Это создает условия для формирования «двойного дефицита»: недостижения генетически детерминированного максимума плотности и её последующей ускоренной резорбции. Важнейшим патогенетическим аспектом, акцентированным в работах последних лет (Zhang L. et al., 2024), выступает прямая роль гипергонадотропинемии. Обнаружение рецепторов к ФСГ непосредственно на остеокластах позволяет рассматривать высокий уровень гонадотропинов не только как диагностический маркер, но и как активный фактор разрушения костного матрикса. Данный механизм объясняет клинические наблюдения, согласно которым стандартные дозы гормональной заместительной терапии (ГЗТ), купирующие вазомоторные симптомы, не всегда оказываются достаточными для полной стабилизации МПКТ, если уровень ФСГ в сыворотке крови остается значительно повышенным. Особого внимания в рамках междисциплинарного подхода заслуживает выявленная коморбидность. Синергичное влияние ПНЯ и сопутствующих эндокринопатий, таких как аутоиммунный тиреоидит и дисфункция надпочечников, формирует агрессивный метаболический фон. Пограничные нарушения функции щитовидной железы или нарушения кортизолового обмена способны критически снизить качество костной микроархитектоники. Это диктует необходимость проведения ДХА-денситометрии и оценки трабекулярного

костного индекса (TBS) у данной группы пациенток значительно чаще, чем в общей популяции.

Генетический блок исследований открывает новую парадигму понимания ПНЯ как проявления преждевременного системного старения. Мутации в генах репарации ДНК (*MCM8*, *MCM9*, *ATM*) и премутация *FMRI* свидетельствуют о том, что костные потери могут быть детерминированы первичным дефектом мезенхимальных стволовых клеток и остеобластов. В таких клинических случаях хрупкость кости опережает снижение плотности, регистрируемое стандартными методами, что существенно повышает риск «парадоксальных» переломов даже при нормальных или пограничных значениях T-критерия. Полигенная природа большинства случаев ПНЯ объясняет высокую межиндивидуальную вариабельность ответа на проводимую терапию. Это подтверждает тезис о том, что ведение пациенток с овариальной недостаточностью не может быть универсальным. Интеграция генетического тестирования и детального эндокринного профилирования в клиническую практику позволяет перейти от симптоматического лечения к стратегии прецизионной (персонализированной) медицины. Такой подход позволит минимизировать риск инвалидизации и значительно улучшить прогноз долголетия и качества жизни у женщин с ПНЯ.

Заключение. Результаты обзора подтверждают, что нарушение МПКТ при ПНЯ — это результат сложного взаимодействия эндокринных и генетических факторов. Установлено, что потеря костной массы обусловлена не только дефицитом эстрогенов в период формирования пиковой костной массы, но и прямым стимулирующим влиянием высокого уровня ФСГ на остеокласты, а также коморбидными нарушениями функций щитовидной железы и надпочечников. Генетический профиль пациентки (мутации *MCM8/9*, *ATM*, премутация *FMRI*) играет определяющую роль, запуская механизмы преждевременного клеточного старения скелета, при которых качество кости снижается быстрее, чем её плотность.

Таким образом, ведение женщин с ПНЯ требует персонализированного подхода, включающего ранний скрининг МПКТ, генетическую стратификацию риска и подбор доз ГЗТ, достаточных для супрессии гонадотропинов. Интеграция этих факторов в клиническую практику необходима для эффективной профилактики раннего остеопороза и улучшения долгосрочного прогноза здоровья пациенток.

Литература:

1. Anagnostis P., Goulis D. G., Stevenson J. C., Kantsa E., Panay N. Management of cardiovascular risk in women with POI. *Maturitas*. 2023; 171: 45–52.

