



© К. Ю. Боярский,
С. Н. Гайдуков, А. С. Чинчаладзе

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ЖЕНЩИНЫ

Кафедра акушерства и гинекологии
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии;
Клиника лечения бесплодия «ИнАлМед»

УДК: 618.111-07+611.013.16

■ В обзоре литературы представлены факторы, определяющие индивидуальный овариальный резерв женщины. Описаны с современной точки зрения физиологические и патофизиологические причины, снижающие овариальный резерв. Рассмотрен широкий круг заболеваний, от преждевременного истощения яичников до синдрома поликистозных яичников, при которых овариальный резерв может быть изменен.

■ Ключевые слова: овариальный резерв; физиологические причины; гинекологические заболевания.

Определение

Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов.

Понятие овариального резерва стоит отличать от фолликулярного запаса, который включает в себя число фолликулов и не отражает их функционального состояния [2, 6].

Физиологические факторы, определяющие овариальный резерв

К физиологическим факторам, определяющим овариальный резерв, относится в первую очередь количество примордиальных фолликулов (примордиальный пул), находящихся в яичниках девочки к моменту становления менструальной функции. В норме оно составляет 270 000–470 000 фолликулов [22]. Выйдя из «дремлющего» состояния, фолликулы начинают расти и в дальнейшем либо подвергаются атрезии, либо доходят до овуляции (в норме один фолликул в менструальный цикл). За жизнь у женщины до овуляции доходят 400–500 фолликулов. Сам фолликулогенез состоит из трех периодов.

В первый период, гормон-независимый, фолликулы растут от стадии примордиального до стадии вторичного. Эта стадия роста проходит в аваскулярной зоне и в условиях отсутствия гипофизарных гонадотропинов. Этот период крайне длительный и может занимать несколько месяцев. К настоящему времени не было найдено маркеров, которые бы могли дать представление о показателях гормон-независимой стадии фолликулогенеза.

Во второй период фолликулогенеза происходит рост фолликулов от стадии вторичного до стадии большого антрального (1–2 мм в диаметре). Эта стадия роста фолликулов может происходить только в присутствии базальных уровней гипофизарных гонадотропинов, в первую очередь ФСГ. Этот период длится около 100–120 дней (3–4 менструальных цикла) и носит название гормон-чувствительной фазы. В настоящее время выявлен фактор, по которому можно судить о гормончувствительной фазе фолликулогенеза. Это антимюллеровый гормон (АМГ). Этот гормон выделяется клетками гранулезы фолликулов в течение всего гормон-чувствительного периода, и уровень этого гормона в крови определяет число фолликулов на данной стадии роста.

Третий, или гормонзависимый, период роста фолликулогенеза начинается в конце лютеиновой фазы цикла, когда формируется группа фолликулов, находящаяся на стадии больших антральных

(около 1–2 мм в диаметре). После регрессии желтого тела и падения уровней половых стероидов (эстрадиола и прогестерона), а также нестероидного гормона ингибина А, наблюдается, по принципу обратной связи, увеличение продукции ФСГ гипофизом. Под воздействием этого гормона антральные фолликулы начинают расти, причем наблюдается тонкое взаимодействие между продукцией клетками гранулы преобладающих фолликулов ингибина В и выделением гипофизом ФСГ. Чем больше число антральных фолликулов продуцирует ингибин В, тем ниже уровень ФСГ, и наоборот. Особенно большое клиническое значение приобретает измерение так называемых базальных уровней ФСГ и ингибина В, определяемых на 2–3 дни менструального цикла, отражающих рост фолликулов, из которых будет выбран доминантный. Подавляющее большинство показателей овариального резерва характеризуют гормонзависимую стадию роста фолликулов. К ним относятся определение базальных уровней ФСГ, ингибина В, эстрадиола, ЛГ, а также ультразвуковое определение числа антральных фолликулов и объема яичников [3].

