

*На правах рукописи*

**САЛИМОВА**  
**Мадинабону Долимжон кизи**

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

*Данусевич Ирина Николаевна*

**Официальные оппоненты:**

**Ткаченко Людмила Владимировна** – доктор медицинских наук, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования «Волгоградский государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии, профессор

**Крутова Виктория Александровна** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.187.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16 и на сайте <http://health-family.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук



**Гребенкина Людмила Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Актуальность проблемы снижения овариального резерва (СОР) определяется современными глобальными тенденциями к поздней реализации репродуктивной функции и снижению рождаемости, которые наблюдаются в развитых странах, а также отдаленными последствиями дефицита эстрогенов (ESHRE Guideline, 2016; Liao D. Y., 2022). В Российской Федерации за период с 2000 по 2018 гг. произошло увеличение коэффициента рождаемости преимущественно в возрастных группах от 40 до 44 лет (в 3,6 раза) и от 35 до 39 лет (в 3,4 раза) при менее значимом возрастании у женщин 25–29 лет (в 1,4 раза) (Демографический ежегодник России, 2019). Данные тенденции закономерно сопровождаются увеличением доли так называемого «возрастного» бесплодия в структуре причин женской субфертильности (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). В современных информационных источниках крайне мало данных о частоте встречаемости и факторах риска СОР в селективной популяции, в том числе, и в различных этнических группах. Главным образом, данная патология изучена в отдельных госпитальных группах и редко – в общинных или популяционных исследованиях (Mishra G. D., 2017; Depmann M., 2018; Liao D. Y., 2022). В России подобных исследований не проводилось.

Известны факторы риска преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет (Тао Х. Y., 2016). К ним отнесены: семейная история преждевременной или ранней менопаузы (до 45 лет), генетические аномалии (аномальный кариотип, аномалии X-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 (Bidet M., 2011; Mostoufi-Moab S., 2016). Факторы риска СОР изучены недостаточно подробно, чем факторы для ПНЯ.

Пациентки с преждевременной овариальной недостаточностью имеют повышенный риск различных состояний и заболеваний, связанных с дефицитом эстрогенов: эндотелиальной дисфункции и ишемической болезни сердца, сахарным диабетом 2-го типа, переломов на фоне остеопороза, нарушений когнитивной функции, снижения качества сексуальной жизни, риска преждевременной смертности (La Marca A., 2010; Табеева Г. И., 2013; Centers for Disease Control and Prevention, 2016; Татарчук Т. Ф., 2017; Mohebnasab M., 2019; Крутова В. А., 2019; Ткаченко Л. В., 2022). 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) (Wang H., 2015).

В настоящее время основными гормональными маркерами овариального резерва, активно используемыми в клинической практике, являются антимюллеров гормон (АМГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), ингибин В, эстрадиол (Э2) и количество антральных фолликулов (КАФ) (ESHRE Guideline, 2016). При планировании программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в группу риска «бедного» ответа на стимуляцию овуляции и низких шансов на беременность входят женщины с концентрацией ФСГ  $\geq 12$  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 (Клинические рекомендации – Женское бесплодие – 2021–2022–2023 (утв. 24.06.2021)). В то же время высокая меж- или внутрицикловая изменчивость ФСГ является недостатком его использования как маркера ПНЯ (Tal R., 2013). Ингибин В наиболее часто используется как маркёр активности яичников, а не овариального резерва (Позднякова А. А., 2015; Гузов И. И., 2019). 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 (Lee A. S., 2019; Ткаченко Л. В., 2021). В то же время отсутствуют критерии, позволяющие прогнозировать снижение АМГ на основании КАФ на доклиническом этапе и особенно учитывающие этнические особенности снижения овариального резерва.

Недавние исследования в области протеомики репродуктивных нарушений продемонстрировали роль глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), церулоплазмينا и комплемента С3 как потенциальных маркеров преждевременной овариальной недостаточности (Xu X., 2017), однако имеющиеся данные об участии этих белков в развитии эстрогенного дефицита получены преимущественно при бесплодии или в постменопаузе, что определяет необходимость дальнейших исследований (Keay S. D., 1997; Sahmay S., 2014; Da-Hye Lee, 2019).

Таким образом, поиск путей эффективной ранней доклинической 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 церулоплазмينا 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 церулоплазмينا 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 европеоидно-азиатской группе, индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup>, 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 церулоплазмينا – 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, 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; дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) определяли хемилюминесцентным методом; для определения концентрации общего тестостерона использовали метод жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Статистическая обработка полученных результатов включала описательную статистику, оценку близости к Гауссову распределению (критерий Лиллиефорса), проверку статистических гипотез (критерии Стьюдента, Манна – Уитни), корреляционный анализ (критерий Спирмена), анализ таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера), ROC-анализ, построение бинарных логистических моделей.

### **Положения, выносимые на защиту:**

Распространенность сниженного овариального резерва по результатам кросс-секционного исследования, с использованием общепринятого критерия оценки КАФ ( $\leq 5$ ), составила 12,96 %, при этом доля респонденток с АМГ  $\leq 1,2$  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  $\leq 5$ ).

К основным факторам риска снижения маркеров овариального резерва у женщин Прибайкальского региона относятся: возраст с 32 лет, принадлежность к смешанной, европеоидно-азиатской, этнической группе, ИМТ от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup>, паритет и возраст начала нарушений менструального цикла.

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

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

### **Степень достоверности**

Научные положения и выводы диссертационного исследования реализованы и обоснованы достаточным объемом 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: III Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (25–26 октября 2018 г., Иркутск); II научно-практическая конференция с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (28–29 июня 2019 г., Иркутск); II научно-практическая конференция с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (28–29 июня 2019 г., Иркутск); IV Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (16–17 октября 2020 г., Иркутск); Научно-практическая конференция с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (28–29 мая 2021 г.); EMAS 2021 13<sup>th</sup> European Congress on Menopause and Andropause (8–10 September 2021); VIII Международная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии» (24–25 декабря 2021 г., Иркутск), Международный семинар «Благосостояние народа Саами. Ценность репродуктивного здоровья и качества окружающей среды» (17–18 февраля 2022 г., 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 написания рукописи диссертации.

## **Публикации**

Основные положения и результаты работы отражены в 8 печатных работах, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, в том числе 4 работы в рецензируемых изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus. Кроме того, имеются 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Дизайн и объекты 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 г. 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».

При выполнении работы соблюдались принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki 1964, 2013 ред.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Все исследования были одобрены комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка № 8.1 от 02.11.2018).

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. 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 мешающих полному выполнению участником условий исследования или не дающих закончить исследование; текущая беременность и лактация; текущий прием гормональных контрацептивов; отказ от ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ ОМТ); овариоэктомия. 251 женщина имела критерии исключения.

