ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

На правах рукописи

Салимова Мадинабону Долимжон кизи

СНИЖЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: РАСПРОСТРАННЕНОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Данусевич Ирина Николаевна

г. Иркутск
2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 4

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 12

1.1 Снижение овариального резерва и преждевременная овариальная недостаточность: определения и современные диагностические консенсусы... 12

1.2 Эпидемиология и факторы риска снижения овариального резерва и преждевременной недостаточности яичников 17

1.3 Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного снижения овариального резерва 22

1.4 Клинические проявления сниженного овариального резерва и преждевременной овариальной недостаточности 29

1.5 Современные возможности оценки овариального резерва и прогнозирования преждевременной овариальной недостаточности 35

1.6 Поиск новых биохимических маркеров снижения овариального резерва.... 39

ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 42

2.1 Дизайн и объекты исследования..... 42

2.2 Методы исследования..... 48

2.2.1 Анкетирование 48
2.2.2 Антропометрические методы 49
2.2.3 Гинекологический осмотр..... 50
2.2.4 Инструментальный метод 50
2.2.5 Лабораторные методы 50
2.2.6 Статистические методы..... 52

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 53

3.1 Распространенность снижения овариального резерва в неселективной популяции женщин различной этнической принадлежности (европеоидной, азиатской и смешанной) по результатам кросс-секционного исследования Иркутской области и Республики Бурятия..... 53

3.1.1 Оценка антропометрических и гормональных параметров исследуемых групп 56

3.2 Разработка возраст- и этнически-детерминированных критериев выявления женщин репродуктивного возраста со снижением овариального резерва 59

3.2.1 Менструальный и гинекологический анамнез обследованных женщин со сниженным овариальным резервом по данным КАФ и без снижения овариального резерва 65

3.2.2 Гормональные и биохимические данные обследованных женщин со сниженным овариальным резервом по данным КАФ установленным по точкам отсечения с учетом этнической принадлежности и без снижения овариального резерва 75

3.3 Оценка комплемента С3 и церулоплазмина, как показателей снижения овариального резерва 82

3.4 Оценка биологических факторов риска снижения овариального резерва 83

3.5 Результаты корреляционного анализа гормональных, метаболических показателей и церулоплазмина с комплементом С3 обследованных женщин ... 92

ГЛАВА 4 ОБСУЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 93

ВЫВОДЫ 104

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 106

АЛГОРИТМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУППЫ РИСКА ПО СНИЖЕНИЮ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА 107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 109

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Актуальность проблемы снижения овариального резерва определяется современными глобальными тенденциями к поздней реализации репродуктивной функции и снижению рождаемости, которые наблюдаются в развитых странах, а также отдалёнными последствия дефицита эстрогенов [109; 158]. В Российской Федерации за период с 2000 по 2018 г.г. произошло увеличение коэффициента рождаемости преимущественно в возрастных группах от 40 до 44 лет (в 3,6 раз) и от 35 до 39 лет (3,4 раза) при менее значимом возрастании у женщин 25–29 лет (в 1,4 раза) [34]. Данные тенденции закономерно сопровождаются увеличением доли так называемого «возрастного» бесплодия в структуре причин женской субфертильности [77].

Преждевременное снижение овариальной функции ассоциировано с дефицитом эстрогенов, нарушениями менструальной функции и бесплодием, при этом женщины со сниженным овариальным резервом характеризуются «бедным ответом» на овариальную стимуляцию при применении современных вспомогательных репродуктивных технологий. Пациентки с преждевременной овариальной недостаточностью имеют повышенный риск различных состояний и заболеваний, связанных с дефицитом эстрогенов: эндотелиальной дисфункции и ишемической болезни сердца, переломов на фоне остеопороза, нарушений когнитивной функции, снижения качества сексуальной жизни; риск преждевременной смертности [21; 32; 75; 207].

Метаболический синдром у женщин с дефицитом эстрогенов является темой для активной дискуссии и представляет собой совокупность метаболических нарушений, включающий не менее трех из следующих состояний: абдоминальное ожирение, гипергликемию, гипертриглицеридемию, гипертонию и низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [184]. Эти факторы риска могут способствовать увеличению распространенности диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, хотя диабет 2 типа (СД2)

практически не оценивался как фактор риска ПНЯ или ранней менопаузы, отчасти потому, что СД2 редко возникает до 40 лет [176].

Снижение овариального резерва (СОР) может развиться из-за хромосомных и генетических аномалий, в результате влияния факторов окружающей среды или инфекционно-токсических агентов и в итоге приводит к преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) - клиническому синдрому, основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет [236]. Этот синдром характеризуется олигоменореей или аменореей с повышением концентрации гонадотропинов и бесплодием [16; 154] и является следствием резкого снижения овариального резерва, нарушения процессов фолликулогенеза, усиления апоптоза, атрезии фолликулов или недостаточной их закладки во время внутриутробного развития.

Известны следующие факторы риска преждевременной недостаточности яичников: семейная история преждевременной или ранней менопаузы (до 45 лет), генетические аномалии (аномальный кариотип, аномалии Х-хромосомы, дефекты генов FMR1, SXCI, AR, BMP-15), женщина из многоплодной беременности, раннее менархе, недоношенная беременность в анамнезе, низкий паритет, недостаточная масса тела; курение сигарет [105; 214]. В то же время факторы риска ПНЯ изучены более подробно, чем предикторы СОР. В настоящее время проведено недостаточно эпидемиологических исследований с использованием дизайна "случай-контроль" для оценки прогностических маркеров относительно снижения овариального резерва, а имеющиеся результаты получены в госпитальных, а не в популяционных выборках [96; 98; 156]. Проведенный анализ свидетельствуют о том, что в современных информационных источниках крайне мало данных о частоте встречаемости и факторах риска СОР в различных этнических группах, а также в селективной популяции. Главным образом, данная патология изучена в отдельных госпитальных группах и редко - в общинных или популяционных исследованиях. В России подобных исследований не проводилось.

В настоящее время основными гормональными маркерами овариального резерва, активно используемыми в клинической практике, являются фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ), ингибин В, эстрадиол (Е2), и количество антральных фолликулов (КАФ) [16; 199]. При планировании программ ВРТ в группу риска «бедного» ответа на стимуляцию овуляции и низких шансов на беременность входят женщины с концентрацией ФСГ ≥12 МЕ/л и АМГ<1,2 нг/мл, а также с низким овариальным резервом, для которого характерно наличие лишь 3–5 антральных фолликулов в каждом яичнике [8]. В то же время высокая меж- или внутрицикловая изменчивость ФСГ является недостатком его использования как маркёра ПНЯ [235]. Ингибин В наиболее часто используется как маркёр активности яичников, а не овариального резерва [19; 251]. В связи с этим АМГ и КАФ в последнее время считаются более перспективными показателями для оценки овариального резерва с учётом их высокой чувствительности и специфичности в прогнозировании реакции яичников, а также хорошей межцикловой надёжности [210]. В то же время отсутствуют критерии, позволяющие прогнозировать снижение АМГ на основании КАФ на доклиническом этапе. Кроме того, не разработаны диагностические подходы, учитывающие этнические особенности снижения овариального резерва.

Недавние исследования в области протеомики репродуктивных нарушений продемонстрировали роль глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), церулоплазмина и комплемента С3 как потенциальных маркеров преждевременной овариальной недостаточности [140], однако имеющиеся данные об участии этих белков в развитии эстрогенного дефицита получены преимущественно при бесплодии или в постменопаузе, что определяет необходимость дальнейших исследований [103; 139; 152].

Таким образом, поиск путей эффективной ранней диагностики снижения овариального резерва с целью сохранения репродуктивного потенциала остается чрезвычайно актуальной задачей современной медицины. Вышеизложенное определило цель исследования.

Цель исследования

Установить распространенность, основные предикторы и дополнительные показатели снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста основных этнических групп Прибайкальского региона для усовершенствования алгоритмов ранней диагностики и прогноза.

Задачи исследования:

1. Установить распространенность снижения овариального резерва в неселективной популяции женщин в целом и с учетом этнической принадлежности (европеоидной, азиатской и смешанной) по результатам кросс-секционного исследования в Иркутской области и Республике Бурятия.
2. Разработать этнически-детерминированные критерии доклинической диагностики и определить факторы риска снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста.
3. Оценить роль церулоплазмина и комплемента С3 в качестве дополнительных биохимических показателей снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста.
4. Усовершенствовать алгоритмы ранней диагностики и прогноза снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста в зависимости от этнической принадлежности.

Научная новизна работы

Впервые установлена распространенность сниженного овариального резерва по данным КАФ и АМГ, и ПНЯ при активном выявлении в популяции женщин репродуктивного возраста в основных этнических группах Прибайкальского региона.

Впервые определены диагностически значимые пороговые значения количества антральных фолликулов для раннего, доклинического, выявления снижения уровня АМГ у женщин репродуктивного возраста с учетом этнической принадлежности.

Впервые обнаружено повышение концентраций церулоплазмина и комплемента С3, и определены их пороговые значения, ассоциированные со

снижением овариального резерва у женщин репродуктивного возраста на доклиническом этапе.

Выявлено, что основными факторами риска снижения показателей овариального резерва у женщин Прибайкалья, наряду с возрастом, являются: принадлежность к смешанной, европеоидно-азиатской, этнической группе, ИМТ от 25 до 30 кг/м², паритет и возраст начала нарушений менструального цикла.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования дано обоснование новым подходам в оценке ультрасонографических характеристик фолликулярного аппарата яичников женщин репродуктивного возраста как маркеров доклинической формы преждевременного снижения овариального резерва с учетом этнической принадлежности.

Определены пороговые уровни концентраций биохимических маркеров воспаления - комплемента С3 и церулоплазмина - для доклинической диагностики снижения показателей овариального резерва, в том числе - с учетом возраста и этнической принадлежности.

На основании результатов исследования разработан и внедрен регистр пациенток со сниженным овариальным резервом. Результаты могут быть применены в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов женских консультаций и гинекологических стационаров, а также – в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии, эндокринологии, а также – в программах подготовки аспирантов и соискателей, прикрепленных к научно-исследовательским учреждениям.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач, в рамках исследования женщинам проведено: анкетирование, с оценкой симптомов дефицита эстрогенов с помощью шкалы оценки менопаузы или MRS (MENOPAUSE RATING SCALE); общеклиническое исследование, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование уровней биохимических и гормональных показателей крови. Для определения концентрации биохимических

показателей и основных гормонов репродуктивной системы и щитовидной железы использованы иммуноферментные методы, ДГЭА-С определяли хемилюминесцентным методом, для определения концентрации общего тестостерона использовали метод жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Статистическая обработка полученных результатов включала описательную статистику, анализ таблиц сопряженности с использованием критериев Лиллиефорса, Стьюдента, Манна-Уитни, $\chi 2$, и ROC-анализа, ранговую корреляцию по Спирмену(Spearman) и однофакторный анализ проведен с использованием моделей логистической регрессии.

Положения, выносимые на защиту:

Распространенность сниженного овариального резерва по результатам кросс-секционного исследования, с использованием общепринятого критерия оценки КАФ (≤5), составила 12,96%, при этом доля респонденток с АМГ≤1,2 нг/мл в этой группе составила 44% ($p < 0,001$) с наибольшей частотой встречаемости у женщин смешанной (европеоидно-азиатской) этнической группы ($p < 0,05$), с сопоставимой частотой распространенности в азиатской и европеоидной этнических группах ($p > 0,05$). ПНЯ была выявлена у 2 женщин (0,23% из общей популяции, или 1,79% среди обследованных с КАФ ≤ 5).

К основным факторам риска снижения маркеров овариального резерва у женщин Прибайкальского региона относятся: возраст с 32-х лет, принадлежность к смешанной, европеоидно-азиатской, этнической группе, ИМТ от 25 до 30 кг/м², паритет и возраст начала нарушений менструального цикла.

Диагностически значимыми ультрасонографическими характеристиками, ассоциированными со снижением АМГ ≤ 1,2 нг/мл являются: у женщин - европеоидов до 32-х лет КАФ ≤ 7,3; с 32-х лет КАФ ≤ 6,8; у женщин азиатской этнической принадлежности до 32-х лет - КАФ ≤ 5,8; с 32-х лет - КАФ ≤ 6,8. Для смешанной этнической группы пороговое значение КАФ не зависит от возраста и составляет ≤ 5,5.

Увеличение концентраций биохимических маркеров воспаления - комплемента С3 и церулоплазмина ассоциировано со снижением показателей овариального резерва и метаболическими нарушениями.

Степень достоверности

Научные положения и выводы диссертационного исследования реализованы и обоснованы достаточным объёмом проведенных исследований, в ходе работы были применены современные методы, сертифицированное оборудование и реактивы. Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с помощью адекватных методов, с использованием пакета современных программ статистического анализа.

Апробация результатов

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на научно–практических конференциях: Ш Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (25-26 октября 2018г. Иркутск), II научно-практическая конференция с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (28-29 июня 2019г. Иркутск), II научно-практическая конференция с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (28-29 июня 2019г. Иркутск), IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (16-17 октября 2020г. Иркутск), Научно-практическая конференция с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (28-29 мая 2021г.), EMAS 2021 13-th European Congress on Menopause and Andropause (8-10 September 2021г.), VIII-й международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии» (Иркутск 24-25 декабря 2021г.), Международный семинар «Благосостояние народа Саами. Ценность репродуктивного здоровья и качества окружающей среды» (17-18 февраля 2022г. Апатиты).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в сборе и аккумуляции исходных данных (анкетирование и обследование женщин, ввод полученных результатов в базу данных), проведении информационно-патентного поиска, анализе и интерпретации полученных результатов. В научных публикациях и докладах, выполненных в соавторстве, вклад автора является основополагающим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической реализации до обсуждения результатов и написание рукописи диссертации.

Публикации

Основные положения и результаты работы достаточно полно отражены в 8 печатных работах: 5 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, в том числе 4 работы в рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus; 2 научные публикации, индексируемые в международной базе Web of Science, 2 – в издании РИНЦ. Зарегистрирована 1 база данных.

Объём и структура диссертационной работы

Диссертационная работа представлена в виде рукописи, изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 12 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав изложения полученных результатов и их обсуждения, выводов, списка сокращений и списка использованных литературных источников, а также приложения. Список литературных источников содержит 252 наименований, в том числе 215 – зарубежных.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Снижение овариального резерва и преждевременная овариальная недостаточность: определения и современные диагностические консенсусы

В октябре 2007 г. была принята концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. Одним из её приоритетных направлений является – увеличение продолжительности жизни населения, рост рождаемости, сохранение и укрепление здоровья граждан, и улучшение на этой основе демографической ситуации. В связи с этим, есть необходимость детального изучения особенностей современной демографической ситуации, ее тенденций и последствий, и сформулировать систему научно обоснованных рекомендаций по сохранению здоровья и улучшению качества жизни населения [33].

В Российской Федерации за период с 2000 по 2018 г.г. произошло увеличение коэффициента рождаемости преимущественно в возрастных группах от 40 до 44 лет (в 3,6 раз) и от 35 до 39 лет (3,4 раза) при менее значимом возрастании у женщин 25–29 лет (в 1,4 раза) [34]. Увеличение возраста впервые рожающих женщин является мировой тенденцией и естественным процессом в современных условиях социально-экономического прогресса. Женщины откладывают рождение детей до 30 – 40 лет, что привело к женскому возрастному бесплодию, как наиболее частой причине бесплодия на сегодняшний день [77]. Глобальный коэффициент рождаемости продолжает снижаться и достиг рекордно низкого уровня во время пандемии COVID-19 [157]. Последние изменения в мире приводят к переосмыслению материнства, пересмотру отношения женщин к семье и продолжению рода. Возраст для родов существенно повысился из-за целого ряда причин. Способствующие факторы, такие как: загрязнение воздуха, искусственные химические вещества, употребление табака или алкоголя, избыточный или недостаточный вес, диабет и многие другие наносят ущерб

фертильности и угрожают человечеству [167]. Не менее важны и социально-психологические аспекты. В первую очередь, молодые женщины стремятся получить хорошее образование и материальную независимость. Немаловажную роль играют семейные обстоятельства: наличие постоянного партнера и уверенность в нем, совместное проживание с другими родственниками и др. Надежды на такие инновационные достижения медицины, как вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), могут быть причиной откладывания рождения первенца некоторыми женщинами на более поздний репродуктивный возраст [4; 5; 23; 31; 37; 157].

Около половины населения мира проживают в странах с низкой рождаемостью, коэффициент рождаемости которых ниже уровня воспроизводства — среднее число детей, рожденных одной женщиной, необходимое для восполнения населения от одного поколения к следующему [68]. В США около 15% пар имеют проблемы с зачатием [157]. На сегодняшний день, по статистическим данным, предоставленным Национальным Центром акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РФ с помощью ВРТ, каждый год в России на свет появляется до 32 тысяч детей у женщин, впервые родивших в период от 40 до 60 лет. Кроме того, частота бесплодия в популяции достигает 20%. В группе женщин старшего репродуктивного возраста (35-38 лет), обращающихся в центры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) эта цифра достигает 40%. Как правило, данная возрастная категория характеризуется снижением овариального резерва. В настоящее время одной из главных проблем, препятствующих высокой эффективности программ ВРТ является низкий овариальный резерв [9]. Таким образом, важность сохранения репродуктивного потенциала женщин становится одной из передовых современных задач медицины.

Под овариальным резервом понимают функциональное состояние репродуктивной системы, обеспечивающее полноценный рост и созревание фолликула, созревание ооцита в доминантном фолликуле, овуляцию и оплодотворение яйцеклетки. Достаточный овариальный резерв в программах ВРТ

способствует адекватному ответу яичника на овариальную стимуляцию [235]. Концепция овариального резерва рассматривает репродуктивный потенциал как функцию количества и качества оставшихся ооцитов. Сниженный овариальный резерв (СОР) описывает женщин репродуктивного возраста с регулярными менструациями, чья реакция на стимуляцию яичников или фертильность снижена по сравнению с женщинами сопоставимого возраста. Снижение резерва яичников отличается от менопаузы или преждевременной недостаточности яичников, а также может быть описана как первичная недостаточность яичников [200].

В 2011 году Европейское общество репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) изложило Болонские критерии. Консенсус рекомендовал минимальные критерии, необходимые для прогнозирования снижения овариального резерва, а именно соблюдение, по крайней мере, двух из трех следующих признаков: 1) возраст женщины ≥ 40 лет или любые условия, связанные с уменьшением количества фолликулов; 2) низкое количество антральных фолликулов (КАФ<5–7 фолликулов) или антимюллерового гормона (АМГ <0,5–1,1 нг/мл); 3) «плохой» ответ на стимуляцию овуляции в анамнезе, то есть отмена цикла ЭКО из-за «плохого» ответа или менее четырех ооцитов при извлечении после обычной стимуляции гонадотропином (>149 МЕ ФСГ в день) [108]. Эти критерии не были полностью подтверждены среди большой популяции. Тем не менее, Chai J. и соавторы обнаружили, что пациенты со сниженной фертильностью, которые считались «плохими» ответчиками по этим критериям, имели более низкие шансы живорождения после ВРТ [159]. Также, Polyzos и др. обнаружили связь между сниженным овариальным резервом и плохими результатами лечения как при ЭКО в естественном цикле [198] так и традиционном ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией спермы (ИКСИ) [96; 160].

Несмотря на высокое развитие репродуктивной медицины, на сегодняшний день, достигнут небольшой прогресс в отношении клинического ведения пациенток со сниженным овариальным резервом или плохой реакцией яичников на стимуляцию экзогенными гонадотропинами, что разочаровывает как врачей, так и пациентов. Несмотря на усилия по оптимизации определения этой

подгруппы пациентов, Болонские критерии СОР, к сожалению, включают гетерогенную популяцию и не предлагают никаких рекомендаций по клиническому ведению. Так, для дифференцировки более однородной подгруппы пациентов, которым могло бы помочь конкретное лечение, в 2016 году Humaidan P и группа POSEIDON (Patient- Oriented Strategies Encompassing Individualize D Oocyte Number) предложили новую стратификацию ВРТ у пациенток со сниженным овариальным резервом или неожиданно неадекватным ответом яичников на экзогенные гонадотропины. Новая классификация представляет более детализированную картину «пациента с плохим прогнозом» при ВРТ, используя клинически значимые критерии, чтобы помочь врачу наиболее оптимально вести данную группу пациентов. Группа POSEIDON также ввела новую меру для успешного лечения, а именно: возможность получить необходимое количество ооцитов, нужное конкретному пациенту для получения хотя бы одного эуплоидного эмбриона для переноса. Эта функция представляет собой прагматичную точку для клиницистов и позволяет разрабатывать модели прогнозирования, направленные на сокращение времени до беременности. Следовательно, стратификацию POSEIDON не следует применять для ретроспективных анализов, использующих коэффициент живорождения в качестве конечной точки. Такой подход потерпит неудачу, поскольку отнесение пациентов к каждой группе связано с конкретными требованиями и может быть сделано только проспективно. В этой классификации пациентки с «низким прогнозом» были разделены на четыре группы в соответствии с возрастом, овариальным резервом и реакцией яичников на стимуляцию [124; 136].

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) характеризуется прекращением менструаций до 40 лет и представляет собой состояние, имеющее значительные психологические и серьезные физиологические последствия для здоровья, что является существенной преградой и мешает рождаемости и планированию семьи [30; 94; 101]. Сроки окончания менструального цикла (возраст наступления менопаузы) в значительной степени различаются у женщин и считаются маркером возрастной заболеваемости и смертности в постменопаузе,

так ПНЯ повышает риск преждевременной заболеваемости и смертности [44; 85; 99; 121; 132; 143]. В клинических рекомендациях 2016 года Европейское общество репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction и Embryology, ESHRE) дает следующее определение ПНЯ – клинический синдром, основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет, характеризующийся нарушением менструальной функции (олиго-/аменорея), повышением уровня гонадотропинов и снижением концентрации эстрадиола [109]. В МКБ-11 появился код GB30.6 для определения преждевременной недостаточности яичников, тогда как в МКБ-10 состояние можно было зашифровать как первичную яичниковую недостаточность под кодом E28.3.

В развитых странах средний возраст нормальной менопаузы составляет 50-52 года. Этот возраст моложе у женщин из развивающихся стран [115]. Важно понимать, что женщины с преждевременной недостаточностью яичников отличаются от женщин с естественной менопаузой, так как первые уникальны и нуждаются в специфическом ведении. Данные пациентки могут страдать не только от симптомов связанных с дефицитом эстрогена, но и иметь проблемы с фертильностью и психологическим состоянием, оказывающие значительное влияние на качество их жизни [109].

В прошлом веке, данную патологию считали необратимой на основе ранних исследований, которые предположили, что уровень сывороточного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более чем 40 МЕ/л связан со стойким прекращением функции яичников вследствие их истощения [120]. Понятие необратимого прекращения функции яичников было оспорено в более поздних исследованиях [80]. После установления диагноза, возможно не только спонтанное восстановление овуляции, но и наступление беременности у 5—10% женщин [58; 215].

На сегодняшний день накопленные данные не могут с точностью определить ту точку, при которой длительная гипергонадотропная аменорея становится необратимой [36]. Своевременная диагностика с чётким пониманием

различных сопутствующих заболеваний, которые возникают на фоне дефицита эстрогена имеет важное значение для адекватного консультирования и лечении данных пациенток. Решающим является – своевременное назначение гормональной терапии в целях купирования нежелательных симптомов гипоэстрогении, а также для защиты от отдаленных последствий преждевременной менопаузы. Тонкости клинической картины и относительная неосведомленность населения об этом состоянии могут привести к задержке в диагностике и последующем лечении [193; 242].

Последние рекомендации Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии, дают следующие критерии диагностики: олигоменорея или отсутствие менструаций в течение 4-х месяцев, уровень ФСГ более 25 МЕ/мл в 2-х исследованиях, с интервалом не менее 4 недель [109]. Тогда как Международное общество по менопаузе определило диапазон уровня фолликулостимулирующего гормона соответствующего менопаузе как - более 40 МЕ/мл [182]. В качестве диагностического критерия также выделяют уровень эстрадиола в крови ниже 50 пг/мл, что свидетельствует о гипоэстрогении [133]. В настоящее время в России нет единого стандарта диагностики и лечения ПНЯ.

Таким образом, снижение овариального резерва и преждевременная недостаточность яичников являются актуальной проблемой в сохранении фертильности женщин репродуктивного возраста. В Российской Федерации данной патологии не отводится должного внимания, нет единого стандарта оказания медицинской помощи пациенткам и улучшению их качества жизни в будущем.

1.2 Эпидемиология и факторы риска снижения овариального резерва и преждевременной недостаточности яичников

Овариальный резерв представляет собой сложное клиническое явление, на которое влияют возраст, генетика и факторы окружающей среды. Хотя предсказать скорость снижения овариального резерва человека сложно,

клиницистов часто просят дать совет о потенциале фертильности и/или рекомендации относительно выбора вариантов лечения бесплодия.

В результате литературного поиска было выявлено, что эпидемиология ПНЯ изучена лучше, чем эпидемиология сниженного овариального резерва. Так, Devine K и др. оценивали овариальный резерв в популяции ВРТ в США, в исследование были включены 181.536 женщин из системы отчетности клиник Общества вспомогательных репродуктивных технологий. Общая клиническая распространенность СОР увеличилась с 19 до 26% с 2004 по 2011 год (p<0,0001). Также распространенность СОР увеличилась на 37% в общей когорте в 2011 г. и увеличилась на 42% среди пациентов моложе 40 лет [96]. Более свежие данные показывают, что до 32% женщин в Соединенных Штатах, которые проходят процедуру *in vitro* оплодотворения наблюдаются с диагнозом СОР [76]. Похожее исследование было проведено в Китае. Всего в исследование приняли участие 89.002 женщины с бесплодием, прошедшие первый цикл традиционной стимуляции яичников для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с января 2013 года по декабрь 2019 года. В данной ретроспективной когорте частота СОР в первом цикле ЭКО составила 14,8% [111]. По раннее проведенным исследованиям, частота встречаемости низкого КАФ, как одного из признаков сниженного овариального резерва, варьирует от 5,6 до 35,1%, и остается предметом дискуссий [135; 182].

Впервые распространённость ПНЯ была исследована в 1986 году, на основании повышенного уровня ФСГ у женщин до 40 лет и составила 0,9% [86]. Аналогичным образом в 1996 году было проведено популяционное исследование, и предполагаемая распространенность преждевременной недостаточности яичников составила 1,2% [88]. По последним данным метаанализа, проведенного иранскими учеными, распространённость преждевременной и ранней менопаузы (РМ) оказалась выше, чем предполагалось ранее. Это первый систематический обзор, включающий в себя метаанализ когортных и перекрестных исследований по распространенности спонтанной ПНЯ и РМ в период с 1987 г. по 2018г. [239]. Так, частота встречаемости ПНЯ и РМ в текущем исследовании составила 3,7% и

12,2% соответственно. В предыдущих исследованиях распространенность ПНЯ составляла 1%, а распространенность РМ – 5% [86; 114; 237]. Ранее проведённый метаанализ девяти популяционных когортных исследований показал, что распространенность ПНЯ и РМ у женщин составляет 2% и 7,6% соответственно [99]. Исследование было менее масштабным по сравнению с последним систематическим обзором и отличалось размером выборки (51 450 против 157 731), количеством включенных исследований (9 против 31) и стран (включало только Соединенное Королевство, Скандинавию, Австралию и Японию). Такие факторы уровня жизни, как доход и уровень образования, в других исследованиях не учитывались. Тогда как, в метаанализе иранские исследователи оценили зависимость возраста менопаузы от уровня Индекса развития человеческого потенциала (ИЧРП). Индекс состоит из образования, ожидаемой продолжительности жизни и дохода на душу населения [201]. В метаанализ вошли 23 исследования в странах с очень высоким ИРЧП. Распространенность ПНЯ и РМ (3,6% и 10,3% соответственно) в этих странах была ниже, в то время как самая высокая распространенность преждевременной менопаузы была в странах со средним ИРЧП (4,9%), а самая высокая распространенность ранней менопаузы была в странах с низким ИРЧП (23,8%). Существуют некоторые социально-экономические факторы, связанные с возрастом наступления естественной менопаузы, включая: уровень образования, социальный класс, профессию и уровень дохода. Более того, исследования показали, что естественная менопауза наступает у женщин, живущих в развитых странах, на несколько лет позже, чем у женщин из развивающихся стран [60; 119; 173; 224]. Аналогичным образом, результаты метаанализа показывают взаимосвязь между более низким уровнем образования и более ранним возрастом менопаузы. Кроме того, исследование выявило аналогичную взаимосвязь между профессией и возрастом естественной менопаузы (ЕМ). Хотя, авторы описали основной механизм этой ассоциации как неясный, они заявили, что такие элементы образа жизни как курение, физическая активность, ИМТ и диета, могут быть промежуточными факторами [224].

В дополнение к социально-экономическим факторам, на сроки менопаузы влияют репродуктивные и генетические факторы, такие как раса, этническая принадлежность, возраст матери, возраст менархе и паритет [99; 119; 142; 173]. Так, в исследовании (SWAN) сообщилось, что патология достоверно чаще встречается у женщин кавказской – 1,0%, афроамериканской – 1,4% и испаноязычной национальности – 1,4%, чем у японских и китайских женщин соответственно 0,1% и 0,5% [73; 202]. Ранее, среди выживших женщин перенесших химиотерапию, коэффициент частоты нехирургической преждевременной менопаузы составил 13,21 [203]. Тогда как, в недавнем отчете когорты St. Jude Lifetime Cohort сообщается, что распространенность преждевременной менопаузы составляет 10,9% [204]. В этом исследовании статус ПНЯ определяли с помощью лабораторных данных (уровень эстрадиола <17 пг/мл и уровень ФСГ >30 МЕ/л в возрасте до 40 лет), и поэтому оно дает более точную цифру распространенности патологии, чем предыдущие исследования, которые основывались на самоотчете пациентов. Многочисленные исследования в разных когортах выявили следующие факторы риска ПНЯ: диагноз рака после полового созревания [100; 203], алкилирующие агенты [43; 81; 106; 188; 204], особенно бусульфан [189], прокарбазин и циклофосфамид [43], облучение брюшной полости/таза и диагностика лимфомы Ходжкина [190]. Учитывая, что эти исследования проводились в когортах, получавших лечение более 20 лет назад (до протоколов, адаптированных к риску и новых, потенциально гонадотоксичных препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы PD-L1, трудно предсказать, как будет сравниваться распространенность преждевременной менопаузы у сегодняшних и завтрашних выживших после детского рака.

Распространенность менопаузы варьируется в зависимости от возраста, и она составляет 1:10000 в возрасте 18-25 лет, 1:1000 у женщин в возрасте 25-30 лет и 1:100 в возрастном диапазоне 35-40 лет. Это говорит о том, что с увеличением возраста – заболевание не является редкостью. Среди женщин с первичной

аменореей частота ПНЯ составляет 10-28%, а среди женщин с вторичной аменореей – 4-18% [52; 118; 206].

В позиционном заявлении EMAS 2019г [105], они выделяют следующие предикторы преждевременной недостаточности яичников:

1. Семейный анамнез может быть важным предиктором возраста при менопаузе. Ранняя менопауза (≤45 лет) у матери, сестры, тети или бабушки была связана с шестикратным увеличением шансов (ИЛИ 6,1, 95% ДИ 4,0-9,3) ранней менопаузы после корректировки на курение, образование, паритет и индекс массы тела. Риск ранней менопаузы был самым высоким среди женщин, у которых была сестра или несколько родственников с ранней менопаузой (шансы увеличились в 9-12 раз), и те, у кого была преждевременная менопауза (т.е. ≤40 лет) (шансы увеличились в 8 раз). Рождение в результате многоплодной беременности 3-кратно повышает риски преждевременной менопаузы, чем у населения в целом [39; 113; 178; 207].

2. Репродуктивные факторы. Раннее менархе до 11 лет (ОР 1,8) по результатам, полученным объединенными данными более 50 000 женщин-участниц 9 исследований (Великобритания, Скандинавия, Австралия, Япония). Кроме того, раннее менархе и нулевой паритет 5-кратно повышенный риск преждевременной менопаузы и 2-кратно риск ранней менопаузы [45; 172].

3. Образ жизни. Курение сигарет до 30 лет вдвое повышает риск преждевременной менопаузы (анализ 17 исследований 207 231 женщин). Это исследование выявило значительные ассоциации между дозой и реакцией, как у нынешних, так и у бывших курильщиков, поскольку более высокая интенсивность, большая продолжительность, более высокая кумулятивная доза, более ранний возраст начала и более короткое время с момента отказа от курения были связаны с более высоким риском преждевременной и ранней менопаузы [213].

4. Недостаточная масса тела может быть триггером ранней менопаузы, в результате неправильного питания, чрезмерных физических нагрузок, диеты для похудения и наличия сопутствующих или хронических заболеваний в анамнезе

(анализ 11 проспективных исследований 313 482 женщин) [74]. Кроме того, меньше жировой ткани приводит к снижению уровня лептина, что связано с ранней менопаузой (<45 лет) [41; 223].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что в информационных источниках крайне мало данных о частоте встречаемости СОР и ПНЯ в различных этнических группах, а также в селективной популяции. Главным образом, данная патология изучена в отдельных клинических группах населения и редко в общинных или популяционных исследованиях женщин. В России подобных исследований не проводилось.

1.3 Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного снижения овариального резерва

Старение яичников у женщин коррелирует с прогрессирующей потерей как количества, так и качества ооцитов. Когда эти процессы возникают рано или ускоряются, их клиническими коррелятами являются снижение овариального резерва и/или преждевременная недостаточность яичников. Оба эти состояния имеют важные последствия для репродуктивного и общего здоровья женщин, включая бесплодие [194]. Репродуктивное старение — это непрерывный процесс от рождения до менопаузы. Пик фертильности приходится на возраст до 30 лет, после чего считается, что он постепенно снижается. Это связано с уменьшением пула первичных фолликулов в результате овуляции и преимущественно из-за атрезии фолликулов [40]. Математическая модель предполагает, что у женщин наблюдается двухфазное экспоненциальное снижение количества фолликулов в яичниках – медленное снижение от рождения до 35 – летнего возраста с ускоренным снижением после. Недавние данные оспаривают эту точку зрения и предполагают, что снижение связано с прогрессивно увеличивающейся скоростью атрезии в течение репродуктивного периода [38].

Также постулируется, что последняя менструация совпадает со снижением пула фолликулов ниже критического порога. На этом пороге яичников становится недостаточно для поддержания продукции зрелых ооцитов в рамках

менструального цикла, и наступает менопауза, определяемая как прекращение менструальных циклов. Были разработаны различные модели для определения скорости снижения пула фолликулов с возрастом, а также для количественного определения критического порога для прекращения цикла. Однако до сих пор не был достигнут консенсус по данному вопросу [40; 216; 240; 248].

Возраст наступления менопаузы и прекращения функции яичников зависит от ряда факторов, которые принципиально можно разделить на 2 группы: модифицируемые (медицинские, социальные и факторы окружающей среды) и не модифицируемые (генетические). Основной группой риска ПНЯ, являются женщины со сниженным овариальным резервом (СОР) [3; 25; 205]. Подсчитано, что примерно у 10% женского населения в целом наблюдается ускоренная потеря овариального резерва. Некоторые авторы утверждают, что показатели овариального резерва ухудшаются постепенно и ПНЯ является преходящим или прогрессирующим состоянием и обычно приводит к потере фертильности и возможной преждевременной менопаузе [235]. В 2008 году Welt C. [249] предположила, что ПНЯ представляет собой континуум нарушения функции яичников, которые включают «скрытое» клиническое состояние (снижение фертильности, но нормальный уровень ФСГ и регулярные менструации), «биохимическое» состояние (снижение фертильности, повышенный уровень ФСГ и регулярные менструации) и «явное» состояние (примерно соответствующее ПНЯ, хотя возможно и с нерегулярными менструациями). Используя ее категории, «биохимическое состояние» наиболее точно соответствует СОР. В целом, эта номенклатура с четырьмя состояниями широко не используется, и не было документально подтверждено, что такой континуум вообще существует [149; 214].

ПНЯ является гетерогенным расстройством как фенотипически, так и генетически [148]. Так, причин приводящих к резкому снижению фолликулярного пула, нарушению процессов фолликулогенеза, усилению апоптоза, атрезии фолликулов и недостаточной их закладке во время внутриутробного развития – более чем достаточно [15; 87].

ПНЯ может быть первичной и вторичной. Несмотря на современные диагностические возможности, этиопатология преждевременной менопаузы в более половине случаев остается неизвестной и называется спонтанной или идиопатической ПНЯ. К этиологическим причинам возникновения заболевания относят: хромосомные и генетические аномалии, инфекционно-токсические агенты, факторы окружающей среды, аутоиммунная патология, ятрогенная и идиопатическая. Генетические нарушения составляют 20-25% случаев ПНЯ, а хромосомные аномалии объясняют 10-15% [10; 148; 195].