Другим физиологическим фактором, определяющим овариальный резерв, является скорость уменьшения примордиальных фолликулов в яичнике. Хорошо известно, что с каждым менструальным циклом общее количество фолликулов уменьшается, и при исчезновении последних фолликулов наступает менопауза [35]. Интересно отметить, что потери фолликулов происходят на всех трех этапах роста фолликулов, хотя механизмы этого процесса изучены недостаточно [45]. Проведенные в последние годы исследования показали, что скорость исчезновения фолликулов удваивается, когда примордиальный пул сокращается до 25000 фолликулов, что в норме соответствует возрасту 37,5 лет. Этот возраст определяется как критический, после которого овариальный резерв резко снижается [21].

Вышесказанное подтверждает, что важнейшим физиологическим фактором, определяющим овариальный резерв, является возраст пациентки. Однако существуют значительные индивидуальные особенности во времени наступления менархе (10–16 лет), времени наступления менопаузы (45–55 лет), которые могут определять индивидуальный биологический возраст женщины. Также следует отметить, что наличие менструальной функции и даже овуляции не отражает репродуктивного потенциала женщины. Исследования показали, что при последних родах средний возраст женщин, не использовавших контрацептивных средств, составляет 41–43 года, тогда как овуляторная функция, измеренная по концентрациям

эстрадиола и прогестерона, остается в пределах нормы до 45 лет, и средний возраст менопаузы составляет около 50 лет [40]. Интересно отметить, что исследования роли яичников и матки в развитии возрастного снижения фертильности показали, что ведущую роль в развитии последней играет яичниковый фактор, и в первую очередь уменьшение овариального резерва [30].

Сказанное свидетельствует о недостаточной информативности хронологического возраста женщины как показателя репродуктивного потенциала яичников. Это диктует необходимость разработки тестов, определяющих индивидуальный биологический возраст женщины (овариальный резерв).

В этой связи следует отметить, что согласно рекомендациям Американского общества репродуктивной медицины от 2008 года, перед менопаузой выделяют 3 периода, характеризующиеся повышенным уровнем ФСГ и сниженным овариальным резервом. Это поздний репродуктивный период и перименопауза, которая в свою очередь делится на раннюю и позднюю [44]. Эти периоды могут занимать несколько лет и характеризуются постепенным угасанием репродуктивной функции, сменой овуляторных циклов на ановуляторные и постепенным повышением базального уровня ФСГ.

Уровни ФСГ довольно чувствительны к колебаниям яичниковых гормонов и не могут определять время наступления менопаузы. Однако такой маркер овариального резерва как АМГ отражает более ранние стадии фолликулогенеза, которые не зависят от колебаний гипофизарных гонадотропинов в течение менструального цикла женщины, и может быть фактором предсказывающим время наступления менопаузы. Недавно было установлено, что падение уровня АМГ при переходе к менопаузе происходит раньше, чем уменьшение уровней ингибина В, числа антральных фолликулов и увеличение уровня базального ФСГ. Было показано, что уровень АМГ менее 0,086 нг/мл четко соответствует началу времени перехода организма к менопаузе, хотя сам предменопаузальный период может занять до 4–5 лет [34, 40]. Как ингибин В, так и число антральных фолликулов не могут служить маркером перехода к перименопаузе [12]. У женщин, предменопаузальный период и в менопаузу могут наблюдаться структуры, схожие с антральными фолликулами, что делает метод подсчета антральных фолликулов мало применимым.

Наличие у человека специального механизма, препятствующего рождению детей с середины пятой декады жизни женщины, позволило Keefe (1998) говорить о наличии механизма так назы-

ваемого «репродуктивного альтруизма». Автор считает, что раннее выключение возможности зачатия позволяет более долгое время заботиться об уже рожденных детях, что увеличивает их адаптационные возможности. При этом достаточно долго сохраняется протективное действие на сердечно-сосудистую систему половых стероидов, и в первую очередь эстрогенов. Этот репродуктивный механизм еще недостаточно изучен и включает в себя характеристики овариального резерва [26].

Патофизиологические факторы, определяющие овариальный резерв

Кроме физиологических факторов, на овариальный резерв влияют различные патологические состояния, к которым относятся перенесенные и существующие заболевания, интоксикации и различные ятрогенные состояния (оперативные вмешательства, химиотерапия и радиационное облучение органов малого таза).