В результате в исследование были включены 869 женщин, у которых проводилась оценка параметров, характеризующих овариальный резерв: количество антральных фолликулов по данным УЗИ ОМТ и результатов гормонального обследования. При сравнении основных социо-демографических характеристик женщин, вошедших в исследование, с исключенными ( $n = 251$ ) группы были сопоставимы, что позволило рассматривать выборку из 869 женщин как репрезентативную.

Для формирования группы женщин со сниженным овариальным резервом мы использовали критерий КАФ по данным УЗИ ОМТ, изложенные в Клинических рекомендациях «Женское бесплодие» (дата утверждения 24.06.2021): наличие  $\leq 5$  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 месяцев; уровень ФСГ более 25 МЕ/мл в 2 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 Guideline, 2016).

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

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 (Рисунки 1, 2).



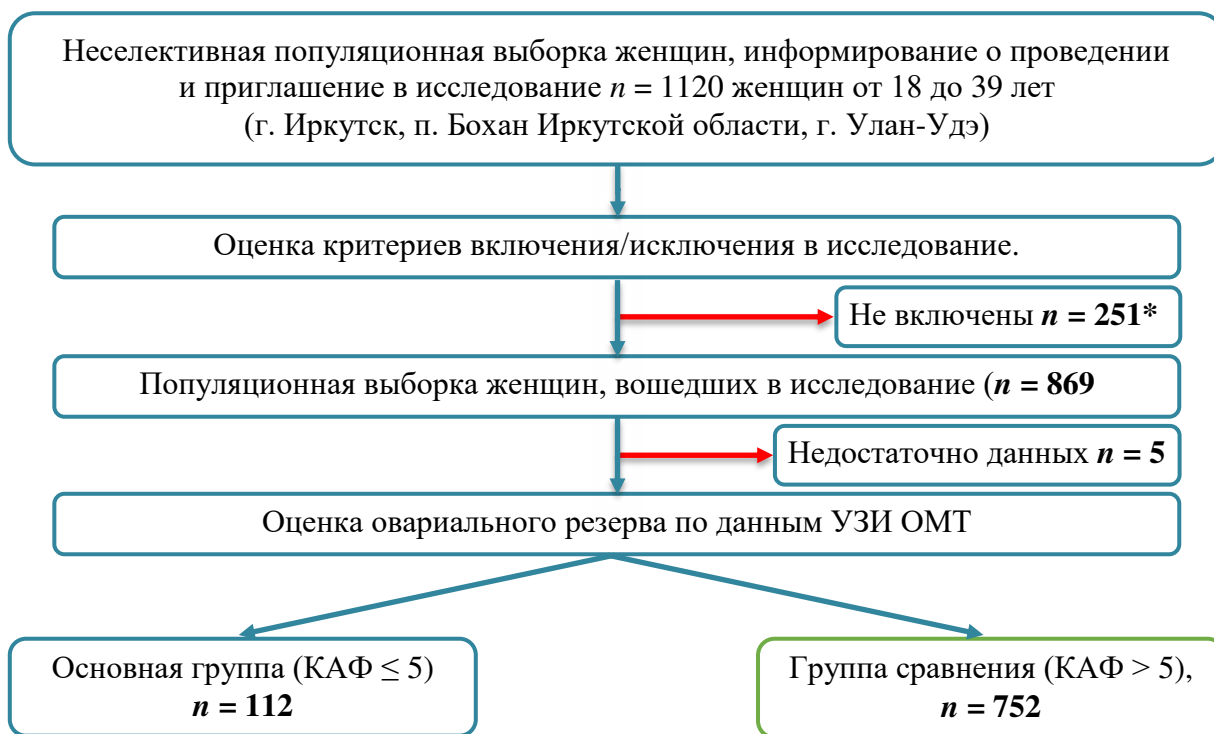


Рисунок 1 – Дизайн исследования (этап 1)

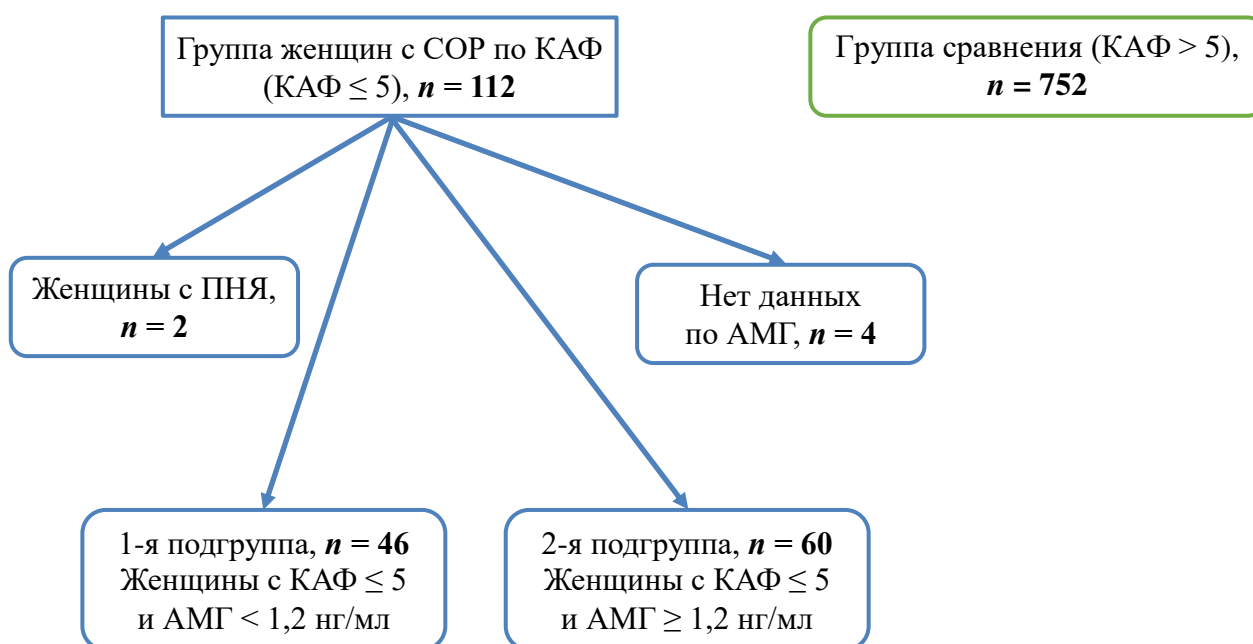


Рисунок 2 – Дизайн исследования (этап 2)

### Методы исследования

В комплекс обследования женщин входили следующие методы: анкетный опрос с оценкой симптомов дефицита эстрогенов с помощью шкалы оценки менопаузы или MRS (Menopause Rating Scale), 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.