За последние десятилетия были открыты многие гены-кандидаты преждевременной менопаузы, но только несколько из них заслуживают внимания с позиции функциональной валидации. К ним относятся: гены, участвующие в миграции и пролиферации примордиальных фолликулов (NANOS3), в гибели клеток (PGRMC1 и FMR1), специфичные для ооцитов факторы транскрипции (FIGLA и NOBOX), а так же другие факторы транскрипции, влияющие на фолликулогенез (NR5A1, WT1 и FOXL2), трансформирующий B-фактор роста (BMP15 и GDF9) и гены рецепторов гормонов (FSHR, AMH и AMHR2) [51; 148; 185]. В результате всех исследований можно сделать вывод, что причины ПНЯ являются гетерогенными и ни один ген не вовлечен более чем в 5% случаев, за исключением BMP15, FMR1 и NOBOX. Недостаток проведенных работ был в том, что они не имели статистической мощности из-за ограниченной по объему выборки и этнической неоднородности [148].

Синдром Шерешевского-Тернера (45X моносомия), наиболее распространенная причина ПНЯ. Одна из 2500 девочек рождается с данной патологией, у большинства из них первичная аменорея, но четверть случаев данного синдрома – мозаичные кариотипы, и от 3 до 5 % девочек могут иметь вторичные половые признаки и менструировать. Преждевременная менопауза у женщин с данным синдромом развивается в 4-5% случаев [90; 117]. Это свидетельствует о том, что две X-хромосомы необходимы для полноценной функции яичников. С другой стороны, наличие трисомии и микроделеции X-хромосомы также может привести к дисфункции яичников [101; 150]. Аномалии

генов могут быть связаны с мутацией как на X, так и на аутосомных хромосомах. Наиболее распространенной является премутация FMR1(Синдром Мартина-Белла), расположенная на X-хромосоме. Она характеризуется истончением концов X-хромосомы, возникающим вследствие значительного увеличения числа повторяющихся последовательностей нуклеотидов цитозин-гуанин-гуанин, которые в норме должны повторяться не более 45 раз. При этом наблюдается нарушение функционирования гена FMR1, ответственного за формирование нейронных связей, а также за развитие и дифференцировку нервной системы в целом. При числе повторов, не превышающем 200 (55–199 раз), возникает премутация, что является одной из причин преждевременной овариальной недостаточности. Частота дисфункции яичников среди носителей достигает 12,9% [195; 206]. Другими важными генами, мутации которых приводят к развитию ПНЯ, являются BMP-15 (костный морфогенетический белок 15), расположенный в пределах X-хромосомы, активный в процессе фолликулогенеза [116], и аутосомный GDF9-секретируемый ооцитами фактор роста, оказывающий влияние на дифференцировку ооцитарных, гранулезных и тековых клеток [187; 125].

Такие метаболические нарушения как дефицит 17-OH и галактоземия могут вызвать овариальную недостаточность. Последняя возникает в результате мутации гена, ответственного за синтез фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, который играет ключевую роль в преобразовании галактозы в глюкозу. Преждевременная менопауза развивается у 90% пациенток с галактоземией. Одним из возможных механизмов повреждения яичников, является токсичность метаболитов галактозы или дефект гликозилирования белков и липидов в тканях на протяжении всей жизни. Тот факт, что ПНЯ развивается, несмотря на пожизненную диетотерапию и неонатальную диагностику, позволяет предположить начало токсичного действия в пренатальном периоде [191]. Дефицит 17-OH фактически относится к группе нарушений половой дифференцировки и не зависит от кариотипа. Ферментативный дефект связан с мутацией в гене CYP17A1, который кодирует белок 17a-гидроксилазу – ключевой фермент в стероидогенном пути.

Блок препятствует синтезу всех 19-ти углеродных стероидов, включая эстрогены, обеспечивая тем самым клиническую картину ПНЯ [64].

Сообщается, что аутоиммунная этиология встречается до 30% случаев ПНЯ. Это может быть самостоятельным процессом и/или сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями эндокринной и не эндокринной природы [65]. Наиболее клинически важными аутоиммунными заболеваниями, связанными с ПНЯ, являются: аутоиммунное заболевание надпочечников (болезнь Аддисона), аутоиммунное поражение щитовидной (тиреоидит Хашимото) и поджелудочной железы (сахарный диабет 1 типа). А также не эндокринные: синдром Шегрена, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, миастения грависа и алопеция [2; 26; 208]. Известно, что болезнь Аддисона может предшествовать диагнозу преждевременной недостаточности яичников или манифестировать через много лет после её диагностики. Через 8–14 лет после установки диагноза ПНЯ, антиадреналовые аутоантитела обнаруживаются у половины женщин, а болезнь Аддисона развивается в 10% случаев. Аутоиммунная реакция щитовидной железы, чаще всего проявляется в виде гипотиреоза и встречается у 27% женщин, страдающих идиопатической ПНЯ. Сахарный диабет 1-го типа развивается у 2,5% женщин с аутоиммунной формой овариальной недостаточности [146]. После постановки диагноза ПНЯ, целесообразно ежегодно проводить скрининг функций щитовидной железы, надпочечников и поджелудочной железы.

Как отмечалось выше, курение сигарет до 30 лет – один из признанных факторов риска развития преждевременной менопаузы. Это связано с воздействием полициклических ароматических углеводородов, содержащихся в сигаретном дыму [192; 238]. Также, в качестве возможной причины предложены другие загрязнители окружающей среды, содержащиеся в производстве пластмасс, такие как фталаты и бисфенол-А [107].

Ятрогенная причина снижения овариального резерва, является наиболее острой проблемой. Любые хирургические вмешательства у женщин репродуктивного возраста в области малого таза, могут отрицательно влиять на

овариальный резерв [24; 27]. Считается, что такие этиологические факторы вызывают нарушение внутрифолликулярных эндокринных и других регуляторных механизмов, снижение активности ароматазы, снижение биологической активности фактора ослабления выброса гонадотропина и изменение кровотока. Механическое давление на кору яичников, нарушение сосудистой сети и изменение кортикальной стромы являются некоторыми из механизмов, приписываемых повреждению фолликулов [138; 229; 151]. После гистерэктомии наблюдается быстрое снижение АМГ. Также риск наступления преждевременной менопаузы повышают: резекция яичников и удаление эндометриоидных кист, электрокаутеризации яичников при синдроме поликистозных яичников, эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки. При двусторонней овариэктомии диагноз очевиден [1; 12; 29]. Одной из 49 женщин в возрасте до 40 лет был диагностирован рак. В связи с заметным прогрессом в терапии, долгосрочная выживаемость ожидается у 80% детей и подростков с диагнозом рака. Хирургические вмешательства, облучение или химиотерапия, которые отрицательно влияют на любой компонент гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, могут поставить под угрозу репродуктивное здоровье у выживших после рака пациентов [67; 134; 145]. Таким образом, меры по сохранению фертильности следует начинать до начала любой терапии рака или хирургического вмешательства в связи с другими заболеваниями.

Роль инфекций остается спорной, не так давно появились сообщения о наличии связи между ВИЧ-инфекцией, антиретровирусной терапией и риском развития ПНЯ [50; 171]. Кроме того, имеются сообщения о наличии овариальной недостаточности после некоторых вирусных и микробных заболеваний, таких как: туберкулез, ветряная оспа, цитомегаловирус и малярия, но их вклад в патогенез остается неопределенным [13; 116]. Известно, что хламидийная инфекция неблагоприятно влияет на реакцию яичников у женщин, перенесших ЭКО [153]. Генитальный туберкулез, даже в его латентной форме, все чаще признается причиной СОР у индийских женщин. Такие женщины дают «плохой» ответ на стимуляцию овуляции и требуют высоких доз гонадотропинов, а также низкое

количество ооцитов во время ЭКО [219]. В настоящий момент, механизмы, приводящие к снижению овариального резерва при отсутствии очевидных структурных повреждений, не поняты.

Стрессовые ситуации – частая причина, приводящая к формированию яичниковой недостаточности. Хронический стресс относится к ведущим повреждающим факторам, воздействующим на эндокринные железы. Индивидуальное восприятие повышенных физических и психических нагрузок может изменять регуляторную функцию иммунной системы и через повышение уровня кортикостероидных гормонов оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось [28; 217]. Важно отметить, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК), препараты для лечения бесплодия и предшествующая заместительная гормональная терапия (ЗГТ) не могут быть причиной истощения овариального резерва, они лишь могут скрыть манифестацию преждевременной недостаточности яичников и смягчить клиническую картину [35; 182].

Таким образом, приведенные сведения показывают, что, несмотря на продолжительные исследования механизмов, задействованных в возникновении преждевременной недостаточности яичников, явных продвижений в этой области в последние десятилетия не было, исследователи по-прежнему сталкиваются со сложностью и неоднородностью явления. В 50-70% случаев причину возникновения патологии у пациентов так и не удается определить. Выяснение генетических и молекулярных основ ПНЯ имеет первостепенное значение не только для понимания физиологии яичников, но и для предоставления генетических консультаций и рекомендаций по фертильности. Раннее выявление основных предикторов заболевания, поможет прогнозировать возраст менопаузы у женщин с риском развития ПНЯ. Женщинам, имеющим предрасположенность к преждевременной снижению овариальной функции, может быть предложен вариант криоконсервации яйцеклеток с последующим оттаиванием и использованием вспомогательных репродуктивных технологий в соответствующем возрасте.

1.4 Клинические проявления сниженного овариального резерва и преждевременной овариальной недостаточности

Для молодой женщины диагноз ПНЯ является фактором, изменяющим жизнь, а также несёт физические и эмоциональные последствия, как для пациентки, так и для её семьи. Поэтому очень важно, чтобы диагноз был правильным и своевременным. К сожалению, диагностика и, следовательно, эффективное лечение ПНЯ часто задерживаются, что подчеркивает необходимость просвещения широкого медицинского сообщества по этому вопросу [192; 205]. Прежде чем попасть к гинекологу – свыше 50% женщин в среднем обращается к 3 различным специалистам. В большинстве случаев у женщин отмечается нормальное течение пубертатного периода с установлением регулярного менструального цикла. У подавляющего большинства пациенток (85,5%) начало заболевания проявлялось нарушением регулярности менструального цикла по типу опсоменореи. Внезапное прекращение менструаций отмечается у 14,2% пациенток [164; 242].

Среди клинических симптомов можно выделить те, которые характерны для снижения концентрации эстрогенов в крови и возникают во время менопаузы: приливы жара, ночная потливость, признаки вульвовагинальной атрофии, сухость влагалища и диспареуния, нарушение сна, изменение настроения, низкая концентрация, когнитивные проблемы, в т.ч. проблемы с памятью, сухость глаз, изменение частоты мочеиспускания, низкое либидо и усталость [90; 155; 206; 242]. Однако эти симптомы встречаются не у всех женщин и реже встречаются в случае первичной аменореи, и обусловлены скорее отменой эстрогенов, чем их дефицитом [155]. Симптомы гипоэстрогении могут быть непостоянными и разной степени выраженности из-за колебаний активности яичников во время спонтанного начала заболевания. Кроме того, некоторые женщины могут не испытывать никаких симптомов и диагноз ставится только при обращении к врачу по поводу бесплодия из-за снижения овариального резерва, связанного с ПНЯ [165]. Некоторые авторы объясняют не выраженность симптомов дефицита эстрогенов тем, что у молодых женщин нет возрастных изменений структур

гипоталамической и лимбической систем. Следовательно, нет тяжелых климактерических расстройств, а также явных симптомов атрофии урогенитального тракта (за исключением пациенток после лечения рака), т.к. у них еще не задействованы механизмы старения уротелия [28].

Вынужденная бездетность является серьезной проблемой для женщин с диагнозом ПНЯ. Это отрицательно сказывается на психологическом здоровье, ставит под угрозу статус женщины в обществе и влияет на экономическое благополучие семьи. Бесплодие при ПНЯ вызвано критически низким количеством антральных фолликулов (КАФ), поэтому развитие фолликулов, приводящее к овуляции замедляется. Однако, активность яичников может быть обнаружена примерно у 25% женщин, а беременность, зачатая естественным путем, может наступить у 5% женщин с ПНЯ [192]. Одной из самых сложных групп пациентов для клинициста ЭКО, являются женщины со сниженным овариальным резервом и с «бедным ответом» на овариальную стимуляцию [18]. При своевременной менопаузе не отмечается резкое снижение уровня андрогенов, тогда как женщины с ПНЯ в 63% случаев испытывают проявления дефицита мужских половых гормонов. Мета-анализ девяти исследований, включавший 529 пациентов со спонтанной ПНЯ, продемонстрировал значительно более низкие уровни общего тестостерона, по сравнению с 319 из группы контроля (разница средних 20,38 нмоль/л; 95% ДИ:20,55–20,22) [164]. Клинические данные свидетельствуют о том, что тестостерон обладает анксиолитическими и антидепрессивными свойствами, а также может способствовать улучшению настроения и повышает когнитивные функции. Тестостерон стал клинически значимым для познавательной функции женщин, особенно в отношении визуально-пространственных способностей [91]. Менопауза в возрасте до 40 лет, как преждевременная двусторонняя овариоэктомия, так и преждевременная недостаточность яичников (нехирургическая потеря функции яичников) были связаны с ухудшением беглости речи (ОШ 1,56, 95% ДИ 1,12–1,87, P = 0,004) и зрительной памяти (ОШ 1,39, 95% ДИ 1,09–1,77, P = 0,007) в более позднем возрасте [233].

Дефицит андрогенов характеризуется ухудшением общего самочувствия, дисфорическим настроением (вплоть до депрессии), постоянным необоснованным чувством усталости, сексуальной дисфункцией (снижение либидо), вазомоторными нарушениями, потерей костной массы, снижением мышечной силы, а также снижением познавательной функции и памяти [166;169; 226; 228; 244; 241].

Фактически, исследования показали, что женщины чаще испытывают нарушения настроения, беспокойство и депрессию во время гормональной перестройки, таких как половое созревание, менопауза, предменструальный и послеродовой периоды [168].

Также исследователи отмечают, что уровень психологического стресса остается на высоком уровне у женщин с ПНЯ как принимающих ЗГТ, так и у тех, кто не принимает гормональную терапию. Пациентки заявляют о повышенной тревожности, депрессии с соматизацией, а также о снижении самооценки и общей удовлетворенности жизнью. В перекрестном опросе, проведенном Singer et al., с участием 220 пациентов с ответом 62%, 78% женщин заявили, что ПНЯ оказывает негативное влияние на самооценку и уверенность в себе, даже при бережном отношении специалистов [231].

Так, Yizhou Huang et al., изучая симптомы менопаузы в амбулаторной группе пациентов с ПНЯ, которое проводилось в период с июня 2014 г. по январь 2019 г. были получены следующие результаты. Среди 293 женщин с ПНЯ (33,76 ± 5,47 года) наиболее распространенными симптомами были перепады настроения (73,4%), бессонница (58,7%), сексуальные проблемы (58,7%) и утомляемость (57,3%). Наиболее часто сообщалось об умеренных и тяжелых перепадах настроения (23,9%), за которыми следовали мурашки (17,4%) и приливы жара/потливость (17,1%). По сравнению с женщинами с естественной менопаузой, у женщин с ПНЯ, достоверно выше риск утомляемости (отношение шансов = 1,42; 95% доверительный интервал, 1,04–1,94), меланхолии (3,12; 1,94–5,01), перепадов настроения (3,57; 2,33–5,45), бессонницы (1,41; 1,02-1,96) и значительно более низкие риски сексуальных проблем средней и тяжелой степени

(0,40; 0,23-0,69), любых и умеренных или сильных болей в мышцах/суставах (0,41; 0,27-0,62 и 0,45; 0,25-0,78 соответственно [170].

По данным некоторых авторов, депрессия является маркером снижения функции яичников, предшествующего раннему прекращению менструаций [131]. Высокая распространенность депрессивных симптомов наблюдается у женщин с ПНЯ по сравнению с женщинами, у которых менопауза протекает нормально. Действительно, исследования показывают, что депрессия и/или ее фармакологическое лечение способствуют возникновению ПНЯ [233].

Allshouse A. A. et al, провели онлайн-опрос симптомов менопаузы на Международном Веб-сайте Ассоциации преждевременной недостаточности яичников (IPOFA). Опросник состоял из пяти страниц: введение, демографические данные, история болезни, и опросник качества жизни для менопаузы (MenQOL). Также женщины могли сообщать о дополнительных симптомах, которые не были указаны в списке. Так, 160 женщин были включены в окончательный анализ, и полностью прошли опрос. Среди женщин, сообщивших о депрессии в анамнезе (43%), у 57% диагноз ПНЯ был поставлен на первое место. Однако, депрессия была диагностирована в течение 5 лет до постановки диагноза ПНЯ у 17% женщин и более чем за 5 лет до диагноза ПНЯ у 26% женщин. Перепады настроения и «умственный туман» (> 75%) беспокоили наибольшее количество участников опроса. Другие распространенные симптомы включали: выпадение волос, сухость глаз, непереносимость холода и щелканье суставов (>50%); покалывание в конечностях и низкое кровяное давление (~33%); гипотиреоз (17%); гипогликемия (16%); и аллергия на глютен (10%). 90 уникальных симптомов были записаны в виде произвольного текста [49]. Поскольку исследование включало самоотчет и не включало достаточно вопросов, чтобы прояснить природу депрессии (например, большое депрессивное расстройство, депрессивные симптомы или другие смешанные явления, такие как депрессия с коморбидной тревогой или биполярное расстройство), тяжесть этих случаев, о которых сообщают сами пациенты, установить трудно. Тем не менее, в целом доля женщин, сообщивших о депрессии, значительно превышает

популяционных норм, которые, как сообщается, около 16,2% в целом в репрезентативной когорте США.

В другом когортном исследовании 174 женщин с нормальным кариотипом сроки постановки диагноза депрессии и ПНЯ исследовали более тщательно. Эти исследователи разделили женщин по времени начала нерегулярности менструального цикла, что является более ранним маркером ПНЯ, чем аменорея. Большой депрессивный эпизод в анамнезе на протяжении жизни имел место у 54,5% женщин (n = 95), а любое расстройство настроения в анамнезе на протяжении жизни (*т.е.* включает комбинированную распространенность большой и малой депрессии и дистимии, но не тревожных расстройств) у 67,2% (n = 117) женщин. Оба показателя были значительно выше, чем наблюдаемые в популяционных выборках (P <0,001 для обоих сравнений). Большее число женщин с депрессией сообщали о ее начале до того, как был поставлен диагноз ПНЯ. Нерегулярный менструальный цикл с большей вероятностью предшествовал эпизоду депрессии [95].

Таким образом, ПНЯ связана с повышенным риском депрессии в течение жизни. Вопрос, предшествует ли депрессия диагнозу ПНЯ или она возникает в ответ на этот диагноз, является спорным. На сегодняшний день имеются очень мало данных по этому вопросу. Внимание к наличию депрессии при ПНЯ должно стать важной частью ухода за такими женщинами. Начало депрессии часто возникает после появления признаков измененной функции яичников, но до постановки диагноза ПНЯ. Таким образом, у некоторых женщин связь между ПНЯ и депрессией предполагает перекрывающуюся патофизиологию, а не причинно-следственную связь.

В настоящее время, хорошо изучены отдаленные последствия гипоэстрогении. Женщины с преждевременной менопаузой имеют повышенный риск ассоциированных с дефицитом эстрогена заболеваний: это нарушение эндотелиальной функции, ишемическая болезнь сердца и риски связанные с ней, более высокую частоту остеопорозных переломов и риск преждевременной смертности [66; 163; 195; 182; 206]. Мета-анализ 10 обсервационных

исследований (1966–2012) 190 588 женщин с 9440 событиями показали, что ПНЯ является независимым фактором риска ишемической болезни сердца и инсульта [75]. Каждый год снижения возраста наступления менопаузы был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний на 3% [46]. Было обнаружено, что даже базальный уровень ФСГ>7 МЕ/л связаны с неблагоприятными изменениями маркеров сердечно-сосудистого риска [82]. Новейшие исследования, проведенные в Великобритании, подтвердили статистически значимое повышение риска атеросклероза и ССЗ у женщин с хирургической и естественной преждевременной менопаузой [63]. Также, Норвежское исследование, включившее около 20 000 женщин с 37-летним наблюдением, выявило самые высокие показатели смертности у женщины, менопауза которых наступила до 40 лет. Ишемическая болезнь сердца, инсульт и рак были наиболее распространенными причинами смертности в этом исследовании. Таким образом, пациентки с ПНЯ имеют повышенный риск преждевременной смертности, обусловленной, в основном, кардиоваскулярной патологией [155]. Также, остеопороз является одной из основных проблема для женщин с ПНЯ и встречается у 8 – 27 % [192].

Вышеизложенное определяет актуальность дальнейших исследований в области изучения уникальных симптомов снижения овариального резерва. Можно сделать вывод о том, что существует проблема запоздалой диагностики и неосведомленности врачей. От осведомленности врача общей практики о данной патологии, зависит не только успех ранней диагностики и возможности своевременного назначения ЗГТ, но и мониторинг отдаленных последствий гипоэстрогении. Главными задачами гинеколога является сохранение и реализация репродуктивного потенциала женщин, а также обеспечение качества жизни и предотвращение отдаленных последствий гипоэстрогении.

1.5 Современные возможности оценки овариального резерва и прогнозирования преждевременной овариальной недостаточности

У всех женщин до 40 лет с нарушениями менструального цикла в независимости от наличия симптомов дефицита эстрогенов необходимо исключить преждевременную недостаточность яичников. Также, особое внимание следуют обратить на девушек с первичной аменореей после 15 лет, в норме в 95 – 98 % случаев подростки менструируют к данному возрасту. Для обеспечения точности интерпретации анализов, на момент исследования, важно чтобы женщины не принимали гормональные контрацептивы или ЗГТ. Препараты должны быть отменены не менее чем за шесть недель до измерения уровня гормонов [182].

Как было написано выше, Европейское общество по репродукции и эмбриологии человека, определило следующие критерии диагностики ПНЯ: олигоменорея или отсутствие менструаций в течение 4-х месяцев, уровень ФСГ более 25 МЕ/мл в 2-х исследованиях, с интервалом не менее 4 недель [109].

Некоторые авторы, на сегодняшний день, выделяют несколько стадий снижения овариального резерва в зависимости от уровня ФСГ, фертильности и менструального цикла [149]. Так, ПНЯ подразделяют на три последующих и прогрессирующих стадии: скрытую, биохимическую и явную недостаточность яичников. В латентной фазе фертильность может быть нарушена, менструальный цикл не изменен, маркеры овариального резерва (антимюллеров гормон, ингибин В) снижены по сравнению с возрастной нормой для данной популяции, ФСГ в пределах возрастной нормы. Биохимическая стадия характеризуется снижением фертильности, нарушением цикла в форме недостаточности лютеиновой фазы, маркеры овариального резерва снижены по сравнению с возрастной нормой, ФСГ>10 МЕ/л, эстрадиол в норме или незначительно снижен. На стадии клинических проявлений, происходит значительное снижение маркеров овариального резерва. Повышается уровень фолликулостимулирующего гормона (>25 МЕ/л), снижается концентрация эстрадиола, олигоменорея/аменорея, снижение фертильности либо бесплодие [32; 141; 175; 230].

Как мы знаем, часто единственной жалобой женщин со снижением овариального резерва является бесплодие. В Клинических рекомендациях «Женское бесплодие – 2021-2022-2023 (24.06.2021)», в группу риска «бедного» ответа на стимуляцию овуляции и низкими шансами на беременность входят женщины: с уровнем ФСГ≥12 МЕ/л и АМГ<1,2 нг/мл, а также низким овариальным резервом соответствующему наличию от 3 – 5 антральных фолликулов в каждом яичнике [8].

В мировом сообществе существует стратификация POSEIDON, эта система позволяет идентифицировать пациенток с плохим прогнозом и соотнести таких пациенток в одну из четырех групп женщин с «ожидаемым» или «неожиданным» нарушением реакции яичников на соответствующую стимуляцию. Она основана на возрасте женщины, маркерах овариального резерва, чувствительности яичников к экзогенному гонадотропину и количестве извлеченных яйцеклеток. В соответствии с этими критериями, выделено четыре группы пациенток с низким прогнозом. Группа 1 – пациенты в возрасте <35 лет с адекватными параметрами овариального резерва (КАФ≥5 или АМГ≥1,2 нг/мл); Группа 2 – пациенты ≥ 35 лет с адекватными параметрами овариального резерва (КАФ> 5 или АМГ≥1,2 нг/мл); Группа 3 – пациенты <35 лет с плохими параметрамии овариального резерва (КАФ<5 или АМГ <1.2 нг/мл); Группа 4 - пациенты старше 35 лет с плохими параметрами овариального резерва (КАФ<5 или АМГ<1,2 нг/мл). При нынешней мировой тенденции к поздней реализации репродуктивной функции, во время ЭКО – все чаще наблюдается 4-я группа POSEIDON, составляющая более 50% от общей популяции POSEIDON в некоторых центрах, тогда как пациентки 3-й группы составляют всего около 10% [222].

Известно, что небольшой пул примордиальных фолликулов, либо их быстрое истощение приводит к нарушению функции яичников, бесплодию, а также преждевременной недостаточности яичников [93; 181]. В настоящее время, основными индикаторами овариального резерва, широко используемыми в клинике, являются: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол (Е2), антимюллеров гормон (АМГ), ингибин В, и количество антральных фолликулов

(КАФ) [199]. Среди данных показателей, ФСГ – единственный используемый для диагностики ПНЯ. Его недостатком является высокая меж- или внутри цикловая изменчивость. АМГ и КАФ показали лучшую прогностическую ценность для оценки овариального резерва, учитывая их высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании реакции яичников, а также хорошую межцикловую и внутрицикловую надежность [210; 221; 235]. Ингибин В, секретируемый в основном небольшими антральными фолликулами, является наиболее часто используемым маркером активности яичников, а не овариального резерва [19; 251].

По последним данным уровень АМГ заметно снижается до нарушения менструального цикла и повышения уровня ФСГ при снижении овариальной функции. Его концентрация в сыворотке крови пропорциональна числу развивающихся фолликулов в яичнике, поэтому сывороточный АМГ считается маркером процесса старения яичников. Также он, по-видимому, имеет исключительно овариальное происхождение, так как его невозможно обнаружить у женщин через 3-5 дней после двухсторонней оофорэктомии [104]. Несколько проспективных исследований подтвердили, что АМГ становится неопределяемым примерно за 5 лет до последней менструации [55; 97; 162].

Весомое преимущество АМГ, в отличие от ФСГ, ЛГ, эстрадиола и ингибина В обеспечивает его относительная стабильность. Так, во время менструального цикла, уровень АМГ не изменяется в зависимости от дня цикла и может быть оценён в любое время [244]. Легкие колебания могут быть объяснены тем фактом, что доминантный фолликул не продуцирует АМГ. Кроме того, в нескольких исследованиях, сообщалось об этнических различиях, отражающих большую разницу овариального резерва среди популяций, что свидетельствует о несоответствии ОР среди разных групп населения [236]. Этот факт требует установления достоверных уровней нормы АМГ в разных популяциях по всему миру. Определение содержания АМГ в крови используется для прогнозирования преждевременной недостаточности яичников в результате ятрогенных факторов. Он является более чувствительным маркером повреждения яичников даже при

низких дозах химио- или радиотерапии. Его уровень не только отражает овариальную активность до лечения, но и предсказывает вероятность восстановления овариальной функции после проведения химио- и радиотерапии. Пациентки с исходным более высоким уровнем АМГ относятся к группе со средним и низким риском повреждения яичников на фоне химио- и радиотерапии [54].

В исследовании, предполагающем потенциальную ценность АМГ для женщин со сниженным овариальным резервом, но не полностью установленным диагнозом ПНЯ, уровни АМГ были ниже 5-го процентиля у 25% женщин с регулярным циклом, но повышенным ФСГ, и у 67% женщины с олигоменореей и повышенным уровнем ФСГ [53]. Что касается прогнозирования конкретного диагноза ПНЯ, данные гораздо более ограничены, что отражает низкую распространенность состояния в популяции в целом.

По данным некоторых авторов, у женщин в возрасте от 25 до 40 лет, с точки зрения фертильности «нормальным» считается уровень АМГ от 1,0 до 3,0 нг/мл, «низкий нормальный» – от 0,7 до 0,9 нг/мл, «низкий» – от 0,3 до 0,6 нг/мл и менее 0,3 нг/мл считается «очень низким» диапазоном [227]. Тогда как, более новые источники, определили пороговый уровень АМГ=1,2 нг/мл и КАФ=5 для группировки плохой реакции яичников.

Таким образом, АМГ и КАФ успешно используются для прогнозирования среднего возраста наступления менопаузы, что делает его хорошим гормональным маркером для прогнозирования снижения овариального резерва. Тестирование овариального резерва может информировать пациенток о продолжительности их репродуктивной жизни и сроках менопаузы, а также помочь в консультировании и выборе лечения для онкологических больных репродуктивного возраста, получающих гонадотоксическую терапию.

1.6 Поиск новых биохимических маркеров снижения овариального резерва

В настоящее время, существует очень мало биомаркеров для ранней диагностики ПНЯ и ведутся активные исследования, направленные на поиск потенциальных предикторов. Так, некоторые параметры общего анализа крови (ОАК) были введены в качестве диагностических биомаркеров для ряда заболеваний, связанных с хроническим воспалительным процессом, которые могут лежать в основе патофизиологии ПНЯ. Sanverdi et al., оценили прогностическую ценность параметров ОАК для диагностики ПНЯ. Они предложили, что среднее соотношение объема тромбоцитов/лимфоцитов может служить в качестве нового биомаркера при ранней ПНЯ, поскольку оно дешевле и легкодоступен по сравнению с АМГ [245]. В исследовании, проведенном Yıldırım G и его коллегами, изучалась взаимосвязь между ПНЯ и индексом соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ или NLR), С-реактивным белком (СРБ) и сывороточным амилоидным белком А (SAA). Они не обнаружили существенных различий между группами с точки зрения СРБ и SAA, тогда как, NLR был значительно ниже в группе пациенток с ПНЯ. Авторы пришли к выводу, что NLR можно использовать в качестве воспалительного маркера при диагностике ПНЯ. ИСНЛ определяли математической формулой: количество нейтрофилов/количество лимфоцитов (abs – абсолютные значения; %) [59].

Инсулиноподобный пептид 3 (INSL3) секретируется в кровоток и действует как ценный показатель для мониторинга роста антральных фолликулов. Он повышен при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и снижен у женщин с ПНЯ. Очень мало известно о его участии в патогенезе СПКЯ или ПНЯ, и его роли в качестве нового биомаркера репродуктивной функции. Необходимо более глубокое изучение, чтобы улучшить диагностику и лечение дисфункции яичников [144].

Другие маркеры, которые были идентифицированы в связи с диагнозом ПНЯ или патологией, приведены ниже. Некоторые из этих маркеров могут быть

полезны для раннего прогнозирования ПНЯ после дальнейших исследований и подтверждения. Было проведено несколько протеомных исследований болезни ПНЯ. Lin J и др. сообщили, что белковая сеть, состоящая из семейства цитохромов P450 Fdx1, Cyp17a1, Cyp11a1 и Cyp2u1, является потенциально новым биомаркером повреждения клеток гранулезы яичников при ПНЯ на моделях мышей. Так, исследования протеомики человека при ПНЯ могут выявить новые потенциальные белковые маркеры, связанные со снижением овариального резерва [89].

Также, Lee DH и др. с помощью изучения протеомики обнаружили 5 белков, связанных с репродуктивной системой: фибриноген α, фибриноген β и ГСПГ (глобулин связывающий половые гормоны), церулоплазмин, комплемент C3. Концентрации данных белков была выше в плазме пациентов с ПНЯ. Таким образом, различные уровни их экспрессии продемонстрировали возможность использования их в качестве биохимических маркеров для скрининга ПНЯ [140; 152].

Все вышеизложенные белки связаны с репродуктивной системой следующим образом. Фибриноген, является одним из главных факторов, определяющий скорость свертывания крови. Предыдущие отчеты показали, что уровень фибриногена увеличивается после менопаузы, тем самым увеличивая риск образования тромбов и заболеваемости атеросклерозом [102; 253]. ГСПГ – это белок, который производится печенью и связывается с половыми гормонами, регулируя их биодоступность. ГСПГ переносит большую часть тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола. В связанном с ГСПГ виде эти гормоны являются биологически неактивными. Известно, что уровень эстрогенов и ГСПГ уменьшается во время менопаузы, но исследования продемонстрировали, что его концентрация высока в сыворотке женщин в постменопаузе. И более того, экспрессия ГСПГ повышена у пациенток с ранней менопаузой [232]. Под влиянием эстрогенов повышается концентрация белков, связывающих медь и железо. Так, церулоплазмин играет важную роль в транспортировке меди по организму и влияет на течение беременности [69; 197]. По данным некоторых

исследований, уровень церулоплазмина высокий в сыворотке женщин с бесплодием. Поскольку изменения концентрации церулоплазмина, вероятно, влияет на изменения концентрации эстрогена, предполагается, что есть возможность его использования в качестве диагностического маркера ПНЯ [78; 139]. В более ранних исследованиях сообщалось, что уровень комплемента C3 регулируется эстрадилом (E2) и увеличивается после менопаузы. Учитывая, что ПНЯ может быть следствием иммуноопосредованных реакций, комплемент C3 потенциально может быть биохимическим маркером ПНЯ [103; 243].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных свидетельствует о большом интересе к ранней диагностике снижения овариального резерва и преждевременной недостаточности яичников, а также поискам новых биомаркеров характерных для данной патологии. Так, ранняя диагностика снижения овариального резерва и сохранения репродуктивного потенциала продолжает оставаться одной из актуальнейших задач в гинекологии.

ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе отдела охраны репродуктивного здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) в период с ноября 2018 по 2022 гг. Работа выполнена в рамках государственной научно-исследовательской поисковой темы № АААА-А20-120120790036-3 «Раннее выявление и профилактика метаболического синдрома, ассоциированного с гиперандрогенизмом и эстроген-дефицитными состояниями у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста» (руководитель - д.м.н., профессор Сутурина Л.В.). При выполнении работы соблюдались принципы Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (WMA Declaration of Helsinki 164, 2013 ред.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Все исследования были одобрены комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка №8.1 от 02.11.2018г).

2.1 Дизайн и объекты исследования

На первом этапе проводилось кросс-секционное исследование в неселективной популяции, объектами которого явились 1120 женщин в возрасте от 18 до 39 лет, подлежащие ежегодному профилактическому осмотру по месту работы, проживающие в г. г. Иркутск, г. Улан-Удэ (Республика Бурятия) и в пос. Бохан Иркутской области.

Критерии включения в популяционную выборку: возраст от 18 до 39 лет, подписание информированного согласия, готовность участницы соблюдать все процедуры исследования, доступность в течение всего срока исследования.

Критерии исключения из популяционной выборки: отказ от участия или трудности в понимании информированного согласия или целей и требований

исследования; наличие факторов, повышающих риск для субъекта, либо мешающее полному выполнению участником условий исследования, или не дающее закончить исследование; текущая беременность и лактация; текущий прием гормональных контрацептивов; отказ от ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ ОМТ); овариоэктомия.