Преждевременное истощение яичников

Крайним случаем воздействия на ткань яичника и истощением овариального резерва стоит отнести синдром преждевременного истощения яичников (**ПИЯ**). Это состояние характеризуется аменореей, низким уровнем в крови эстрогенов и повышенными уровнями гипофизарных гонадотропинов, в первую очередь фолликулостимулирующего гормона (**ФСГ**). Диагноз ставится на основании наличия аменореи более 4 месяцев у женщины моложе 40 лет и двух анализов уровнем ФСГ более 40 мЕд/л [10]. Учитывая то, что у небольшой части пациенток с ПИЯ наблюдается овуляция и даже спорадические беременности, Welt C. предложила использовать термин первичная яичниковая недостаточность (**ПЯН**) вместо ПИЯ, что должно более полно отражать данное состояние [46]. Целью данной работы не является рассматривать причины ПИЯ, однако стоит отметить, что у части женщин, страдающих этим заболеванием, могут наблюдаться спорадические овуляции и даже беременности. Для выявления этих пациенток определение показателей овариального резерва могут играть ведущую роль.

Воспалительные заболевания органов малого таза

Кроме состояний типа ПИЯ, при которых резко снижается репродуктивный потенциал яичников, существует большое количество гинекологических заболеваний, при которых этот потенциал также значительно уменьшается. Воспалительные заболевания органов малого таза, сопровождающиеся выраженным склерозом тканей с наруше-

нием питания яичникового фолликулярного аппарата, должны значительно снижать овариальный резерв [7, 9, 32].

Интоксикации

Другими факторами, снижающими овариальный резерв, являются интоксикации, вызываемые различными химическими веществами, которые используются в промышленности и сельском хозяйстве в качестве пестицидов, гербицидов, растворителей, а также воздействие различных отходов промышленности — тяжелых металлов и продуктов химического синтеза [20]. Показано, что многие из вышеперечисленных веществ могут значительно влиять на работу репродуктивной системы, действуя как аналоги эстрогенов и связываясь с их рецепторами. Многие из них также обладают способностью к биотрансформации, то есть имеют возможность приобретать биологическую активность только в организме человека, что затрудняет распознавание их как вредных агентов [36]. Классическим примером токсического воздействия на репродуктивную систему является действие дихлордифенилтрихлорэтана (**ДДТ**) и диэтилстильбэстрола (**ДЭС**). Оба вещества выступают в виде химических аналогов эстрогенов и могут вызывать значительные изменения в репродуктивной системе человека. Так, воздействие ДДТ во время беременности приводит к выраженной гипотрофии плода [33]. Внутриутробное воздействие ДЭС приводит к развитию светлоклеточных аденокарцином влагалища [23], раку молочной железы, к нарушениям менструального цикла, значительным дефектам полости матки, выкидышам, бесплодию, внематочным беременностям [13, 17]. Воздействие других веществ, таких как соли тяжелых металлов, пестициды и гербициды, также ассоциировано с повышенным числом аборт, бесплодием и нарушениями менструального цикла [22]. По данным Sangvai et al. (1996), овариальный резерв женщин, которые в антенатальном периоде подвергались воздействию ДЭС, уменьшен. Так, из 20 таких пациенток молодого возраста у 3 показатели овариального резерва оказались сниженными. Дальнейшие исследования, по нашему мнению, должны показать распространенность уменьшенного овариального резерва, связанного с воздействием вредных агентов окружающей среды [41].

Курение

Несомненную роль в уменьшении овариального резерва играет курение женщин. Так, в исследовании Cramer с соавт., было показано, что у курящих женщин средний базальный уровень

ФСГ составляет 15,0 мЕд/Л, тогда как у некурящих женщин той же возрастной группы этот показатель — 12,4 мЕд/Л [16]. Авторы делают вывод о значительном влиянии курения на овариальный резерв. Sharaga с соавт. (1994) обследовали 210 женщин, лечившихся по поводу бесплодия методом ЭКО-ПЭ. Выяснилось, что сниженный овариальный резерв у курящих женщин встречается в 3 раза чаще, чем у некурящих пациенток (12,3% и 4,3% соответственно) [14]. Более того, время наступления менопаузы наступает у курильщиц в среднем на два года раньше [29]. Уменьшенный овариальный резерв может быть принципиальным механизмом сниженной фертильности у курящих женщин.