*Метод анкетного опроса* осуществлялся с использованием стандартизированных анкет. Этническая принадлежность определялась на основе самоидентификации. Европеоидная этническая принадлежность рассматривалась на примере русской национальности, азиатская – на примере бурятской национальности.

*Общеклинические методы* включали антропометрическое обследование (измерение массы тела, ИМТ, измерение окружности талии и бёдер, определение доли жировой ткани и висцерального жира), измерение АД и пульса.

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

*УЗИ органов малого таза* проводилось с использованием аппарата Mindray M7 (MINDRAY, Китай), с применением трансвагинального датчика (5,0–8,0 МГц) для сексуально активных субъектов; и трансабдоминального датчика (2,5–5,0 МГц) для женщин, которые никогда не были сексуально активны.

*Лабораторные методы исследования.* В качестве материала для биохимического и гормонального исследований использовали сыворотку крови и плазму. Определение концентраций тиреотропного гормона, пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ, ГСПС, ингибина В, АМГ, 17-ОН-прогестерона 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 эстрогена – с применением тест-системы Diagnostics Biochem Canada Inc. (DBC) (Канада); Э2 – с применением тест-систем Хема (Россия) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio Tek Instruments, США). 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 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, общих липидов, ЛПВП, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности, церулоплазмينا 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 церулоплазмينا 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).

*Статистические методы.* Расчёт объёма выборки произведён с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation» версии 3.1.2. Статистический анализ включал описательную статистику, оценку

близости к Гауссову распределению (критерий Лиллиефорса), проверку статистических гипотез (критерии Стьюдента, Манна – Уитни), корреляционный анализ (критерий Спирмена), анализ таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера), ROC-анализ, построение бинарных логистических моделей. Анализ данных проводился с использованием пакета rROC и базовых функций языка R, версии 3.6.0. Уровень значимости определен значением 0,05.

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 интерквартильным размахом (IQR) в случае несимметричного распределения случайной величины. Частоты выражены в абсолютных и относительных величинах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 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 активном выявлении у женщин из популяционной выборки, частота встречаемости снижения овариального резерва по данным УЗИ ОМТ с использованием общепринятых критериев оценки КАФ ( $\leq 5$ ), составила 12,96 %, при этом доля респонденток с АМГ  $< 1,2$  нг/мл в данной группе составила 44 % ( $p < 0,001$ ). ПНЯ была выявлена у 2 женщин (0,23 % из общей популяции, или 1,79 % среди обследованных с КАФ  $\leq 5$ ) (Рисунки 3, 4). Согласно ранее проведенным исследованиям, частота встречаемости снижения КАФ как одного из признаков SOP варьирует от 5,6 до 35,1 % и остается предметом дискуссий (Wallace W. H., 2004; Numaidan P., 2016).

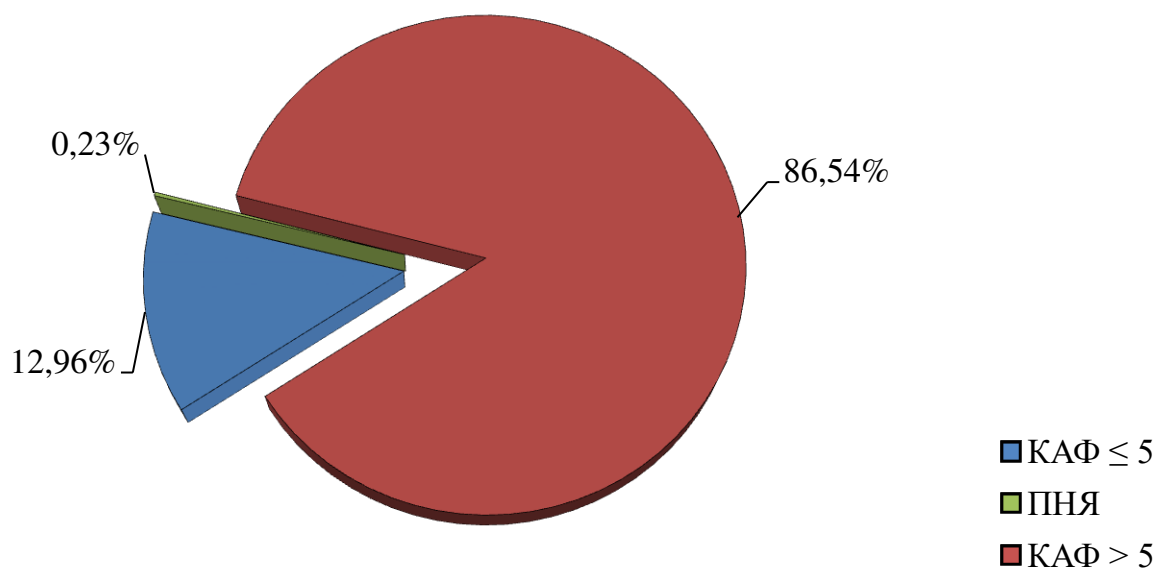


Рисунок 3 – Распространённость сниженного овариального резерва в общей популяции по данным количества антральных фолликулов (КАФ  $\leq 5$ )

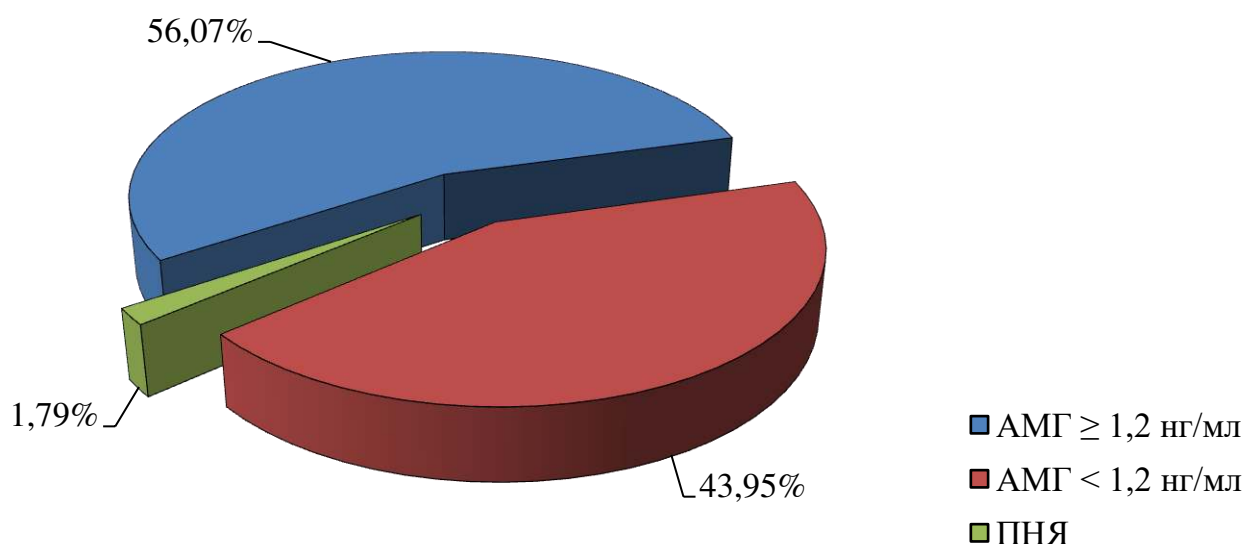


Рисунок 4 – Количество женщин с различным уровнем AMГ в группе со снижением резерва по данным КАФ

Установлено, что частота выявления СОР на основании оценки КАФ 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 %;  $p > 0,05$ ) (Рисунок 5).