В результате в исследование были включены 869 женщин, у которых проводилась оценка параметров, характеризующих овариальный резерв: количества антральных фолликулов (КАФ) по данным УЗИ ОМТ и результатов гормонального обследования. Результаты оценки критериев включения и исключения приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Результаты оценки критериев включения и исключения

Параметр	**Женщины, вошедшие в исследование**	**Женщины, исключенные из исследования**
Число женщин (n=1120)	869	251
Критерии включения:		
Возраст от 18 (включительно) до 40 лет	31,70±5,14 32,00 (28,00; 36,00)	31,48±5,18 31,00 (28,00; 36,00)
Подписание информированного согласия,%		
Да	869 (100,00)	248 (98,80)
Нет	0 (00,00)	3(1,20)
Готовность участницы соблюдать все процедуры исследования, доступность в течение всего срока исследования,%		
Да	869 (100,00)	185 (73,71)
Нет	0 (0,00)	66(26,29)
Критерии исключения:		
Нежелание участвовать или трудности в понимании информированного согласия или целей и требований исследования,%		
Да	0 (0,00)	66 (26,29)
Нет	869 (100,00)	185 (73,71)
Наличие факторов повышающих риск для субъекта, либо мешающее полному выполнению участником условий исследования, или не дающее закончить исследование,%		
Да	0 (0,00)	6 (2,39)
Нет	869 (100,00)	245 (97,61)
Текущая беременность и лактация, %		
Да	0 (00,00)	32 (12,75)
Нет	869 (100,00)	219 (87,25)

Продолжение Таблицы 1

Параметр	**Женщины, вошедшие в исследование**	**Женщины, исключенные из исследования**
Число женщин (n=1120)	869	251
Текущий прием гормональных контрацептивов, %		
Да	0 (100,00%)	146 (58,17%)
Нет	869 (100,00%)	105 (41,83%)
Вид гормональных контрацептивов, n/N(%):		
КОК	0 (0,00%)	114 (45,42; 54,58)
ЗГТ	0 (0,00%)	15 (5,98; 94,02)
Эстрогены	0 (0,00%)	0 (0,00)
Влагалищное кольцо	0 (0,00%)	6 (2,39; 97,61)
Трансдермальный пластырь	0 (0,00%)	0 (0,00)
ЛНГ-ВМС	0 (0,00%)	5 (1,99; 98,01)
Трансдермальный контрацептивный имплант	0 (0,00%)	0 (0,00)
Инъекционные контрацептивные препараты	0 (0,00%)	1 (0,40; 99,60)
Метформин	0 (0,00%)	6 (2,39; 97,61)
УЗИ ОМТ, %		
Да	869 (100,00)	189 (75,30)
Нет	0 (0,00)	52 (24,70)
Двусторонняя овариоэктомия, %		
Да	0 (0,00)	1 (0,40)
Нет	866 (100)	250 (99,60)

При сравнении основных социо-демографических характеристик женщин вошедших в исследование с исключенными – группы были сопоставимы, что позволило рассматривать выборку из 869 женщин, как репрезентативную (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение социо-демографических данных обследованных женщин

Параментр	**Женщины, вошедшие в исследование**	**Женщины, исключенные из исследования**	**p**
Число женщин	869	251	
	Mean ± Std.Dev Median (Lower Q; Upper Q)		
Возраст, лет	31,70±5,14 32,00 (28,00; 36,00)	31,48±5,18 31,00 (28,00; 36,00)	0,562[1]
Этническая группа, n/N (%)			
Европеоидная	558/867 (64,21%)	164/248 (65,86%)	0,653[2]
Азиатская	232/867 (26,70%)	67/248 (26,91%)	
Метисы	79/867 (9,09%)	18/248 (7,23%)	

Примечание: [1] – критерий Mann-Whitney; [2] – критерий Chi-square

Продолжение Таблицы 2

Параментр	**Женщины, вошедшие в исследование (n=869)**	**Женщины, исключенные из исследования (n=251)**	**p**
Образование, n/N (%)			
Послевузовское	76/867 (8,77%)	12/248 (4,84%)	0,117[2]
Высшее	561/867 (64,71%)	175/248 (70,56%)	
Неполное высшее	51/867 (5,88%)	18/248 (7,26%)	
Среднее профессиональное	135/867 (15,57%)	29/248 (11,69%)	
Начальное профессиональное	3/867 (0,35%)	3/248 (1,21%)	
Среднее (полное) общее	32/867 (3,69%)	11/248 (4,44%)	
Основное общее	6/867 (0,69%)	0/248 (0,00%)	
Начальное общее	2/867 (0,23%)	0/248 (0,00%)	
Не имеют начального общего	1/867 (0,12%)	0/248 (0,00%)	
Место проживания, n/N (%)			
Город	608/864 (70,37%)	184/240 (76,67%)	0,056[2]
Область	256/864 (29,63%)	56/240 (23,33%)	
Профессия, n/N (%)			
Законодатели крупные чиновники руководители	15/862 (1,74%)	10/245 (4,08%)	0,221[2]
Специалисты высшего уровня квалификации	335/862 (38,86%)	95/245 (38,78%)	
Специалисты среднего уровня квалификации	198/862 (22,97%)	69/245 (28,16%)	
Служащие офисные и по обслуживанию клиентов	135/862 (15,66%)	30/245 (12,24%)	
Работники сферы торговли и услуг	47/862 (5,45%)	10/245 (4,08%)	
Квалифицированные работники сельского лесного хозяйства и рыбоводства	7/862 (0,81%)	0/245 (0,00%)	
Квалифицированные рабочие занятые ручным трудом	73/862 (8,47%)	18/245 (7,35%)	
Квалифицированные рабочие использующие машины и механизмы	21/862 (2,44%)	6/245 (2,45%)	
Неквалифицированные рабочие всех отраслей	24/862 (2,78%)	6/245 (2,45%)	
Военнослужащие	7/862 (0,81%)	1/245 (0,41%)	
Семейный статус, n/N (%)			
Не замужем	242/866 (27,94%)	43/203 (21,18%)	0,061[2]
Замужем	442/866 (51,04%)	123/203 (60,59%)	
Гражданский брак	96/866 (11,09%)	25/203 (12,32%)	
Раздельное проживание	7/866 (0,81%)	1/203 (0,49%)	
В разводе	60/866 (6,93%)	6/203 (2,96%)	
Вдова	15/866 (1,73%)	5/203 (2,46%)	
Предпочитает не отвечать	4/866 (0,46%)	0/203 (0,00%)	

Продолжение Таблицы 2

Параментр	**Женщины, вошедшие в исследование (n=869)**	**Женщины, исключенные из исследования (n=251)**	**p**
Доход в рублях, n/N (%)			
Менее 20 000	333/857 (38,86%)	98/244 (40,16%)	0,583[2]
20 000 - 29 999	319/857 (37,22%)	89/244 (36,48%)	
30 000 - 39 999	140/857 (16,34%)	39/244 (15,98%)	
40 000 - 49 999	45/857 (5,25%)	10/244 (4,10%)	
50 000 - 59 999	11/857 (1,28%)	2/244 (0,82%)	
≥ 60 000	9/857 (1,05%)	6/244 (2,46%)	

Примечание: [1] – критерий Mann-Whitney; [2] – критерий Chi-square

Для формирования группы женщин со сниженным овариальным резервом, мы использовали критерий КАФ по данным ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ ОМТ), изложенные в Клинических рекомендациях «Женское бесплодие» (дата утверждения - 24.06.2021)»: наличие ≤ 5 антральных фолликулов в каждом яичнике и уровень АМГ < 1,2 нг/мл.

Критериями диагностики преждевременной недостаточности яичников были: олигоменорея или отсутствие менструаций в течение 4-х месяцев, уровень ФСГ более 25 МЕ/мл в 2-х исследованиях с интервалом не менее 4 недель. Дифференциальную диагностику ПНЯ проводили со следующими состояниями: гиперпролактинемия (уровень пролактина > 726 мЕД/л), гипоталамическая (гипогонадотропная аменорея), нарушения функции щитовидной железы, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников, маточная аменорея (ESHRE, 2016).

Поскольку среди 869 женщин у 5-ти отсутствовали данные УЗИ ОМТ по одному из яичников, они были исключены, и итоговую популяционную выборку составили 864 человека.

После оценки критериев включения и исключения были выявлены женщины со снижением овариального резерва (n= 112), в том числе – с преждевременной овариальной недостаточностью (n= 2). В группу сравнения (n= 752) вошли участницы исследования, не имеющие верифицированного снижения овариального резерва по КАФ (Рисунок 1-2).

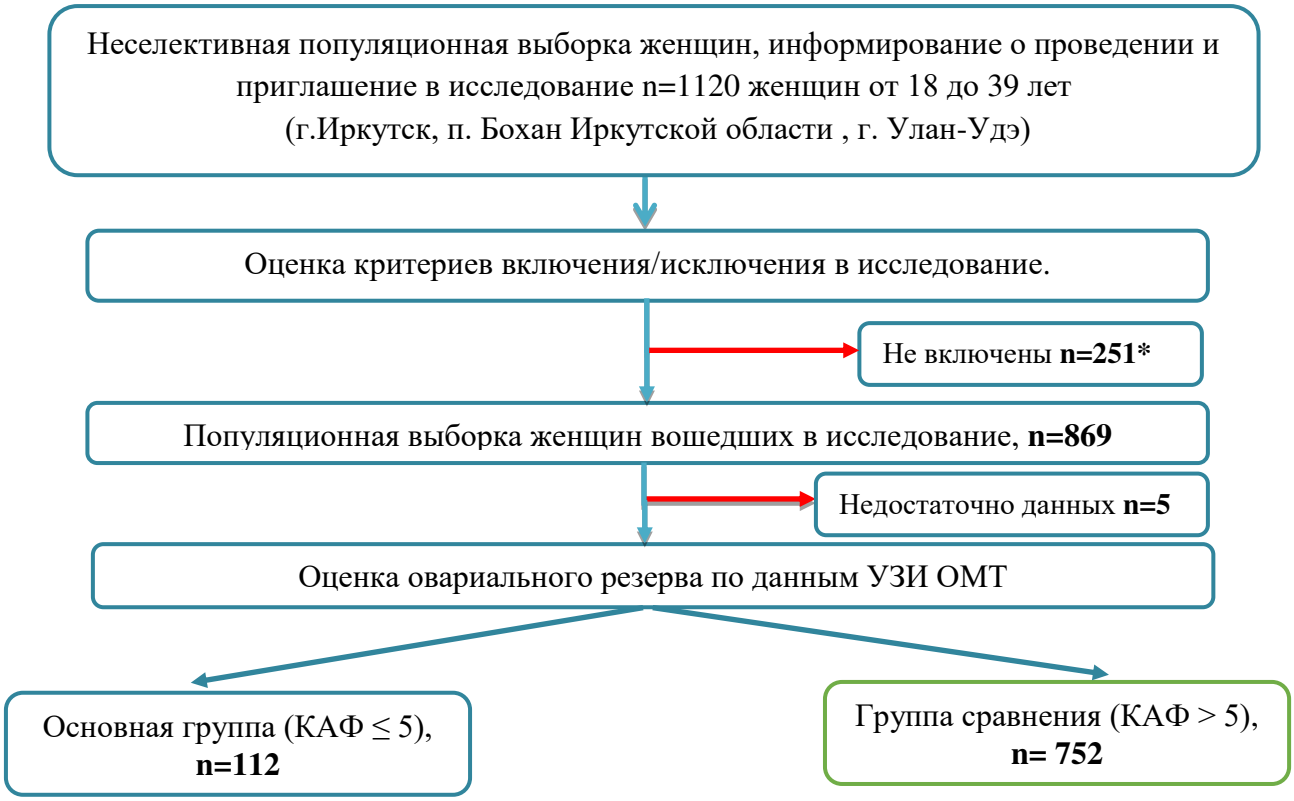


Рисунок 1 – Дизайн исследования (этап 1)

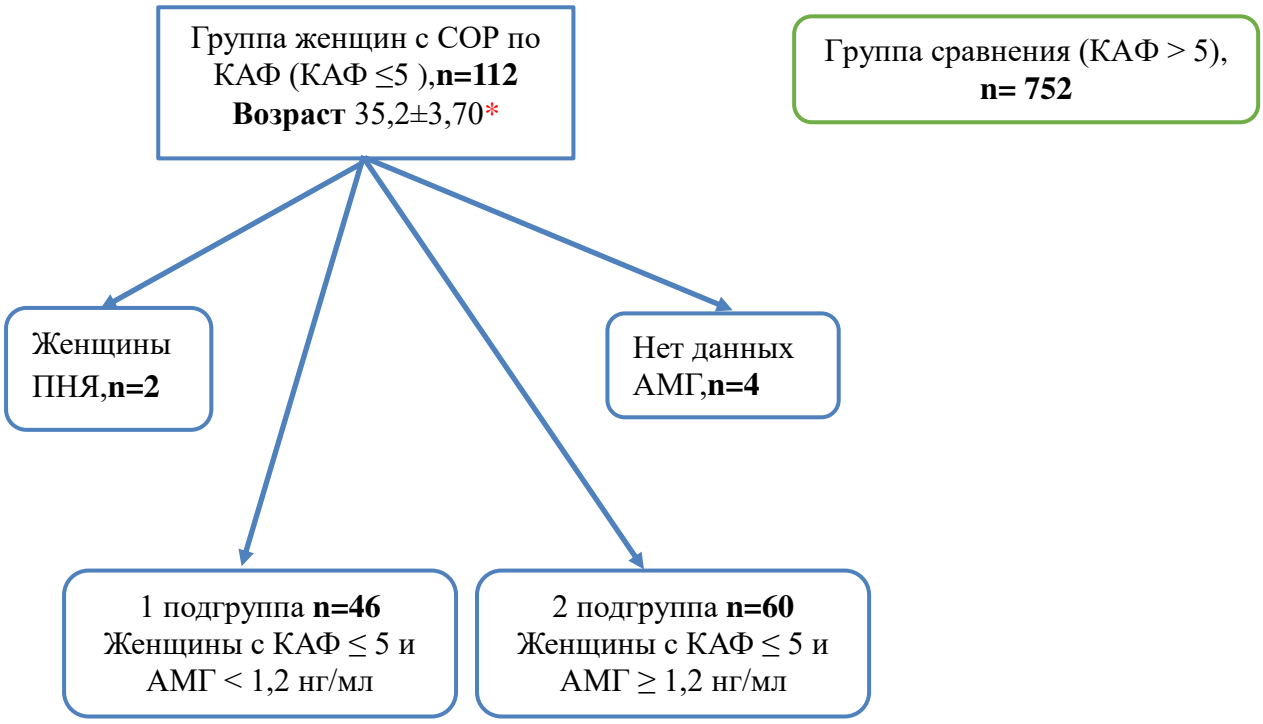


Рисунок 2 – Дизайн исследования (этап 2)

2.2 Методы исследования

В комплекс обследования женщин входили следующие методы: анкетный опрос, общеклинический и гинекологический осмотр, инструментальный метод (ультразвуковое исследование органов малого таза), лабораторные методы. Всем исследуемым женщинам был присвоен индивидуальный порядковый номер, нумерация анкет соответствовала нумерации полученных образцов крови.

2.2.1 Анкетирование

Для решения поставленных задач, в рамках исследования женщинам проведено анкетирование, с оценкой климактерического синдрома (КС) с помощью шкалы оценки менопаузы или MRS (MENOPAUSE RATING SCALE) (Heinemann K, 2004).

Анкетный опрос включал стандартизированные опросники, состоящие из следующих разделов:

1. Общая часть (возраст, этническая принадлежность на основе самоидентификации, уровень образования, место проживания, профессиональная деятельность, семейное положение, наличие вредных привычек, образ жизни). Европеоидная этническая принадлежность рассматривалась на примере русской национальности, азиатская – на примере бурятской национальности.
2. Общее самочувствие, наличие или отсутствие жалоб и соматических заболеваний;
3. Аллергологический анамнез;
4. Прием лекарственных и гормональных препаратов;
5. Хирургический анамнез;
6. Гинекологический анамнез (возраст менархе и формирования вторичных половых признаков, характер менструального цикла, метод контрацепции, перинатальный анамнез обследованных женщин, репродуктивный анамнез, наличие гинекологических заболеваний);

7. Наличие и тяжесть климактерического синдрома (КС) оценивали с помощью шкалы оценки менопаузы или MRS (MENOPAUSE RATING SCALE). Опросник был разработан в 2004 году как способ стандартизации симптомов менопаузы, как комплексный инструмент для оценки симптомов менопаузы у женщин. Он включает в себя 11 симптомов: приливы жара и потливость, дискомфорт в сердце, проблемы со сном, депрессивное настроение, раздражительность, тревога, физическая и психическая истощенность, проблемы с половой жизнью, проблемы с мочевым пузырем, неприятные ощущения в суставах и мышцах. Каждый, из которых оценивается по шкале степени тяжести от 0 (указывает на отсутствие КС) до 4 (5 по пересмотренной версии MRS II), что указывает на «очень тяжелую» степень КС.

2.2.2 Антропометрические методы

Общий осмотр включал измерение антропометрических данных – рост, вес, индекс массы тела (ИМТ – отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат (кг/м2), Brey G., 1978); определение доли жировой ткани и висцерального жира, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), измерение артериального давления (АД) и чистоты сердечных сокращений (ЧСС); визуальная оценка кожных покровов, подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), пальпация лимфатических узлов, щитовидной железы и молочных желез. Для измерения роста использовали фиксированный ростомер, калиброванный в сантиметрах. С помощью анализатора состава тела человека InBody770 (Республика Корея), мы определили массу тела, и процент висцерального жира в организме с точностью до 0,1 кг. Артериальное давление (АД) измеряли в положении сидя, после пяти минут отдыха на не доминирующей руке. Окружности талии измеряли при спокойном дыхании на уровне нижних краев 10-х ребер, расположенных по медиальной аксиллярной линии. Окружности бедер – в положении стоя на уровне гребней подвздошных костей с точностью до 0,1 см.

2.2.3 Гинекологический осмотр

При гинекологическом осмотре оценивалось состояние наружных половых органов и прианальной области. У сексуально активных женщин при помощи одноразового двустворчатого зеркала Куско выполнялся осмотр шейки матки и стенок влагалища. После взятия PAP-мазка проводилось бимануальное влагалищное исследование.

2.2.4 Инструментальный метод

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось с помощью аппарата Mindray M7 (MINDRAY, China). УЗИ органов малого таза всем женщинам проводили выделенные специально для данного исследования специалисты УЗ диагностики. Для сексуально активных женщин использовался трансвагинальный датчик (5,0-8,0 МГЦ) и трансабдоминальный датчик (2,5 – 5,0 МГЦ) для тех, кто никогда не был сексуально активным. В ходе исследования оценивались: размеры матки, толщина стенок матки, наличие миоматозных узлов, их размеры, размеры шейки матки, толщина эндометрия, объем яичников и подсчет антральных фолликулов в срезе, морфология яичников. Размер яичников измеряли путем определения наибольшего размера яичника в продольном и поперечном срезах. Объем яичников рассчитывается по формуле: 0,523 х длина х ширина х высота. Овариальный резерв оценивался путем подсчета количества антральных фолликулов (КАФ), размером менее 10 мм. Снижение резерва оценивали как менее или равно 5 фолликулов в каждом из яичников.

2.2.5 Лабораторные методы

В качестве материала для биохимического и гормонального исследования использовали сыворотку крови и плазму. Забор крови осуществлялся с помощью одноразовых вакуумных систем (BDVacutainer) из локтевой вены, после 15-минутного отдыха, натощак, с 8 до 9 часов утра. Сыворотку и плазму крови для исследований получали путём центрифугирования пробирок при 3000 об/мин в

течение 5 минут. Полученный биоматериал хранился в одноразовых пробирках в морозильной камере при температуре – 80 °С. Размораживание образцов при необходимости производили не более одного раза.

Оценка гормональных и биохимических показателей

Определение концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), ингибин В, антимюллерового гормона (АМГ), 17-ОН-прогестерона (17-ОН) проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Алкор Био» (Россия) и Beckman Coulter (США) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio-Tek Instruments, США), концентраций эстрона (Э1) – с применением тест-системы Diagnostics Biochem Canada Inc. (DBC) (Канада), эстрадиола (Э2) - тест-систем Хема (Россия) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio Tek Instruments, США). Дегидроэпиандостерона сульфат (ДГЭА-С) определяли с помощью хемилюминесцентного метода на анализаторе Immulite 1000 (Siemens Health Care Diagnostics Ink, США) с использованием наборов Siemens HealthCare Diagnostics Products GmBH (Германия). Определение общего тестостерона (Тс) проводили с использованием метода жидкостной хромато-масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе с тройным квадрупольным масс-спектрометром LCMS-8060 (Shimadzu, Япония).

Биохимические исследования включали оценку уровней глюкозы, триглицеридов, общего холестерина (Хс), общих липидов, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), церулоплазмина и Комплемента С3. Исследования липидного профиля и глюкозы крови проводились с использованием коммерческих наборов BioSystems (Испания), спектрометрическим методом на полуавтоматическом анализаторе BTS-350 (Китай). Для определения комплемента С3 и церулоплазмина в плазме крови использовали метод иммуноферментного анализа с помощью тест систем

AssayMax Human Complement C3 (США) и Human Ceruloplasmin ELISA Kit (США) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio Tek Instruments, США).

2.2.6 Статистические методы

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи R 4.2.1 и включал описательную статистику, анализ таблиц сопряженности, с использованием критериев Лиллиефорса, Стьюдента, Манна-Уитни, $\chi 2$, и ROC-анализа. Значимыми считали различия с уровнем достоверной вероятности 95% ($p<0,05$). Расчёт объёма выборки произведён с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation» версии 3.1.2. Данные, выраженные в непрерывных шкалах, представлены средним арифметическим (M) и стандартным отклонением (SD) в случае, когда распределение случайной величины близко к Гауссову распределению и медианой (Me) и интерквантильным размахом (IQR) в случае несимметричного распределения случайной величины. Для определения близости распределения случайных величин к Гауссовой кривой использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Частоты выражены в абсолютных и относительных величинах. Для проверки статистической гипотезы об эквивалентности по расположению двух генеральных совокупностей для независимых случайных выборок, использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Уровень значимости определен значением 0,05. Для вычисления точки отсечения по указанному классификатору (сниженный овариальный резерв, сниженный уровень АМГ) был использован ROC-анализ. Построены серии ROC-кривых, вычисляли 95% доверительный интервал для точки отсечения и площадь под кривой (AUC). Анализ данных проводился с использованием пакета pROC и базовых функций языка R, версии 3.6.0. Для определения межсистемных взаимоотношений в группах была применена ранговая корреляция по Спирмену(Spearman) и однофакторный анализ проведен с использованием моделей логистической регрессии.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Распространенность снижения овариального резерва в неселективной популяции женщин различной этнической принадлежности (европеоидной, азиатской и смешанной) по результатам кросс-секционного исследования Иркутской области и Республики Бурятия.

При проведении кросс-секционного исследования частота встречаемости сниженного овариального резерва по данным УЗИ ОМТ с использованием общепринятых критериев оценки КАФ (≤ 5), составила 12,96% (112/864, средний возраст 35,16 ± 3,70 лет) от общей популяции женщин, вошедших в исследование (Рисунок 3, Таблица 3). В тоже время доля обследованных с АМГ < 1,2 нг/мл при снижении КАФ составляет 44%, а при КАФ > 5 – 12% ($p < 0,001$) (Рисунок 4, Таблица 4). ПНЯ была выявлена у 2 женщин (0,23% из общей популяции, или 1,79% среди обследованных с КАФ ≤ 5).

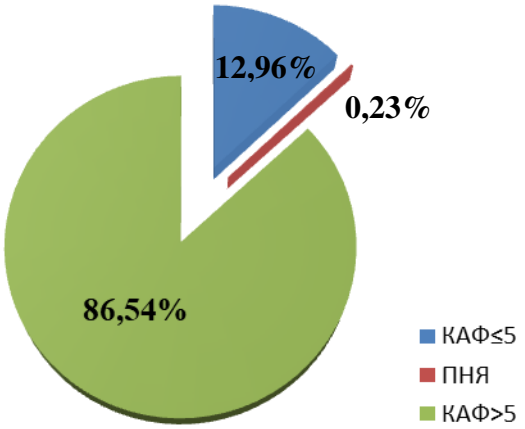


Рисунок 3 – Распространённость сниженного овариального резерва в общей популяции по данным количества антральных фолликулов (КАФ ≤ 5)

Таблица 3 – Распределение обследованных женщин с учетом КАФ, АМГ и наличия ПНЯ

Параметр, n/N (%)	**Женщины с КАФ ≤ 5***	**Женщины с КАФ > 5**	**P value**
Число женщин в группах с различным КАФ	112/864 (12,96)[1]	752/864 (86,54)	<0,001
Женщины с ПНЯ (согласно критериям диагностики)	2/864 (0,23)	0/864 (0,0)	0,158
Число женщин с АМГ<1,2 нг/мл	46/598 (7,69)[2]	59/598 (9,87)	<0,001
Число женщин с АМГ≥1,2 нг/мл	60/598 (10,03)	433/598 (72,41)	

Примечание: * – количество антральных фолликулов в каждом яичнике ≤ 5, [1] - у 5 женщин недостаточно УЗИ данных по одному из яичников; [2] - у 598 женщин имеются данные по уровню АМГ; χ2 – критерий Chi-square

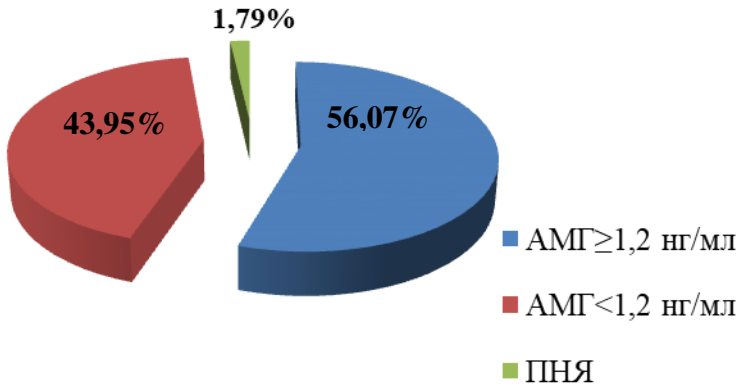


Рисунок 4 – Количество женщин с различным уровнем АМГ в группе со снижением резерва по данным КАФ

Таблица 4 – Распределение женщин с учетом уровня АМГ в сравниваемых группах

Параметр, n/N %	**Женщины с КАФ ≤ 5* N=112**	**Женщины с КАФ > 5 N=752**	**P value**
	107/5[1]	752/260[1]	
Число женщин с АМГ<1,2 нг/мл	47/107 (43,95)	59/492 (11,99)	<0,001
Число женщин с АМГ≥1,2 нг/мл	60/107 (56,07)	433/492 (88,01)	
Женщины с ПНЯ	2/112 (1,79)	0/752 (0,00)	– [2]

Примечание: * – снижение КАФ яичников с обеих сторон; [1] – не хватает данных; [2] – из-за малого количества частоты признака, любой вариант критерия X^2 не применим. Ожидаемые частоты не должны быть меньше 5.

Сибирь — уникальный регион, где с XVII века в сходных географических и социально-экономических условиях проживало европеоидное и азиатское население. Основными этническими группами Восточной Сибири являются русские (европеоиды) и буряты (азиаты). Распределение по этническому признаку между группами имела статистически значимые различия p = 0,023. Установлено, что частота выявления СОР на основании оценки КАФ по общепринятым критериям у женщин смешанного, европеоидно-азиатского этноса, выше, чем у европеоидного (21 против 11%, p < 0,05), при этом сопоставима с таковой у азиатского (14%, соответственно, p > 0,05). (Рисунок 5, Таблица 5).

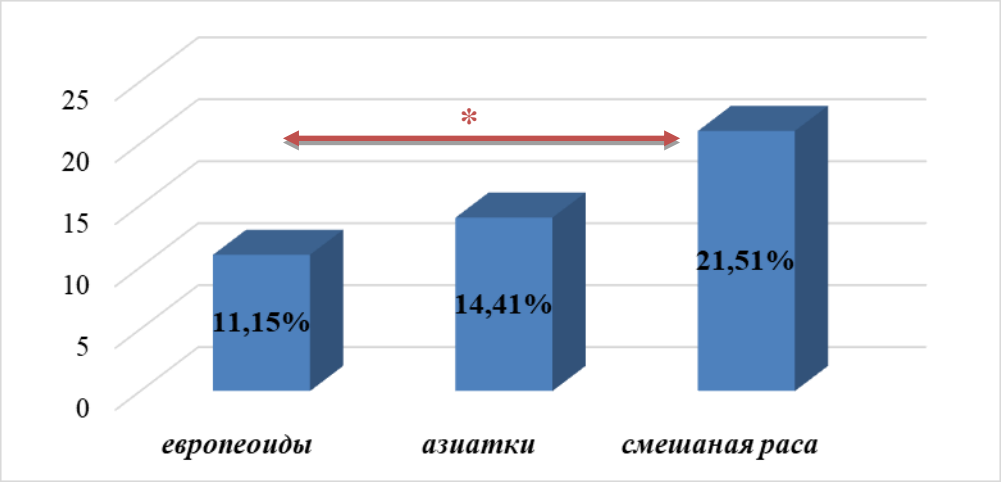


Рисунок 5 – Частота СОР на основании КАФ в субпопуляциях женщин различных этнических групп

При разделении женщин в зависимости от КАФ и уровня АМГ, по результатам сравнения выборок между собой принадлежность женщины к определённой этнической группе (азиаты/европеоиды) не влияла на частоту патологии (p = 0,152 и p = 0,231) (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение обследованных женщин различных рас с учетом КАФ, АМГ и наличия ПНЯ

Параметр, n/N (%)	**Женщины с КАФ ≤ 5**	**Женщины с КАФ > 5**	**P value**
Число женщин в группах с различным КАФ	112/864 (12,96)	752/864 (86,54)	
Этническая группа			**0,023[1]**
Европеоиды	62/112 (55,36)	494/752 (65,69)	0,033
Азиатки	33/112 (29,46)	196/752 (26,06)	0,446
Смешанная	17/112 (15,18)	62/752 (8,24)	0,017
P value	p=0,000** p=0,000 p=0,010	p=0,000 p=0,000 p=0,000	
Число женщин с АМГ<1,2 нг/мл	47/598 (7,69)	59/598 (9,87)	
Этническая группа			0,152[1]
Европеоиды	24/47 (51,06)	37/59 (62,71)	
Азиатки	14/47 (29,79)	17/59 (28,81)	
Смешанная	9/47 (19,15)	5/59 (8,47)	
P value			
Число женщин с АМГ≥1,2 нг/мл	60/598 (10,03)	433/598 (72,41)	
Этническая группа			0,231[1]
Европеоиды	34/60 (56,67)	299/433 (69,05)	
Азиатки	18/60 (30,00)	92/433 (21,25)	
Смешанная	8/60 (13,33)	42/433 (9,70)	
P value			
Женщины с ПНЯ	2/864 (0,23)	0/864 (0,00)	
Этническая группа			
Европеоиды	2/864	---	
Азиатки	---	---	
Смешанная	---	---	
P value	---	---	

Примечание: [1] – критерий Chi-square

3.1.1 Оценка антропометрических и гормональных параметров исследуемых групп

По результатам оценки антропометрических параметров, женщины из группы со сниженным овариальным резервом отличались от женщин с нормальным количеством антральных фолликулов (Таблица 6). Женщины из основной группы с КАФ ≤ 5 были старше, средний возраст составил 35,16 ± 3,70 лет, соответственно, с КАФ > 5 – 31,16 ± 5,12 лет (p < 0,001). Также они имели достоверные различия в росте, окружности талии и количестве

висцерального жира, что может указывать на начальные изменения метаболического обмена. Количество антральных фолликулов в обоих яичниках было значимо меньше в группе с КАФ ≤ 5 чем у женщин из группы сравнения (КАФ > 5) и составило 4,22 ± 1,09 для правого яичника и соответственно 8,60 ± 3,37 и 3,91 ± 1,31 для левого и соответственно 8,20 ± 3,23 (p < 0,001). Также объем правого и левого яичников был значимо меньше у женщин с КАФ ≤ 5 (p < 0,001). Результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение основных антропометрических параметров женщин с КАФ > 5 и КАФ ≤ 5

Параметр	**Женщины с КАФ > 5, n=752**	**Женщины с КАФ ≤ 5, n=112**	**p**
	M ± SD Me (Q1; Q3)		
Возраст	31,16±5,12 32,00 (27,00; 35,00)	35,16±3,70 36,00 (34,00; 38,00)	0,001[1]
Рост, см	163,46±6,12 163,50 (159,50; 167,50)	162,31±6,16 162,00 (158,50; 167,00)	0,041[2]
Масса тела, кг	66,81±14,31 64,00 (56,90; 74,40)	67,96±14,55 66,65 (56,40; 76,95)	0,325[1]
ИМТ, кг/м2	25,00±5,18 24,02 (21,19; 27,72)	25,84±5,70 25,27 (20,85; 28,99)	0,175[1]
Окружность талии, см	76,36±12,25 74,00 (67,00; 83,00)	78,87±12,73 78,00 (68,50; 85,50)	0,033[1]
Окружность бедер, см	98,66±9,56 97,00 (92,00; 104,00)	99,98±9,84 98,00 (93,00; 105,50)	0,217[1]
АД систол., мм рт.ст.	120,37±12,27 120,00 (112,00; 128,00)	122,92±17,16 123,00 (114,00; 130,50)	0,081[2]
АД диастол., мм рт.ст.	77,45±9,55 77,00 (71,00; 83,00)	78,87±10,54 78,00 (73,50; 83,00)	0,096[2]
Процент жира, %	34,79±9,73 35,20 (28,70; 41,70)	36,15±10,15 37,00 (29,75; 43,60)	0,165[1]
Висцеральный жир	5,68±4,09 5,00 (4,00; 7,00)	6,32±4,22 6,00 (4,00; 7,00)	0,011[1]
Количество антральных фолликулов в правом яичнике	8,60±3,37 8,00 (6,00; 10,00)	4,22±1,09 5,00 (4,00; 5,00)	0,001[1]
Количество антральных фолликулов в левом яичнике	8,20±3,23 7,00 (6,00; 10,00)	3,91±1,31 4,00 (3,50; 5,00)	0,001[1]
Объем правого яичника	10,11±8,63 8,28 (6,17; 11,53)	7,54±9,51 5,77 (3,89; 8,17)	0,001[1]
Объем левого яичника	10,11±8,63 9,73 (5,68; 10,72)	6,96±7,12 5,22 (3,98; 7,53)	0,001[1]

Примечание: [1]– критерий Mann-Whitney; [2] – t-критерий Стьюдента.

Поскольку, согласно литературным данным, АМГ является самым ранним предиктором уменьшения овариального резерва и его значение не меняется во время менструального цикла, мы также оценили этот параметр (Таблица 7). Среднее значение АМГ в группе с КАФ ≤ 5 составило 1,74 ± 1,58 нг/мл и был достоверно ниже, чем в группе сравнения 4,83 ± 4,32 нг/мл (p < 0,001). В основной группе были значимо снижены уровни ДГЭАС – 160,70 ± 71,09 мкг/дл (p < 0,001) и тестостерона – 231,38 ± 134,66 нг/дл (p < 0,001). Ингибин В был закономерно достоверно снижен у женщин с КАФ ≤ 5 и составил 0,55 ± 0,41 пг/мл, против 88,60 ± 57,13 пг/мл (p < 0,001). А уровень эстрадиола, напротив, значимо повышен по сравнению с группой женщин с КАФ > 5 и составил 0,55 ± 0,41 пг/мл и 0,37 ± 0,20 пг/мл соответственно (p < 0,002). Кроме того, в основной группе наблюдалось значимое повышение биохимических маркеров воспаления комплемента С3 и церулоплазмина. Результаты представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Сравнение основных гормональных и биохимических параметров женщин с КАФ > 5 и КАФ ≤ 5

Параметр	**Женщины с КАФ>5, n=752**	**Женщины с КАФ≤5, n=112**	**p [u]**
	M ± SD Me (Q1; Q3)		
АМГ, нг/мл	4,83±4,32 3,70 (2,10; 6,30)	1,74±1,58 1,40 (0,60; 2,30)	0,001
ФСГ, мМЕ/л	6,43±7,29 5,40 (3,80; 7,00)	8,30±14,59 5,50 (3,90; 7,80)	0,442
ТТГ, мкЕД/мл	1,82±1,65 1,50 (1,10; 2,10)	1,80±1,29 1,40 (1,10; 2,10)	0,787
Пролактин, мЕД/л	375,00±250,68 315,00 (226,00; 450,00)	398,38±290,53 348,00 (221,00; 458,00)	0,772
ЛГ, мМЕ/мл	8,93±11,37 5,80 (3,60; 9,40)	9,06±13,16 5,30 (3,20; 8,30)	0,313
СССГ, нмоль/л	81,58±56,88 66,40 (41,40; 104,30)	69,67±43,31 58,80 (41,00; 86,50)	0,069
17ОН прогестерон, нмоль/л	5,90±4,13 5,40 (3,10; 7,70)	5,45±3,67 5,30 (2,30; 7,50)	0,231
ДГЭАС, мкг/дл	193,28±92,01 179,00 (129,00; 239,00)	160,70±71,09 151,00 (116,00; 190,00)	0,001
Тестостерон, нг/дл	356,23±309,00 294,13 (202,12; 401,69)	231,38±134,66 225,70 (140,18; 311,26)	0,001

Примечание: U – критерий Mann-Whitney

Продолжение Таблицы 7

Параметр	**Женщины с КАФ>5, n=752**	**Женщины с КАФ≤5, n=112**	**p [u]**
Эстрадиол, пг/мл	0,37±0,20 0,28 (0,24; 0,43)	0,55±0,41 0,50 (0,26; 0,73)	0,002
Эстрон, пг/мл	50,35±10,86 46,55 (42,65; 58,05)	32,81±22,08 22,45 (20,20; 41,30)	0,055
Ингибин В, пг/мл	88,60±57,13 91,20 (32,50; 132,50)	48,88±49,41 31,40 (6,80; 82,10)	0,001
Комплемент С3, мг/мл	1043,24±231,90 1006,00 (861,00; 1256,00)	1253,09±189,29 1298,00 (1108,00; 1418,00)	0,001
Церулоплазмин, мг/мл	1,59±0,38 1,62 (1,28; 1,84)	2,24±0,42 2,14 (1,94; 2,47)	0,001

Примечание: U – критерий Mann-Whitney

Таким образом, при активном выявлении у женщин из популяционной выборки, частота встречаемости снижения овариального резерва по данным УЗИ ОМТ с использованием общепринятых критериев оценки КАФ (≤ 5), составила 12,96%, при этом доля респонденток с АМГ < 1,2 нг/мл составила 44% ($p < 0,001$). ПНЯ была выявлена у 2 женщин (0,23% из общей популяции, или 1,79% среди обследованных с КАФ ≤ 5). Установлено, что частота выявления СОР на основании оценки КАФ по общепринятым критериям у женщин смешанной, европеоидно-азиатской этнической группы, была выше, чем у европеоидной (21 против 11%, $p < 0,05$), при этом сопоставима с азиатской (14% против 11%, $p > 0,05$). Для женщин со сниженным овариальным резервом характерно закономерное снижение уровней ингибина В, АМГ и андрогенов. Кроме этого наблюдается повышение уровней комплемента С3 и церулоплазмина.