Лучевая терапия и химиотерапия

Хорошо известно и о значительном отрицательном воздействии на репродуктивную функцию радиационного и химиотерапевтического лечения различных опухолевых заболеваний. Повреждение функции яичников при лучевой терапии зависит от двух факторов: дозы радиации, от выбранных полей облучения, и возраста пациентки. Доза радиации меньше 4 Грей редко вызывает необратимые изменения в работе яичников у женщин любого возраста, в то время как доза от 5 до 10,5 Грей вызывает необратимую менопаузу у 97% женщин старше 40 лет. В то же время у пациенток моложе 30 лет доза в 20 Грей часто не вызывает стойкого нарушения функции яичников [25, 28]. Воздействие химиотерапии на функцию яичников зависит от возраста пациентки, выбранного препарата, а также от его дозы. Так, лечение лимфогранулематоза вызывало стойкую менопаузу в 38–57% случаев, причем у пациенток старше 35 лет химиотерапия приводила обычно к стойким изменениям менструальной функции [27]. К препаратам, обладающим наибольшей токсичностью в отношении гонад, относятся алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, мелфелан, антимаболит цитарабин, винбластин, а также препараты цис-платины [22]. Высокие дозы препаратов, применяемые перед пересадкой костного мозга, фактически всегда приводят к стойкой утрате менструальной функции. Разработка тестов определения овариального резерва может позволить с максимальной точностью прогнозировать дальнейшую менструальную и репродуктивную функцию у пациенток, перенесших лечение по поводу онкологического заболевания.

Оперативные вмешательства на органах малого таза

Значительную роль в уменьшении овариального резерва играют оперативные вмешательства на органах малого таза. Хорошо известно, что у

женщин, проходящих лечение по поводу бесплодия, часто в анамнезе имеют место перенесенные оперативные вмешательства [4, 43]. Подобные вмешательства могут быть и сами причиной бесплодия, например, вследствие спаечного процесса в малом тазу после перенесенной аппендэктомии, при восстановлении проходимости маточных труб, микрохирургической пластике труб, удалении очагов эндометриоза. Крайне распространены резекции по поводу разнообразных кист яичников и при лечении синдрома поликистозных яичников. Последние проводятся крайне широко, нередко без всякого учета дальнейшего репродуктивного потенциала женщины, и зачастую приводят к выраженному снижению овариального резерва [43].

В последние годы ужесточение к показаниям к резекции яичников и сохранению овариальной функции находится не только под пристальным вниманием медицинской общественности, но и может быть причиной судебного разбирательства. Так, описан случай судебного решения в пользу пациентки, подвергшейся резекции яичников, что привело к преждевременному выключению репродуктивной функции, при отсутствии четких показаний и должного оформления медицинской документации [8].

Интересным остается вопрос, может ли уменьшиться овариальный резерв при удалении маточных труб, что часто наблюдается не только при операциях по поводу внематочных беременностей, но и при наличии гидросальпинксов. Рядом исследователей было показано, что при удалении маточных труб показатели овариального резерва снижаются, однако это отрицательно не влияет на частоту наступления беременности после проведения процедуры ЭКО [31, 42]. Несомненную роль играет на уменьшение овариального резерва имеющиеся в анамнезе пациенток резекции яичников. В этом случае на степень уменьшения влияют объем резекции яичника, что в свою очередь зависит от размера и гистологической картины кисты. Несмотря на то, что научной информации по изучению овариального резерва после оперативных вмешательств на яичнике пока мало, ряд выводов сделать можно. Было обнаружено значительное снижение фолликулярного ответа при индукции овуляции в группе женщин с двухсторонней и односторонней резекцией яичников, особенно, если это вмешательство было сделано без диагноза синдрома поликистозных яичников. Схожие данные получили Nargund с соавт. (1996), которые проанализировали овариальный ответ и количество ооцитов в яичниках женщин, проходящих лечение в программе ЭКО-ПЭ, после удаления кисты яичника. Авторы делают вывод,