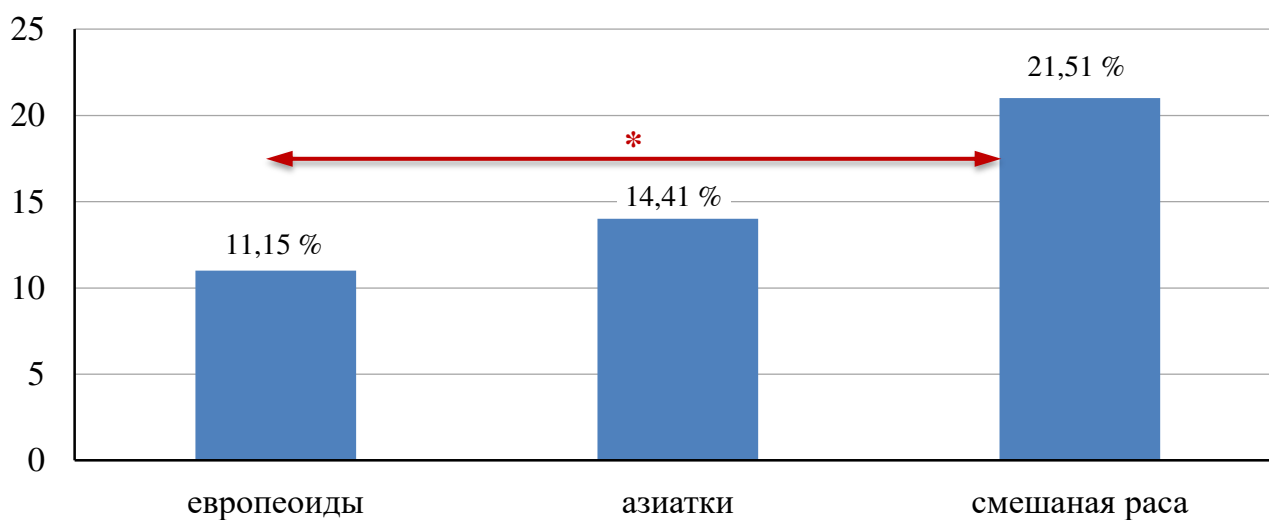


Рисунок 5 – Частота СОР на основании КАФ в субпопуляциях женщин различных этнических групп

При оценке антропометрических и гормональных параметров представительниц исследуемых групп, выявлено, что женщины со сниженным овариальным резервом ( $n = 112$ ) достоверно отличались от участниц исследования с нормальным количеством антральных фолликулов ( $n = 752$ ). Женщины из основной группы с  $КАФ \leq 5$  были старше, средний возраст составил  $35,16 \pm 3,70$  лет,

соответственно, с КАФ > 5 –  $31,16 \pm 5,12$  лет ( $p < 0,001$ ). Также они имели достоверное увеличение роста, окружности талии и количества висцерального жира, что может указывать на начальные изменения метаболического обмена. Количество антральных фолликулов в обоих яичниках было значимо меньше в группе с КАФ  $\leq 5$ , чем у женщин из группы сравнения (КАФ > 5) и составило  $4,22 \pm 1,09$  для правого яичника и соответственно  $8,60 \pm 3,37$  и  $3,91 \pm 1,31$  для левого и соответственно  $8,20 \pm 3,23$  ( $p < 0,001$ ). Также объем правого и левого яичников был значимо меньше при КАФ  $\leq 5$  ( $p < 0,001$ ). Для женщин со сниженным овариальным резервом характерно закономерное снижение уровней ингибина В, АМГ и андрогенов ( $p < 0,001$ ). Кроме этого наблюдается повышение уровней комплемента С3 и церулоплазмينا ( $p < 0,001$ ).

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

По данным зарубежных авторов, тенденция к снижению АМГ наблюдается после 35 лет, вплоть до менопаузы (Kotlyar A. M., 2021; Soman M., 2019). С помощью ROC-анализа мы определили пороговый возраст снижения АМГ в зависимости от этнической группы, а также пороговые значения КАФ, диагностически и прогностически значимые для снижения уровня АМГ в зависимости от этнической принадлежности (Таблица 1). Ранее таких исследований в РФ не проводилось. Статистически значимых различий порогового значения возраста в зависимости от этнической принадлежности нами не выявлено. В результате, возрастной критерий для деления женщин на подгруппы составил 32 года.

Таблица 1 – Результаты ROC-анализа с учетом АМГ

Общее количество женщин ( $n = 1200$ )	
Этническая группа	Возраст, 95% 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: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; \* – 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 лет и с 32 лет включительно.

Нами впервые установлены следующие пороговые значения для КАФ с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющие эффективно выявлять женщин со снижением уровня АМГ. Для женщин европеоидной этнической группы до 32 лет диагностически значимым количеством антральных фолликулов по данным УЗИ является 7,3 с высокой значимостью площади под кривой (AUC = 0,7), а с 32 лет – 6,8 с AUC = 0,73. Для азиатской – КАФ  $\leq 6$  с AUC = 0,8

до 32 лет и  $КАФ \leq 5,8$  ( $AUC = 0,73$ ) с 32 лет. Для смешанной этнической группы точка  $КАФ$  составила  $\leq 5,5$  независимо от возраста (Рисунок 6). Другие исследователи в популяционных выборках также измеряли  $КАФ$  и проводили корреляционный анализ, определяя скорость снижения  $КАФ$  и  $АМГ$  в зависимости от возраста (Bozdag G., 2016). Они установили возраст, с которого начинается снижение  $КАФ$  и  $АМГ$ , но не определили то количество фолликулов в яичниках, при котором начинается снижение  $АМГ$  в разных этнических группах.



Рисунок 6 – Точки «отсечения» для  $КАФ$  в различных возрастных группах с учетом этнической принадлежности

В результате использование предлагаемых дифференцированных критериев оценки  $КАФ$  позволило повысить эффективность доклинического выявления снижения  $АМГ$  на 207 %, что составило 232 дополнительных случая (Рисунок 7).