3.2 Разработка возраст- и этнически-детерминированных критериев выявления женщин репродуктивного возраста со снижением овариального резерва

На данном этапе исследования, для рационального разделения женщин на возрастные группы с помощью ROC-анализа нами были установлены точки «отсечения» (пороговые значения) для возраста, диагностически значимого

относительно снижения АМГ (Таблица 8, Рисунок 6). При этом статистически значимых различий порогового значения возраста в зависимости от этнической принадлежности нами не выявлено. В результате, возрастной критерий для деления женщин на подгруппы далее составил 32 года.

Таблица 8 – Результаты ROC-анализа с учетом АМГ

	Общее количество женщин (n = 1200)
Этническая группа	**Возраст, 95%-й ДИ**
	32,5 (29,5; 35,52) (n = 628)*
Европеоидная	32,5 (29,5; 36,5) (n = 413)
Азиатская	35,5 (30,5; 38,5) (n = 150)
Смешанная	30,5 (30; 34,5) (n = 65)

Примечание: * – количество женщин, у которых имелись данные по уровню АМГ

Далее для определения диагностически значимого уровня КАФ, позволяющего классифицировать женщин репродуктивного возраста в зависимости от наличия или отсутствия у них снижения АМГ менее 1,2 нг/мл был применен ROC-анализ в подгруппах до 32-х и с 32-х лет включительно. Как видно из Рисунка 7, пороговые значения КАФ для женщин до 32-х и с 32-х лет практически были равными и составили 6,25 (5,75; 10,25) с высокими значениями площади под кривой (AUC) – 0,76 для подгруппы А и 6,25 (5,25; 7,75) с AUC: 0,72 для подгруппы В.

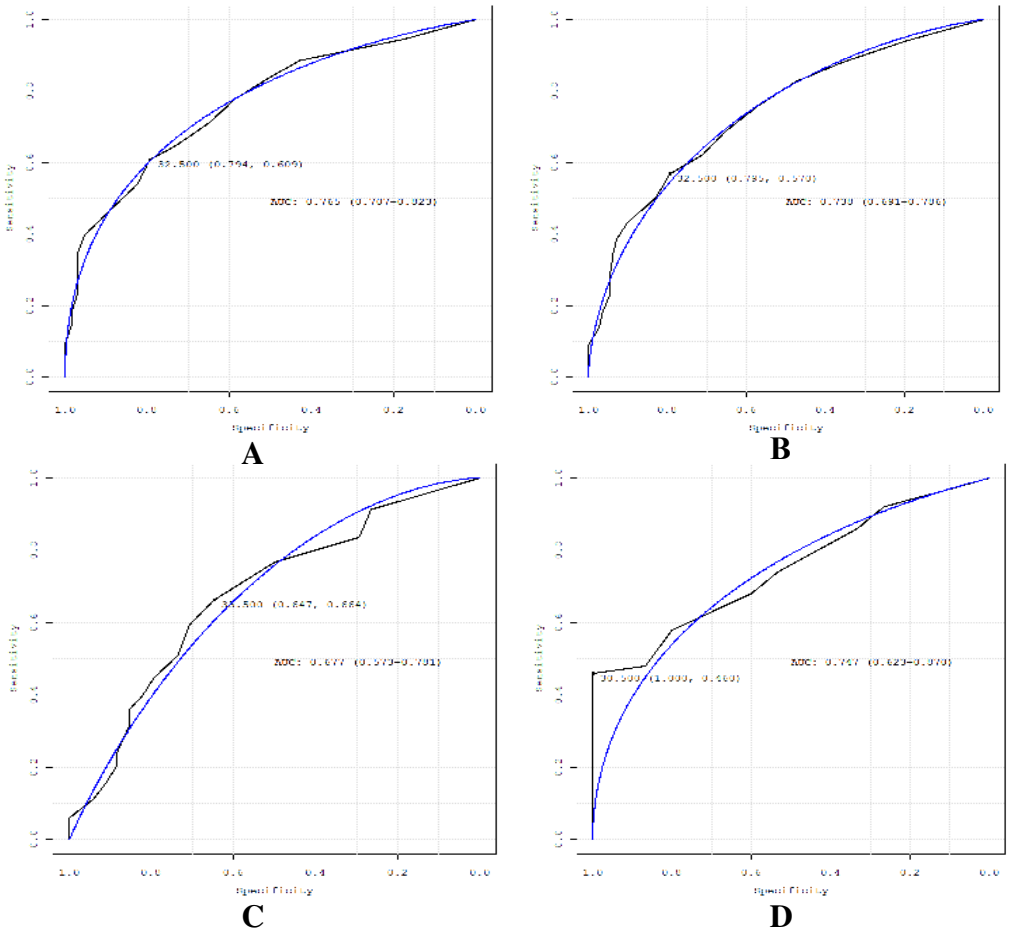


Рисунок 6 – Совокупность ROC-кривых с точками отсечения и 95%-й ДИ для возраста, диагностически значимого относительно снижения АМГ
А – для все женщин; В – для европеоидной этнической группы;
С – для азиатской; D – для смешанной

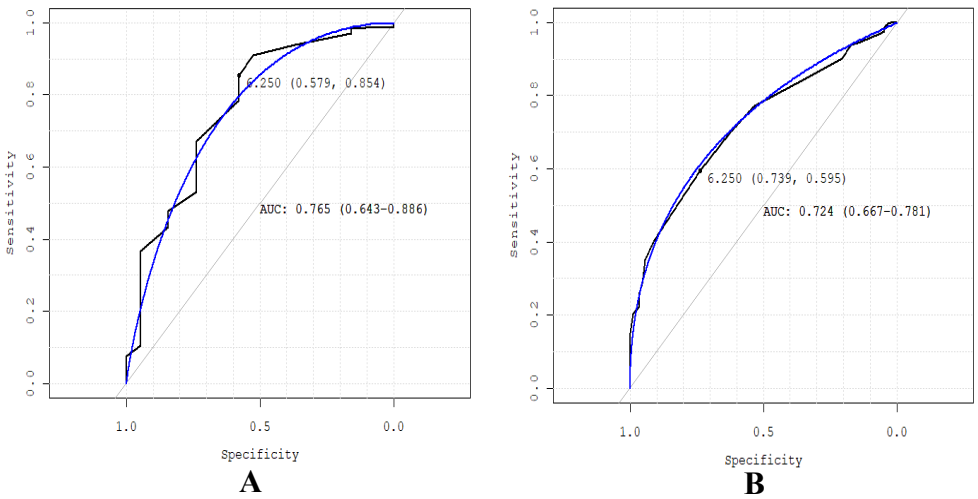


Рисунок 7 – Совокупность ROC-кривых с точками отсечения и 95%-й ДИ для КАФ, диагностически значимого относительно снижения АМГ
А – до 32-х лет (Порог: 6,25 (5,75; 10,25); Чувствительность: 0,85 (0,37; 0,94); Специфичность: 0,58 (0,42; 1); AUC: 0,76);
В – с 32-х лет (Порог: 6,25 (5,25; 7,75); Чувствительность: 0,6 (0,36; 0,8); Специфичность: 0,74 (0,53; 0,95); AUC: 0,72)

На Рисунках 8 и 9 представлены результаты ROC-анализа с определением точек отсечения и 95%-м доверительным интервалом (ДИ) для КАФ, значимого для выявления снижения АМГ с учетом, как возраста, так и этнической принадлежности женщин репродуктивного возраста.

ROC-кривые с точками отсечения и 95%-й ДИ для возраста до 32-х лет с учетом этнической принадлежности:

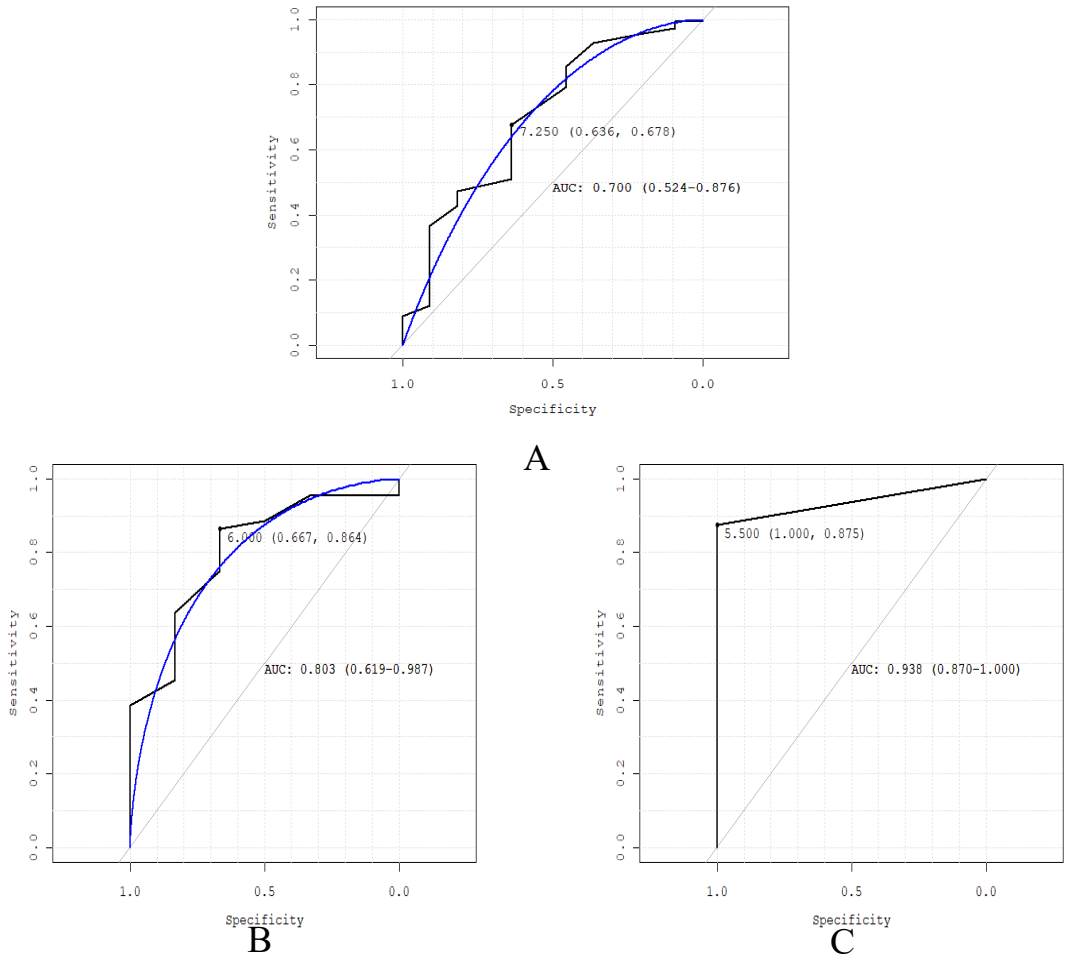


Рисунок 8 – Совокупность ROC-кривых с точкой отсечения и 95%-й ДИ для КАФ, диагностически значимого для снижения АМГ, для возраста до 32-х лет с учетом этнической группы:
А – для европеоидной (Порог: 7,25 (5,75; 10,5); Чувствительность: 0,68 (0,33; 0,96); Специфичность: 0,64 (0,27; 1); AUC: 0,7);
В – для азиатской (Порог: 6 (4,5; 10,5); Чувствительность: 0,86 (0,36; 0,98); Специфичность: 0,67 (0,5; 1); AUC: 0,8);
С – для смешанной (Порог: 5,5 (5,5; 6); Чувствительность: 0,88 (0,75; 1); Специфичность: 1 (1; 1); AUC: 0,94)

ROC-кривые с точками отсечения и 95%-й ДИ для возраста с 32-х лет с учетом этнической принадлежности:

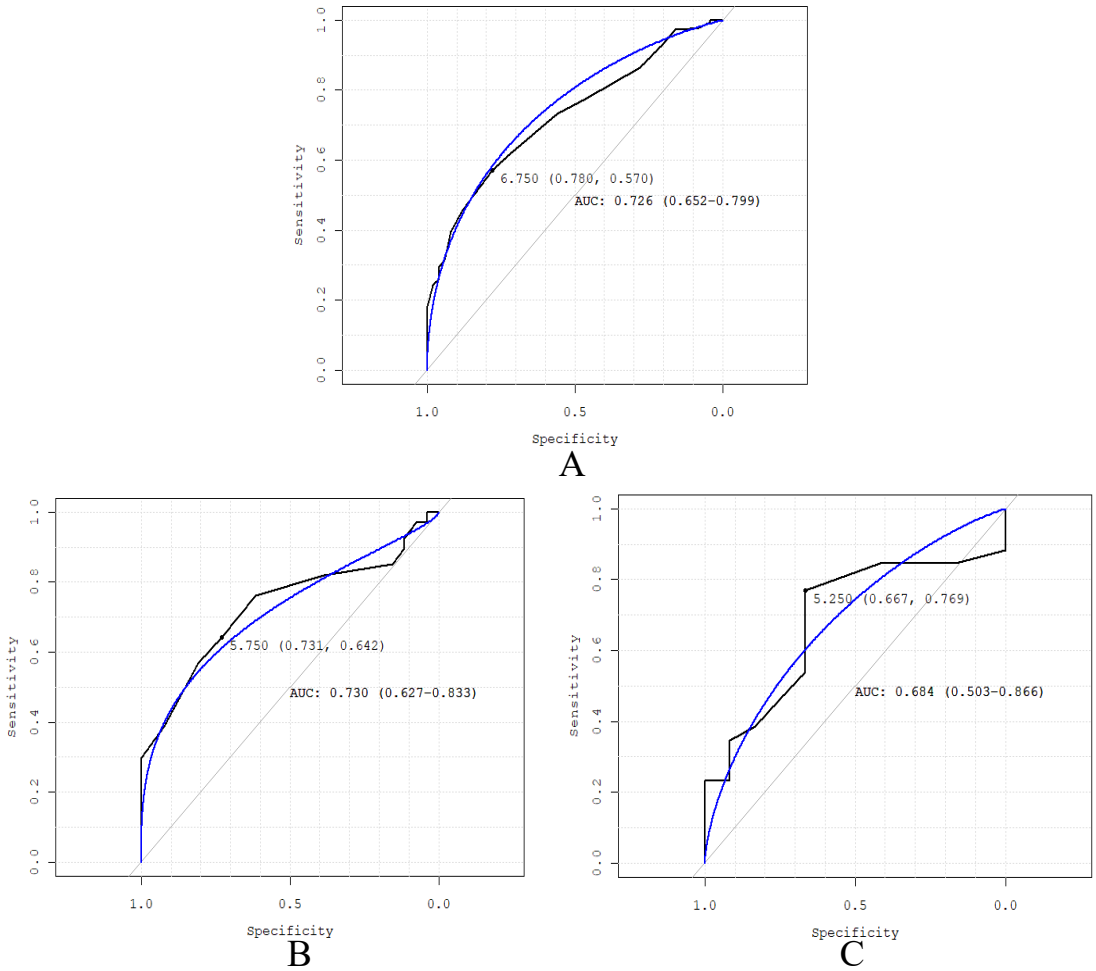


Рисунок 9 – Совокупность ROC-кривых с точкой отсечения и 95%-й ДИ для КАФ, диагностически значимого для снижения АМГ, для возраста с 32-х лет с учетом этнической группы:

А – для европеоидной (Порог: 6,75 (5,75; 7,75); Чувствительность: 0,57 (0,36; 0,78); Специфичность: 0,78 (0,58; 0,96); AUC: 0,73);

В – для азиатской (Порог: 5,75 (5,25; 7,25); Чувствительность: 0,64 (0,31; 0,85); Специфичность: 0,73 (0,58; 1); AUC: 0,73);

С – для смешанной (Порог: 5,25 (4,75; 9,75); Чувствительность: 0,77 (0,27; 0,92); Специфичность: 0,78 (0,5; 1); AUC: 0,68)

Установлены следующие точки «отсечения» для КАФ с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющие эффективно выявлять женщин со снижением уровня АМГ. Для женщин европеоидной этнической группы до 32-х лет диагностически значимым количеством антральных фолликулов по данным УЗИ является – 7,3 с высокой значимостью площади под кривой (AUC: 0,7), а с 32-х лет – 6,8 с AUC: 0,73. Для азиатской – КАФ ≤ 6 с AUC: 0,8 до 32-х лет и КАФ ≤ 5,8 (AUC: 0,73) с 32-х лет. Для смешанной этнической группы точка КАФ составила ≤ 5,5 независимо от возраста (Рисунок 10).

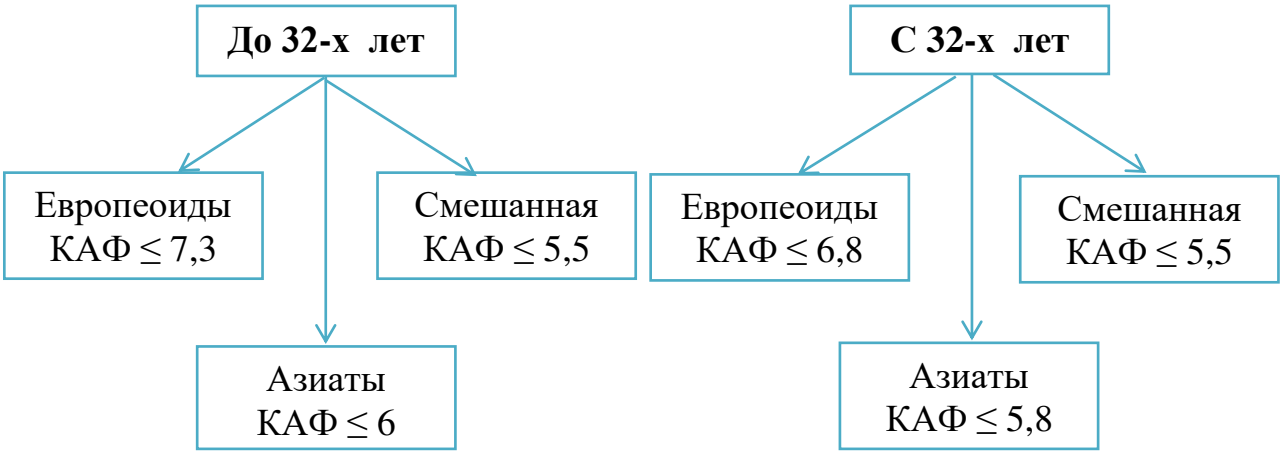


Рисунок 10 – Точки «отсечения» для КАФ в различных возрастах с учетом этнической принадлежности

Таким образом, установлены пороговые значения количества антральных фолликулов с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющие эффективно выявлять женщин со снижением уровня АМГ в различных этнических группах.

В результате использование предлагаемых дифференцированных критериев на основании оценки КАФ позволило повысить эффективность доклинического выявления снижения АМГ на 207%, что составило 232 дополнительных случая (Рисунок 11).

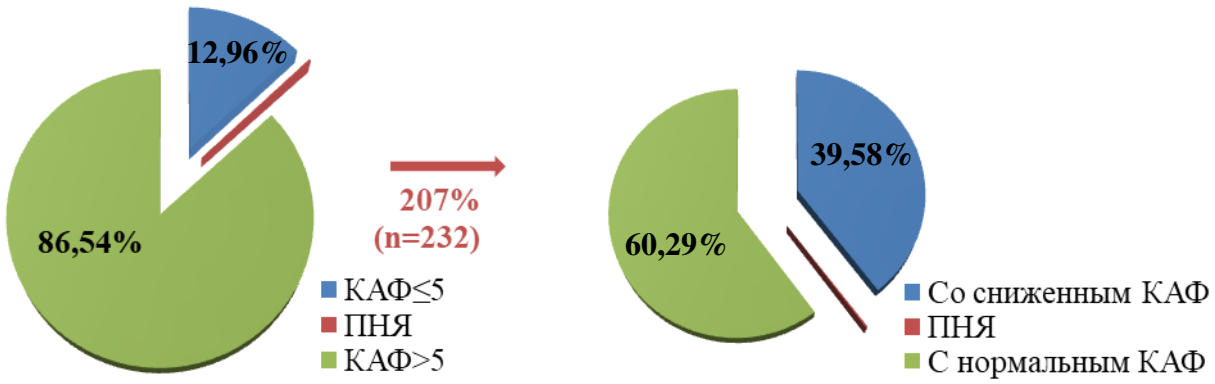


Рисунок 11 – Частота встречаемости снижения АМГ на основании оценки КАФ с учетом разработанных пороговых значения

3.2.1 Менструальный и гинекологический анамнез обследованных женщин со сниженным овариальным резервом по данным КАФ и без снижения овариального резерва

При анализе менструального и репродуктивного анамнеза с учетом данных КАФ, установленным по точкам отсечения с учетом этнической принадлежности (Таблица 9), было выявлено, что женщины со сниженным овариальным резервом (n = 344) и без снижения овариального резерва (n = 520) достоверно не отличались по возрасту менархе, тем не менее, минимальная и максимальная продолжительность менструального цикла, была короче у женщин с СОР и составила 25,86 ± 3,25 дней и 33,28 ± 16,66 дней ($p < 0,002$). Частота нерегулярного менструального цикла была выше при нормальном овариальном резерве. Возраст начала нерегулярного менструального цикла у женщин со СОР наблюдался в возрасте 30-39 лет, тогда как у женщин с сохранным овариальным резервом НМЦ был в более молодом возрасте (менее 20 лет). При сопоставимом количестве живорожденных детей, женщины со сниженным овариальным резервом имели большее количество беременностей в сравнении с группой контроля. По частоте самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и

эктопических беременностей существенных различий в группах выявлено не было.

Таблица 9 – Менструальный и гинекологический анамнез обследованных женщин со сниженным овариальным резервом, установленным по точкам отсечения КАФ с учетом этнической принадлежности и без снижения овариального резерва

Параметр	**Все женщины, n=864**	**Женщины без снижения КАФ, n=520**	**Женщины со сниженным КАФ, n=344**	p^{2-3}
	1	**2**	**3**	
	M ± SD Me (Q1; Q3)			
Возраст menarhae, лет	13,27±1,40 13,00 (12,00; 14,00)	13,27±1,44 13,00 (12,00; 14,00)	13,26±1,35 13,00 (12,00; 14,00)	0,97*
Возраст menarhae, n/N (%)				
8-9 лет	4/868 (0,46%)	4/524 (0,76%)	0/344 (0,00%)	0,59***
10-11 лет	67/868 (7,72%)	41/524 (7,82%)	26/344 (7,56%)	
12-13 лет	372/868 (42,86%)	220/524(41,98%)	152/344(44,19%)	
13-15 лет	372/868 (42,86%)	224/524(42,75%)	148/344(43,02%)	
16-17 лет	48/868 (5,53%)	32/524 (6,11%)	16/344 (4,65%)	
18-19 лет	5/868 (0,58%)	3/524 (0,57%)	2/344 (0,58%)	
Характер менструального цикл в настоящее время, n/N (%)				0,000***
Регулярный (1)	647/868 (74,54%)	366/524(69,85%)	281/344(81,69%)	**0,0001**
Нерегулярный (2)	219/868 (25,23%)	158/524(30,15%)	61/344 (17,73%)	**0,00004**
Менопауза (3)	2/868 (0,23%)	0/524 (0,00%)	2/344 (0,58%)	0,08
Был ли у вас нерегулярный менструальный цикл ранее? , n/N (%)				
Да	663/843 (78,65%)	367/509(72,10%)	296/344(88,62%)	0,000**
Нет	180/843 (21,35%)	142/509(27,90%)	38/344 (11,38%)	0,000000**
Возраст когда наблюдался нерегулярный менструальный цикл				0,000***
Меньше 20 лет	99/189 (52,38%)	84/143 (58,74%)	15/46 (32,61%)	0,002
20-29 лет	49/189 (25,93%)	36/143 (25,17%)	13/46 (28,26%)	0,69
30-39 лет	33/189 (17,46%)	16/143 (11,19%)	17/46 (36,96%)	**0,00006**
Всю жизнь	4/189 (2,12%)	4/143 (2,80%)	0/46 (0,00%)	0,25
Не помню	4/189 (2,12%)	3/143 (2,10%)	1/46 (2,17%)	0,97
Тип нарушений менструального цикла (ранее)				
Первичная аменорея	---	---	---	
Вторичная аменорея	13/868 (1,50%)	10/524 (1,15%)	3/344 (0,35%)	0,218***
Олигоменорея	187/868 (21,54%)	143/524(27,29%)	44/344 (12,79%)	0,000
АМК	58/868 (6,68%)	34/524 (6,49%)	24/344 (6,98%)	0,778

Примечание: *U – критерий Mann-Whitney; ** $\chi 2$ – критерий Chi-square; *** – критерий Fisher exac

Продолжение Таблицы 9

Параметр	**Все женщины, n=864**	**Женщины без снижения КАФ, n=520**	**Женщины со сниженным КАФ, n=344**	**p^{2-3}**
	1	**2**	**3**	
Возраст начала нерегулярного МЦ	20,88±7,58 20,00(14,00;26,00)	19,80±6,89 18,00(14,00;25,00)	24,22±8,69 24,00(15,00;32,00)	0,006
Средняя продолжительность МЦ	28,98±5,50 28,00 (27,00; 30,00)	29,52±6,24 28,00 (28,00; 30,00)	28,16±3,99 28,00 (26,50; 29,00)	0,000
Минимальная продолжительность МЦ	26,33±3,69 27,00 (25,00; 28,00)	26,64±3,93 27,00 (25,00; 28,00)	25,86±3,25 26,00 (24,00; 28,00)	0,002
Максимальная продолжительность МЦ	36,39±22,54 30,00 (28,00; 34,00)	38,44±25,51 30,00 (28,00; 36,00)	33,28±16,66 30,00 (28,00; 32,00)	0,000
Длительность менструального цикла				0,008***
< 21 дней	9/852 (1,06%)	6/516 (1,16%)	3/336 (0,89%)	0,705
21-25 дней	109/852 (12,79%)	60/516 (11,63%)	49/336 (14,58%)	0,207
26-34 дней	646/852 (75,82%)	380/516(73,64%)	266/336(79,17%)	0,06
35-39 дней	51/852 (5,99%)	39/516 (7,56%)	12/336 (3,57%)	0,01
40-45 дней	18/852 (2,11%)	16/516 (3,10%)	2/336 (0,60%)	0,01
46 дней-3 месяца	16/852 (1,88%)	12/516 (2,33%)	4/336 (1,19%)	0,23
3-6 месяцев	3/852 (0,35%)	3/516 (0,58%)	0/336 (0,00%)	0,16
Общее кол-во беременностей	2,03±2,05 2,00 (0,00; 3,00)	1,90±2,05 1,00 (0,00; 3,00)	2,23±2,06 2,00 (1,00; 3,00)	0,002
Возраст в конце первой беременности	22,36±4,23 22,00 (20,00; 25,00)	22,06±4,53 22,00 (19,00; 25,00)	22,74±3,75 22,00 (20,00; 25,00)	0,15
Возраст в конце последней беременности	27,27±4,84 27,00 (25,00; 30,00)	26,97±5,29 27,00 (25,00; 30,00)	27,63±4,17 28,00 (25,00; 31,00)	0,26
Число живорожденных детей	1,68±0,78 2,00 (1,00; 2,00)	1,68±0,78 2,00 (1,00; 2,00)	1,69±0,79 2,00 (1,00; 2,00)	0,92
Число мертворожденных	0,01±0,12 0,00 (0,00; 0,00)	0,01±0,13 0,00 (0,00; 0,00)	0,01±0,12 0,00 (0,00; 0,00)	0,93
Число самопроизвольных выкидышей	0,14±0,52 0,00 (0,00; 0,00)	0,14±0,58 0,00 (0,00; 0,00)	0,14±0,42 0,00 (0,00; 0,00)	0,49
Число внематочных беременностей	0,04±0,24 0,00 (0,00; 0,00)	0,03±0,21 0,00 (0,00; 0,00)	0,04±0,27 0,00 (0,00; 0,00)	0,85
Число неразвивающихся беменностей	0,03±0,21 0,00 (0,00; 0,00)	0,03±0,19 0,00 (0,00; 0,00)	0,03±0,25 0,00 (0,00; 0,00)	0,87
Число медицинских абортов	0,69±1,33 0,00 (0,00; 1,00)	0,66±1,28 0,00 (0,00; 1,00)	0,73±1,39 0,00 (0,00; 1,00)	0,42

Примечание: *U – критерий Mann-Whitney; ** χ2 – критерий Chi-square; *** – критерий Fisher exac

При разделении женщин с нормальным овариальным резервом и сниженным в зависимости от уровня АМГ – были статистически значимые различия в возрасте менархе в группе с нормальным КАФ со сниженным уровнем АМГ и нормальным уровнем АМГ (n = 335) (n = 28) (p^{1-2} = 0,053) (Таблица 10). Частота нерегулярного менструального цикла при нормальном овариальном резерве была выше, возможно, за счёт сопутствующих гинекологических заболеваний, не характерных для женщин с ПНЯ. В то же время, у женщин из группы со сниженным овариальным резервом и низким уровнем АМГ (n = 79) возраст начала нерегулярного менструального цикла был выше, чем у женщин с нормальным КАФ и нормальным уровнем АМГ (n = 335) и составил 27,444 ± 11,05 лет (p^{1-4} = 0,034). Минимальная и максимальная продолжительность менструального цикла, было короче у женщин с СОР (p^{1-4} = 0,000). При одинаковом количестве живорожденных детей, женщины со сниженным овариальным резервом и сниженным уровнем АМГ (n = 79) имели большее количество беременностей (p^{1-4} = 0,023) и медицинских абортов (p^{1-4} = 0,045) в сравнении с группой с нормальным КАФ и уровнем АМГ (n = 335). Существенных различий по количеству самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей в группах выявлено не было.

Таблица 10 – Менструальный и гинекологический анамнез обследованных женщин со сниженным овариальным резервом, установленным по точкам отсечения КАФ с учетом этнической принадлежности и без снижения овариального резерва в зависимости от уровня АМГ

Показатель	**Женщины без снижения КАФ, n=520**		**Женщины со сниженным КАФ, n=344**		**p**
	АМГ (>1,2 нг/мл), n=335	**АМГ (≤ 1,2нг/мл), n=28**	**АМГ (>1,2нг/мл), n=161**	**АМГ (≤1,2нг/мл), n=79**	
	1	**2**	**3**	**4**	
	M± SD Me (Q1; Q3)				
Возраст menarhae, лет	13,26±1,35 13,00 (12,00; 14,00)	12,78±1,22 12,00 (12,00;13,50)	13,16±1,36 13,00 (12,00;14,00)	13,19±1,03 13,00 (12,00;14,00)	p^{1-2}=0,053[1] p^{3-4}=0,808 p^{1-3}=0,467 p^{2-4}=0,052 p^{1-4}=0,721

Продолжение Таблицы 10

Показатель	**Женщины без снижения КАФ, n=520**		**Женщины со сниженным КАФ, n=344**		**p**
	1	**2**	**3**	**4**	
Возраст menarhae, n/N (%)					
8-9 лет	3/335 (0,90%)	0/28 (0,00%)	0/161(0,00%)	0/79 (0,00%)	p^{1-2}=0,311[2] p^{3-4}=0,291 p^{1-3}=0,530 p^{2-4}=0,524 p^{1-4}=0,064
10-11 лет	33/335 (9,85%)	2/28 (7,14%)	15/161 (9,32%)	3/79 (3,80%)	
12-13 лет	126/335 (37,61%)	17/28 (60,71%)	72/161 (44,72%)	42/79 (53,16%)	
13-15 лет	152/335 (45,37%)	8/28 (28,57%)	66/161 (40,99%)	33/79 (41,77%)	
16-17 лет	20/335(5,97%)	1/28 (3,57%)	7/161(4,35%)	1/79 (1,27%)	
18-19 лет	1/335 (0,30%)	0/28 (0,00%)	1/161(0,62%)	0/79 (0,00%)	
Менструальный цикл в настоящее время, n/N (%)					
Регулярный	210/335 (62,69%)	22/28 (78,57%)	136/161 (84,47%)	64/79 (81,01%)	p^{1-2}=0,092[2] p^{3-4}=0,123 p^{1-3}=0,000 p^{2-4}=0,602 p^{1-4}=0,000
Нерегулярный	125/335 (37,31%)	6/28 (21,43%)	25/161 (15,53%)	13/79 (16,46%)	
Менопауза	0/335 (0,00%)	0/28(0,00)	0/161 (0,00)	2/79 (2,53%)	
Был ли у вас нерегулярный менструальный цикл ранее? , n/N (%)					
Да	212/327 (64,83%)	26/28 (92,86%)	136/157 (86,62%)	70/77 (90,91%)	p^{1-2}=0,002[2] p^{3-4}=0,342 p^{1-3}=0,000 p^{2-4}=0,752 p^{1-4}=0,000
Нет	115/327 (35,17%)	2/28 (7,14%)	21/157 (13,38%)	7/77 (9,09%)	
Возраст когда наблюдался нерегулярный менструальный цикл					
Меньше 20 лет	69/116 (59,48%)	1/3 (33,33%)	6/22 (27,27%)	4/9 (44,44%)	p^{1-2}=0,025[2] p^{3-4}=0,158 p^{1-3}=0,008 p^{2-4}=0,735 p^{1-4}=0,001
20-29 лет	32/116 (27,59%)	0/3 (0,00%)	9/22 (40,91%)	0/9 (0,00%)	
30-39 лет	10/116 (8,62%)	2/3 (66,67%)	7/22 (31,82%)	5/9 (55,56%)	
Всю жизнь	3/116 (2,59%)	0/3 (0,00%)	---	---	
Не помню	2/116 (1,72%)	0/3 (0,00%)	---	---	
Тип нарушений менструального цикла (ранее)					
Первичная аменорея	---	---	---	---	
Вторичная аменорея	8/335 (2,39%)	1/28 (3,57%)	3/161 (1,86%)	—	p^{1-2}=0,698[2] p^{3-4}=1,000 p^{1-3}=0,710 p^{2-4}=0,091 p^{1-4}=0,165
Олигоменорея	117/335 (34,93%)	3/28 (10,71%)	21/161 (13,04%)	7/79 (8,86%)	p^{1-3}=0,000 p^{2-4}=0,772 p^{1-4}=0,000
АМК	21/335 (6,27%)	4/28 (14,29%)	5/161 (3,11%)	9/79 (11,39%)	p^{1-3}=0,138[2] p^{2-4}=0,687 p^{1-4}=0,114

Примечание: [1] – критерий Mann-Whitney; [2] – критерий Chi-square

Продолжение Таблицы 10

Показатель	**Женщины без снижения КАФ, n=520**		**Женщины со сниженным КАФ, n=344**		**p**
	1	**2**	**3**	**4**	
С какого возраста Вы отмечаете нерегулярные менструации?	24,22±8,69 24,00 (15,00; 32,00)	28,00±7,07 28,00 (23,00; 33,00)	23,94±7,13 24,50 (20,00; 29,00)	27,444±11,05 35,00 (17,00; 37,00)	p^{1-2}=0,104[1] p^{3-4}=0,280 p^{1-3}=0,013 p^{2-4}=0,906 p^{1-4}=0,034
Средняя продолжительность МЦ	28,16±3,99 28,00 (26,50; 29,00)	28,07±4,20 28,00 (26,00; 28,50)	28,21±2,73 28,00 (27,00; 30,00)	27,64±5,80 28,00 (26,00; 28,00)	p^{1-2}=0,039[1] p^{3-4}=0,002 p^{1-3}=0,005 p^{2-4}=0,256 p^{1-4}=0,000
Минимальная продолжительность МЦ	25,86±3,25 26,00 (24,00; 28,00)	24,57±4,94 25,50 (22,00; 28,00)	26,38±3,13 27,00 (25,00; 28,00)	25,17±3,32 26,00 (24,00; 28,00)	p^{1-2}=0,013[1] p^{3-4}=0,019 p^{1-3}=0,144 p^{2-4}=0,686 p^{1-4}=0,000
Максимальная продолжительность МЦ	33,28±16,66 30,00 (28,00; 32,00)	33,89±17,65 30,00 (28,00; 33,50)	34,12±19,22 30,00 (28,00; 33,00)	31,13±13,04 29,00 (27,00; 30,00)	p^{1-2}=0,017[1] p^{3-4}=0,007 p^{1-3}=0,000 p^{2-4}=0,168 p^{1-4}=0,000
Длительность менструального цикла					
< 21 дней	5/333 (1,50%)	0/26 (0,00%)	0/157 (0,00%)	1/78 (1,28%)	p^{1-2}=0,465[2] p^{3-4}=0,126 p^{1-3}=0,002 p^{2-4}=0,573 p^{1-4}=0,025
21-25 дней	37/333 (11,11%)	6/26 (23,08%)	21/157 (13,38%)	17/78 (21,79%)	
26-34 дней	230/333 (69,07%)	18/26 (69,23%)	128/157 (81,53%)	57/78 (73,08%)	
35-39 дней	32/333 (9,61%)	2/26 (7,69%)	7/157 (4,46%)	1/78 (1,28%)	
40-45 дней	15/333 (4,50%)	0/26 (0,00%)	0/157 (0,00%)	1/78 (1,28%)	
46 дней-3 месяца	11/333 (3,30%)	0/26 (0,00%)	1/157 (0,64%)	1/78 (1,28%)	
3-6 месяцев	3/333 (0,90%)	---	---	---	
Общее количество беременностей у участницы?	2,23±2,06 2,00 (1,00; 3,00)	2,67±2,27 2,50 (1,00; 4,00)	1,96±1,71 2,00 (1,00; 3,00)	2,78±2,40 2,00 (1,00; 4,00)	p^{1-2}=0,030[1] p^{3-4}=0,013 p^{1-3}=0,042 p^{2-4}=0,890 p^{1-4}=0,000
Сколько Вам было лет в конце первой беременности?	22,74±3,75 22,00 (20,00; 25,00)	21,50±3,64 20,00 (18,00; 24,00)	22,86±3,94 23,00 (20,00; 25,00)	22,60±3,35 22,00 (20,00; 24,00)	p^{1-2}=0,332[1] p^{3-4}=0,708 p^{1-3}=0,112 p^{2-4}=0,133 p^{1-4}=0,329