что эта процедура значительно уменьшает овариальный ответ и что удаление эндометриодной кисты яичника оказывает большее влияние, чем удаление фолликулярной кисты [4, 43]. Крайним случаем является удаление одного из яичников. Интересные данные были получены Khalifa с соавт. (1992), которые сравнили овариальный резерв у 162 женщин с одним яичником и 1066 женщин с двумя яичниками, проходивших лечение в программе ЭКО-ПЭ. Авторы обнаружили, что у женщин с одним яичником был значительно увеличен базальный уровень ФСГ и, соответственно, уменьшен ответ на овариальную стимуляцию и количество полученных ооцитов [38].

Генитальный эндометриоз

Эндометриоз является одной из ведущих причин женского бесплодия. Как показали исследования, I и II стадии эндометриоза, по классификации Американского общества репродуктивной медицины, не влияют на показатели овариального резерва, тогда как III–IV стадии могут быть ассоциированы со значительным его уменьшением [18]. Это связано не только с поражением эндометриозом непосредственно ткани яичника, что часто наблюдается у пациенток с III–IV стадией этого заболевания, но и со значительным объемом резекции яичников, необходимым при хирургическом лечении эндометриодных кист. В научной литературе имеется множество противоречивых данных, касающихся эффективности программы ЭКО у пациенток с эндометриозом, однако мы склоняемся к мнению, что результаты уменьшаются только у пациенток, с выраженными стадиями этого заболевания и перенесшими резекцию яичников по поводу поражения эндометриозом, последних [1, 19]. Более того, частота имплантации не уменьшается у пациенток с эндометриозом и только малое число ооцитов и эмбрионов у пациенток с резекцией яичников может приводить к уменьшению частоты наступления беременности. В то же время Курило Л. Ф. с соавт. изучали фолликулогенез у пациенток с эндометриозом и пришли к выводу, что возможно повреждение роста и созревания фолликулов, в том числе и в фетальный период. Дальнейшие исследования должны показать насколько эти изменения имеют клиническое значение [5]. Эти данные находят подтверждение в недавней работе, где было показано, что у пациенток с эндометриозом I и II стадий уменьшен уровень АМГ, что может быть объяснено измененным составом фолликулов [15].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

Как указывалось выше, СПКЯ может быть причиной оперативных вмешательств на яичниках,

что может приводить к уменьшению овариального резерва. Однако, не менее противоречивым является соотношение между СПКЯ и показателями овариального резерва и без таких вмешательств. Известно, что СПКЯ обычно выражается в ановуляции, нарушениях менструального цикла и андрогении яичникового генеза. Фолликулы развиваются только до стадии антральных 5–10 мм в диаметре, что приводит к специфической морфологической картине. Классическим является наличие у пациенток с этим синдромом относительно низкого уровня ФСГ и повышенного отношения ЛГ:ФСГ. Изучение новых маркеров овариального резерва показало, что у пациенток с СПКЯ уровень ингибина В находится в пределах нормы или несколько повышен [24]. В то же время уровень АМГ более высокий, чем у здоровых женщин. Однако было показано, что если рассчитать уровень АМГ относительно наличия фолликулов диаметром от 3 до 10 мм, то уровень АМГ в расчете на один фолликул будет меньше, чем в норме, что может говорить об изменениях в продукции гранулезы пациенток с СПКЯ гормонов, регулирующих рост фолликулов [11]. С другой стороны, снижение показателей овариального резерва с возрастом у пациенток, страдающих СПКЯ, происходит медленнее, чем у здоровых женщин, и менопауза у таких пациенток может наступать на 2–3 года позже [37].

Заключение

Хотелось бы отметить, что изучение показателей овариального резерва у пациенток с различными гинекологическими показателями является новым и перспективным направлением в исследованиях в области гинекологии. Эти исследования должны позволить специалистам более точно определять репродуктивный потенциал конкретной женщины и на основании этого проводить диагностику и лечение заболеваний.