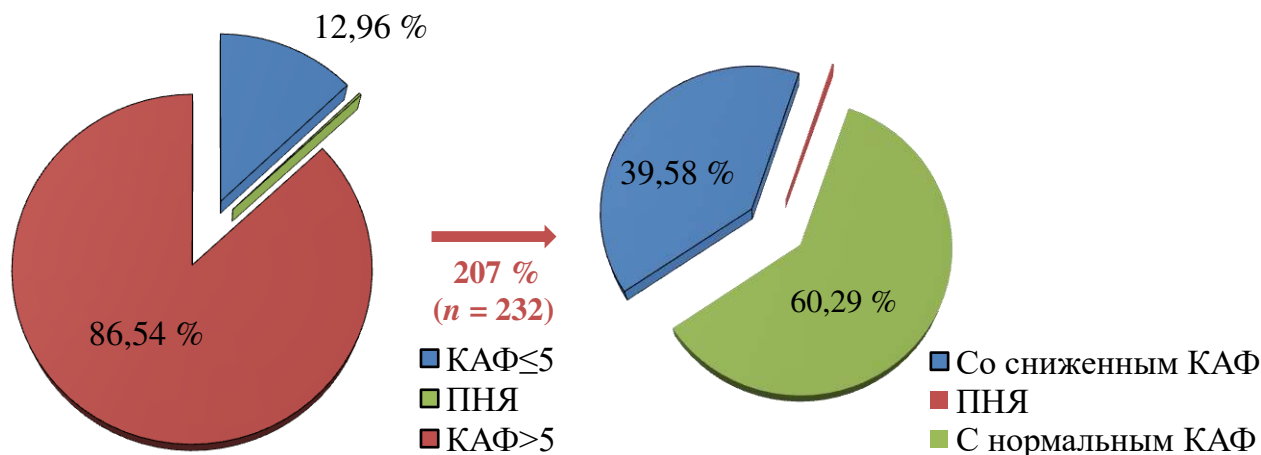


Рисунок 7 – Частота встречаемости снижения  $АМГ$  на основании оценки  $КАФ$  с учетом разработанных пороговых значений

### 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, было отмечено, что женщины со сниженным  $КАФ$  ( $n = 344$ ) и без его снижения

( $n = 520$ ) достоверно не отличались по возрасту менархе, в то время как минимальная и максимальная продолжительность менструального цикла была короче у женщин с СОР и составила  $25,86 \pm 3,25$  дня и  $33,28 \pm 16,66$  дня против  $26,33 \pm 3,69$  и  $36,39 \pm 22,54$  дня соответственно ( $p < 0,002$ ). 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 ( $n = 28$ ) в сравнении с подгруппой с нормальным уровнем АМГ ( $n = 335$ ) ( $p = 0,053$ ).

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 (НМЦ) 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) ( $p < 0,002$ ). При сопоставимом количестве живорожденных детей, женщины со сниженным овариальным резервом и сниженным уровнем АМГ имели большее количество беременностей ( $p < 0,002$ ) и медицинских аборт ( $p = 0,045$ ) в сравнении с группой с нормальным КАФ и уровнем АМГ  $> 1,2$  нг/мл.

По данным проведенных ранее исследований, характерной особенностью сниженного овариального резерва является частое отсутствие клинических проявлений или их не специфичность, даже в госпитальных выборках (Марченко Л. А., 2018; Laqqan M. M., 2022). Так, при оценке симптомов дефицита эстрогенов с использованием валидированного опросника по оценке симптомов дефицита эстрогенов (MRS), значимых различий выявлено не было. 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. 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.

#### **Гормональные и биохимические показатели обследованных женщин со сниженным овариальным резервом по данным КАФ, установленным по точкам отсечения с учетом этнической принадлежности и без снижения овариального резерва**

В группе женщин со снижением КАФ в сравнении с контролем нами отмечены более низкие значения ЛГ ( $8,07 \pm 10,43$  мМЕ/мл против  $9,57 \pm 12,41$  мМЕ/мл;  $p = 0,000$ ), ДГЭА-С ( $179,56 \pm 85,21$  мкг/дл и  $194,88 \pm 92,82$  мкг/дл;  $p = 0,013$ ), тестостерона ( $292,84 \pm 267,19$  нг/дл и  $370,53 \pm 308,36$  нг/дл;  $p = 0,000$ ), ингибина В ( $51,20 \pm 50,98$  пг/мл и  $92,74 \pm 57,26$  пг/мл;  $p = 0,000$ ) и АМГ. Среднее значение АМГ в группе с КАФ  $\leq 5$  составило  $1,74 \pm 1,58$  нг/мл ( $p = 0,001$ ), что приближается к пороговым значениям для исключения из программ ВРТ, в соответствии с приказом МЗ РФ № 803н. При разделении женщин с учетом АМГ на подгруппы, среднее значение АМГ был ниже  $1,2$  нг/мл и составил  $0,55 \pm 0,36$  нг/мл ( $p_{1-4} = 0,000$ ) в подгруппе с сочетанием снижения КАФ и АМГ. В настоящее время ограничениями

для применения программ экстракорпорального оплодотворения является уменьшение резерва яичников (уровень антимюллерова гормона менее 1,2 нг/мл, количество антральных фолликулов менее 5 всего в обоих яичниках) (Приказ МЗ РФ от 31.07.2020 № 803н). 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  $9,12 \pm 15,03$  МЕ/мл ( $p_{1-4} = 0,017$ ), что не выходит за пределы референсных значений. По некоторым литературным данным, базальный уровень ФСГ более 7 МЕ/л связан с неблагоприятными изменениями маркеров сердечно-сосудистого риска (Panay N., 2009; Centers for Disease Control and Prevention et al., 2016). Полученные данные о снижении концентрации половых гормонов, и повышении ФСГ при снижении овариального резерва сопоставимы с данными литературы (Гузов И. И., 2019; Jiao X., 2021). Повышение концентраций биохимических маркеров воспаления – комплемента С3 и церулоплазмينا 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.

### Оценка комплемента С3 и церулоплазмينا как показателей снижения овариального резерва

Поскольку имеются новые сведения о связи провоспалительных белков комплемента С3 и церулоплазмينا с репродуктивной системой и их повышением при преждевременной овариальной недостаточности, с помощью ROC-анализа мы впервые определили пороговые уровни концентраций данных биомаркеров ассоциированные со снижением показателей овариального резерва. Как видно из Рисунка 8, пороговые значения церулоплазмينا для снижения КАФ составили  $\geq 1,745$  (1,625; 1,975) мг/мл с  $AUC = 0,859$  (0,759; 0,96). Для снижения АМГ –  $\geq 1,975$  (1,665; 2,15) мг/мл с меньшей величиной  $AUC = 0,662$  (0,542; 0,782). По данным ROC-кривой 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) (Рисунок 9).