Примечание: [1] – критерий Mann-Whitney; [2] – критерий Chi-square

Продолжение Таблицы 10

Показатель	**Женщины без снижения КАФ, n=520**		**Женщины со сниженным КАФ, n=344**		**p**
	1	**2**	**3**	**4**	
Сколько Вам было лет в конце последней беременности?	27,63±4,17 28,00 (25,00; 31,00)	29,94±5,58 30,00 (27,00; 34,00)	27,25±4,13 27,00 (25,00; 30,00)	28,46±4,22 28,00 (26,00; 33,00)	p^{1-2}=0,007[1] p^{3-4}=0,109 p^{1-3}=0,515 p^{2-4}=0,170 p^{1-4}=0,023
Число живорожденных детей	1,69±0,79 2,00 (1,00; 2,00)	1,90±1,50 2,00 (1,00; 2,00)	1,60±0,61 2,00 (1,00; 2,00)	1,76±0,87 2,00 (1,00; 2,00)	p^{1-2}=0,848[1] p^{3-4}=0,444 p^{1-3}=0,718 p^{2-4}=0,898 p^{1-4}=0,583
Число мертворожденных	0,01±0,12 0,00 (0,00; 0,00)	0,00±0,00 0,00 (0,00; 0,00)	0,01±0,11 0,00 (0,00; 0,00)	0,03±0,19 0,00 (0,00; 0,00)	p^{1-2}=0,917[1] p^{3-4}=0,749 p^{1-3}=0,992 p^{2-4}=0,768 p^{1-4}=0,720
Число самопроизвольных выкидышей	0,14±0,42 0,00 (0,00; 0,00)	0,14±0,35 0,00 (0,00; 0,00)	0,12±0,36 0,00 (0,00; 0,00)	0,22±0,59 0,00 (0,00; 0,00)	p^{1-2}=0,776[1] p^{3-4}=0,487 p^{1-3}=0,953 p^{2-4}=0,834 p^{1-4}=0,425
Число внематочных беременностей	0,04±0,27 0,00 (0,00; 0,00)	0,03±0,18 0,00 (0,00; 0,00)	0,03±0,22 0,00 (0,00; 0,00)	0,08±0,32 0,00 (0,00; 0,00)	p^{1-2}=0,919[1] p^{3-4}=0,573 p^{1-3}=0,897 p^{2-4}=0,752 p^{1-4}=0,473
Число неразвивающихся беременностей	0,03±0,25 0,00 (0,00; 0,00)	0,03±0,18 0,00 (0,00; 0,00)	0,01±0,07 0,00 (0,00; 0,00)	0,11±0,48 0,00 (0,00; 0,00)	p^{1-2}=0,999[1] p^{3-4}=0,471 p^{1-3}=0,593 p^{2-4}=0,823 p^{1-4}=0,691
Число медицинских абортов	0,73±1,39 0,00 (0,00; 1,00)	1,53±2,04 0,50 (0,00; 2,50)	0,56±1,09 0,00 (0,00; 1,00)	1,03±1,91 0,00 (0,00; 1,00)	p^{1-2}=0,023[1] p^{3-4}=0,109 p^{1-3}=0,662 p^{2-4}=0,310 p^{1-4}=0,045

Примечание: [1] – критерий Mann-Whitney; [2] – критерий Chi-square

Далее с помощью анкетирования была проведена оценка симптомов дефицита эстрогенов с использованием валидированного опросника по оценке симптомов дефицита эстрогенов (MRS). Согласно данным предоставленным в Таблице 11 – 206 женщин заполнили опросник MRS, из них 113 женщин имели нормальное количество антральных фолликулов по данным УЗИ ОМТ и 93

сниженное. Сумма итогового бала у участниц значимо не отличалась, а также не было достоверных различий по всем пунктам опросника. Среди жалоб женщинами отмечена высокая частота депрессивных состояний (59,82 и 54,84%), раздражительности (72,32% и 66,67%), тревоги (58% и 51%), физической и психической истощенности (53,57 и 53,26%) у женщин с нормальным и сниженным количеством антральных фолликулов без статистических различий между группами, что представляет научный и практический интерес, и требует своевременной коррекции. Наряду с психологическими изменениями у обследованных женщин, по данным опросника (MRS), были ярко выражены такие проявления дефицита эстрогенов, как: нарушения сна - у 47,79%/38,71% опрошенных, проблемы с половой жизнью, на которые указали 29,46%/34,78%, «приливы» 31,86%/31,18%, проблемы с мочевым пузырем 15,18%/19,78% и сухость во влагалище 21,43% и 20,88% соответственно, без статистических различий между группами.

Таблица 11 – Оценка симптомов дефицита эстрогенов (MRS) обследованных женщин со сниженным овариальным резервом, установленным по точкам отсечения КАФ с учетом этнической принадлежности и без снижения овариального резерва

Параметр	**Все женщины**	**Женщины без снижения КАФ, n=113**	**Женщины со сниженным КАФ, n=93**	**p**
	M± SD Me (Q1; Q3)			
Итоговый балл	7,18±5,96 6,00 (2,00; 11,00)	7,38±5,71 6,00 (3,00;11,50)	6,93±6,28 6,00 (2,00; 11,00)	0,508[1]
n/N (%)				
1. Приливы жара, потливость				0,917[2]
есть	65/206 (31,55%)	36/113 (31,86%)	29/93 (31,18%)	
нет	141/206(68,45%)	77/113 (68,14%)	64/93 (68,82%)	
Слабое проявление	36/206 (17,48%)	17/113 (15,04%)	19/93 (20,43%)	0,522[2]
Умеренное проявление	19/206 (9,22%)	12/113 (10,62%)	7/93 (7,53%)	
Сильное проявление	8/206 (3,88%)	5/113 (4,42%)	3/93 (3,23%)	
Очень сильное проявление	2/206 (0,97%)	2/113 (1,77%)	0/93 (0,00%)	
2. Неприятные ощущения в сердце				0,543[2]
есть	80/206 (38,83%)	46/113 (40,71%)	34/93 (36,56%)	
нет	126/206(61,17%)	67/113 (59,29%)	59/93 (63,44%)	

Примечание: [1] – t-критерий Стьюдента; [2] – критерий Mann-Whitney

Продолжение Таблицы 11

Параметр	**Все женщины**	**Женщины без снижения КАФ, n=113**	**Женщины со сниженным КАФ, n=93**	**p**
Слабое проявление	48/206 (23,30%)	26/113 (23,01%)	22/93 (23,66%)	0,816[2]
Умеренное проявление	24/206 (11,65%)	15/113 (13,27%)	9/93 (9,68%)	
Сильное проявление	7/206 (3,40%)	4/113 (3,54%)	3/93 (3,23%)	
Очень сильное проявление	1/206 (0,49%)	1/113 (0,88%)	0/93 (0,00%)	
3. Проблемы со сном				0,191[2]
есть	90/206 (43,69%)	54/113 (47,79%)	36/93 (38,71%)	
нет	116/206(56,31%)	59/113 (52,21%)	57/93 (61,29%)	
Слабое проявление	53/206 (25,73%)	31/113 (27,43%)	22/93 (23,66%)	0,538[2]
Умеренное проявление	27/206 (13,11%)	16/113 (14,16%)	11/93 (11,83%)	
Сильное проявление	10/206 (4,85%)	7/113 (6,19%)	3/93 (3,23%)	
Очень сильное проявление	---	---	---	
4. Депрессивное состояние				0,472[2]
есть	118/205(57,56%)	67/112 (59,82%)	51/93 (54,84%)	
нет	87/205 (42,44%)	45/112 (40,18%)	42/93 (45,16%)	
Слабое проявление	73/205 (35,61%)	44/112 (39,29%)	29/93 (31,18%)	0,703[2]
Умеренное проявление	30/205 (14,63%)	14/112 (12,50%)	16/93 (17,20%)	
Сильное проявление	10/205 (4,88%)	6/112 (5,36%)	4/93 (4,30%)	
Очень сильное проявление	5/205 (2,44%)	3/112 (2,68%)	2/93 (2,15%)	
5. Раздражительность				0,380[2]
есть	143/205(69,76%)	81/112 (72,32%)	62/93 (66,67%)	
нет	62/205 (30,24%)	31/112 (27,68%)	31/93 (33,33%)	
Слабое проявление	82/205 (40,00%)	49/112 (43,75%)	33/93 (35,48%)	0,661[2]
Умеренное проявление	43/205 (20,98%)	21/112 (18,75%)	22/93 (23,66%)	
Сильное проявление	16/205 (7,80%)	10/112 (8,93%)	6/93 (6,45%)	
Очень сильное проявление	2/205 (0,98%)	1/112 (0,89%)	1/93 (1,08%)	
6. Тревога				0,357[2]
есть	113/205(55,12%)	65/112 (58,04%)	48/93 (51,61%)	
нет	92/205 (44,88%)	47/112 (41,96%)	45/93 (48,39%)	
Слабое проявление	64/205 (31,22%)	38/112 (33,93%)	26/93 (27,96%)	0,898[2]
Умеренное проявление	38/205 (18,54%)	21/112 (18,75%)	17/93 (18,28%)	
Сильное проявление	9/205 (4,39%)	5/112 (4,46%)	4/93 (4,30%)	
Очень сильное проявление	2/205 (0,98%)	1/112 (0,89%)	1/93 (1,08%)	
7. Физическая и психическая истощенность				0,964[2]
есть	109/205(53,43%)	60/112 (53,57%)	49/92 (53,26%)	
нет	95/205 (46,57%)	52/112 (46,43%)	43/92 (46,74%)	
Слабое проявление	61/204 (29,90%)	36/112 (32,14%)	25/92 (27,17%)	0,717[2]
Умеренное проявление	36/204 (17,65%)	17/112 (15,18%)	19/92 (20,65%)	
Сильное проявление	11/204 (5,39%)	6/112 (5,36%)	5/92 (5,43%)	
Очень сильное проявление	1/204 (0,49%)	1/112 (0,89%)	0/92 (0,00%)	
8. Проблемы с половой жизнью				0,417[2]
есть	65/204 (31,86%)	33/112 (29,46%)	32/92 (34,78%)	
нет	139/204(68,14%)	79/112 (70,54%)	60/92 (65,22%)	

Примечание: [1] – t-критерий Стьюдента; [2] – критерий Mann-Whitney

Продолжение Таблицы 11

Параметр	**Все женщины**	**Женщины без снижения КАФ, n=113**	**Женщины со сниженным КАФ, n=93**	**p**
Слабое проявление	36/204 (17,65%)	22/112 (19,64%)	14/92 (15,22%)	**0,042**[2]
Умеренное проявление	19/204 (9,31%)	10/112 (8,93%)	9/92 (9,78%)	
Сильное проявление	7/204 (3,43%)	0/112 (0,00%)	7/92 (7,61%)	
Очень сильное проявление	3/204 (1,47%)	1/112 (0,89%)	2/92 (2,17%)	
9. Проблемы с мочевым пузырем				0,388[2]
есть	35/203 (17,24%)	17/112 (15,18%)	18/91 (19,78%)	
нет	168/203(82,76%)	95/112 (84,82%)	73/91 (80,22%)	
Слабое проявление	19/203 (9,36%)	9/112 (8,04%)	10/91 (10,99%)	0,759[2]
Умеренное проявление	11/203 (5,42%)	5/112 (4,46%)	6/91 (6,59%)	
Сильное проявление	4/203 (1,97%)	2/112 (1,79%)	2/91 (2,20%)	
Очень сильное проявление	1/203 (0,49%)	1/112 (0,89%)	0/91 (0,00%)	
10. Сухость во влагалище				0,924[2]
есть	43/203 (21,18%)	24/112 (21,43%)	19/91 (20,88%)	
нет	160/203(78,82%)	88/112 (78,57%)	72/91 (79,12%)	
Слабое проявление	21/203 (10,34%)	13/112 (11,61%)	8/91 (8,79%)	0,521[2]
Умеренное проявление	14/203 (6,90%)	6/112 (5,36%)	8/91 (8,79%)	
Сильное проявление	7/203 (3,45%)	5/112 (4,46%)	2/91 (2,20%)	
Очень сильное проявление	1/203 (0,49%)	0/112 (0,00%)	1/91 (1,10%)	
11. Неприятные ощущения в суставах и мышцах				0,214[2]
есть	81/203 (39,90%)	49/112 (43,75%)	32/91 (35,16%)	
нет	122/203(60,10%)	63/112 (56,25%)	59/91 (64,84%)	
Слабое проявление	52/203 (25,62%)	31/112 (27,68%)	21/91 (23,08%)	0,737[2]
Умеренное проявление	20/203 (9,85%)	12/112 (10,71%)	8/91 (8,79%)	
Сильное проявление	7/203 (3,45%)	5/112 (4,46%)	2/91 (2,20%)	
Очень сильное проявление	2/203 (0,99%)	1/112 (0,89%)	1/91 (1,10%)	

Примечание: [1] – t-критерий Стьюдента; [2] – критерий Mann-Whitney

В итоге, при оценке менструальной и репродуктивной истории женщин, нами было отмечено, что женщины со сниженным КАФ и без его снижения значимо не отличались по возрасту менархе, в то время как минимальная и максимальная продолжительность менструального цикла была меньше у женщин с СОР. В тоже время, при разделении женщин с нормальным овариальным резервом и сниженным в зависимости от уровня АМГ были обнаружены статистически значимые различия в возрасте менархе в группе с нормальным КАФ и сниженным уровнем АМГ в сравнении с подгруппой с нормальным уровнем АМГ. Частота нерегулярного менструального цикла была парадоксально

выше при нормальном овариальном резерве, что, по-видимому, обусловлено долей женщин с СПКЯ, которые имеют высокие значения КАФ.

Возраст начала нарушений менструального цикла у женщин с СОР составил 30-39 лет, тогда как у женщин с сохранным овариальным резервом НМЦ дебютировали в более молодом возрасте (менее 20 лет). При сопоставимом количестве живорожденных детей, женщины со сниженным овариальным резервом и сниженным уровнем АМГ имели большее количество беременностей и медицинских абортов в сравнении с группой с нормальным КАФ и уровнем АМГ > 1,2 нг/мл. По частоте самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей существенных различий в группах выявлено не было. Как указано выше, при оценке симптомов дефицита эстрогенов с использованием валидированного опросника по оценке симптомов дефицита эстрогенов (MRS), значимых различий выявлено не было.

3.2.2 Гормональные и биохимические данные обследованных женщин со сниженным овариальным резервом по данным КАФ установленным по точкам отсечения с учетом этнической принадлежности и без снижения овариального резерва

При оценке гормональных параметров у женщин со сниженным овариальным резервом зарегистрированы более низкие значения ЛГ, соотношение ЛГ к ФСГ, ДГЭА-С, тестостерона, ингибина В и АМГ. В то время как, уровень эстрадиола был незначительно повышен (Таблица 12). Установлено также, что по уровню ТТГ, ПРЛ, ФСГ, ГСПГ, 17ОН-прогестерона и эстрона женщины в сравниваемых группах были сопоставимы. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Показатели гормонального статуса женщин со сниженным овариальным резервом, установленным по точкам отсечения КАФ с учетом этнической принадлежности и без снижения овариального резерва

Параметр	**Все женщины n=864**	**Женщины без снижения КАФ n=520**	**Женщины со сниженным КАФ n=344**	p_u^{2-3}
	1	**2**	**3**	
	M± SD Me (Q1; Q3)			
ТТГ, мкЕД/мл	1,82±1,60 1,50 (1,10; 2,10)	1,90±1,78 1,50 (1,10; 2,15)	1,69±1,26 1,40 (1,00; 2,10)	0,102
Пролактин, мЕД/л	377,87±255,58 320,00 (225,00; 450,00)	390,24±273,86 325,00 (232,00; 460,00)	359,45±223,46 310,00 (212,00; 441,00)	0,087
ЛГ, мМЕ/мл	8,97±11,68 5,80 (3,50; 9,40)	9,57±12,41 6,10 (3,80; 9,80)	8,07±10,43 5,30 (3,10; 8,60)	0,000
ФСГ, мМЕ/л	6,71±8,59 5,40 (3,80; 7,10)	6,56±7,65 5,40 (3,80; 7,20)	6,95±9,89 5,40 (3,80; 7,00)	0,721
ЛГ/ФСГ	1,4175±1,19 1,06 (0,71; 1,76)	1,49±1,08 1,15 (0,77; 1,86)	1,30±1,34 0,96 (0,65; 1,56)	0,000
СССГ, нмоль/л	80,22±55,33 65,50 (41,30;102,10)	79,48±56,98 64,90 (39,70;102,10)	81,25±52,80 66,80(43,50; 100,90)	0,305
17ОН прогестерон, нмоль/л	5,85±4,07 5,40 (3,00; 7,60)	5,91±3,68 5,40 (3,30; 7,70)	5,76±4,61 5,40 (2,40; 7,60)	0,192
ДГЭАС, мкг/дл	188,83±90,14 174,00 (126,00; 234,00)	194,88±92,82 179,50 (131,00; 239,00)	179,56±85,21 162,00 (122,00; 218,00)	0,013
Тестостерон, нг/дл	340,00±294,96 285,63 (190,93; 388,27)	370,53±308,36 300,52 (211,17; 414,83)	292,84±267,19 259,64 (160,81; 344,95)	0,000
АМГ, нг/мл	4,26±4,13 3,10 (1,70; 5,50)	5,34±4,62 4,00 (2,40; 6,80)	2,63±2,51 1,95 (0,90; 3,90)	0,000
Ингибин В, пг/мл	59,10±54,53 45,10 (9,80; 91,90)	92,74±57,26 95,40 (31,40;140,30)	51,20±50,98 32,50 (6,80; 84,60)	0,000
Эстрадиол, нмоль/мл	0,48±0,36 0,40 (0,25; 0,63)	0,36±0,17 0,28 (0,25; 0,41)	0,52±0,40 0,48 (0,26; 0,69)	0,018
Эстрон, нг/мл	36,00±21,44 33,60 (20,30; 45,30)	54,20±16,26 54,20 (42,70; 65,70)	34,18±21,34 26,70 (20,25; 43,95)	0,153

Примечание: U – критерий Mann-Whitney

Как видно из Таблицы 13, при разделении женщин с нормальным овариальным резервом и сниженным в зависимости от уровня АМГ и дальнейшем анализе основных гормональных показателей – у женщин из 4 подгруппы (n = 79) отмечены более низкие значения ЛГ, соотношение ЛГ к ФСГ, ДГЭА-С, тестостерона, ингибина В, АМГ и эстрона в сравнении с показателями женщин из 1 подгруппы (n = 335). Наряду с этим, у пациенток из 4 подгруппы (n = 79)

отмечалось повышение уровня ФСГ. Выявлено снижение ЛГ в зависимости от уровня КАФ, а вот повышение ФСГ зависело от АМГ. Оценка соотношений ЛГ/ФСГ было ниже в группе с низким КАФ. Из Таблицы 13 видно, что при одновременном снижении 2-х показателей овариального резерва (КАФ и АМГ) – все гормональные показатели были достоверно снижены. В тоже время, сравниваемые подгруппы были сопоставимы по уровню ТТГ, ПРЛ, ГСПГ, 17ОН-прогестерона.

Таблица 13 – Гормональные данные обследованных женщин со сниженным овариальным резервом, установленным по точкам отсечения КАФ с учетом этнической принадлежности и без снижения овариального резерва с учетом уровня АМГ

Показатель	**Женщины без снижения КАФ, n=520**		**Женщины со сниженным КАФ, n=344**		**p_u**
	АМГ (>1,2 нг/мл), n=335	**АМГ (≤1,2 нг/мл), n=28**	**АМГ (>1,2 нг/мл), n=161**	**АМГ (≤1,2 нг/мл), n=79**	
	1	**2**	**3**	**4**	
	M± SD | Me (Q1; Q3)				
ТТГ, мкЕД/мл	1,69±0,91 1,50 (1,00; 2,10)	1,67±0,68 1,50 (1,30; 2,05)	1,66±0,91 1,50 (1,00; 2,10)	1,59±1,22 1,40 (1,00; 1,90)	p^{1-2}=0,721 p^{3-4}=0,297 p^{1-3}=0,777 p^{2-4}=0,195 p^{1-4}=0,175
Пролактин, мЕД/л	369,58±271,84 310,00 (221,00; 438,00)	393,21±300,72 294,50 (227,50; 452,50)	337,22±187,01 298,00 (208,00; 415,00)	387,70±290,20 334,00 (204,00; 479,00)	p^{1-2}=0,846 p^{3-4}=0,472 p^{1-3}=0,345 p^{2-4}=0,935 p^{1-4}=0,898
ЛГ, мМЕ/мл	9,99±12,89 6,40 (4,00; 10,20)	9,32±16,27 5,40 (3,50; 8,50)	7,21±7,75 5,50 (3,40; 8,80)	7,89±9,57 4,90 (3,20; 8,30)	p^{1-2}=0,228 p^{3-4}=0,455 p^{1-3}=0,017 p^{2-4}=0,717 p^{1-4}=0,010
ФСГ, мМЕ/л	5,90±5,02 5,30 (3,80; 7,00)	7,37±6,55 6,50 (3,80; 8,35)	5,68±2,88 5,40 (3,90; 6,80)	9,12±15,03 5,80 (4,30; 8,60)	p^{1-2}=0,169 p^{3-4}=0,037 p^{1-3}=0,887 p^{2-4}=0,912 p^{1-4}=0,017
ЛГ/ФСГ	1,58±1,12 1,26 (0,82; 1,94)	1,09±0,59 0,90 (0,69; 1,33)	1,26±0,78 1,06 (0,70; 1,63)	1,03±0,86 0,83 (0,54; 1,16)	p^{1-2}=0,012 p^{3-4}=0,002 p^{1-3}=0,003 p^{2-4}=0,276 p^{1-4}=0,000

Примечание: U – критерий Mann-Whitney

Продолжение Таблицы 13

Показатель	**Женщины без снижения КАФ, n=520**		**Женщины со сниженным КАФ, n=344**		**p_u**
	1	**2**	**3**	**4**	
СССГ, нмоль/л	75,24±55,13 59,70 (37,80; 94,80)	84,38±55,20 79,90 (39,40;112,70)	75,72±49,86 61,30 (41,40; 90,00)	80,13±47,63 67,50 (43,90;104,60)	p^{1-2}=0,309 p^{3-4}=0,350 p^{1-3}=0,576 p^{2-4}=0,812 p^{1-4}=0,164
17ОН прогестерон, нмоль/л	5,92±3,68 5,40 (3,40; 7,60)	5,29±3,27 5,70 (2,05; 7,35)	5,42±3,12 5,00 (2,80; 7,50)	5,74±5,99 4,90 (2,30; 7,60)	p^{1-2}=0,494 p^{3-4}=0,572 p^{1-3}=0,233 p^{2-4}=0,926 p^{1-4}=0,122
ДГЭА-С, мкг/дл	201,51±95,07 184,00 (134,00;248,00)	172,05±74,09 169,00 (114,50;223,00)	191,69±91,40 179,00 (124,00;239,00)	154,68±66,57 144,00 (106,00;192,00)	p^{1-2}=0,177 p^{3-4}=0,004 p^{1-3}=0,291 p^{2-4}=0,287 p^{1-4}=0,000
Тестостерон, нг/дл	394,90±325,79 318,48 (227,95;437,92)	457,47±538,43 260,70 (209,35;363,71)	332,76±330,90 278,46 (188,93;365,56)	244,94±154,65 234,07 (140,18;313,47)	p^{1-2}=0,242 p^{3-4}=0,010 p^{1-3}=0,001 p^{2-4}=0,077 p^{1-4}=0,000
АМГ, нг/мл	5,72±4,60 4,40 (2,70; 7,00)	0,75±0,26 0,80 (0,60; 1,00)	3,64±2,49 2,90 (1,90; 4,60)	0,55±0,36 0,60 (0,20; 0,90)	p^{1-2}=0,000 p^{3-4}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-4}=0,017 p^{1-4}=0,000
Ингибин В, пг/мл	92,74±57,26 95,40 (31,40; 140,30)	—	59,31±53,73 46,35 (12,80; 88,95)	39,47±44,72 20,50 (2,80; 65,80)	p^{1-2}=1,000 p^{3-4}=0,017 p^{1-3}=0,006 p^{2-4}=1,000 p^{1-4}=0,000
Эстрадиол, нмоль/мл	0,35±0,17 0,28 (0,25; 0,40)	0,44±0,22 0,44 (0,28; 0,59)	0,52±0,33 0,49 (0,27; 0,68)	0,52±0,49 0,40 (0,22; 0,73)	p^{1-2}=0,384 p^{3-4}=0,413 p^{1-3}=0,005 p^{2-4}=0,941 p^{1-4}=0,245
Эстрон, нг/мл	54,20±16,26 54,20 (42,70; 65,70)	—	51,50±1,55 51,50 (50,40; 52,60)	29,03±17,33 22,10 (20,20; 37,90)	p^{1-2}=1,000 p^{3-4}=0,054 p^{1-3}=0,698 p^{2-4}=1,000 p^{1-4}=0,001

Примечание: U – критерий Mann-Whitney

При анализе показателей метаболического обмена в исследуемых группах уровни глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП

значимо не отличались и составили: 4,93 ±0,84 ммоль/л против 4,84±0,76 ммоль/л, 4,50±0,91 ммоль/л и 4,41±0,90 ммоль/л, 0,94±0,39 ммоль/л и 0,94±0,38 ммоль/л, 1,11±0,28 ммоль/л и 1,11±0,29 ммоль/л, 2,98±0,89 ммоль/л и 2,87±0,89 ммоль/л, 0,42±0,18 ммоль/л и 0,41±0,17 ммоль/л (Таблица 14). При разделение женщин в зависимости от уровня АМГ, женщины из подгруппы 4 со сниженным КАФ и АМГ (n=79) отличались от пациенток без снижения уровня АМГ при сниженном КАФ (n=161) – уровень триглицеридов был выше и составил 1,03±0,41 ммоль/л и 0,91±0,38 соответственно (p^{3-4}=0,021). Также у подгруппы со сниженным КАФ в сочетании со снижением уровня АМГ (n=79) наблюдалось повышение уровня глюкозы (p^{1-4}=0,010). При снижении овариального резерва, представляет интерес статистически значимое повышение уровней комплемента С3 и церулоплазмина, которые, по данным исследований, косвенно связаны с репродуктивной системой и могут быть использованы в качестве ранних биомаркеров преждевременной недостаточности яичников. Также известно, что эти белки вовлечены в регуляцию реакций воспаления и иммунного ответа. Данные представлены в таблице 14 и 15.

Таблица 14 – Биохимические показатели обследованных женщин со сниженным овариальным резервом, установленным по точкам отсечения КАФ с учетом этнической принадлежности и без снижения овариального резерва

Параметр	**Все женщины, n=864**	**Женщины без снижения КАФ n=520 (2)**	**Женщины со сниженным КАФ n=344 (3)**	**p_u^{2-3}**
	M± SD | Me (Q1; Q3)			
Триглицериды, ммоль/л	0,94±0,38 0,89 (0,66; 1,16)	0,94±0,38 0,89 (0,66; 1,16)	0,94±0,39 0,89 (0,66; 1,14)	0,892
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	1,11±0,29 1,07 (0,92; 1,28)	1,11±0,29 1,08 (0,92; 1,27)	1,11±0,28 1,07 (0,91; 1,29)	0,896
Глюкоза, ммоль/л	4,87±0,79 4,80 (4,30; 5,37)	4,84±0,76 4,75 (4,28; 5,32)	4,93±0,84 4,85 (4,33; 5,47)	0,084
Общий холестерин, ммоль/л	4,44±0,91 4,32 (3,77; 5,00)	4,41±0,90 4,29 (3,75; 4,97)	4,50±0,91 4,42 (3,85; 5,04)	0,127
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	2,92±0,89 2,80 (2,27; 3,41)	2,87±0,89 2,74 (2,21; 3,41)	2,98±0,89 2,89 (2,36; 3,41)	0,084
Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), ммоль/л	0,42±0,17 0,40 (0,29; 0,51)	0,41±0,17 0,40 (0,28; 0,51)	0,42±0,18 0,41 (0,30; 0,51)	0,456

Примечание: U – критерий Mann-Whitney

Продолжение Таблицы 14

Параметр	**Все женщины, n=864**	**Женщины без снижения КАФ n=520 (2)**	**Женщины со сниженным КАФ n=344 (3)**	**p_u^{2-3}**
Комплемент С3, мг/мл	1183,51±225,75 1218,50 (981,50; 1383,00)	1014,64±233,28 893,00 (793,00; 1256,00)	1229,07±202,39 1256,00 (1014,00; 1408,00)	0,000
Церулоплазмин мг/мл	2,03±0,50 2,03 (1,74; 2,38)	1,53±0,33 1,34 (1,28; 1,71)	2,16±0,45 2,12 (1,87; 2,46)	0,000

Примечание: U – критерий Mann-Whitney

Таблица 15 – Биохимические показатели обследованных женщин со сниженным овариальным резервом, установленным по точкам отсечения КАФ с учетом этнической принадлежности и без снижения овариального резерва с учетом уровня АМГ

Показатель	**Женщины без снижения КАФ, n=520**		**Женщины со сниженным КАФ, n=344**		**p_u**
	АМГ (>1,2 нг/мл), n=335	**АМГ (≤1,2 нг/мл), n=28**	**АМГ (>1,2 нг/мл), n=161**	**АМГ (≤1,2 нг/мл), n=79**	
	1	**2**	**3**	**4**	
	M± SD Me (Q1; Q3)				
Триглицериды, ммоль/л	0,94±0,37 0,90 (0,67; 1,17)	0,89±0,37 0,84 (0,63; 1,06)	0,91±0,38 0,84 (0,62; 1,15)	1,03±0,41 0,98 (0,74; 1,23)	p^{1-2}=0,427 p^{3-4}=0,021 p^{1-3}=0,217 p^{2-4}=0,106 p^{1-4}=0,094
Липопротеид высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	1,10±0,30 1,08 (0,92; 1,26)	1,04±0,28 0,96 (0,86; 1,20)	1,14±0,28 1,11 (0,94; 1,33)	1,09±0,29 1,05 (0,88; 1,26)	p^{1-2}=0,201 p^{3-4}=0,131 p^{1-3}=0,094 p^{2-4}=0,413 p^{1-4}=0,620
Глюкоза, ммоль/л	4,80±0,79 4,71 (4,21; 5,30)	4,92±0,72 4,81 (4,33; 5,46)	4,86±0,76 4,79 (4,23; 5,43)	5,09±1,03 5,04 (4,38; 5,57)	p^{1-2}=0,321 p^{3-4}=0,083 p^{1-3}=0,370 p^{2-4}=0,558 p^{1-4}=0,010
Общий холестерин, ммоль/л	4,41±0,91 4,30 (3,75; 4,98)	4,43±0,92 4,37 (3,82; 5,11)	4,55±0,87 4,49 (3,98; 5,02)	4,40±0,92 4,19 (3,74; 4,94)	p^{1-2}=0,792 p^{3-4}=0,105 p^{1-3}=0,065 p^{2-4}=0,717 p^{1-4}=0,798

Примечание: U – критерий Mann-Whitney

Продолжение Таблицы 15

Показатель	**Женщины без снижения КАФ, n=520**		**Женщины со сниженным КАФ, n=344**		**p_u**
	1	**2**	**3**	**4**	
Липопротеид низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	2,90±0,91 2,75 (2,23; 3,44)	3,04±0,96 2,80 (2,46; 3,75)	2,99±0,83 2,96 (2,41; 3,41)	2,91±0,97 2,87 (2,17; 3,33)	p^{1-2}=0,474 p^{3-4}=0,312 p^{1-3}=0,239 p^{2-4}=0,551 p^{1-4}=0,927
Липопротеид очень низкой плотности (ЛПОНП), ммоль/л	0,41±0,16 0,40 (0,28; 0,51)	0,41±0,19 0,41 (0,29; 0,49)	0,42±0,17 0,38 (0,30; 0,51)	0,46±0,20 0,44 (0,32; 0,56)	p^{1-2}=0,916 p^{3-4}=0,148 p^{1-3}=0,892 p^{2-4}=0,313 p^{1-4}=0,085
Комплемент С3, мг/мл	1014,64±233,28 893,00 (793,00; 1256,00)	—	1218,26±215,15 1303,50 (981,00; 1408,00)	1241,75±189,31 1243,00 (1092,00; 1451,00)	p^{1-2}=1,000 p^{3-4}=0,499 p^{1-3}=0,001 p^{2-4}=1,000 p^{1-4}=0,003
Церулоплазмин мг/мл	1,53±0,33 1,34 (1,28; 1,71)	—	2,15±0,52 2,08 (1,87; 2,47)	2,18±0,37 2,16 (1,98; 2,46)	p^{1-2}=1,000 p^{3-4}=0,530 p^{1-3}=0,000 p^{2-4}=1,000 p^{1-4}=0,000

Примечание: U – критерий Mann-Whitney

Таким образом, для сниженного овариального резерва со снижением КАФ отмечаются более низкие значения ЛГ, соотношение ЛГ к ФСГ, ДГЭА-С, тестостерона, ингибина В и АМГ. Наряду с одновременным снижением АМГ и КАФ дополнительно отмечается достоверное возрастание ФСГ находящегося в рамках референсного значения. Повышение концентраций биохимических маркеров воспаления – комплемента С3 и церулоплазмина отмечается в группах как со снижением КАФ, так и группе с одновременным снижением АМГ и КАФ. При анализе метаболических показателей, в группе с одновременным снижением АМГ и КАФ, установлено повышение уровня триглицеридов и глюкозы.

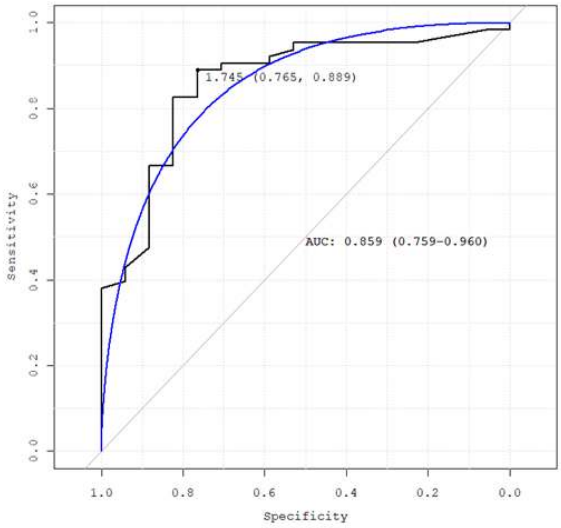
3.3 Оценка комплемента С3 и церулоплазмина, как показателей снижения овариального резерва

Поскольку имеются новые сведения о связи провоспалительных белков комплемента С3 и церуплазмина с репродуктивной системой и их повышением при преждевременной овариальной недостаточности, мы провели ROC-анализ для установления пороговых значений концентраций данных биомаркеров диагностически значимых относительно снижения количества антральных фолликулов и антимюллерова гормона у женщин репродуктивного возраста.

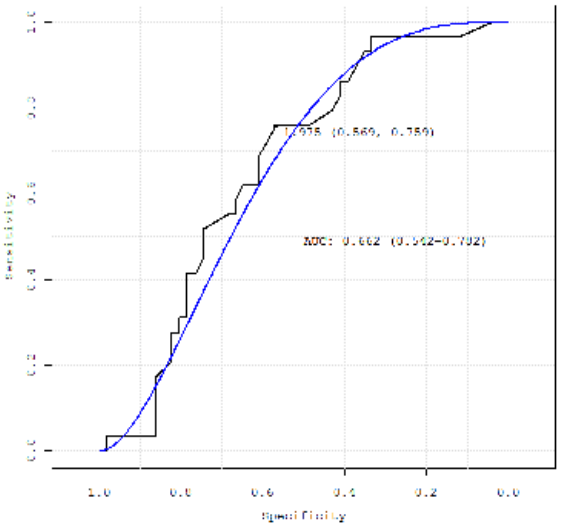
На 11-м и 12-м Рисунках представлена совокупность ROC-кривых с точками отсечения и 95%-й ДИ, для концентраций комплемента С3 и церулоплазмина, диагностически значимых относительно снижения количества антральных фолликулов и АМГ.