Литература

1. Боярский К. Ю. Клиническое значение тестов определения овариального резерва в лечении бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000.
2. Боярский К. Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия методом ЭКО-ПЭ // Лечение женского и мужского бесплодия (вспомогательные репродуктивные технологии) / под ред. Кулакова В. И., Леонова Б. В., Кузьмичева Л. Н. — М.: МИА, 2005. — С. 53–60.
3. Боярский К. Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2002. — № 3. — С. 43–49.
4. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв / Корсак В. С. [и др.] // Проблемы репродукции. — 1996. — № 4. — С. 63–67.

5. Количественный анализ состава фолликулов яичника при эндометриозе / Курило Л. Ф. [и др.] // Проблемы репродукции. — 2006. — № 3. — С. 53–59.
6. Назаренко Т. А., Смирнова А. А. Индукция моно- и супероолюляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг // Проблемы репродукции. — 2004. — № 1. — С. 39–43.
7. Ницури Д. А. Овариальная недостаточность при хроническом неспецифическом сальпингоофорите // Физиология человека. — 1995. — № 3. — С. 166–169.
8. Страченко А. А., Фуркалюк М. Ю., Прилукова Т. И. Пример судебного разбирательства по поводу выполнения непоказанной хирургической операции // Здоровоохранение. — 2003. — № 6. — С. 49–60.
9. AMH and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition / Sowers M. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 3478–3483.
10. Anasti J. Premature ovarian failure: an update // Fertil. Steril. — 1998. — Vol. 70. — P. 1–15.
11. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction / Broekmans F. J. [et al.] // Trends Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 19. — P. 340–347.
12. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause / Broekmans F. J. [et al.] // Menopause. — 2004. — Vol. 11. — P. 607–614.
13. Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy: further follow up / Colton T. [et al.] // JAMA. — 1993. — Vol. 269. — P. 2096–2100.
14. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by clomiphene citrate challenge test (CCCT) / Sharara F. [et al.] // Fertil. Steril. — 1994. — Vol. 62. — P. 257–262.
15. Decreased AMH and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis / Lemos N. [et al.] // Fertil. and Steril. — 2008. — Vol. 89. — P. 1064–1068.
16. Determinants of basal FSH levels in premenopausal women / Cramer D. [et al.] // Jour. Clin. Endocr. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 1105–1109.
17. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects / Guisti R. [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 778–788.
18. Endometriosis and infertility The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // Fertil. Steril. — 2004. — Vol. 81. — P. 1441–1446.
19. Endometriosis and IVF: a function of ovarian reserve / Boyarsky C. [et al.] // First Nordic Congress on Endometriosis: abstract book. — Stockholm, 2001. — P. 24–25.
20. Environmental toxicants and female reproduction / Sharara F. [et al.] // Fertil. Steril. — 1998. — Vol. 70. — P. 613–622.
21. Faddy M., Gosden R. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary // Hum. Repr. — 1995. — Vol. 10. — P. 770–775.
22. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses // Endocrine Reviews. — 1996. — Vol. 17. — P. 121–155.
23. Herbst A., Scully R. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: a report of 7 cases including 6 clear cell carcinomas (so called mesonephromas) // Cancer. — 1970. — Vol. 25. — P. 745–747.
24. High serum concentration of total inhibin in polycystic ovary syndrome / Tsigkou A. [et al.] // Fertil. Steril. — 2008. — Vol. 90. — P. 1859–1863.
25. Howell S., Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy // Endocr. Metab. Clinin. North. Amer. — 1998. — Vol. 27. — P. 927–943.
26. Keefe D. Reproductive aging is an evolutionarily programmed strategy that no longer provides adaptive value // Fertil. Steril. — 1998. — Vol. 70. — P. 204–206.
27. Long-term gonadal toxicity after therapy Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma / Bokemeyer C. [et al.] // Ann. Hemat. — 1994. — Vol. 68. — P. 105–110.
28. Lushbaugh C., Carasett C. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review // Cancer. — 1976. — Vol. 37. — P. 1111–1115.
29. McKinlay S. M., Bifano N. L., McKinlay J. B. Smoking and age at menopause in women // Ann. Intern. Med. — 1985. — Vol. 103. — P. 350–356.
30. Meldrum D. Female reproductive aging-ovarian and uterine factors // Fertil. Steril. — 1993. — Vol. 59. — P. 1–5.
31. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges / Gelbaya T. [et al.] // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 85. — P. 1464–1468.
32. Paavonen J., Lehtinen M. Chlamydial pelvic inflammatory disease // Hum. Repr. Upd. — 1996. — Vol. 2. — P. 519–529.
33. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects of birth size and gestational age / Fein G. [et al.] // J. Pediatr. — 1984. — Vol. 105. — P. 315–320.
34. Relationship of Serum AMH Concentration to Age at Menopause / van Disseldorp M. J. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 2129–2134.
35. Richardson S. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion // J. Clin. Endocr. Metab. — 1987. — Vol. 65. — P. 1231–1237.
36. Seawright A. Directly toxic effects of plant chemicals which may occur in humans and animal foods // Nat. Toxins. — 1995. — Vol. 3. — P. 227–232.
37. Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome / Piltonen T. [et al.] // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20. — P. 1820–1826.
38. Significance of basal FSH levels in women with one ovary in a program of IVF / Khalifa E. [et al.] // Fertil. Steril. — 1992. — Vol. 57. — P. 835–839.
39. Tarlatzis B. C., Zepiridis L. Perimenopausal conception // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2003. — Vol. 997. — P. 93–104.
40. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles / Lee S. [et al.] // Hum. Repr. — 1988. — Vol. 3. — P. 851–855.