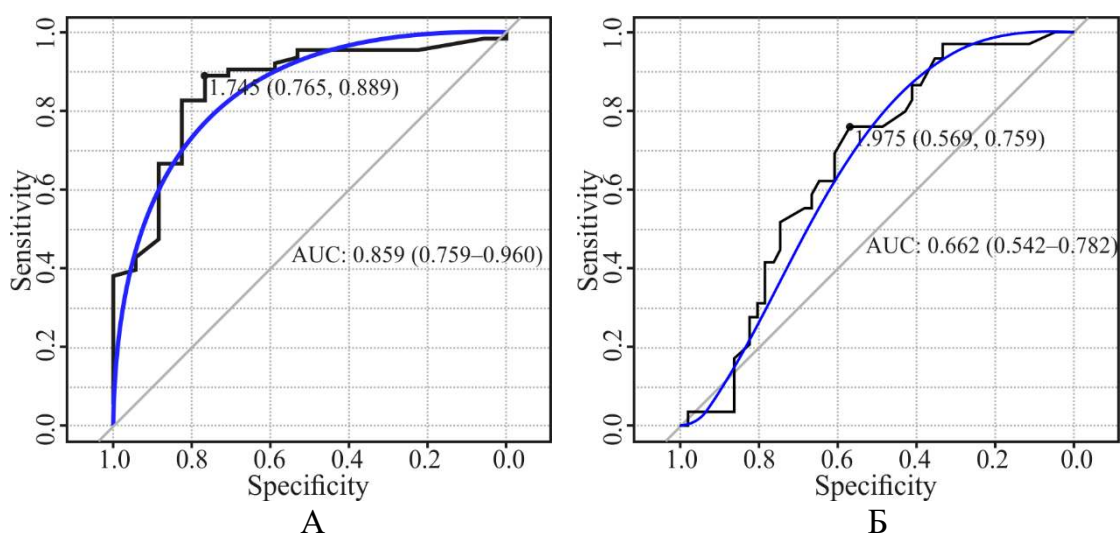


Рисунок 8 – Совокупность ROC-кривых с точкой отсечения и 95% ДИ для церулоплазмينا: А – при снижении КАФ (порог: 1,745 (1,625; 1,975);  $AUC: 0,859$  (0,759; 0,96)); Б – при снижении уровня АМГ (порог: 1,975 (1,665; 2,15);  $AUC: 0,662$  (0,542; 0,782))



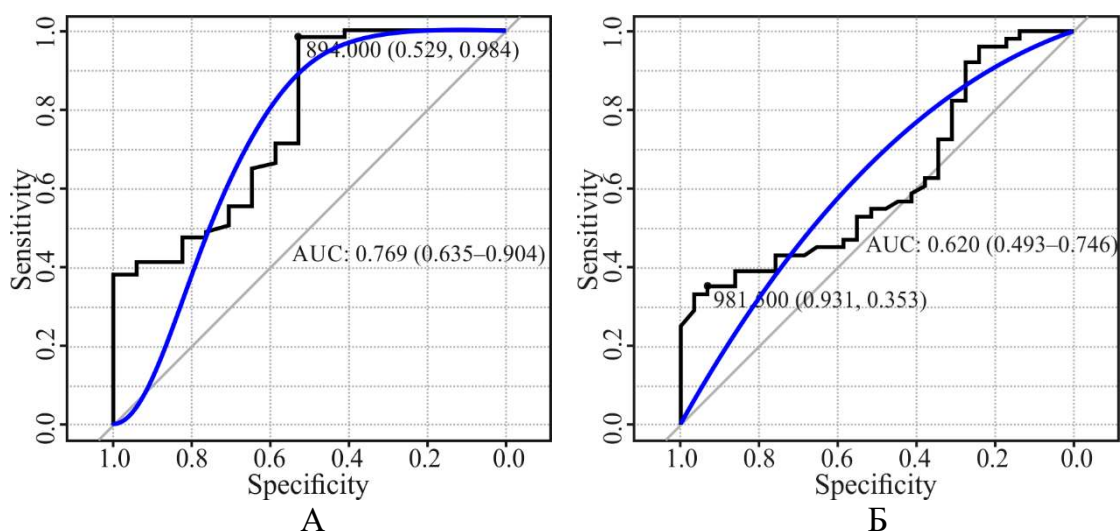


Рисунок 9 – Совокупность ROC-кривых с точкой отсечения и 95% ДИ для компонента С3: А – при снижении КАФ (порог: 894 (867; 1355,5); AUC: 0,769 (0,635; 0,904)); Б – при снижении уровня АМГ (порог: 981,5 (916,5; 1467,5); AUC: 0,62 (0,493; 0,746))

### Оценка биологических факторов риска снижения овариального резерва

Для оценки факторов риска с помощью логистической регрессии, были определены ОШ (отношения шансов) с 95% ДИ (доверительным 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  $\leq 5$ ; 2 – женщины с АМГ  $\leq 1,2$  нг/мл; 3 – женщины с одновременным снижением обоих показателей КАФ  $\leq 5$  и АМГ  $\leq 1,2$  нг/мл; 4 – женщины с КАФ  $\leq 5$  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. 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.

Уменьшение риска снижения овариального резерва было ассоциировано со следующими факторами: принадлежность к европеоидной этнической группе, ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> и нарушение менструального цикла по типу олигоменореи. В то же время принадлежность к смешанному (европеоидно-азиатскому) этносу с ИМТ от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup> являлось предиктором снижения показателей овариального резерва и имела высокие значения ОШ. Общее количество беременностей, возраст в конце последней беременности, количество медицинских аборт, число неразвивающихся беременностей, аномальные маточные кровотечения были ассоциированы со снижением показателей овариального резерва.

Далее были проанализированы риски вариантов снижения показателей овариального резерва, связанные с повышением церулоплазмينا и компонента С3 с учетом ранее найденных нами с помощью ROC-анализа пороговых значений. В результате установлено, что повышение церулоплазмينا  $\geq 1,745$  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 церулоплазмينا  $\geq 1,975$  мг/мл, коррелирующий со снижением АМГ, был 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-й подгруппах соответственно.

Повышение комплемента С3 было связано с высоким риском для всех вариантов снижения показателей овариального резерва. Так, уровни комплемента С3  $\geq 894$  мг/мл и  $\geq 981$  мг/мл, которые, как показано ранее, являются дополнительными маркерами снижения КАФ  $\leq 5$  и АМГ  $\leq 1,2$  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  $\leq 1,2$  нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Увеличение уровня комплемента С3  $\geq 981$  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] и 6,617 [1,405; 31,158] соответственно ( $p < 0,05$ ).