Как видно из Рисунка 11, по данным ROC-кривой для церулоплазмина более высокая значимость по AUC найдена относительно снижения КАФ, тогда как для снижения АМГ и при сочетанном снижении обоих показателей овариального резерва значение AUC было существенно ниже. Соответственно, значения церулоплазмина ≥ 1,745 мг/мл ассоциированы с большой вероятностью снижения КАФ. Для комплемента С3, по данным ROC-кривой более высокий показатель AUC получен также относительно снижения КАФ. При этом снижение КАФ можно предполагать при значениях комплемента С3 ≥ 894 мг/мл (Рисунок 12).

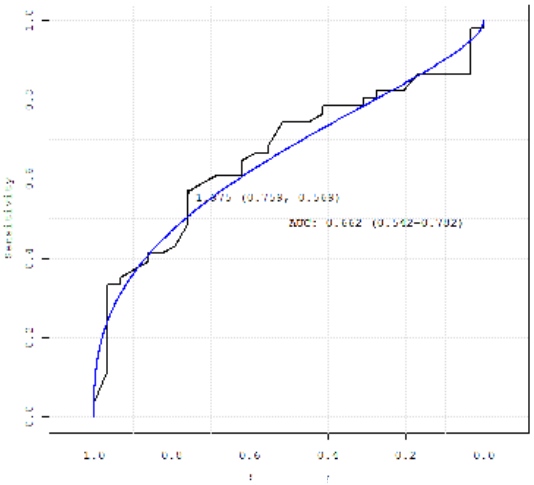
Таким образом, нами установлены пороговые уровни для концентраций комплемента С3 и церулоплазмина, диагностически значимых относительно снижения количества антральных фолликулов и АМГ.



A



B



C

Рисунок 11 – Совокупность ROC-кривых с точкой отсечения и 95% ДИ для церулоплазмина:
A – при снижении КАФ (Порог: 1,745 (1,625;1,975); AUC: 0,859 (0,759;0,96);
B – при снижении уровня АМГ (Порог: 1,975 (1,665;2,15);
AUC: 0,662 (0,542; 0,782);
C – при одновременном снижении КАФ и АМГ (Порог: 1.975 (1.665;2.155);
AUC: 0.662 (0.542; 0.782)

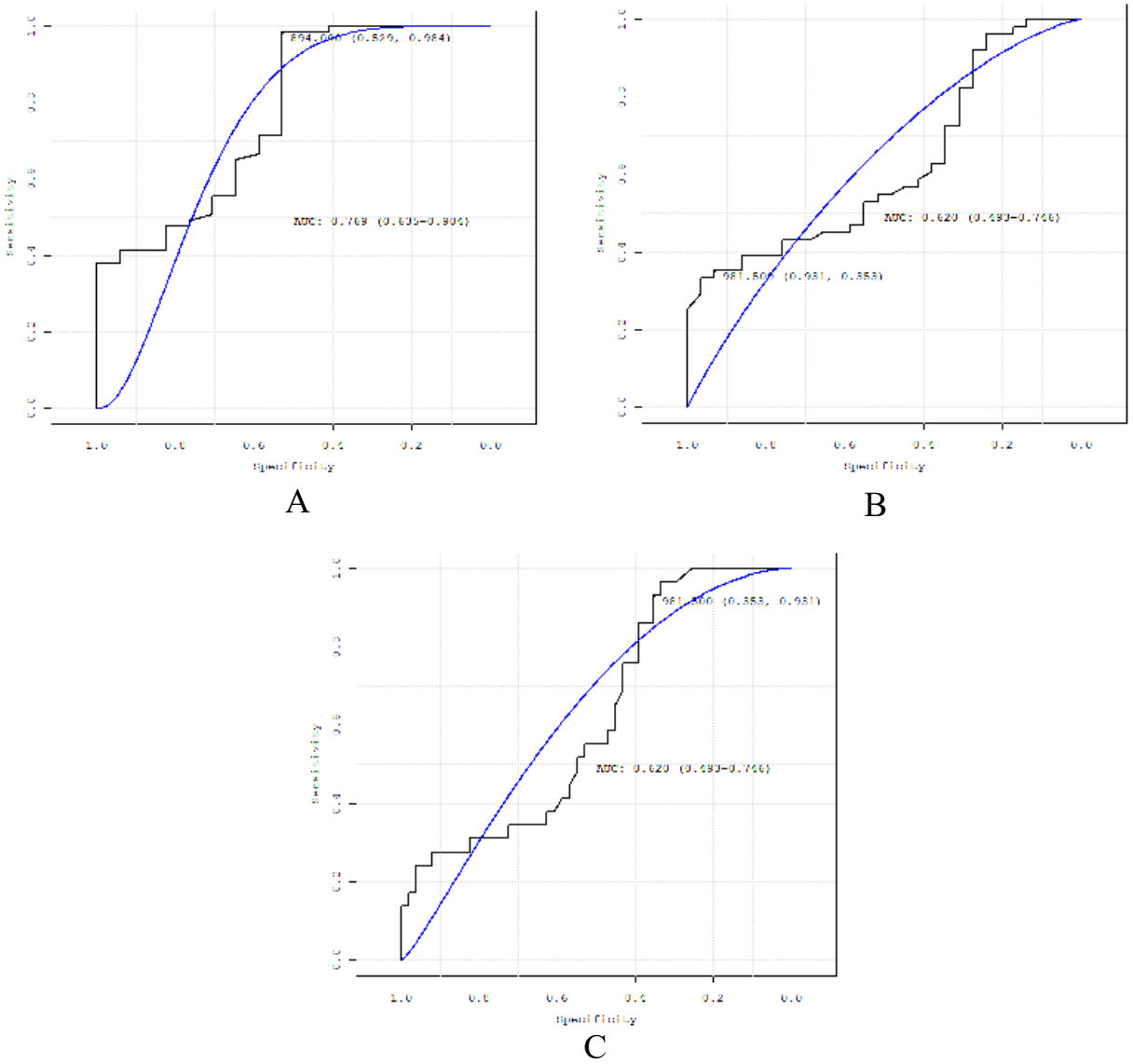


Рисунок 12 – Совокупность ROC-кривых с точкой отсечения и 95% ДИ для комплемента С3:

А – при снижении КАФ (Порог: 894 (867; 1355,5); AUC: 0,769 (0,635; 0,904);

В – при снижении уровня АМГ (Порог: 981,5 (916,5;1467,5);
AUC: 0,62 (0,493; 0,746);

С – при одновременном снижение КАФ и АМГ (Порог: 981.5 (916.5;1467.5);
AUC: 0.62 (0.493; 0.746)

3.4 Оценка биологических факторов риска снижения овариального резерва

Для оценки факторов риска с помощью логистической регрессии, были определены ОШ (отношения шансов) с 95% ДИ (диагностическим интервалом) для основных клинико-лабораторных параметров обследованных нами женщин, которые рассматривались в качестве потенциальных протективных факторов или предикторов снижения овариального резерва как в группе обследованных в целом, так и в подгруппах со снижением показателей овариального резерва или без снижения. Для данной задачи все женщины были поделены на подгруппы в зависимости от показателей овариального резерва: 1 – женщины с КАФ ≤ 5; 2 – женщины с АМГ ≤ 1,2 нг/мл; 3 – женщины с одновременным снижением обоих показателей КАФ ≤ 5 и АМГ ≤ 1,2 нг/мл; 4 – женщины с КАФ ≤ 5 и АМГ > 1,2 нг/мл; 5 – женщины с КАФ > 5 и АМГ ≤ 1,2 нг/мл; 6 – женщины с КАФ > 5 и АМГ > 1,2 нг/мл. С учетом того, что женщины без снижения овариального резерва, вошедшие в исследование, статистически отличались по возрасту от респонденток с СОР, мы определили возраст для КАФ при снижении АМГ для каждой этнической группы.

Как видно из Таблицы 16, в целом, возраст с 32-х лет является основным фактором риска снижения показателей овариального резерва во всех подгруппах. Принадлежность к европеоидной этнической группе являлось протективным фактором как для снижения КАФ ≤ 5 - ОШ 0,647 [0,433; 0,967], так и для снижения АМГ ≤ 1,2 нг/мл - ОШ 0,637 [0,416; 0,976], тогда как принадлежность к смешанной (европеоидно-азиатской) группе являлась фактором риска для снижения КАФ ≤ 5 - ОШ 1,991 [1,117; 3,549], с еще более высоким значением ОШ для снижения обоих показателей овариального резерва (КАФ ≤ 5 и АМГ ≤ 1,2 нг/мл) ОШ 2,520 [1,170; 5,426]. Женщины с ИМТ < 25 кг/м² имели очень низкие шансы оказаться в группах с КАФ ≤ 5 ОШ 0,656 [0,440; 0,977] и с АМГ ≤ 1,2 нг/мл ОШ 0,617 [0,404;0,942]. Общее количество беременностей повышало шансы оказаться в группах со сниженными показателями овариально

резерва, ОШ для КАФ ≤ 5 – 1,130 [1,037; 1,231], для АМГ ≤ 1,2 нг/мл – 1,206 [1,100; 1,324], для сочетания КАФ ≤ 5 и АМГ ≤ 1,2 нг/мл – 1,245 [1,114; 1,390]. Возраст в конце последней беременности ОШ 1,106 [1,041; 1,176], количество медицинских абортов ОШ 1,300 [1,132; 1,494], ациклические маточные кровотечения (АМК) ОШ 2,50 [1,239; 5,042] также имели наиболее высокие факторы риска снижения АМГ ≤ 1,2 нг/мл. Число неразвивающихся беременностей повышало риски оказаться в подгруппе женщин с нормальным количеством антральных фолликулов, но сниженном АМГ ≤ 1,2нг/мл ОШ 2,427 [1,156; 5,097]. Наличие олигоменореи у женщин явилось протективном фактором как для КАФ – ОШ 0,570 [0,327; 0,995], так и для АМГ – ОШ 0,267 [0,135; 0,527], по-видимому, за счет того, что из популяционной группы сравнения не были исключены женщины с СПКЯ, с большей частотой нарушений менструального цикла и высокими значениями АМГ. При этом значимым фактором риска СОР является возраст начала НМЦ, более старший, как было показано выше. Полученные результаты оценки риска снижения овариального резерва в группе обследованных женщин представлены в Таблице 16.

Нами также были оценены риски при сочетании двух факторов: принадлежность к определенной этнической группе при различном ИМТ (Таблица 17). Так, принадлежность женщины к европеоидному этносу с ИМТ < 25 кг/м² минимизировала риски снижения показателей овариального резерва, ОШ для КАФ ≤ 5 составило 0,514 [0,325; 0,813], для АМГ ≤ 1,2 нг/мл – 0,616 [0,386; 0985], для сочетания КАФ ≤ 5 и АМГ ≤ 1,2 нг/мл – 0,461 [0,226; 0,941]. Принадлежность к смешанной этнической группе с ИМТ от 25 до 30 кг/м² многократно повышало риски снижения обоих показателей овариального резерва – ОШ 3,636 [1,014; 13,02].

Таким образом, уменьшение риска снижения овариального резерва было ассоциировано со следующими факторами: принадлежность к европеоидной этнической группе, ИМТ < 25 кг/м² и нарушение менструального цикла по типу олигоменореи. В то же время принадлежность к смешанному (европеоидно-

азиатскому) этносу с ИМТ от 25 до 30 кг/м² являлось предиктором снижения показателей овариального резерва и имела высокие значения ОШ. Общее количество беременностей, возраст в конце последней беременности, количество медицинских абортов, число неразвивающихся беременностей, АМК были ассоциированы со снижением показателей овариально резерва.

Далее были проанализированы риски вариантов снижения показателей овариального резерва, связанные с повышением церулоплазмина и комплемента С3 с учетом ранее найденных нами с помощью ROC-анализа пороговых значений. На этом этапе все женщины также были поделены на 6 подгрупп в зависимости от показателей овариального резерва: 1 – женщины с КАФ ≤ 5; 2 – женщины с АМГ ≤ 1,2 нг/мл; 3 – женщины с одновременным снижением обоих показателей КАФ ≤ 5 и АМГ ≤ 1,2 нг/мл; 4 – женщины с КАФ ≤ 5 и АМГ > 1,2 нг/мл; 5 – женщины с КАФ > 5 и АМГ ≤ 1,2 нг/мл; 6 – женщины с КАФ > 5 и АМГ > 1,2 нг/мл.

В результате установлено, что повышение церулоплазмина ≥ 1,745 мг/мл, которое, как показано ранее, ассоциировано со снижением КАФ, значимо относительно различных сочетаний снижения КАФ и АМГ: для 1-й подгруппы – 34,708 [8,247; 146,057] , 7,363 [1,567; 34,581], 6,617 [1,405; 31,158] и 13,411 [1,679; 107,092], соответственно.

Уровень церулоплазмина ≥ 1,975 мг/мл, коррелирующий со снижением АМГ, был также связан с увеличением риска снижения показателей овариального резерва с ОШ: 14,249 [4,155; 48,863] в 1-й подгруппе, 4,142 [1,501; 11,433] во 2-й подгруппе, 3,602 [1,299; 9,990] и 2,880 [1,032; 8,036] в 3-4 подгруппах, соответственно.

Повышение комплемента С3 было связано с высоким риском для всех вариантов снижения показателей овариального резерва. Так, уровни комплемента С3 ≥ 894 мг/мл и ≥ 981 мг/мл, которые, как показано ранее, являются дополнительными маркерами снижения КАФ ≤ 5 и АМГ≤ 1,2 нг/мл соответственно, коррелировали с увеличением риска СОР: относительно снижения КАФ и АМГ (ОШ– 28,687 [3,372; 244,021] и 5,934 [1,940; 18,149]), для

женщин с АМГ ≤ 1,2 нг/мл соответственно (p<0,05). Увеличение уровня комплемента C3 ≥ 981 мг/мл также было связано с увеличением риска вариантов СОР, классифицированных во 2-й и 3-й подгруппах с ОШ: 7,363 [1,567; 34,581], 6,617 [1,405; 31,158], соответственно (p < 0,05).

Таблица 16 – Оценка риска вариантов снижения показателей овариального резерва в различных подгруппах обследованных женщин

Параметр/факторы риска	**ОШ [95% ДИ]**					
	КАФ ≤ 5	**АМГ ≤ 1,2 нг/мл**	**КАФ ≤ 5 и АМГ ≤ 1,2 нг/мл**	**КАФ ≤ 5 и АМГ > 1,2 нг/мл**	**КАФ > 5 и АМГ ≤ 1,2нг/мл**	**КАФ > 5 и АМГ > 1,2 нг/мл**
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Возраст с 32-х лет	4,591* [2,747; 7,675]	4,745* [2,803; 8,030]	5,881* [2,470; 14,003]	3,110* [1,657; 5,839]	3,125* [1,651; 5,915]	0,187** [0,122; 0,287]
Этническая группа						
Европеоиды	0,647* [0,433; 0,967]	0,637* [0,416;0,976]	0,561 [0,311; 1,011]	0,711 [0,418;1,210]	0,857 [0,491; 1,495]	1,645* [1,142; 2,369]
Азиаты	1,184 [0,764; 1,835]	1,479 [0,929;2,355]	1,183 [0,621; 2,254]	1,196 [0,673;2,124]	1,355 [0,745; 2,463]	0,640* [0,429; 0,955]
Смешанная	1,991* [1,117; 3,549]	1,342 [0,712;2,529]	2,520* [1,170; 5,426]	1,579 [0,721;3,457]	0,767 [0,295;1,994]	0,732 [0,422; 1,268]
ИМТ < 25 кг/м2	0,656* [0,440; 0,977]	0,617** [0,404;0,942]	0,506 [0,278; 0,922]	0,763 [0,451;1,291]	0,695 [0,405; 1,194]	1,410 [0,989; 2,010]
ИМТ от 25 до 30 кг/м2	1,492 [0,979; 2,273]	1,459 [0,942;2,259]	1,866* [1,021; 3,411]	1,242 [0,705;2,188]	1,293 [0,736; 2,273]	0,757 [0,520; 1,103]
ИМТ ≥ 30 кг/м2	1,154 [0,685; 1,945]	1,269 [0,751;2,144]	1,234 [0,583; 2,614]	1,165 [0,590;2,302]	1,249 [0,637; 2,446]	0,840 [0,532; 1,325]
Возраст menarhae	0,882 [0,764; 1,020]	0,926 [0,795;1,079]	0,891 [0,719; 1,104]	0,892 [0,737;1,079]	0,952 [0,782; 1,158]	1,096 [0,963; 1,247]
Общее количество беременностей	1,130* [1,037; 1,231]	1,206* [1,100;1,324]	1,245* [1,114; 1,390]	1,015 [0,895;1,150]	1,104 [0,982; 1,240]	0,859* [0,790; 0,934]
Возраст в конце первой беременности	1,024 [0,971; 1,079]	1,004 [0,951;1,061]	0,991 [0,920; 1,068]	1,059 [0,988;1,134]	1,010 [0,941; 1,085]	0,969 [0,924; 1,016]
Возраст в конце последней беременности	1,031 [0,981; 1,084]	1,106* [1,041;1,176]	1,045 [0,969; 1,126]	1,020 [0,957;1,088]	1,139* [1,051; 1,234]	0,921* [0,876; 0,969]
Число живорожденных детей	1,084 [0,826;1,422]	1,288 [0,958; 1,731]	1,274 [0,896; 1,812]	0,916 [0,625;1,345]	1,157 [0,789; 1,697]	0,849 [0,652; 1,105]

Примечание: * - p < 0,05, «-» - недостаточно данных для расчета ОШ

Продолжение Таблицы 16

Параметр/факторы риска	**ОШ [95% ДИ]**					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Число мертворожденных	0,650 [0,093;4,536]	1,771 [0,513;6,111]	—	1,195 [0,180;7,929]	3,149 [0,892; 11,115]	0,643 [0,200; 2,060]
Число самопроизвольных выкидышей	1,048 [0,736; 1,492]	1,166 [0,843; 1,611]	1,139 [0,724; 1,791]	1,003 [0,614; 1,639]	1,188 [0,810; 1,742]	0,913 [0,676; 1,232]
Число внематочных беременностей	1,397 [0,705; 2,768]	1,904 [0,901; 4,022]	1,688 [0,727;3,919]	1,143 [0,427;3,060]	1,599 [0,631; 4,055]	0,556 [0,272; 1,136]
Число неразвивающихся беременностей	0,777 [0,271; 2,230]	0,988 [0,973; 1,004]	1,545 [0,580; 4,113]	—	2,427* [1,156; 5,097]	0,670 [0,341; 1,317]
Число медицинских абортов	1,088 [0,955; 1,241]	1,300* [1,132; 1,494]	1,268 [1,094;1,469]	0,824 [0,627;1,083]	0,873 [0,633; 1,203]	0,850 [0.749; 0.964]
Вторичная аменорея	1,003 [0,997; 1,009]	0,988 [0,973; 1,004]	0,996 [0,982;1,010]	1,002 [0,993;1,011]	0,873 [0,633; 1,203]	1,000 [0,994; 1,006]
Олигоменорея	0,570* [0,327; 0,995]	0,267* [0,135; 0,527]	0,419 [0,163; 1,077]	0,630 [0,304;1,305]	0,257 [0,100; 0,655]	3,017 [1,828; 4,980]
АМК	1,470 [0,720; 3,001]	2,50* [1,239;5,042]	3,206 [1,421; 7,234]	0,229 [0,031; 1,688]	1,357 [0,510; 3,609]	0,614 [0,314; 1,201]
Возраст начала НМЦ	1,145* [1,054; 1,244]	1,135* [1,043;1,235]	1,206* [1,053; 1,381]	1,109* [1,264; 9,742]	1,053 [0,943; 1,175]	0,886* [0,827; 0,949]
Ддлительность НМЦ	0,957 [0,874; 1,046]	0,921 [0,828;1,023]	0,911 [0,786;1,056]	0,980 [0,849; 1,132]	0,939 [0,813; 1,085]	1,054 [0,974; 1,140]
Средняя продолжительность МЦ	0,934 [0,882; 0,988]	0,919 [0,867; 0,974]	0,914 [0,838; 0,997]	0,948 [0,883; 1,018]	0,939 [0,876; 1,008]	1,086 [1,035; 1,140]
Минимальная продолжительность МЦ	0,909 [0,860; 0,961]	0,879 [0,829; 0,932]	0,863 [0,800; 0,931]	0,985 [0,916; 1,059]	0,931 [0,868; 1,000]	1,123 [1,066; 1,183]
Максимальная продолжительность МЦ	0,994 [0,983; 1,006]	0,971 [0,951; 0,992]	0,982 [0,957;1,009]	0,993 [0,976; 1,010]	0,970 [0,942; 0,998]	1,017 [1,004; 1,029]

Примечание: * - $p < 0,05$, «-» - недостаточно данных для расчета ОШ

Таблица 17 – Оценка риска вариантов снижения показателей овариального резерва, связанных с этнической группой в сочетании с ИМТ

Параметр/факторы риска	**ОШ [95% ДИ]**					
	КАФ ≤ 5 (1)	**АМГ ≤ 1,2 нг/мл (2)**	**КАФ ≤ 5 и АМГ ≤ 1,2 нг/мл (3)**	**КАФ ≤ 5 и АМГ > 1,2 нг/мл (4)**	**КАФ > 5 и АМГ ≤ 1,2 нг/мл (5)**	**КАФ > 5 и АМГ ≤ 1,2 нг/мл (6)**
Этническая группа						
Европеоиды с ИМТ < 25 кг/м²	0,514* [0,325;0,813]	0,616* [0,386; 0,985]	0,461* [0,226; 0,941]	0,468 [0,249; 0,880]	0,794 [0,444; 1,421]	1,771 [1,198; 2,620]
Азиаты с ИМТ < 25 кг/м²	0,979 [0,563; 1,702]	0,802 [0,407; 1,580]	2,059 [0,837; 5,066]	1,400 [0,722; 2,714]	0,812 [0,336; 1,963]	0,826 [0,486; 1,404]
Смешанная с ИМТ < 25 кг/м²	2,032 [0,940; 4,390]	1,119 [0,447; 2,798]	2,012 [0,685; 5,913]	1,987 [0,748; 5,274]	0,627 [0,146; 2,700]	0,708 [0,332; 1,512]
Европеоиды с ИМТ от 25 до 30 кг/м²	1,181 [0,720; 1,937]	1,032 [0,620; 1,717]	1,218 [0,592; 2,504]	1,249 [0,658; 2,369]	1,075 [0,562; 2,059]	1,005 [0,651; 1,551]
Азиаты с ИМТ от 25 до 30 кг/м²	1,719 [0,884;3,343]	0,632 [0,245; 1,628]	2,059 [0,837; 5,066]	1,229 [0,472; 3,197]	1,756 [0,748; 4,125]	0,535* [0,289; 0,991]
Смешанная с ИМТ от 25 до 30 кг/м²	1,952 [0,631; 6,040]	2,368 [0,700; 8,015]	3,636* [1,014;13,02]	0,780 [0,102; 5,967]	0,841 [0,106; 6,636]	0,548 [0,171; 1,753]
Европеоиды с ИМТ ≥ 30 кг/м²	1,133 [0,593;2,162]	0,919 [0,450; 1,877]	0,842 [0,295; 2,408]	1,465 [0,671; 3,200]	1,035 [0,425; 2,521]	0,894 [0,498; 1,605]
Азиаты с ИМТ ≥ 30 кг/м²	0,890 [0,307;2,576]	2,276 [0,956; 5,422]	1,722 [0,506; 5,852]	0,381 [0,051; 2,835]	1,756 [0,748; 4,125]	0,694 [0,301; 1,604]
Смешанная с ИМТ ≥ 30 кг/м²	1,601 [0,528; 4,848]	1,094 [0,360; 3,319]	1,861 [0,420; 8,242]	1,417 [0,322; 6,234]	0,976 [0,221; 4,301]	0,992 [0,378; 2,602]

Примечание: * - p < 0,05

3.5 Результаты корреляционного анализа гормональных, метаболических показателей и церулоплазмина с комплементом С3 обследованных женщин

Для определения взаимосвязи церулоплазмина и комплемента С3 с различными показателями овариального резерва нами проведён корреляционный анализ с вычислением непараметрического коэффициента корреляции (r) Спирмена(Spearman). Значение коэффициента корреляции варьируется от –1 до +1, если коэффициент корреляции равен 0, обе переменные независимы друг от друга. Интерпретация силы связи: $0{,}01 \leq r \leq 0{,}29$ – слабая корреляция; $0{,}3 \leq r \leq 0{,}69$ – средняя корреляция; $0{,}7 \leq r \leq 1{,}00$ – высокая связь между признаками. Направленность корреляции определялась как положительная, если +r , как отрицательная, если –r (Зайцев, 2003). Уровень значимости корреляционных связей считался достоверным при $p < 0{,}05$.

На этом этапе, все женщины также были разделены на 6 подгрупп в зависимости от показателей овариального резерва: **1** – женщины с КАФ ≤ 5; **2** – женщины с АМГ $\leq 1{,}2$ нг/мл; **3** – женщины с одновременным снижением обоих показателей КАФ ≤ 5 и АМГ $\leq 1{,}2$ нг/мл; **4** – женщины с КАФ ≤ 5 и АМГ > 1,2 нг/мл; **5** – женщины с КАФ > 5 и АМГ $\leq 1{,}2$ нг/мл; **6** – женщины с КАФ > 5 и АМГ > 1,2 нг/мл. В подгруппах с КАФ ≤ 5 (1) и КАФ ≤ 5 и АМГ > 1,2 нг/мл (2) было показано наличие положительной средней силы связи церулоплазмина с висцеральный жиром $r = 0{,}348$ ($p = 0{,}011$) и $r = 0{,}465$ ($p = 0{,}019$) соответственно. В группе женщин с одновременным снижением обоих показателей овариального резерва КАФ ≤ 5 и АМГ $\leq 1{,}2$ нг/мл (2), была обнаружена средней силы связь комплемента С3 с висцеральным жиром ($r = 0{,}399$, $p = 0{,}038$). Гормональные и биохимические параметры, такие как ЛГ, ФСГ, соотношение ЛГ к ФСГ, ДГЭА-С, тестостерон, эстрадиол, эстрон, ингибин В, глюкоза и триглицериды не имели корреляционных связей с комплементом С3 и церулоплазмином.

ГЛАВА 4 ОБСУЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Снижение овариального резерва становится всё более актуальной проблемой, а ранняя диагностика является необходимым условием своевременного использования овариального резерва и реализации репродуктивной функции. Произведенный анализ литературных данных по тематике диссертационной работы подтверждает отсутствие достаточного количества популяционных исследований, изучающих особенности данного состояния в зависимости от этнической принадлежности женщин. Большая часть исследований посвящена госпитальной выборке пациентов с уже имеющимися репродуктивными проблемами. Также, недостаточно сведений о показателях овариального резерва, таких как КАФ и АМГ и при каких значениях и с какого возраста начинается снижение АМГ при уменьшении количества антральных фолликулов по данным УЗИ ОМТ. Параллельно с этим, ведется поиск новых биохимических маркеров снижения овариального резерва. Однако, пока еще не разработаны четкие клинические рекомендации, позволяющие обеспечить раннюю диагностику данного состояния, до появления менструальных и репродуктивных проблем.

Целью нашего исследования явилось установить распространенность, основные предикторы и дополнительные маркеры снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста различных этнических групп для разработки эффективных подходов к ранней диагностике и прогнозу. Для достижения поставленной цели и сформулированных задач в ходе крупного кросс-секционного исследования нами было обследовано 1120 женщин, проходивших ежегодный профилактический медицинский осмотр по месту работы. Среди них на основании критериев диагностики «бедного» ответа на овариальную стимуляцию (ОС), представленных в клинических рекомендациях (ссылка на КР), после оценки критериев включения и исключения, были выявлены женщины с одним из критериев сниженного овариального резерва, а

именно КАФ ≤ 5 по данным ультразвукового исследования органов малого таза. Субъекты со снижением овариального резерва по данным КАФ и без снижения овариального резерва, включенные в исследование и исключенные из него, были сопоставимы по основным характеристикам, что свидетельствует о репрезентативности и популяционном характере выборки.

Согласно раннее проведённым исследованиям, частота встречаемости снижения КАФ, как одного из признаков СОР, варьирует от 5,6 до 35,1%, что остаётся предметом дискуссий [7; 135; 247]. В нашем исследовании снижение КАФ зарегистрировано у 112 из 864 женщин, что составило 12,96% от всех обследованных. Нами было установлено, что частота выявления СОР на основании оценки КАФ по общепринятым критериям у женщин смешанного, европеоидно-азиатского этноса, выше, чем у европеоидного (21 против 11%, $p < 0,05$), при этом сопоставима с таковой у азиатского этноса (14%, соответственно, $p > 0,05$). Мы также оценили уровень АМГ как наиболее стабильного показателя овариального резерва в течение менструального цикла. У 44% (47/107) респонденток с КАФ ≤ 5 наблюдалось снижение концентрации АМГ < 1,2 нг/мл.

Пациентки со сниженными показателями овариального резерва и «бедным» ответом на ОС составляют большую когорту среди всех женщин с бесплодием. Согласно статистическим данным, распространенность «бедного» ответа на ОС гонадотропинами варьируется от 9 до 24%, что является основной причиной снижения частоты наступления беременности и частоты живорождения в данной группе пациенток [17; 84; 110; 161]. В мировом сообществе существует стратификация POSEIDON, принятая в 2016 г., позволяющая идентифицировать пациенток с плохим прогнозом и отнести их в одну из 4 групп женщин с ожидаемым и неожиданно «бедным» ответом на ОС [165]. Стратификация основана на возрасте женщины, параметрах овариального резерва (КАФ и уровень АМГ), чувствительности яичников к экзогенному гонадотропину и количестве извлечённых яйцеклеток. Пациентки с неожиданно «бедным» или субоптимальным ответом на проведение ОС в анамнезе, но с сохраненными

клинико-лабораторными показателями овариального резерва (КАФ≥5; АМГ≥1,2 нг/мл) составляют 1 и 2 группы POSEIDON. В свою очередь, группы 3 и 4 включают пациенток с ожидаемым «бедным» ответом на ОС в циклах ВРТ (КАФ < 5; АМГ < 1,2 нг/мл) [79; 183]. При нынешней мировой тенденции к поздней реализации репродуктивной функции POSEIDON 4 составляет самую обширную группу пациенток (~50%), в то время как POSEIDON 3 встречается только в 10% всех случаев [128; 165; 222]. По результатам, полученным в нашем исследовании, средний возраст женщин со сниженными показателями овариального резерва (КАФ ≤ 5 и АМГ < 1,2 нг/мл) составил 35,16±3,70 лет, что соответствовало 4 группе (Возраст ≥ 35лет, АМГ < 1,2 нг/мл, КАФ < 5). В 3 группу POSEIDON входят женщины < 35 лет, с уровнем АМГ < 1,2 нг/мл и КАФ < 5.

Данный подход для оценки овариального резерва у женщин репродуктивного возраста ранее практически не применялся. Все участницы исследования были всесторонне обследованы. Обследование включало анкетирование, общеклинический и гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, а также определение концентрации половых гормонов и биохимических показателей крови. Кроме того, поскольку ранее в исследованиях была продемонстрирована связь белков системы комплемента с воспалительными реакциями, и с репродуктивными нарушениями, таких как комплемент С3 и церулоплазмин, мы также оценили их уровни.

Сравнительный анализ антропометрических параметров женщин из группы со сниженным овариальным резервом и без снижения, продемонстрировал достоверные различия в росте, окружности талии и количестве висцерального жира исследуемых групп. Количество антральных фолликулов в обоих яичниках было значимо меньше у женщин из группы со сниженным овариальным резервом и составил 4,22±1,09 для правого яичника и 3,91±1,31 для левого ($p < 0,001$). Также объем правого и левого яичников был значимо меньше у женщин с КАФ ≤ 5 ($p < 0,001$). Представленные нами данные подтверждают правильность распределения женщин по группам, при этом характеристики пациенток со

сниженным овариальным резервом сопоставимы с результатами исследований других авторов [61; 72; 112]. Так Maria E. Bleil и соавторы в исследовании сердечно-сосудистых рисков при ускоренной потере овариального резерва обнаружили что низкие и средние уровни АМГ (по сравнению с высокими) были связаны с увеличением риска в отношении ЛПВП, окружности талии и гипертонического статуса, что частично соответствовало нашим данным. Кроме того, в данном исследовании при анализе с поправкой на возраст результаты показали, что низкий и средний уровни АМГ были связаны с увеличением числа кардиометаболических факторов риска на 52,1% и 46,0% соответственно. Далее при анализе, дополнительно скорректированном на курение, расовую/этническую принадлежность, возраст менархе, прием гормональных методов контрацепции в прошлом и паритет, ассоциации оставались статистически значимыми, показывая, что низкий и средний уровни АМГ были связаны с увеличением числа кардиометаболических факторов риска на 27,2% и 31,1% соответственно. Суммарно, результаты показывают, что, независимо от сопутствующих факторов, наличие большего овариального резерва, отмеченного высоким уровнем АМГ, было связано с наличием более здорового профиля сердечно-метаболических факторов риска. Также, по данным исследований, дисфункциональный висцеральный жир играет ключевую роль в инициировании и поддержании хронического воспаления, стеатоза печени и последующей системной резистентности к инсулину, которая подготавливает организм к развитию метаболического синдрома [126].

При оценке биохимических показателей, нами было обнаружено, что женщины с одновременно сниженным КАФ и АМГ отличались от пациенток без снижения уровня АМГ при сниженном КАФ. Уровень триглицеридов был выше у женщин со снижением обоих показателей овариального резерва и составил 1,03±0,41 ммоль/л (p^{3-4}=0,021). Также в подгруппе со сниженным КАФ в сочетании со снижением уровня АМГ наблюдалось повышение уровня глюкозы, что может указывать на начальные метаболические изменения.

Кроме того, при анализе биохимических показателей крови, для женщин со снижением овариального резерва было характерно достоверное повышение уровней комплемента С3 и церулоплазмина, имевшее положительную корреляционную связь с количеством висцерального жира. Выбор данных биохимических маркеров определялся полученными ранее научными данными. Все больше исследований свидетельствует о том, что система комплемента (СК) связана с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые, в свою очередь, являются поздними осложнениями эстроген-дефицитных состояний [62; 70; 71; 130; 174; 180; 186; 196]. СК включает в себя ряд белков, имеющих основную роль во врожденном иммунитете и воспалительных реакциях. Комплемент С3 является центральным компонентом системы комплемента (до 70% всех белков СК) и участвует как в классическом, так и в альтернативном пути его активации [177]. Активация последней продуцирует провоспалительные медиаторы, которые могут атаковать эндотелий и усиливать рекрутирование лейкоцитов в очаги воспаления. Так, повышенный уровень как С3, так и С4 были обнаружены при атеросклерозе, что свидетельствуют о потенциальной роли комплемента С3 в стабилизации сформированного сгустка с гипофибринолитическими и протромботическими признаками [83; 129; 250]. Белок комплемента С3 содержит эстроген-чувствительные элементы в промоторной области, при этом в более ранних исследованиях сообщалось, что уровень комплемента С3 регулируется эстрадиолом и увеличивается после менопаузы, независимо от возраста, ИМТ и расы [234]. Потенциальная роль комплемента С3, как биохимического маркера ПНЯ рассматривается и другими исследователями [103; 243].

В нашем исследовании, с использованием материала, полученного на популяционной выборке, с помощью ROC-анализа мы впервые определили пороговые уровни комплемента С3, ассоциированные со снижением овариального резерва: для женщин со сниженным КАФ (≤ 5) - 894 (867; 1355,5) мг/мл, AUC: 0,769 (0,635; 0,904), при снижении АМГ (<1,2 нг/мл) - 981,5 (916,5;1467,5) мг/мл с менее значимым AUC: 0,62 (0,493; 0,746).