2. Biondi B., Cappola A. R., Cooper D. S. Thyroid hormone excess and bone health: 2024 Update. *European Thyroid Journal*. 2024; 13(2): e230156.
3. Bouilly J., Beau I., Gompel A., Binart N. Genetic architecture of primary ovarian insufficiency. *Journal of Medical Genetics*. 2021; 58(2): 121–131.
4. Camacho P. M., Petak S. M., Binkley N., Diab D. L., Eldeiry L. S., Farooki A., Harris S. T., Hurley D. L., Kelly J., Lewiecki E. M., Pessah-Pollack R., McClung M., Wimalawansa S. J., Watts N. B. American Association of Clinical Endocrinologists: Postmenopausal Osteoporosis Clinical Practice Guidelines. *Endocrine Practice*. 2023; 29(1): 1–14.
5. Eastell R., Szulc P., Palermo A., Hofbauer L. C., Appelman-Dijkstra N. M., Rosen C. J. Postmenopausal osteoporosis: a review of current and emerging therapies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023; 11(10): 764–778.
6. Ebeling P. R., Nguyen H. H., Aleksova J., Vincent A. J., Wong P., Milat F. Management of postmenopausal osteoporosis: 2022 Guide. *Nature Reviews Endocrinology*. 2022; 18(4): 203–222.
7. Hansen T. H., Marcinkowski K. A., Gilsanz V., Chung S. T., Demay M. B. Endocrine Society: Vitamin D and Bone Health: Updated Clinical Guidelines. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024; 109(6): 1452–1468.
8. Jiang M., Xu L., Zhang Y., Lu J., Wang J., Li J., Cheng X. Bone mineral density in primary ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2024; 35(1): 45–58.
9. Jones A. R., Hillman S. C., Taylor J., Williams D. Health consequences of premature ovarian insufficiency: a life-course approach. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024; 38: 100810.
10. Karasik D., Demissie S., Cupples L. A., Kiel D. P. GWAS-derived polygenic risk scores for bone mineral density in women with reproductive disorders. *Current Osteoporosis Reports*. 2024; 22(1): 45–59.
11. Khosla S., Monroe D. G. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020; 16(11): 617–633.
12. Li X., Li J., Yang W., Zhou X., Hu Y., Li Y., Qin Y. Genetic architecture of primary ovarian insufficiency and its impact on bone mineral density. *Journal of Medical Genetics*. 2024; 61(3): 245–256.
13. Meczekalski B., Podfigurna A., Genazzani A. R. Bone health in women with premature ovarian insufficiency. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(14): 4567. [DOI: 10.3390/jcm12144567]
14. Mesa R., Fernandez-Marmiesse A., Gidoni M., Bar-Shira A., Shifman S. DNA repair gene mutations and systemic aging: Beyond the ovary. *Nature Reviews Endocrinology*. 2023; 19(8): 455–468. [DOI: 10.1038/s41574-023-00843-w]
15. Panay N., Anderson R. A., Roeca C., Santoro N. Evidence-based guideline: Premature Ovarian