### **Результаты корреляционного анализа гормональных, метаболических показателей и церулоплазмينا с комплементом С3 обследованных женщин**

Для определения взаимосвязи церулоплазмينا 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 были разделены на 6 подгрупп в зависимости от показателей овариального резерва, характеристика подгрупп представлена в предыдущем разделе. В подгруппах с КАФ  $\leq 5$  (1) и КАФ  $\leq 5$  и АМГ  $> 1,2$  нг/мл (2) было показано наличие положительной средней силы связи церулоплазмينا с висцеральным 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  $\leq 5$  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.

## **ВЫВОДЫ**

1. При активном выявлении у женщин из популяционной выборки, распространенность сниженного овариального резерва по данным УЗИ ОМТ с использованием общепринятых критериев оценки КАФ ( $\leq 5$ ), 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  $\leq 5$ ).

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 как с изолированным КАФ  $\leq 5$  ( $p = 0,011$ ), так и в сочетании КАФ  $\leq 5$  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 лет диагностически значимым количеством антральных фолликулов по данным УЗИ является  $\leq 7,3$  (AUC = 0,7), а с 32 лет – 6,8 с AUC = 0,73. Для азиатской группы – КАФ  $\leq 6$  с AUC = 0,8 до 32 лет и КАФ  $\leq 5,8$  с AUC = 0,73 с 32 лет. Для смешанной этнической группы точка КАФ составила  $\leq 5,5$  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.

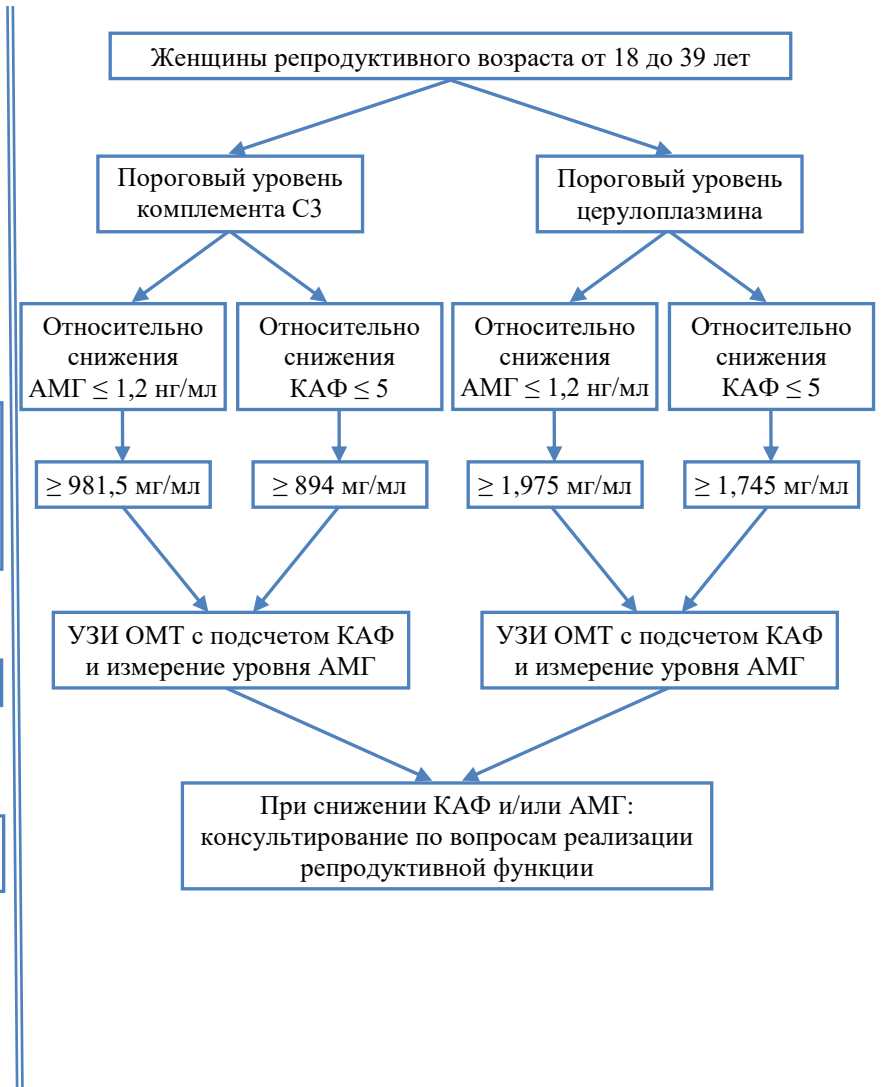
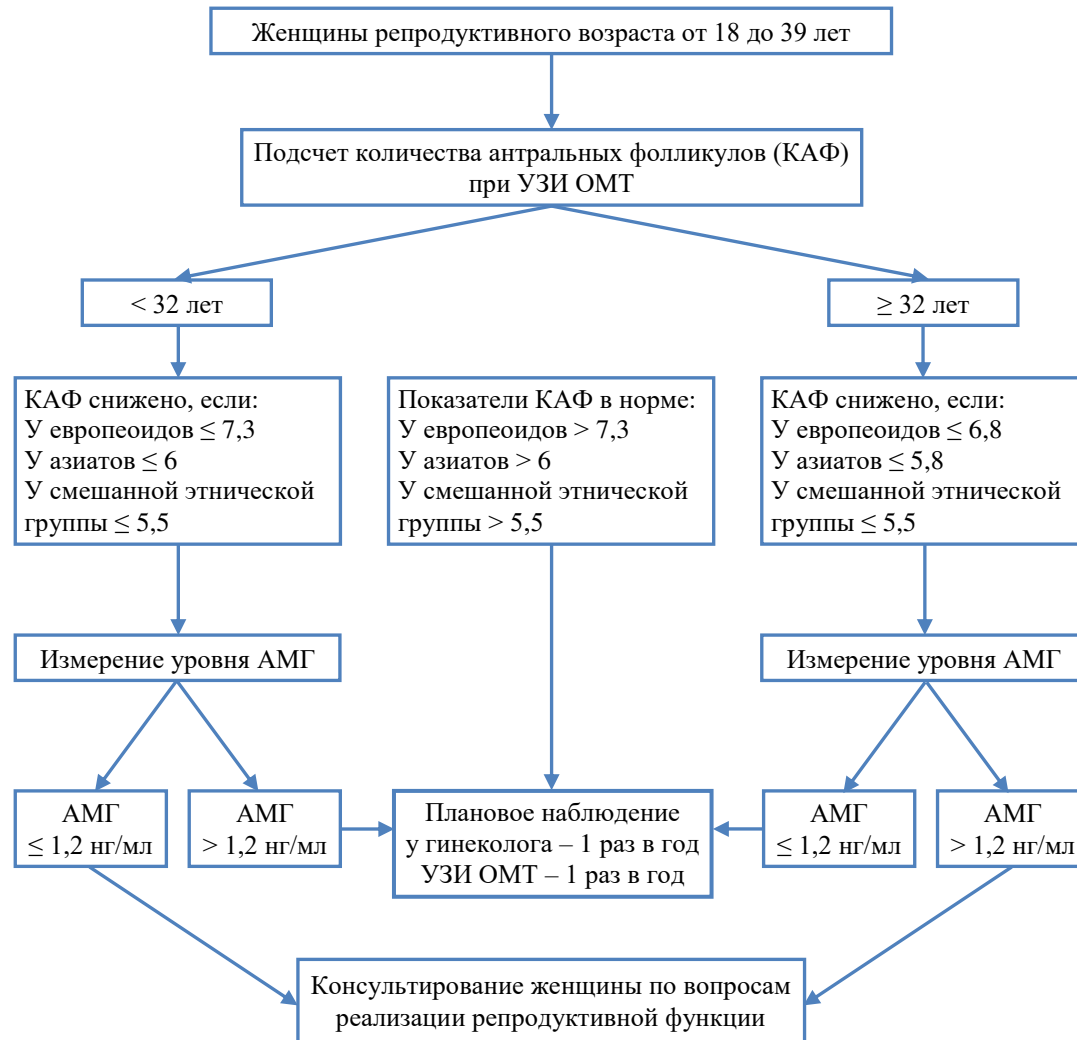
6. Факторами риска одновременного снижения КАФ и АМГ являются возраст с 32 лет, принадлежность к смешанной (европеоидно-азиатской) группе; ИМТ = 25–30 кг/м<sup>2</sup>, паритет, возраст начала НМЦ; для изолированного снижения КАФ – возраст с 32 лет и возраст начала НМЦ; изолированное снижение АМГ ассоциировано с возрастом с 32 лет, наличием неразвивающихся беременностей и возрастом при последней беременности.