Церулоплазмин является основным медьсодержащим белком плазмы человека. Основной функцией, является окисление железа (Fe) из состояния Fe^{2+} в состояние Fe^{3+}, что позволяет Fe связываться с трансферрином и транспортироваться в кровотоке [158]. Снижение его уровня является характерным признаком болезни Вильсона (БВ), наследственного заболевания, связанного с мутациями в гене ATP7B . Белок ATP7B представляет собой АТФазу P-типа, участвующую в транспорте меди. Мутации в ATP7B поэтому может привести к накоплению меди, особенно в печени и нервной системе, что может привести к печеночным, неврологическим и/или психиатрическим заболеваниям [127; 220]. Другие нарушения, связанные со снижением концентрации церулоплазмина, включают болезнь Менкеса (из-за мутаций в гене ATP7A), а также мутации в гене CERU, наблюдаемые при ацерулоплазминемии [92; 137]. И наоборот, повышенные концентрации CERU могут быть связаны с острофазовыми реакциями и клиническими сценариями повышения уровня эстрогенов, такими как беременность или использование оральных контрацептивов. Под влиянием эстрогенов повышается концентрация белков, связывающих медь и железо. По данным некоторых исследований, уровень церулоплазмина высокий в сыворотке женщин с бесплодием [69; 123; 197]. Поскольку изменения концентрации церулоплазмина, вероятно, влияют на концентрации эстрогена, предполагается, что есть возможность его использования в качестве диагностического маркера ПНЯ [57; 78; 139]. Церулоплазмин обладает активностью ферроксидазы, купроксидазы, катализирующая Cu^{+} окисление, супероксиддисмутазы, глутатион-связанной пероксидазы и NO-оксидазы, соответственно, он активно препятствует образованию и устойчивости свободных радикалов, роль которых неоднократно демонстрировалась при репродуктивных нарушениях. Эти свойства делают его эффективным антиоксидантом, предотвращающий окислительные процессы, повреждение белков и липидов.

Полученные нами результаты по определению пороговых значений церулоплазмина продемонстрировали его связь со снижением КАФ при

концентрациях ≥ 1,745(1,625; 1,975) мг/мл с AUC: 0,859 (0,759; 0,96). Для снижения АМГ установлено пороговое значение церулоплазмина ≥ 1,975 (1,665;2,15) мг/мл с меньшей величиной AUC: 0,662 (0,542; 0,782).

Все вышеизложенное подчеркивает связь комплемента C3 и церулоплазмина со сниженным овариальным резервом. Это может быть полезным для разработки алгоритма выявления женщин с повышенным риском снижения овариального резерва для обеспечения реализации репродуктивного потенциала и управления сердечно-сосудистыми рисками до появления жалоб.

Наши данные согласуются с результатами других исследований. Так, Lee DH и др. с помощью изучения протеомики обнаружили 5 белков, связанных с репродуктивной системой: фибриноген α, фибриноген β и ГСПГ (глобулин связывающий половые гормоны), церулоплазмин, комплемент C3. Концентрации данных белков была выше в плазме пациентов с преждевременной недостаточность яичников [140]. Однако в данной работе не оценивалась роль церулоплазмина и комплемента C3 на доклиническом этапе снижения овариального резерва. Необходимость поиска новых биомаркеров для прогноза преждевременного снижения овариальной функции подчеркивается и другими авторами [152]. Кроме того, медь зависимые ферменты, такие как церулоплазмин, супероксиддисмутаза СОД1 и СОД3, группа металлотионеина и цитохром с оксидаза, присутствуют на всех стадиях гаметогенеза, а также в соматических клетках семенников и в соматических клетках придатка яичка. Значительное количество меди также можно найти в жидкостях, связанных со сперматозоидами в придатках яичек и простате. Медь также влияет на интегральное распределение андрогенов по показателям фертильности по линии гипоталамус-гипофиз-яички. Как увеличение, так и дефицит меди приводит к значительному снижению мужской фертильности, которая охватывает весь спектр аномалий на уровне сперматозоидов, мужских половых желез, выработки гормонов и распределения питательных микроэлементов, таких как цинк и железо [218]. Комплемент C3,

был также связан с опосредованным повреждением яичек СК и влиял на сперматогенез у мужчин с бесплодием [211].

При анализе основных гормональных характеристик у пациенток репродуктивного возраста для сниженного овариального резерва характерно, что наряду со снижением КАФ отмечаются достоверно более низкие значения ЛГ, соотношение ЛГ к ФСГ, ДГЭА-С, тестостерона, ингибина В и АМГ. Среднее значение АМГ в группе с КАФ ≤ 5 составило 1,74±1,58 нг/мл, что приближается к пороговым значениям для исключения из программ ВРТ, в соответствии с приказом МЗ РФ 803н (Приложение 1). Однако, при разделении женщин с учетом АМГ на подгруппы, среднее значение АМГ был ниже 1,2 нг/мл и составил 0,55±0,36 нг/мл в подгруппе сочетающей и снижение КАФ и АМГ. В настоящее время ограничениями для применения программ ЭКО является уменьшение резерва яичников (уровень антимюллерова гормона менее 1,2 нг/мл, количество антральных фолликулов менее 5 всего в обоих яичниках) [22]. Нами также установлено, что наряду с одновременным снижением АМГ и КАФ отмечается достоверное возрастание ФСГ. Средний уровень ФСГ в группе женщин со снижением КАФ и АМГ составил 9,12±15,03 МЕ/мл, что не выходит за пределы референтных значений. По некоторым литературным данным, базальный уровень ФСГ более 7 МЕ/л связан с неблагоприятными изменениями маркеров сердечно-сосудистого риска [16; 75; 179; 192]. Полученные данные о снижении концентрации половых гормонов, и повышении ФСГ при снижении овариального резерва сопоставимы с данными литературы [14; 122; 149]. В многочисленных исследованиях зарубежных коллег было повреждено, что уровень АМГ зависел от этнической принадлежности. В исследованиях Seifer et al., АМГ был на 25,2% ниже у чернокожих женщин по сравнению с женщинами европеоидной расы, что не зависело от возраста, ИМТ, курения и ВИЧ-статуса [246]. Группа Bleil et al. показала, что их когорта из 237 чернокожих и 213 китаянок младшего и среднего возраста демонстрировала более низкие уровни АМГ по сравнению с 227 белыми женщинами. Однако уровень АМГ у чернокожих женщин был выше, чем у латиноамериканок и китаянок более старшего возраста [73]. Наряду другими,

женщины из европеоидной этнической группы, показали, что ожирение, особенно если пациенты страдали в возрасте 18 лет, имело значительную отрицательную корреляцию с уровнем АМГ [212].

В нашем исследовании мы также обнаружили связь принадлежности к определенной этнической группе и ИМТ с рисками снижения показателей овариального резерва. Факторами риска снижения количества антральных фолликулов и уровня АМГ явились принадлежность к смешанному (европеоидно-азиатскому) этносу с ИМТ от 25 до 30 кг/м². Тогда как, анти риском для снижения овариального резерва явились принадлежность к европеоидной этнической группе, ИМТ < 25 кг/м² и нарушение менструального цикла по типу олигоменореи.

Характерной особенностью сниженного овариального резерва является частое отсутствие клинических проявлений или их не специфичность, даже в госпитальных выборках [11; 155]. Чаще всего женщины обращаются к гинекологу с жалобой на бесплодие. По нашим данным, при оценке симптомов дефицита эстрогенов с использованием валидированного опросника по оценке симптомов дефицита эстрогенов (MRS), значимых различий выявлено не было. При анализе менструального и репродуктивного анализа нами было отмечено, что женщины со сниженным КАФ и без его снижения значимо не отличались по возрасту менархе, однако средняя и максимальная продолжительность менструального цикла, была короче у женщин со СОР, что соответствует данным других исследователей [252]. Возраст начала нерегулярного менструального цикла у женщин со СОР наблюдался в возрасте 30-39 лет, тогда как у женщин с сохранным овариальным резервом НМЦ был в более молодом возрасте (менее 20 лет). При сопоставимом количестве живорожденных детей, женщины со сниженным овариальным резервом и сниженным уровнем АМГ имели большее количество беременностей и медицинских абортов в сравнении с группой с нормальным КАФ и уровнем АМГ. Это подтверждает данные других исследователей, которые указали, что одним из основных причин СОР является высокий паритет. Так, в исследовании филиппинских коллег, были похожие результаты: женщины с более высоким

паритетом имели более низкий АМГ, чем нерожавшие женщины, вне зависимости от менархе, ИМТ и курения [42]. В нашем исследовании, общее количество беременностей, возраст в конце последней беременности, количество медицинских абортов, число неразвивающихся беременностей, АМК были ассоциированы со снижением показателей овариально резерва с высокими значениями ОШ, при проведении однофакторного анализа с помощью логистической регрессии. Это показало различия между женщинами со снижением овариального резерва и преждевременной недостаточностью яичников. При ПНЯ ранний возраст менархе является фактором риска.

С помощью ROC-анализа мы определили пороговый возраст снижения АМГ в зависимости от этнической группы, а также пороговые значения КАФ диагностически и прогностический значимые для снижения уровня АМГ в зависимости от этнической принадлежности. Ранее таких исследований в РФ не проводилось. По данным зарубежных авторов, возраст показывает положительную тенденцию с АМГ по крайней мере до 25 лет с постоянным снижением после 35 лет, вплоть до менопаузы [6; 225]. Elchuri S. V. et al. провели ретроспективное исследование, в котором рассматривалась взаимосвязь между различными маркерами овариального резерва, включая ФСГ, КАФ и АМГ и показали, что сывороточный АМГ снижается после 34 лет [56]. В нашей популяционной группе этот возраст составил 32 года и не зависел от этнической принадлежности.

Нами были установлены следующие точки «отсечения» для КАФ с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющие эффективно выявлять женщин со снижением уровня АМГ. Для женщин европеоидной этнической группы до 32-х лет диагностически значимым количеством антральных фолликулов по данным УЗИ является – ≤ 7,3 с высокой значимостью площади под кривой (AUC: 0.7), а с 32-х лет – 6,8 с AUC: 0.73. Для азиатской – КАФ ≤ 6 с AUC: 0.8 до 32-х лет и КАФ ≤ 5,8 с AUC: 0.73 с 32-х лет. Для смешанной этнической группы точка КАФ составила ≤ 5,5 независимо от возраста (Рисунок 10). Эти данные являются уникальными и получены нами впервые. Другие

исследователи в популяционных выборках также измеряли КАФ и проводили корреляционный анализ, определяя скорость снижения КАФ и АМГ в зависимости от возраста [47]. Они установили возраст, с которого начинается снижение КАФ и АМГ, но не определи то количество фолликулов в яичниках, при котором начинается снижение АМГ в разных этнических группах. Наши результаты подтверждают факт, что даже молодые женщины могут иметь некоторый риск снижения показателей овариального резерва и при консультировании пациенток по вопросам планирования фертильности необходимо учитывать полученные нами данные о факторах риска, об этнических и возрастных вариациях КАФ и АМГ.

Несмотря на то, что общая тенденция снижения КАФ и АМГ с возрастом согласуется между этническими группами, использование данных об этнической и возрастной вариативности является эффективным инструментом для прогноза возможного исхода у пациенток при проведении лечения с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Наряду с этим, полученные нами данные подтвердили ассоциацию комплемента С3 и церулоплазмина со сниженным овариальным резервом и их корреляционную связь с висцеральным жиром, что поможет управлению рисками возникновения метаболических нарушений у данной группы пациентов.

На основании результатов проведенного исследования усовершенствованы алгоритмы формирования групп женщин репродуктивного возраста, имеющих высокую вероятность снижения основных показателей овариального резерва.

ВЫВОДЫ

1. При активном выявлении у женщин из популяционной выборки, распространенность сниженного овариального резерва по данным УЗИ ОМТ с использованием общепринятых критериев оценки КАФ (≤5), составила 12,96%, при этом доля респонденток с АМГ < 1,2 нг/мл составила 44% ($p < 0,001$). ПНЯ была выявлена у 2 женщин (0,23% из общей популяции, или 1,79% среди обследованных с КАФ ≤ 5).
2. Частота выявления СОР на основании оценки КАФ по общепринятым критериям у женщин смешанной, европеоидно-азиатской этнической группы, была выше, чем у европеоидной (21 против 11%, $p < 0,05$), при этом сопоставима с азиатской этнической группой (14% против 11%, $p > 0,05$).
3. Снижение показателей овариального резерва на доклиническом этапе не сопровождается симптомами дефицита эстрогенов по результатам опросника MRS, при этом в группе с СОР отмечается укорочение менструального цикла, с более старшим возрастом начала нарушений менструального цикла в сравнении с женщинами с сохранным овариальным резервом ($p = 0,034$).
4. Значимый процент избыточного количества висцерального жира имели женщины в группе с изолированным КАФ ≤ 5 как ($p = 0,011$), так и в сочетании КАФ ≤ 5 и АМГ < 1,2 нг/мл ($p = 0,038$).
5. Установлены точки «отсечения» для КАФ с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющие эффективно выявлять женщин со снижением уровня АМГ. Для женщин европеоидной этнической группы до 32-х лет диагностически значимым количеством антральных фолликулов по данным УЗИ является – ≤ 7,3 (AUC: 0.7), а с 32-х лет – 6,8 с AUC: 0,73. Для азиатской группы – КАФ ≤ 6 с AUC: 0,8 до 32-х лет и КАФ ≤ 5,8 с AUC: 0,73 с 32-х лет. Для смешанной этнической группы точка КАФ составила ≤ 5,5 независимо от возраста. В результате использование предлагаемых дифференцированных критериев на основании оценки КАФ позволило

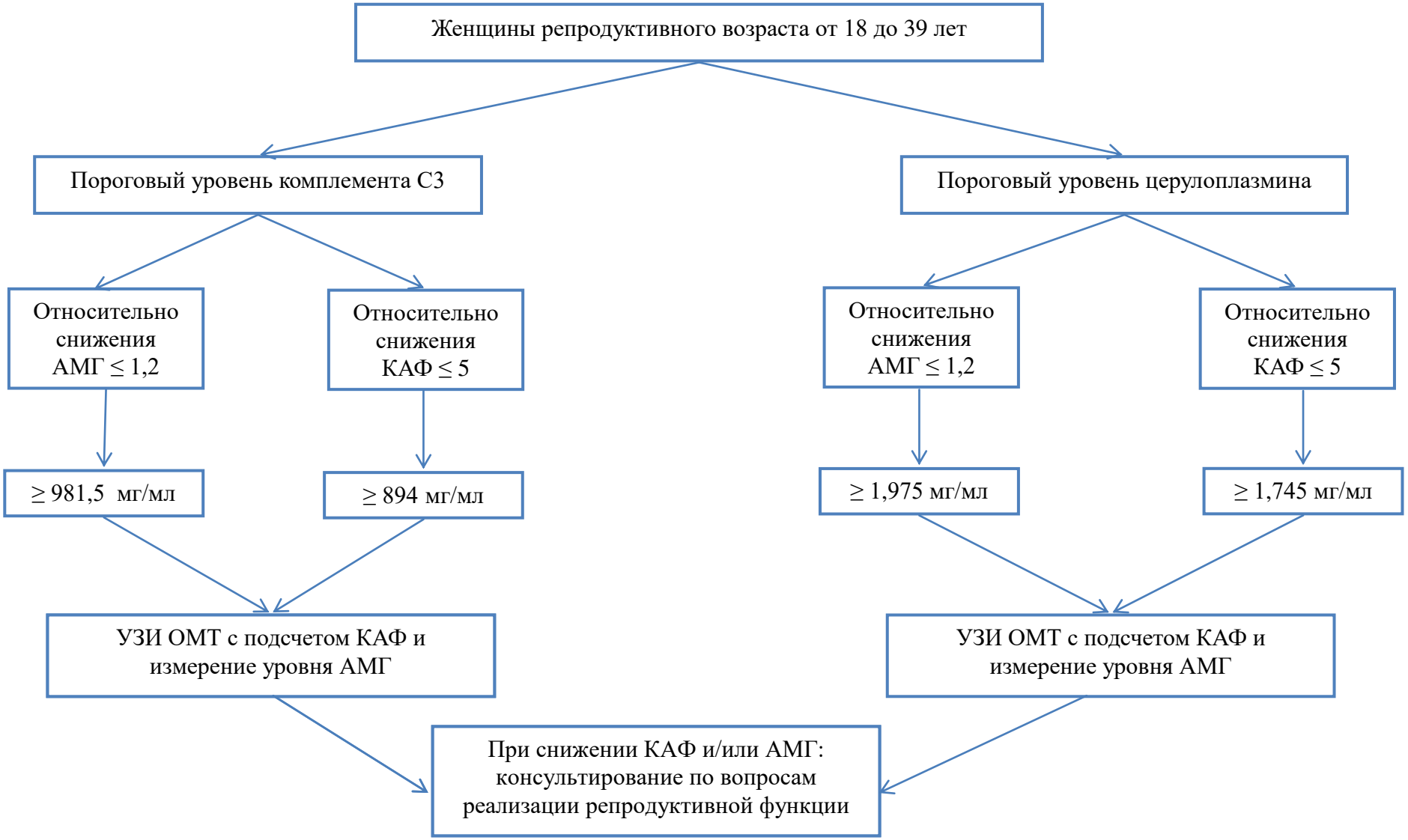
повысить эффективность выявления СОР на 207%, что составило 232 дополнительных случая.

6. Факторами риска одновременного снижения КАФ и АМГ являются возраст с 32-х лет, принадлежность к смешанной (европеоидно-азиатская) группе; ИМТ = 25-30 кг/м2, паритет, возраст начала НМЦ; для изолированного снижения КАФ - возраст с 32-х лет и возраст начала НМЦ; изолированное снижение АМГ ассоциировано с возрастом с 32-х лет, наличием неразвивающихся беременностей и возрастом при последней беременности.
7. Пороговые уровни комплемента С3 составляют: для снижения КАФ – 894 (867; 1355,5) мг/мл, AUC: 0,769 (0,635; 0,904), а для снижения АМГ (< 1,2 нг/мл) – 981,5 (916,5; 1467,5) мг/мл с менее значимым AUC: 0,62 (0,493; 0,746), при повышении которых наблюдалась достоверная положительная корреляционная связь с количеством висцерального жира (p=0,011).
8. Определены пороговые значения церулоплазмина: для снижения КАФ – ≥ 1,745(1,625; 1,975) мг/мл с AUC: 0,859 (0,759; 0,96). Для снижения АМГ – ≥ 1,975 (1,665; 2,15) мг/мл с меньшей величиной AUC: 0,662 (0,542; 0,782), при повышении которых выявлена достоверная положительная корреляционная связь с количеством висцерального жира (p = 0,019).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Активное выявление СОР целесообразно проводить у женщин с учетом предложенных пороговых значений КАФ по данным УЗИ: при возрасте до 32-х лет для женщин европеоидной этнической группы пороговым значением КАФ является – ≤ 7,3, а с 32-х лет ≤ 6,8; для азиатской группы – КАФ ≤ 6 до 32-х лет и ≤ 5,8 с 32-х лет; для женщин смешанной этнической группы пороговое значение КАФ составляет ≤ 5,5 и не зависит от возраста.
2. При сборе анамнеза необходимо учитывать факторы риска снижения овариального резерва: возраст с 32-х лет, принадлежность к смешанной (европеоидно-азиатская) группе; паритет и исходы беременностей; возраст в конце первой беременности; возраст начала НМЦ.
3. Определение церулоплазмина и комплемента С3 являются дополнительными маркерами СОР, связанными с риском метаболических нарушений. Пороговые уровни комплемента С3: для снижения КАФ – ≥ 894 (867; 1355,5) мг/мл, а для снижения АМГ (< 1,2 нг/мл) – ≥ 981,5 (916,5; 1467,5) мг/мл. Пороговые значения церулоплазмина: для снижения КАФ – ≥ 1,745(1,625; 1,975) мг/мл, для снижения АМГ – ≥ 1,975 (1,665; 2,15) мг/мл.

АЛГОРИТМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУППЫ РИСКА ПО СНИЖЕНИЮ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА


Женщины репродуктивного возраста от 18 до 39 лет
Пороговый уровень комплемента С3
Пороговый уровень церулоплазмина
Относительно снижения АМГ ≤ 1,2
Относительно снижения КАФ ≤ 5
Относительно снижения АМГ ≤ 1,2
Относительно снижения КАФ ≤ 5
≥ 981,5 мг/мл
≥ 894 мг/мл
≥ 1,975 мг/мл
≥ 1,745 мг/мл
УЗИ ОМТ с подсчетом КАФ и измерение уровня АМГ
УЗИ ОМТ с подсчетом КАФ и измерение уровня АМГ
При снижении КАФ и/или АМГ: консультирование по вопросам реализации репродуктивной функции

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

17-ОН-пр –17-ОН-прогестерона
ASRM – American Society for Reproductive Medicine
ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology
MRS – Menopause Rating Scale
POSEIDON – Patient Oriented Strategies Encompassing Individualize D Oocyte Number
АМГ – антимюлллеров гормон
АМК – аномальное маточное кровотечение
ГСПГ – глобулин, связывающий половые стероиды
ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат
ИКСИ – интрацитоплазматическая спермальная инъекция
ИМТ – индекс массы тела
КАФ – количество антральных фолликулов
КС – климактерический синдром
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛПВП – липопротеид высокой плотности
ЛПНП – липопротеид низкой плотности
ЛПОНП –
липопротеид очень низкой плотности
МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра
МС – метаболический синдром
МЦ – менструальный цикл
НМЦ – нарушение менструального цикла
ОБ – окружность бедер
ОТ – окружность талии
ПЖК – подкожно жировая клетчатка
ПРЛ – пролактин
ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СО – стимуляция овуляции
СОД – супероксиддисмутаза
СОР – снижение овариального резерва
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
Тс – тестостерон
ТГ – триглицериды
ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ ОМТ – ультразвуковое исследование органов малого таза
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
Э1 – эстрон
Э2 – эстрадиол
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние на овариальный резерв лапароскопической цистэктомии / Д. К. Нажмутдинова, Л.М. Абдуллаева, С.И. Клычев [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – №. 3. – С. 159-162.
2. Вустенко, В. В. Влияние аутоиммунного тиреоидита на овариальный резерв / Вустенко В. В. // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25. – №. 3. – С. 25-29.
3. Гасымова, Д. М. Овариальный резерв и методы его диагностики в ургентной гинекологии / Д. М. Гасымова, М. А. Мельникова, А. Д. Демидов // Global Reproduction. – 2021. – №. S2. – С. 86-92.
4. Захарова, Е. И. Внутренняя материнская позиция женщин, беременность которых наступила с помощью ЭКО / Е. И. Захарова, В. А. Якупова // Национальный психологический журнал. – 2015. – Т1. - № 17. – С. 96-104.
5. Захарова, Е. И. Особенности взаимодействия матерей с детьми в условиях «позднего» материнства / Е. И. Захарова //Национальный психологический журнал. – 2014. – №. 2 (14)
6. Kotlyar, A.M. Ethnicity/Race and Age-Specific Variations of Serum AMH in Women-A Review / A. M. Kotlyar, D. B. Seifer // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Т.9. – №.11. – С. 593216. doi: 10.3389/fendo.2020.593216. PMID: 33633682; PMCID: PMC7900163.
7. Клинико-лабораторные показатели сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование / М. Д. Салимова, Я.Г. Наделяева, И.Н. Данусевич [и др.] //Экология человека. – 2022. – Т. 29. – №. 8. – С. 587-597.
8. Клинические рекомендации — Женское бесплодие — 2021-2022-2023 (24.06.2021) — Утверждены Минздравом РФ. Доступ по ссылке: https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/02-08-2021-11-12-30-zhenskoe-besplodie [Internet].
9. Ковалев, В. В. Современные возможности прогнозирования восстановления фертильности при преждевременном снижении овариального резерва в

рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий / В. В. Ковалев, Н. В. Мельникова //Уральский медицинский журнал. – 2018. – №. 13. – С. 28-32.

10. Лебедева, Я. А. Состояние овариального резерва после применения различных видов медикаментозной терапии миомы матки (обзор литературы) / Я. А. Лебедева, О. Л. Молчанов, Д. В. Байбуз //Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – №. 2. – С. 54-58.
11. Марченко, Л.А. Клинико-лабораторные критерии скрытой формы преждевременной недостаточности яичников / Л. А. Марченко, Р. И. Машаева // Гинекология. – 2018. – Т.20. № 6. – С. 73-6. https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180069.
12. Механизмы вторичной недостаточности яичников при операциях на органах малого таза (экспериментальное исследование) / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, И. И. Куприянова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9. – №. 4. – С. 6-17.
13. Новикова, В. А. Состояние овариального резерва у женщин с хроническим сальпингоофоритом / В. А. Новикова, А. А. Сороченко, Ф. Р. Аутлева // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №. 5. – С. 8-10.
14. Определение референтных интервалов антимюллерова гормона, специфических для российской популяции / И. И. Гузов, Е. Ю. Печерина, А. В. Ружанская [и др.] // Лабораторная служба. – 2019. – Т8, №2. – С. 25-35.
15. Оценка овариального резерва у женщин в пременопаузальном периоде: почему, у кого и как? / Подфигурна А. П., К. Лукашук, А. Чыжык [и др.] //Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – №. 4. – С. 15-24
16. Оценка факторов риска и прогнозирование преждевременной недостаточности яичников / Л. В. Ткаченко, И. А. Гриценко, К. Ю. Тихаева [и др.] //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т.16. – №1. – С. 73-80. doi:https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273

17. Перминова, С. Г. Современные подходы к диагностике и ведению пациенток с «бедным» ответом на гондотропную овариальную стимуляцию в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Перминова С. Г., И. С. Белова, Е. В. Митюрина, Г. В. Савостина // Акушерство и гинекология. – 2022. – №. 8. – С. 12-21.
18. Подзолкова, Н. М. Сравнение эффективности различных протоколов овариальной стимуляции у пациенток со сниженным овариальным резервом // Проблемы Репродукции. – 2019. – Т. 25. – №. 3. С. 91-98.
19. Позднякова, А. А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников / А. А. Позднякова, Н.А. Жахур, М. Б. Ганичкина, Л. А. Марченко // Акушерство и гинекология. – 2015. – №. 7. – С. 26-32.
20. Показатели овариального резерва у женщин, планирующих прервать первую беременность. База данных / Л. В. Ткаченко, И. А. Гриценко, К. Ю. Тихаева [и др.] // Номер регистрации (свидетельства): 2021622405– Бюл. № 11. – Дата публикации: 08.11.2021.
21. Преждевременная недостаточность яичников-загадка XXI века / Г. И. Табеева, Н. Н. Шамилова, Н. А. Жахур [и др.] //Акушерство и гинекология. – 2013. – №. 12. – С. 16-21.
22. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". – Приложение1. – пункт 11.
23. Пьянкова, Л. А. Психологический контекст феномена материнства / Л. А. Пьянкова, В. Е. Хомичева // Общество: социология, психология, педагогика. – 2017. – №. 3.
24. Реабилитация больных с ятрогенной преждевременной недостаточностью яичников / Ю. Г. Паяниди, К. И. Жорданиа, В. П. Козаченко [и др.] // Онкогинекология. – 2018. – №. 1. – С. 67-76.

25. Рухляда, Н. Н. Низкий овариальный резерв в репродуктологии / Н. Н. Рухляда, Т. А. Либова, Е. Е. Куц //Научные исследования XXI века. – 2021. – №. 1. – С. 411-415.
26. Связь овариального резерва с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в репродуктивном периоде / О. Р. Григорян, Н.С, Красновская, Р.К. Михеев и др. //Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 10. – С. 14-18.
27. Селецкий, А. Н. Оценка состояния овариального резерва при различных стадиях варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. Н, Селецкий, Д.А, Ступин, И. А. Сутенко, Т. С. Альчиханова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – №. Спецвыпуск. – С. 148-149.
28. Сметник, В. П. Руководство по климактерию / В. П. Сметник, В. И. Кулаков, А. С. Анкирская. – Издательство "Медицинское информационное агентство". – 2001. С – 685.
29. Соснова, Е. А. Эмболизация маточных артерий при миоме матки у пациенток репродуктивного возраста и ее роль в формировании аутоиммунного оофорита / Е. А. Соснова //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2016. – Т. 3. – №. 2. – С. 81-87.
30. Спириденко, Г. Ю. Репродуктивный потенциал женщин с преждевременной недостаточностью яичников / Г. Ю. Спириденко, Ю. А. Петров, Н. В. Палиева //Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23. – №. 8. – С. 41-48.
31. Субочева, А. Р., Проблемы современного ценностного отношения к материнству в России / А. Р. Сцбачева, Н. В. Каргина //Научные труды Московского гуманитарного университета. – 2017. – №. 1. – С. 5.
32. Татарчук, Т. Ф. Преждевременная недостаточность яичников: синдром или диагноз. Клиническая лекция / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косой, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2017. – №. 34. – С. 16-22.
33. Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. N 1351 "Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года" (с изменениями и дополнениями).

34. Федеральная служба государственной статистики Демографический ежегодник России 2019 /The Demographic Yearbook of Russia 2019 https://gks.ru/bgd/regl/B19_16/Main.htm
35. Хмара, И. М. Показатели овариального резерва у женщин с расстройствами менструального цикла, принимавших оральные контрацептивы / И. М. Хмара, А. А. Махова //Рецепт. – 2021. – №. 3. – С. 425-431.
36. Чеботникова, Т. В. Преждевременная недостаточность яичников: мнение экспертов / Т. В. Чеботникова // Вестник репродуктивного здоровья. – 2007. – №. 1. – С. 22-32.
37. Черных, Н. А. Материнство как социально-обусловленный феномен. Эмпирическое исследование тревожности беременных / Н. А. Черных //Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика. – 2016. – Т. 22. – №. 2. – С. 94-96.
38. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause /K. R. Hansen, N. S. Knowlton, A. C. Thyer, J. S. Charleston [et al.] //Human reproduction. – 2008. – Т. 23. – №. 3. – С. 699-708.
39. A. Treloar, S. Birth weight and age at menopause in Australian female twin pairs: exploration of the fetal origin hypothesis / S.A. Treloar , S. Sadrzadeh, K. A. Do, N. G. Martin, C. B. Lambalk //Human Reproduction. – 2000. – Т. 15. – №. 1. – С. 55-59.
40. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause / M. J. Faddy , R. G. Gosden, A. Gougeon [et al.] //Human reproduction. – 1992. – Т. 7. – №. 10. – С. 1342-1346.
41. Adult adiposity and risk of early menopause / K. L. Szegda , B. W. Whitcomb , A. C. Purdue-Smithe [et al.] // Human Reproduction. – 2017. – Т. 32. – №. 12. – С. 2522-2531.
42. Age at menarche and parity are independently associated with Anti-Müllerian hormone, a marker of ovarian reserve, in filipino young adult women / J. M. Bragg, C. W. Kuzawa, S. S. Agustin, M. N. Banerjee [et al.] //American Journal

of Human Biology. – 2012. – T. 24. – №. 6. – C. 739-745. doi: https://doi.org/10.1002/ajhb.22309

43. Age at menopause and its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature / C. Thomas-Teinturier , C. E. Fayech, O. Oberlin [et al.] //Human reproduction. – 2013. – T. 28. – №. 2. – C. 488-495.
44. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality / Y. T. van der Schouw, Y. van der Graaf, E. W. Steyerberg [et al.] // The lancet. – 1996. – T. 347. – №. 9003. – C. 714-718.
45. Age at natural menopause and associated factors in adult women: findings from the China Kadoorie Biobank study in Zhejiang rural area / M. Wang, W. Gong , R. Hu [et al.] // PloS one. – 2018. – T. 13. – №. 4. – C. e0195658.
46. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data / D. Zhu, H. Chung, A. J. Dobson [et al.] // The Lancet Public Health. – 2019. – T. 4. – №. 11. – C. e553-e564.
47. Age related normogram for antral follicle count in general population and comparison with previous studies / G. Bozdag, P. Calis, D. Zengin [et al.] // J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. – T.206. – C.120-124. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.013.
48. Allshouse, A. A. Evidence for prolonged and unique amenorrhea-related symptoms in women with premature ovarian failure/primary ovarian insufficiency / A. A. Allshouse, A. L. Semple, N. F. Santoro //Menopause. – 2015. – T. 22. – №. 2. – C. 166-174.
49. Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women / J. Ohl , M. Partisani, C. Demangeat [et al.] //Gynecologie, obstetrique & fertilite. – 2010. – T. 38. – №. 5. – C. 313-317.
50. AMH mutations with reduced in vitro bioactivity are related to premature ovarian insufficiency / B. Alvaro Mercadal , R. Imbert , I. Demeestere , C. Gervy , A. De Leener [et al.] // Human reproduction. – 2015. – T. 30. – №. 5. – C. 1196-1202.

51. Anasti, J. N. Premature ovarian failure: an update / J. N. Anasti //Fertility and sterility. – 1998. – Т. 70. – №. 1. – С. 1-15.
52. Anderson, R. A. Anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of premature ovarian insufficiency/ R. A. Anderson, S. M. Nelson // Seminars in Reproductive Medicine. – Thieme Medical Publishers, Inc., 2020. – Т. 38. – №. 04/05. – С. 263-269.
53. Anderson, R. A. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer / R. A. Anderson, M. Rosendahl, T.W. Kelsey, D.A. Cameron // European Journal of Cancer. – 2013. – Т. 49. – №. 16. – С. 3404-3411.
54. Antimullerian hormone and impending menopause in late reproductive age: the study of women's health across the nation / J. S. Finkelstein, H. Lee , A. Karlamangla [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2020. – Т. 105. – №. 4. – С. e1862-e1871.
55. Anti-Mullerian hormone levels in American girls by age and race/ethnicity / S.V. Elchuri, B.C. Patterson, M. R. Brown[et al.] //Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2015. – Т. 28. – №. 1-2. – С. 189-193.
56. Antioxidant status in peri-and postmenopausal women / L. Kolesnikova , N. Semenova , I. Madaeva [et al.] //Maturitas. – 2015. – Т. 81. – №. 1. – С. 83-87. doi: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.264
57. Asbagh, F. A., A case report of spontaneous pregnancy during hormonal replacement therapy for premature ovarian failure / F. A. Asbagh, M. A. Ebrahimi //Iranian journal of reproductive medicine. – 2011. – Т. 9. – №. 1. – С. 47.
58. Association between some inflammatory markers and primary ovarian insufficiency / G.Yldrm, A. Tokmak, M. K. Kokanal [et al.] // Menopause. – 2015. – Т. 22. – №. 9. – С. 1000-1005.
59. Association of alcohol consumption with the onset of natural menopause: a systematic review and meta-analysis / P. E. Taneri , J. C. Kiefte-de Jong, W. M. Bramer // Human reproduction update. – 2016. – Т. 22. – №. 4. – С. 516-528.

60. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women / E. W. Freeman, C. R. Gracia, M. D. Sammel, H. Lin[et al.] // Fertil Steril. 2007;87(1):101–106.
61. Association of high serum concentration of the third component of complement (C3) with pre-existing severe coronary artery disease and new vascular events in women / G. Széplaki, Z. Prohászka, J. Duba [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – T.177. – №2. – C.383-389.
62. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease / M. C. Honigberg , S. M. Zekavat , K. Aragam //Jama. – 2019. – T. 322. – №. 24. – C. 2411-2421.
63. Auchus, R. J. Steroid 17-hydroxylase and 17, 20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic / R. J. Auchus // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2017. – T. 165. – C. 71-78.
64. Autoimmune primary ovarian insufficiency / C. A. Silva, L. Y. S Yamakami , N. E. Aikawa // Autoimmunity reviews. – 2014. – T. 13. – №. 4-5. – C. 427-430.
65. Baber, R. J., IMS Writing Group2016 Recommendations on women's health and menopause therapy / Baber R. J., N. Panay, A. Fenton// Climacteric. – 2016. – T. 19. – C. 109-50.
66. Bala, J. Chemotherapy: Impact on anti-Müllerian hormone levels in breast carcinoma / J. Bala, S. Seth, R. Dhankhar, V.S. Ghalaut //Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2016. – T. 10. – №. 2. – C. BC19.
67. Barrera, N., A contemporary view on global fertility, infertility, and assisted reproductive techniques / N. Barrera , T. S. Omolaoye, S. S. Du Plessis //Fertility, Pregnancy, and Wellness. – Elsevier, 2022. – C. 93-120.
68. Bedwal, R. S. Zinc, copper and selenium in reproduction / R. S. Bedwal, A. Bahuguna // Experientia. – 1994. – T. 50. – №. 7. – C. 626-640.
69. Bhakdi, S. Beyond cholesterol: the enigma of atherosclerosis revisited / S. Bhakdi, K. J. Lackner, S. R. Han, M. Torzewski, M. Husmann // Thromb Haemost. – 2004. – T.91. – C. 639e45. doi: https://doi.org/10.1160/th03-12-0733

70. Bhakdi, S. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation / S. Bhakdi, M. Torzewski, M. Klouche, M. Hemmes // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – T.19. – C.2348e54. doi: https://doi.org/10.1161/01.atv.19.10.2348
71. Bleil, M. E. Does accelerated reproductive aging underlie pre-menopausal risk for cardiovascular disease? / E.B. Maria, S. E. Gregorich, D. McConnell, M. P. Rosen [et al.] //Menopause (New York, NY). – 2013. – T. 20. – №. 11. – C. 1139.
72. Bleil, M. E. Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women / M. E. Bleil, S. E. Gregorich, N. E. Adler, B. Sternfeld [et al.] //Fertility and sterility. – 2014. – T. 101. – №. 1. – C. 199-207.
73. Body mass index and age at natural menopause: an international pooled analysis of 11 prospective studies / D. Zhu, H. Chung, N. Pandeya [et al.] // European journal of epidemiology. – 2018. – T. 33. – №. 8. – C. 699-710.
74. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis / J. Roeters van Lennep, K. Y. Heida , M. L. Bots // European journal of preventive cardiology. – 2016. – T. 23. – №. 2. – C. 178-186.
75. Centers for Disease Control and Prevention et al. Assisted reproductive technology national summary report. Atlanta (GA): American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology; 2016.
76. Centers for Disease Control and Prevention. Infertility FAQs, Reproductive Health. Available online: https://www.cdc.gov/ reproductivehealth/infertility/index.htm (accessed on 23 February 2022)
77. Ceruloplasmin serum level in post-menopausal women treated with oral estrogens administered at different times / C. Clemente , F. Russo, M. G. Caruso [et al.] //Hormone and metabolic research. – 1992. – T. 24. – №. 04. – C. 191-193. doi: https://doi.org/10.1055/s-2007-1003291

78. CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated / B. Ata, B. Kaplan, H. Danzer, M. Glassner [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2012. – T.24. – №6. – C. 614-20.
79. Characterization of idiopathic premature ovarian failure / G. S. Conway, G. Kaltsas, A. Patel, M. C. Davies, H. S. Jacobs//Fertility and sterility. – 1996. – T. 65. – №. 2. – C. 337-341.
80. Chiarelll, A. M. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964–1988 in Ontario, Canada / A. M. Chiarelll , L. D. Marrett, G. Darlington //American Journal of Epidemiology. – 1999. – T. 150. – №. 3. – C. 245-254.
81. Chu, M. C. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk / M. C. Chu, K. M. Rath, J. Huie, H. S. Taylor//Human Reproduction. – 2003. – T. 18. – №. 8. – C. 1570-1573.
82. Complement C3 is a novel plasma clot component with anti-fibrinolytic properties / J. Howes, V. R. Richardson, K. A. Smith, V. Schroeder [et al.] //Diabetes and vascular disease research. – 2012. – T. 9. – №. 3. – C. 216-225. doi: https://doi.org/10.1177/1479164111432788
83. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? / P. Drakopoulos, C. Blockeel, D. Stoop, M. Camus, M. de Vos // Hum. Reprod. 2016; 31(2): 370-6. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev316.
84. Cooper, G. S. Age at natural menopause and mortality / G. S. Cooper, Sandler D. P. //Annals of epidemiology. – 1998. – T. 8. – №. 4. – C. 229-235.
85. Coulam, C. B., Incidence of premature ovarian failure / C. B. Coulam, S. C. Adamson, J. F. Annegers //Obstetrics and gynecology. – 1986. – T. 67. – №. 4. – C. 604-606.
86. Cox, L. Primary ovarian insufficiency: an update / L. Cox, J. H. Liu //International journal of women's health. – 2014. – T. 6. – C. 235.