41. The effect of untrauterine DES exposure on ovarian reserves screening in the general infertility population / Sangvai M. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1996. — Vol. 66, suppl. 1. — P. 105.
42. The effect surgery on the ovarian response to stimulation in IVF / Shulman A. [et al.] // *EJOG.* — 2002. — Vol. 103. — P. 158–162.
43. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response during IVF cycles / Nargund G. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1996. — Vol. 11. — P. 81–83.
44. The menopausal transition. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 90. — P. 61–65.
45. *Vaskivuo T. E., Tapanainen J. S.* Apoptosis in the human ovary // *Reprod. Biomed. Online.* — 2003. — Vol. 6. — P. 24–35.
46. *Welt C. K.* Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure // *Clin. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 68. — P. 499–509.

Статья представлена М. А. Тарасовой,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

FACTORS WHICH CAN PREDICT OVARIAN RESERVE

Boyarsky C. Yu., Gaidukov S. N., Chinchaladze A. S.

■ **Summary:** Various factors which can determinate individual ovarian reserve are described in this review. The physiological and pathological causes of diminished ovarian reserve are presented. Large scale of gynecological diseases from premature ovarian failure to polycystic ovarian syndrome is reported as a reason for an ovarian reserve alteration.

■ **Key words:** ovarian reserve; physiological factors; gynecological diseases.

■ Адреса авторов для переписки

Боярский Константин Юрьевич — к. м. н., ассистент кафедры.
Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, клиника ИнАлМед,
198255, Санкт-Петербург, ул. Танкиста, д. 3.

E-mail: boyarsky@pochta.ru

Гайдуков Сергей Николаевич — д. м. н., зав. кафедрой, профессор.
Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

E-mail: gaidukovsn@rambler.ru

Чинчаладзе Александр Сергеевич — аспирант.

Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Boyarsky Constantin Yurievich — Ph. D., assistant professor.

Department of Obstetrics and Gynecology, State Pediatric Medical Academy, St-Petersburg, InAlMed clinics.
198259, St-Petersburg, st. Tankista Chrustitskogo d. 3.

E-mail: boyarsky@pochta.ru

Gaidukov Sergey Nikolaevich — MD, head of department, professor.
Department of Obstetrics and Gynecology, State Pediatric Medical Academy, St-Petersburg.

194100, St-Petersburg, st. Litovskaya d. 2.

E-mail: gaidukovsn@rambler.ru

Chinchaladze Aleksandr Sergeevich — post-graduate student.

Department of Obstetrics and Gynecology, State Pediatric Medical Academy, St-Petersburg.
194100, St-Petersburg, st. Litovskaya d. 2.