7. Пороговые уровни компонента 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 церулоплазмينا: для снижения КАФ –  $\geq 1,745$  (1,625; 1,975) мг/мл с AUC = 0,859 (0,759; 0,96). Для снижения АМГ –  $\geq 1,975$  (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 ( $p = 0,019$ ).

## АЛГОРИТМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУППЫ РИСКА ПО СНИЖЕНИЮ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА

20



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Активное выявление СОР целесообразно проводить у женщин с учетом предложенных пороговых значений КАФ по данным УЗИ: при возрасте до 32 лет для женщин европеоидной этнической группы пороговым значением КАФ является  $\leq 7,3$ , а с 32 лет –  $\leq 6,8$ ; для азиатской группы – КАФ  $\leq 6$  до 32 лет и  $\leq 5,8$  с 32 лет; для женщин смешанной этнической группы пороговое значение КАФ составляет  $\leq 5,5$  и не зависит от возраста.

2. При сборе анамнеза необходимо учитывать факторы риска снижения овариального резерва: возраст с 32 лет, принадлежность к смешанной (европеоидно-азиатской) группе; паритет и исходы беременностей; возраст в конце первой беременности; возраст начала НМЦ.

3. Определение церулоплазмينا и комплемента С3 являются дополнительными маркерами СОР, связанными с риском метаболических нарушений. Пороговые уровни комплемента С3: для снижения КАФ –  $\geq 894$  (867; 1355,5) мг/мл, а для снижения АМГ ( $< 1,2$  нг/мл) –  $\geq 981,5$  (916,5; 1467,5) мг/мл. Пороговые значения церулоплазмينا: для снижения КАФ –  $\geq 1,745$  (1,625; 1,975) мг/мл, для снижения АМГ –  $\geq 1,975$  (1,665; 2,15) мг/мл.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Салимова, М. Д. Преждевременная недостаточность яичников в популяционной выборке женщин Прибайкальского региона: распространённость и возрастные особенности / М. Д. Салимова, Я. Г. Надеяева // Acta biomedica scientifica. – 2020. – Т. 5, № 6. – С. 37–41. (Scopus)

2. Салимова, М. Д. Современные представления о клинико-диагностических критериях преждевременной недостаточности яичников (обзор литературы) / М. Д. Салимова, Я. Г. Надеяева, И. Н. Данусевич // Acta biomedica scientifica. – 2020. – Т. 5, № 6. – С. 42–50. (Scopus)

3. Метаболические нарушения, ассоциированные с ранней менопаузой, в женской популяции Восточной Сибири: результаты кросс-секционного исследования / Я. Н. Надеяева, М. Д. Салимова, И. Н. Данусевич [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2021. – Т. 6, № 5. – С. 12–18. (Scopus)

4. Клинические проявления сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование / М. Д. Салимова, И. Н. Данусевич, Я. Н. Надеяева [и др.] // Экология человека. – 2022. – Т. 29, № 8. – С. 587–597. (Scopus)

5. Церулоплазмин и комплемент С3 как маркеры снижения показателей овариального резерва у женщин репродуктивного возраста / М. Д. Салимова, А. В. Аталян, Я. Г. Надеяева [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8, № 1. – С. 56–63. (РИНЦ)

### Публикации в иных изданиях:

6. Салимова, М. Д. Социальный статус женщин с преждевременной недостаточностью яичников / М. Д. Салимова // Доказанное и спорное в акушерстве и гинекологии. – 2019. – С. 78-80. (РИНЦ)

7. Metabolic disorders in women with premature ovarian failure / **M. Salimova**, I. Danusevich, I. Nadeliaeva [et al.] // Maturitas. – 2021. – Vol. 152. – P. 77–78. (WoS)

8. Perimenopause and menopause in the Siberian population: A cross-sectional study / I. Nadeliaeva, I. Danusevich, L. Lazareva, L. Belenkaia, **M. Salimova** [et al.] // Maturitas. – 2021. – Vol. 152. – P. 82–83. (WoS)

**База данных:**

9. Регистр пациенток репродуктивного возраста со снижением овариального резерва: А. с. 2022623508 RU / М. Д. Салимова, А. В. Аталян, Я. Г. Надеяева [и др.] // Официальный бюл. «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем». – 2022. – № 12.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology

MRS – Menopause Rating Scale

АМГ – антимюллеров гормон

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

КАФ – количество антральных фолликулов

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП –липопротеид высокой плотности

НМЦ – нарушение менструального цикла

ОШ – отношение шансов

ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников

СОР – снижение овариального резерва

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

УЗИ ОМТ – ультразвуковое исследование органов малого таза

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Э2 – эстрадиол