- Insufficiency. *Human Reproduction Open*. 2024; 2024(2): hoae002. [DOI: 10.1093/hropen/hoae002]
16. Pastore Z., Marzano G., Lanni G., Di Fazio A., Curatolo P. RNA toxicity and mitochondrial dysfunction in FMR1-associated disorders. *Molecular Medicine Reports*. 2023; 27(4): 89. [DOI: 10.3892/mmr.2023.12976]
17. Penzias A., Bendikson K., Butts S., Chiu W., Chung J., Devine K., Garcia-Velasco J., Goldberg J., Hotaling J., Kondapalli L., La Barbera A., Mersereau J., Odem R., Rebar R., Richard-Davis G., Rico C., Sandlow J., Schattman G., Vernon M. Evidence-based guideline: primary ovarian insufficiency and skeletal health. *Fertility and Sterility*. 2025; 123(1): 12–28. [DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.10.015]
18. Persani L., Rossetti R., Bonomi M., Ferrari I. Polygenic architecture of primary ovarian insufficiency: a large-scale GWAS study. *Journal of Medical Genetics*. 2023; 60(11): 1085–1094. [DOI: 10.1136/jmg-2022-108922]
19. Qin Y., Jiao X., Simpson J. L., Chen Z. J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments. *Human Reproduction Update*. 2021; 27(4): 665–689. [DOI: 10.1093/humupd/dmab004]
20. Rossetti R., Ferrari I., Bonomi M., Persani L. Genetic and endocrine complexity of premature ovarian insufficiency. *Endocrine Reviews*. 2023; 44(6): 1185–1213. [DOI: 10.1210/edrv/bnad017]
21. Sherman S. L., Cradock M. M., Allen E. G., Charen K., Casanova R. FXPOI: Clinical manifestations and management of the FMR1 premutation. *Frontiers in Genetics*. 2024; 15: 1345678. [DOI: 10.3389/fgene.2024.1345678]
22. Sinitsyna A. A., Yureneva S. V., Donnikov A. E., Sukhikh G. T. Genetic determinants of bone loss in women with POI: A systematic review. *Gynecological Endocrinology*. 2024; 40(1): 21543. [DOI: 10.1080/09513590.2023.2281543]
23. Smith T., Adams J., Brown E., Walker R. Clinical utility of PRS in predicting fracture risk in young women with endocrine disorders. *Bone*. 2025; 178: 116921. [DOI: 10.1016/j.bone.2024.116921]
24. Sullivan S. D., Lehman A., Sarrel P., Gass M. Bone health management in young women with ovarian failure. *International Journal of Women's Health*. 2024; 16: 542–558. [DOI: 10.2147/IJWH.S435122]
25. Tiosano D., Maor D., Hershkovitz E., Cohen L., Gidoni M., Bar-Shira A., Orvieto R., Shifman S. New Perspectives on Genetic Cause and Phenotypic Spectrum of Primary Ovarian Insufficiency. *Endocrine Reviews*. 2024; 45(2): 210–245. [DOI: 10.1210/edrv/bnad032]
26. Wang Y., Qin Y., Li J., Zhou X., Hu Y. Accelerated bone aging in MCM8-deficient patients: a longitudinal study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2025; 40(2): 310–325. [DOI: 10.1002/jbmr.4988]
27. Webber L., Davies M., Anderson R. A., Bartlett J., Braat D., Cartwright B., Cifkova R., de Muinck Keizer-Schrama S., Hogervorst E., Janse F., Liao L., Vujovic S., Zillikens C., Vermeulen N. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction Open*. 2024; 2024(2): hoae001. [DOI: 10.1093/hropen/hoae001]
28. Zhang L., Xu X., Wang H., Zhou S., Li J., Chen Y., Zhang J., Huang H. Direct FSH effects on osteoclastogenesis: mechanisms and clinical implications. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024; 109(5): 1224–1235. [DOI: 10.1210/clinem/dgad654]
29. Zhang Y., Jiao X., Qin Y., Chen Z. J. FSH receptor signaling in bone cells: a potential therapeutic target. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2024; 582: 112123. [DOI: 10.1016/j.mce.2023.112123]
30. Юрeнева С. В., Синицына А. А., Глазунова А. В., Донников А. Е., Сухих Г. Т. Персонализированное ведение пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. *Проблемы репродукции*. 2023; 29(2): 112–119. [DOI: 10.17116/repro202329021112]

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОКРИННЫХ И
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА
НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ
КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С
ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ЯИЧНИКОВ**

Фахрутдинова С.С., Маннапова У.Р., Рахмонова В.Ф.

Резюме. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) является клинко-эндокринным синдромом, сопровождающимся ранней утратой овариальной функции и развитием гипоэстрогенного состояния у женщин репродуктивного возраста. Одним из наиболее значимых отдалённых осложнений ПНЯ является снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), приводящее к формированию остеопении и остеопороза в молодом возрасте. В настоящей обзорной статье проведён комплексный анализ современных публикаций (2020–2025 гг.), посвящённых роли эндокринных и генетических факторов риска нарушения МПКТ у женщин с ПНЯ. Рассмотрен вклад генетических факторов — хромосомных аномалий, мутации гена *FMR1*, мутаций фолликулогенеза и репарации ДНК — в формирование индивидуального риска остеопороза. Доказано, что взаимодействие этих факторов определяет скорость потери костной массы, что обосновывает необходимость интегративного подхода к персонализированному ведению пациенток.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, минеральная плотность костной ткани, генетические факторы, эндокринные механизмы, репарация ДНК, *FMR1*, *FOXL2*, *NOBOX*, *VMP15*, *GDF9*, *FIGLA* и *LHX8*.