87. Cramer, D. W. Predicting age at menopause / D. W. Cramer, H. Xu //Maturitas. – 1996. – T. 23. – №. 3. – C. 319-326.

88. Cytochrome P450 family proteins as potential biomarkers for ovarian granulosa cell damage in mice with premature ovarian failure / J. Lin , J. Zheng , H. Zhang [et al.] // International journal of clinical and experimental pathology. – 2018. – T. 11. – №. 8. – C. 4236.

89. Cytogenetic analyses of premature ovarian failure using karyotyping and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in a group of 1000 patients / B. Lakhal, R. Braham, R. Berguigua [et al.] //Clinical genetics. – 2010. – T. 78. – №. 2. – C. 181-185.

90. Davis, S. R., Testosterone in women—the clinical significance / S. R. Davis, Wahlin-Jacobsen S. //The lancet Diabetes & endocrinology. – 2015. – T. 3. – №. 12. – C. 980-992.

91. de Bie, P. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes/ P. de Bie , P. Muller, C. Wijmenga, L W J Klomp //Journal of medical genetics. – 2007. – T. 44. – №. 11. – C. 673-688. doi: http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2007.052746

92. De Vos, M. Primary ovarian insufficiency / M. De Vos, P. Devroey, B. C. Fauser, J. M. //The Lancet. – 2010. – T. 376. – №. 9744. – C. 911-921.

93. Deeks, A. A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects / A. A. Deeks , M. Gibson-Helm, H. Teede, A. Vincent //Climacteric. – 2011. – T. 14. – №. 5. – C. 565-572.

94. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency / P. J. Schmidt, J. A. Luff, N. A. Haq [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – T. 96. – №. 2. – C. E278-E287.

95. Diminished ovarian reserve (DOR) in the US ART population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the society for assisted reproductive technology clinic outcomes reporting system (SART CORS) / K. Devine, S. L. Mumford, M.Wu // Fertility and sterility. – 2015. – T. 104. – №. 3. – C. 612.

96. Does AMH relate to timing of menopause? Results of an individual patient data meta-analysis / M. Depmann, M. J. C Eijkemans, S. L. Broer [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018. – T. 103. – №. 10. – C. 3593-3600.

97. Dynamics of the ovarian reserve and impact of genetic and epidemiological factors on age of menopause / E. Pelosi , E. Simonsick , A. Forabosco [et al.] // Biology of reproduction. – 2015. – T. 92. – №. 5. – C. 130, 1-9.

98. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause / G. D. Mishra , N. Pandeya, A. J. Dobson [et al.] // Human Reproduction. – 2017. – T. 32. – №. 3. – C. 679-686.

99. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence / J. Byrne , T. R. Fears, M. H. Gail, D. Pee [et al.] //American journal of obstetrics and gynecology. – 1992. – T. 166. – №. 3. – C. 788-793.

100. Ebrahimi, M. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update / M. Ebrahimi, Asbagh F. A. //International journal of fertility & sterility. – 2011. – T. 5. – №. 2. – C. 54.

101. Effect of estrogen-progestin hormonal replacement therapy on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women / C. E. Bonduki, D. M. Lourenço, L. A. Eduardo da Motta [et al.] //Clinics. – 2007. – T. 62. – №. 5. – C. 553-560.

102. El Khoudary, S. R. Menopause, complement, and hemostatic markers in women at midlife: the Study of Women's Health Across the Nation / S. R. El Khoudary , K. J. Shields, H. Chen, K. A. Matthews//Atherosclerosis. – 2013. – T. 231. – №. 1. – C. 54-58.

103. Elevated LH levels draw a stronger distinction than AMH in premature ovarian insufficiency / S. Sahmay , T. A. Usta, T. Erel, N. Atakul [et al.] // Climacteric. – 2014. – T. 17. – №. 2. – C. 197-203.

104. EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause / G. D. Mishra , H. Chung , A. Cano [et al.] // Maturitas. – 2019. – T. 123. – C. 82-88.

105. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / S. Mostoufi-Moab, K. Seidel , W. M. Leisenring [et al.] //Journal of clinical oncology. – 2016. – T. 34. – №. 27. – C. 3240.

106. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data / P. Vabre, N. Gatimel, J.Moreau [et al.] // Environmental Health. – 2017. – T. 16. – №. 1. – C. 1-18.

107. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response'to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria / A. P. Ferraretti , A. La Marca, B. C J M Fauser [et al.] //Human reproduction. – 2011. – T. 26. – №. 7. – C. 1616-1624.

108. ESHRE Guideline Group on POI et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency //Human Reproduction. – 2016. – T. 31. – №. 5. – C. 926-937.

109. ESPART Study Investigators. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders / P. Humaidan, W. Chin, D. Rogoff [et al.] // Hum. Reprod. – 2017. – T.32. – №7. – C.544-55.

110. Evaluation of Ovarian Reserve Tests and Age in the Prediction of Poor Ovarian Response to Controlled Ovarian Stimulation—A Real-World Data Analysis of 89,002 Patients / X. Wang, L. Jin, Y. Mao [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2021. – C. 1044.

111. Evaluation of the ovarian reserve function in patients with metabolic syndrome in relation to healthy controls and different age groups / F. Balkan, N. Cetin, C. A. Usluogullari, O. K.Unal [et al.] //Journal of ovarian research. – 2014. – T. 7. – №. 1. – C. 1-6.

112. Events in early life are associated with female reproductive ageing: a UK Biobank Study / K.S. Ruth, J.R. Perry, W. E. Henley [et al.] //Scientific reports. – 2016. – T. 6. – №. 1. – C. 1-9.

113. Faubion, S. S. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management / S. S. Faubion, C. L. Kuhle, L. T. Shuster, W. A. Rocca //Climacteric. – 2015. – T. 18. – №. 4. – C. 483-491.

114. Fenton, A. J. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management / A. J. Fenton //Journal of mid-life health. – 2015. – T. 6. – №. 4. – C. 147.

115. Fortuño, C. Genetics of primary ovarian insufficiency: a review / C. Fortuño, E. Labarta //Journal of assisted reproduction and genetics. – 2014. – T. 31. – №. 12. – C. 1573-1585.

116. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review / E. B. Cordts, D. M. Christofolini, A.A. Dos Santos [et al.] //Archives of gynecology and obstetrics. – 2011. – T. 283. – №. 3. – C. 635-643.

117. Genetic etiology of primary premature ovarian insufficiency / M. Franić-Ivanišević, D. Franić , M. Ivović [et al.] //Acta clinica Croatica. – 2016. – T. 55. – №. 4. – C. 629-635.

118. Gold, E. B. The timing of the age at which natural menopause occurs //Obstetrics and Gynecology Clinics. – 2011. – T. 38. – №. 3. – C. 425-440.

119. Goldenberg, R. L. Gonadotropins in women with amenorrhea: the use of plasma follicle-stimulating hormone to differentiate women with and without ovarian follicles / R. L. Goldenberg, J. M. Grodin, D. Rodbard, G. T. Ross //American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 1973. – T. 116. – №. 7. – C. 1003-1012.

120. Goswami, D. Premature ovarian failure / D. Goswami, G. S. Conway //Human reproduction update. – 2005. – T. 11. – №. 4. – C. 391-410.

121. Granger, E. Anti-Müllerian hormone and its predictive utility in assisted reproductive technologies outcomes / E. Granger , R. Tal //Clinical Obstetrics and Gynecology. – 2019. – T. 62. – №. 2. – C. 238-256.

122. Grebenkina, L. A. Analysis of Proand Antioxidant Status in Women with Endocrine Infertility //International Journal of Biomedicine. – 2020. – T. 10. – №. 4. – C. 373-377. doi: https://doi.org/10.21103/article10(4)_oa8

123. Grisendi, V. Ovarian reserve markers to identify poor responders in the context of poseidon classification / V. Grisendi, E. Mastellari, A. La Marca //Frontiers in Endocrinology. – 2019. – T. 10. – C. 281.

124. Growth differentiation factor 9 (GDF9) stimulates proliferation and inhibits steroidogenesis by bovine theca cells: influence of follicle size on responses to GDF9 / L. J. Spicer, P. Y. Aad, D. T. Allen [et al.] // Biology of Reproduction. – 2008. – T. 78. – №. 2. – C. 243-253.

125. Gugliucci, A. Biomarkers of dysfunctional visceral fat / A. Gugliucci //Advances in Clinical Chemistry. – 2022. – T. 109. – C. 1-30.

126. Gupta, A. A glimpse into the regulation of the Wilson disease protein, ATP7B, sheds light on the complexity of mammalian apical trafficking pathways / A. Gupta, S. Das, K. Ray // Metallomics. – 2018. – T. 10. – №. 3. – C. 378-387. DOI: https://doi.org/10.1039/c7mt00314e

127. Haahr, T. Poor definition of poor-ovarian response results in misleading clinical recommendations / T. Haahr, S.C. Esteves, P. Humaidan // Hum. Reprod. –2018. – T.33. – № 5. – C. 979-80.

128. Hansson, G. K. Accumulation of IgG and complement factor C3 in human arterial endothelium and atherosclerotic lesions / J. A. N. Holm, J. G. Kral //Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Series A: Pathology. – 1984. – T. 92. – №. 1-6. – C. 429-435. doi: https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1984.tb04424.x

129. Hansson, G.K. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis / P. Libby, U. Schönbeck, Z.Q. Yan // Circ Res. – 2002. – T.91. – C.281e91. doi: https://doi.org/10.1161/01.res.0000029784.15893.10

130. Harlow, B. L., Association of medically treated depression and age at natural menopause / B. L. Harlow, D. W. Cramer, K. M. Annis //American journal of epidemiology. – 1995. – T. 141. – №. 12. – C. 1170-1176.

131. Health in middle-aged and elderly women: a conceptual framework for healthy menopause / L. Jaspers, N. M P Daan, G. M van Dijk [et al.] //Maturitas. – 2015. – T. 81. – №. 1. – C. 93-98.

132. Hernández-Angeles, C. Early menopause: A hazard to a woman's health / C. Hernández-Angeles, C. Castelo-Branco //The Indian journal of medical research. – 2016. – T. 143. – №. 4. – C. 420.

133. History of ABVD alters the number of oocytes vitrified after in vitro maturation in fertility preservation candidates / C. Sonigo, A. Seroka , I. Cédrin-Durnerin [et al.] // Future Oncology. – 2016. – T. 12. – №. 14. – C. 1713-1719.

134. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics / P.Patrizio , A. Vaiarelli , P. E Levi Setti [et al.] // Reproductive biomedicine online. – 2015. – T. 30. – №. 6. – C. 581-592.

135. Humaidan, P. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology'and its proposed marker of successful outcome / P. Humaidan, C.Alviggi , R.Fischer, S. C. Esteves //F1000Research. – 2016. – T. 5.

136. Hunsaker, J. J. H. Lipemic interference of ceruloplasmin assays–an evaluation of lipid removal methods / J. H. Hunsaker, S. L. La'ulu, S. P. Wyness , J. R. Genzen //Clinica Chimica Acta. – 2018. – T. 480. – C. 71-78. doi: https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.01.037

137. Hurst, B. S. Use of granulosa-luteal cell culture to evaluate low and high clinical responses to menotropin stimulation / B. S. Hurst , H. A. Zacur, W. D. Schlaff, G. D. Berkovitz // Journal of endocrinological investigation. – 1992. – T. 15. – №. 8. – C. 567-572.

138. Hussein, R. A. A study of prolactin, thyroid stimulating hormones, malondialdehyde and ceruloplasmin levels in infertile women, in Thi-Qar governorate/Iraq / R. A. Hussein, R. M. Al-Salih, S. A. R. Ali //Thi-Qar Medical Journal. – 2017. – T. 14. – №. 2.

139. Identification of serum biomarkers for premature ovarian failure / Da-Hye Lee, D., C. Pei , J. Song // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics. – 2019. – T. 1867. – №. 3. – C. 219-226.

140. Impaired telomere length and telomerase activity in peripheral blood leukocytes and granulosa cells in patients with biochemical primary ovarian

insufficiency / X. Xu, X. Chen, X. Zhang [et al.] // Human Reproduction. – 2017. – T. 32. – №. 1. – C. 201-207.

141. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants / F. Thomas, F. Renaud, E. Benefice [et al.] // Human biology. – 2001. – C. 271-290.

142. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? / D. A. Snowdon, R. L. Kane, W. L. Beeson, G. L. Burke [et al.] //American journal of public health. – 1989. – T. 79. – №. 6. – C. 709-714.

143. Ivell, R., Insulin-like peptide 3 (INSL3) is a major regulator of female reproductive physiology / R. Ivell , R. Anand-Ivell //Human reproduction update. – 2018. – T. 24. – №. 6. – C. 639-651.

144. Iwase, A. Anti-Müllerian hormone and assessment of ovarian reserve after ovarian toxic treatment: a systematic narrative review / A. Iwase, T. Nakamura, T. Nakahara // Reproductive Sciences. – 2015. – T. 22. – №. 5. – C. 519-526.

145. Jankowska, K. Premature ovarian failure / K. Jankowska //Menopause Review/Przegląd Menopauzalny. – 2017. – T. 16. – №. 2. – C. 51-56.

146. Jiao, S. Y. Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/mutated mice / S. Y. Jia, Y. H. Yang, S. R. Chen //Human reproduction update. – 2021. – T. 27. – №. 1. – C. 154-189.

147. Jiao, X. Molecular genetics of premature ovarian insufficiency / X. Jiao, H. Ke, Y. Qin , Z. Chen // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2018. – T. 29. – №. 11. – C. 795-807.

148. Jiao, X. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: within different clinical stages and different etiologies / X. Jiao , T.Meng , Y.Zhai [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2021. – T. 12. – C. 601752.

149. Jin, M. An update on primary ovarian insufficiency / M. Jin, Y. Q. Yu, H. F. Huang // Science China Life Sciences. – 2012. – T. 55. – №. 8. – C. 677-686.

150. Jirge, P. R. Poor ovarian reserve / P. R. Jirge //Journal of human reproductive sciences. – 2016. – T. 9. – №. 2. – C. 63.

151. Kabodmehri, R. The need to identify novel biomarkers for prediction of premature ovarian insufficiency (POI) / R. Kabodmehri //Middle East Fertility Society Journal. – 2022. – T. 27. – №. 1. – C. 1-8.

152. Keay, S. D. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation / S. D. Keay , N. H. Liversedge, R. S. Mathur, J. M. Jenkins //BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 1997. – T. 104. – №. 5. – C. 521-527.

153. Kesharwani, D. K. Fertility With Early Reduction of Ovarian Reserve / D. K. Kesharwani, S. Mohammad , N. Acharya, K.S. Joshi // Cureus. – 2022. – T. 14. – №. 10

154. Kovanci, E. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment / E. Kovanci, Schutt A. K. //Obstetrics and Gynecology Clinics. – 2015. – T. 42. – №. 1. – C. 153-161.

155. Laqqan, M. M. Investigation of the Predictive Factors of Diminished Ovarian Reserve in Women Aged Less Than 40 Years and Undergoing ICSI Cycle / M. M. Laqqan, Yassin M. M. //Reproductive Sciences. – 2022. – C. 1-10.

156. Liao, D. Y. A Federated Blockchain Approach for Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Smart Cities / D. Y. Liao //Smart Cities. – 2022. – T. 5. – №. 2. – C. 583-607.

157. Linder, M. C. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update / M. C. Linder //Metallomics. – 2016. – T. 8. – №. 9. – C. 887-905. doi: https://doi.org/10.1039/c6mt00103c

158. Live birth and cumulative live birth rates in expected poor ovarian responders defined by the Bologna criteria following IVF/ICSI treatment / J. Chai, V. C. Lee, T.W. Yeung [et al.] //PLoS One. – 2015. – T. 10. – №. 3. – C. e0119149.

159. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI / N. P. Polyzos , M. Nwoye, R. Corona [et al.] // Reproductive biomedicine online. – 2014. – T. 28. – №. 4. – C. 469-474.

160. Live birth rates in the different combinations of the Bologna criteria poor ovarian responders: a validation study / A. La Marca, V. Grisendi, S. Giulini, G. Sighinolfi [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2015. – T.32. –№6. – C.931-7. doi: https://dx.doi.org/10.1007/s10815-015-0476-4.

161. Longitudinal changes in reproductive hormones through the menopause transition in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) / A. G. Soares , F. Kilpi , A. Fraser [et al.] // Scientific reports. – 2020. – T. 10. – №. 1. – C. 1-13.

162. Long-term overall and disease-specific mortality associated with benign gynecologic surgery performed at different ages / G. L. Gierach, R. M. Pfeiffer, D. A. Patel [et al.] //Menopause (New York, NY). – 2014. – T. 21. – №. 6. – C. 592.

163. Maclaran, K. Current concepts in premature ovarian insufficiency / K. Maclaran, N. Panay //Women's health. – 2015. – T. 11. – №. 2. – C. 169-182.

164. Management strategies for POSEIDON groups 3 and 4 / T. Haahr, C. Dosouto, C. Alviggi, S.C. Esteves, P. Humaidan // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2019. – T. 10. – C. 614.

165. Maseroli, E. Are Endogenous Androgens Linked to Female Sexual Function? A Systemic Review and Meta-Analysis / E. Maseroli, L. Vignozzi // The Journal of Sexual Medicine. – 2022.

166. Mayo Clinic. Infertility: Symptoms & Causes. Available online: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/infertility/ symptoms-causes/syc-20354317 (accessed on 23 February 2022)

167. McHenry, J. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone / J. McHenry , N. Carrier , E. Hull , M. Kabbaj // Frontiers in neuroendocrinology. – 2014. – T. 35. – №. 1. – C. 42-57.

168. Medical Treatment of Female Sexual Dysfunction / R. E. Nappi, L. Tiranini , E. Martini [et al.] // Urologic Clinics. – 2022. – T. 49. – №. 2. – C. 299-307.

169. Menopausal symptoms in women with premature ovarian insufficiency: prevalence, severity, and associated factors / Y. Huang, T. Qi, Linjuan Ma [et al.] //Menopause. – 2021. – T. 28. – №. 5. – C. 529-537.

170. Menopause and HIV infection: age at onset and associated factors, ANRS CO3 Aquitaine cohort / M. de Pommerol , M. Hessamfar, S. Lawson-Ayayi [et al.] //International journal of STD & AIDS. – 2011. – T. 22. – №. 2. – C. 67-72.

171. Menstrual cycle characteristics in adolescence and early adulthood are associated with risk of early natural menopause / B. W. Whitcomb, A. Purdue-Smithe, S. E. Hankinson [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018. – T. 103. – №. 10. – C. 3909-3918.

172. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause / L. Sun , L. Tan, F. Yang [et al.] // Menopause. – 2012. – T. 19. – №. 2. – C. 126-132.

173. Metabolic disorders in women with premature ovarian failure / M. Salimova, I. Nadelyaeve, I. Danusevich [et al.] // Maturitas. – 2021. – T. 152. – C. 77-78. doi: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.08.035

174. MicroRNA-379-5p is associated with biochemical premature ovarian insufficiency through PARP1 and XRCC6 / Y. Dang, X. Wang , Y. Hao [et al.] //Cell death & disease. – 2018. – T. 9. – №. 2. – C. 1-10.

175. Min, S. H. Identification of symptom clusters among midlife menopausal women with metabolic syndrome / S. H. Min, S. L. Docherty, E. Im , Q. Yang // Western journal of nursing research. – 2022. – T. 44. – №. 9. – C. 838-853.

176. Mohebnasab, M. Current and future approaches for monitoring responses to anti-complement therapeutics / M. Mohebnasab, O. Eriksson, B. Persson // Frontiers in immunology. – 2019. – T. 10. – C. 2539. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02539

177. Morphometry of human ovaries in normal and growth-restricted fetuses / J. P. de Bruin, P. G. Nikkels, H. W. Bruinse, M. van Haaften [et al.] //Early human development. – 2001. – T. 60. – №. 3. – C. 179-192.

178. Multicenter evaluation of the Access AMH antimullerian hormone assay for the prediction of antral follicle count and poor ovarian response to controlled ovarian stimulation/ V. L. Baker, C. Gracia, M. J. Glassner, V. L.Schnell [et al.] // Fertil Steril. – 2018. – T.110. – №3. – C.506-513.

179. Muscari, A. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction / A. Muscari, C. Bozzoli, G. M. Puddu [et al.] // Am J Med 1995;98:357e64. doi: https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80314-3

180. Nelson, L. M. NIH public access-primary ovarian insufficiency / L. M. Nelson //N Engl J Med. – 2009. – T. 360. – №. 11. – C. 606-14.

181. Nguyen, H. H. Premature ovarian insufficiency in general practice: meeting the needs of women / H. H. Nguyen, F. Milat, A. Vincent //Australian family physician. – 2017. – T. 46. – №. 6. – C. 360.

182. Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept / A. Conforti, S.C. Esteves, S. Picarelli, G. Iorio [et al.]// Panminerva Med. 2019; 61: 24-9.

183. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome / H. H. Wang, D. K. Lee, M. Liu [et al.] // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. – 2020. – T.23. – №3. – C. 189-230.

184. Novel WT1 missense mutations in Han Chinese women with premature ovarian failure / H. Wang , G. Li, J. Zhang [et al.] // Scientific reports. – 2015. – T. 5. – C. 13983.

185. Onat, A. Cross-sectional study of complement C3 as a coronary risk factor among men and women / A. Onat, B. Uzunlar, G. Hergenç [et al.] //Clin Sci (Lond). – 2005. – T.108. C.129e35.

186. Otsuka, F. Integral role of GDF-9 and BMP-15 in ovarian function / F. Otsuka, K. J. McTavish, S. Shimasaki // Molecular reproduction and development. – 2011. – T. 78. – №. 1. – C. 9-21.

187. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study / D.M. Green, C. A.

Sklar, J. D. Boice Jr, J. J. Mulvihill [et al.] //Journal of Clinical Oncology. – 2009. – T. 27. – №. 14. – C. 2374.

188. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure / C. Teinturier , O. Hartmann, D. Valteau-Couanet [et al.] // Bone marrow transplantation. – 1998. – T. 22. – №. 10. – C. 989-994.

189. Ovarian function in female survivors after multimodal Ewing sarcoma therapy / A. Raciborska, K. Bilska, E. Filipp [et al.] //Pediatric Blood & Cancer. – 2015. – T. 62. – №. 2. – C. 341-345.

190. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia / J. L. Fridovich-Keil, C. S. Gubbels, J. B. Spencer [et al.] //Journal of inherited metabolic disease. – 2011. – T. 34. – №. 2. – C. 357-366.

191. Panay, N. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society / N. Panay, R. A. Anderson, R. E. Nappi [et al.] //Climacteric. – 2020. – T. 23. – №. 5. – C. 426-446.

192. Panay, N. Management of premature ovarian failure / N. Panay, E. Kalu // Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. – 2009. – T. 23. – №. 1. – C. 129-140.

193. Park, S. U. Mechanisms of ovarian aging / S. U. Park, L. Walsh, K. M. Berkowitz // Reproduction. – 2021. – T. 162. – №. 2. – C. R19-R33.

194. Pastore, L. M. The FMR1 gene, infertility, and reproductive decision-making: a review / L. M. Pastore, J. Johnson // Frontiers in genetics. – 2014. – T. 5. – C. 195.

195. Perimenopause and menopause in the Siberian population: a cross-sectional study / I. Nadeliaeva, M. D. Salimova, I. N. Danusevich [et al.] //Maturitas. – 2021. – T. 152. – C. 82-83.

196. Pigatto, P. D. Copper metabolism and green serum during pregnancy / P. D. Pigatto, A. Soldarini, G. Guzzi // Clinical Biochemistry. – 2016. – T.49. – C.839-840.

197. Polyzos, N. P. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria / N. P. Polyzos , C. Blockeel, W. Verpoest [et al.] // Human Reproduction. – 2012. – T. 27. – №. 12. – C. 3481-3486.

198. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion // Fertility and sterility. – 2015. – T. 103. – №. 3. – C. e9-e17.

199. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion //Fertility and sterility. – 2012. – T. 98. – №. 6. – C. 1407-1415.

200. Prakash, R. Comparative assessment of HDI with Composite Development Index (CDI) / R. Prakash, P. Garg // Insights into Regional Development. – 2019. – T. 1. – №. 1. – C. 58-76.

201. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition / J. L. Luborsky , P. Meyer, M. F. Sowers [et al.] // Human Reproduction. – 2003. – T. 18. – №. 1. – C. 199-206.

202. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study / C. A. Sklar , A. C. Mertens, P. Mitby [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2006. – T. 98. – №. 13. – C. 890-896.

203. Premature ovarian insufficiency in childhood cancer survivors: a report from the St. Jude Lifetime Cohort / W. Chemaitilly , Z. Li, M. J. Krasin, R.J. Brooke [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017. – T. 102. – №. 7. – C. 2242-2250.

204. Premature ovarian insufficiency: a toolkit for the primary care physician / I. Lambrinoudaki, S. A. Paschou , M. A. Lumsden [et al.] //Maturitas. – 2021. – T. 147. – C. 53-63.

205. Premature ovarian insufficiency–aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation / E. Rudnicka, J. Kruszewska , K. Klicka [et al.] // Menopause Review/Przegląd Menopauzalny. – 2018. – T. 17. – №. 3. – C. 105-108.

206. Prevalence of premature ovarian failure in monozygotic and dizygotic twins / R. G. Gosden, S. A. Treloar, N. G. Martin [et al.] //Human Reproduction. – 2007. – T. 22. – №. 2. – C. 610-615.

207. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes / A. La Marca , A. Brozzetti, G. Sighinolfi [et al.] //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2010. – T. 22. – №. 4. – C. 277-282.

208. Qin, Y. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities / Y. Qin, X. Jiao, J. L. Simpson, Z. Chen // Human reproduction update. – 2015. – T. 21. – №. 6. – C. 787-808.

209. Random antral follicle count performed on any day of the menstrual cycle has the same predictive value as AMH for good ovarian response in IVF cycles / M. Razafintsalama-Bourdet , M. Bah, G. Amand [et al.] // Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. – 2022. – T. 51. – №. 1. – C. 102233.

210. Rare mutations in the complement regulatory gene CSMD1 are associated with male and female infertility / A. S. Lee , J. Rusch, A. C. Lima, A. Usmani // Nature communications. – 2019. – T. 10. – №. 1. – C. 4626.

211. Relationship Between Obesity and Anti-Müllerian Hormone in Reproductive-Aged African-American Women / L. A. Bernardi, M. R. Carnethon, P.J. de Chavez [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2017. – T.25. – №1 – C. 229–35

212. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: a pooled analysis of individual data from 17 observational studies / D. Zhu, H. Chung, N. Pandeya [et al.] //PLoS medicine. – 2018. – T. 15. – №. 11. – C. e1002704.

213. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR / L. M. Pastore , M. S. Christianson , J. Stelling [et al.] //Journal of assisted reproduction and genetics. – 2018. – T. 35. – №. 1. – C. 17-23.

214. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure / M. Bidet, A. Bachelot, E. Bissauge [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – T.96. – №12. – C.3864–72

215. Richardson, S. J. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion / S. J. Richardson, V. Senikas, J. F. Nelson // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1987. – T. 65. – №. 6. – C. 1231-1237.

216. Rivier, C. Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor / C. Rivier, J. Rivier, W. Vale // Science. – 1986. – T. 231. – №. 4738. – C. 607-609.

217. Role of copper in the process of spermatogenesis / M. Ogórek , Ł.Gąsior , O. Pierzchała [et al.] // Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online). – 2017. – T. 71. – C. 663-683.

218. Role of latent genital tuberculosis in repeated IVF failure in the Indian clinical setting / P. Dam , H. H. Shirazee, S.K. Goswami [et al.] //Gynecologic and obstetric investigation. – 2006. – T. 61. – №. 4. – C. 223-227.

219. Role of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large Chinese study / Y. Yang , W. Hao, T. Wei [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2022. – T. 13.

220. Rombauts, L. The predictive value of antral follicle count remains unchanged across the menstrual cycle / L. Rombauts , J. L. Onwude, H.W. Chew, B.J. Vollenhoven // Fertility and sterility. – 2011. – T. 96. – №. 6. – C. 1514-1518.

221. Roque, M. The POSEIDON stratification-moving from poor ovarian response to low prognosis / M. Roque, T. Haahr , S. C. Esteves , P. Humaidan //JBRA Assisted Reproduction. – 2021. – T. 25. – №. 2. – C. 282-292.

222. Saraç, F. Early menopause association with employment, smoking, divorced marital status and low leptin levels / F. Saraç, K. Öztekin, G. Çelebi // Gynecological Endocrinology. – 2011. – T. 27. – №. 4. – C. 273-278.

223. Schoenaker, D. A. J. M. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents / D.A. J. M. Schoenaker , C. A. Jackson, J. V. Rowlands, G. D. Mishra // International journal of epidemiology. – 2014. – T. 43. – №. 5. – C. 1542-1562.

224. Seifer, D. B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States / D. B. Seifer , V. L. Baker, B. Leader // Fertility and sterility. – 2011. – T. 95. – №. 2. – C. 747-750.

225. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis / M. Soman, L. Huang , W. Cai [et al.] // Menopause (New York, NY). – 2019. – T. 26. – №. 1. – C. 78.

226. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood / S. L. Fong , J. A. Visser, C. K. Welt, Y. B. de Rijke [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – T. 97. – №. 12. – C. 4650-4655.

227. Sexual well-being after menopause: an international menopause society white paper / J. A. Simon, S. R. Davis , S. E. Althof [et al.] // Climacteric. – 2018. – T. 21. – №. 5. – C. 415-427.

228. Seyhan, A. The impact of endometriosis and its treatment on ovarian reserve / A. Seyhan, B. Ata, G. Uncu // Seminars in reproductive medicine. – Thieme Medical Publishers, 2015. – T. 33. – №. 06. – C. 422-428.

229. Shestakova, I. G. Occult form of premature ovarian insufficiency / I. G. Shestakova, V. E. Radzinsky, M. B. Khamoshina // Gynecological Endocrinology. – 2016. – T. 32. – №. sup2. – C. 30-32.

230. Singer, D. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure / D. Singer , E. Mann, M. S. Hunter, J. Pitkin, N. Panay //Climacteric. – 2011. – T. 14. – №. 4. – C. 428-437.

231. Skałbaacdeg, P. Androgen and SHBG serum concentrations in late post-menopause women / P. Skałbaacdeg, M. Wójtowiczbcdef, J. Sikoracdef //Signature. – 2003. – T. 9. – №. 3. – C. 156.

232. Soni, M. Premature ovarian insufficiency and neurological function / M. Soni , E. Hogervorst // Minerva Endocrinologica. – 2014. – T. 39. – №. 3. – C. 189-199.

233. Straub, R. H. The complex role of estrogens in inflammation / R. H. Straub // Endocrine reviews. – 2007. – T. 28. – №. 5. – C. 521-574.

234. Tal, R. Ovarian reserve testing: a user's guide / R. Tal, D. B. Seifer //American journal of obstetrics and gynecology. – 2017. – T. 217. – №. 2. – C. 129-140.

235. Tal, R. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in antimüllerian hormone and ovarian reserve / R. Tal, D. B. Seifer // International journal of endocrinology. – 2013.

236. Tao, X. Y. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis / X-Y Tao, A-Z Zuo, J-Q Wang, F-B Tao//Climacteric. – 2016. – T. 19. – №. 1. – C. 27-36.

237. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data / S. Firns, V. F. Cruzat , K. N. Keane [et al.] //Reproductive Biology and Endocrinology. – 2015. – T. 13. – №. 1. – C. 1-13.

238. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis / S. Golezar, F. R.Tehrani, S. Khazaei, A. Ebadi [et al.] //Climacteric. – 2019. – T. 22. – №. 4. – C. 403-411.

239. The relationship between variation in size of the primordial follicle pool and age at natural menopause / M. Depmann, M. J. Faddy , Y. T. van der Schouw [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – T. 100. – №. 6. – C. E845-E851.

240. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review / J. A. Simon, I. Goldstein, N. N. Kim[et al.] // Menopause. – 2018. – T. 25. – №. 7. – C. 837-847.

241. Torrealday, S. Premature Ovarian Insufficiency-an update on recent advances in understanding and management / S. Torrealday, P. Kodaman, L. Pal //F1000Research. – 2017. – Т. 6. – №. 2069. – С. 2069.

242. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN) / P. G. Tepper, J. F. Randolph Jr, D. S. McConnell [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Т. 97. – №. 8. – С. 2872-2880.

243. Updated assays for inhibin B and AMH provide evidence for regular episodic secretion of inhibin B but not AMH in the follicular phase of the normal menstrual cycle / J. F. Randolph Jr , S. D. Harlow, M. E. Helmuth [et al.] //Human reproduction. – 2014. – Т. 29. – №. 3. – С. 592-600.

244. Utility of complete blood count parameters to detect premature ovarian insufficiency in cases with oligomenorrhea/amenorrhea / I. Sanverdi, C. Kilicci, E.Cogendez [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2018. – Т. 32. – №. 5. – С. e22372.

245. Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women / D. B. Seifer, E.T. Golub, G. Lambert-Messerlian [et al.] // Fertil Steril. – 2009. – Т.92. – №5. – С.1674–8.

246. Vincent, A. J. Early Menopause/Premature Ovarian Insufficiency / A. J. Vincent , J. S.Laven // Seminars in Reproductive Medicine. – Thieme Medical Publishers, Inc., 2020. – Т. 38. – №. 04/05. – С. 235-236.

247. Wallace, W. H. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography / W. H. Wallace, T. W. Kelsey [et al.] // Human reproduction. – 2004. – Т. 19. – №. 7. – С. 1612-1617.

248. Welt, C. K. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure / C. K. Welt // Clinical endocrinology. – 2008. – Т. 68. – №. 4. – С. 499-509.

249. Yasojima, K. Complement components, but not complement inhibitors, are upregulated in atherosclerotic plaques / K. Yasojima, C. Schwab, E. G. McGeer, P. L. McGeer//Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2001. – T. 21. – №. 7. – C. 1214-1219.

250. Yding Andersen, C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle / C. Y. Andersen //MHR: Basic science of reproductive medicine. – 2017. – T. 23. – №. 1. – C. 16-24.

251. Younis, J. S. Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis / J. S. Younis, R. Iskander, B C J M Fauser , I. Izhaki // Hum Reprod Update. – 2020. – T.26 – №6. – C.904-928.

252. Žegura, B. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women / B. Zegura, B. Guzic-Salobir, M. Sebestjen, I. Keber // Menopause. – 2006. – T. 13. – №. 4. – C. 643-650.