

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

*Ибрагимова Хакимахон Равшанжон кизи*

*Ферганский медицинский институт общественного здоровья*

### Аннотация

Снижение овариального резерва является важной проблемой в репродуктивной медицине, влияющей на фертильность женщин. Овариальный резерв определяется количеством и качеством фолликулов в яичниках. Для его оценки используются биохимические тесты (измерение уровня гормонов) и ультразвуковое исследование. Литературный обзор с 2010 по 2024 год охватывает различные методы оценки овариального резерва. В нем рассматриваются как биохимические, так и сонографические параметры, такие как уровни ФСГ, ингибина В, АМГ, и количество антральных фолликулов. Авторы обсуждают их преимущества и недостатки, включая степень чувствительности и специфичности. Выделенные ключевые моменты: АМГ выделяется как наиболее стабильный и чувствительный маркер овариального резерва. Для точной и своевременной диагностики снижения овариального резерва рекомендуется использовать комплексный подход, включающий биохимические и сонографические методы.

**Ключевые слова:** Овариальный резерв, снижение овариального резерва, фертильность, яичники, маркеры овариального резерва, антимюллеров гормон, ультразвуковое исследование, гормональные уровни, прогностические модели, контролируемая стимуляция яичников, репродуктивный потенциал, диагностика, сывороточный ФСГ, Ингибин В, эстрогены.

**Введение.** Снижение овариального резерва представляет собой важную проблему в репродуктивной медицине, влияющую на фертильность женщин. Овариальный резерв определяется как количество и качество фолликулов в яичниках, которые могут быть использованы для овуляции и возможного зачатия. Маркеры овариального резерва включает уровень гормонов и сонографические измеренные характеристики яичников. Эти маркеры могут быть полезны в качестве предикторов количества ооцитов, получаемых после контролируемой стимуляции яичников и их извлечения. Однако они являются слабыми предикторами репродуктивного потенциала независимо от возраста. (*Fertil Steril 2020;114:1151–7. 2020 by American Society for Reproductive Medicine.*) Прогнозирование снижения овариального резерва особенно актуально для девочек подросткового возраста и женщин репродуктивного возраста, поскольку

ранняя диагностика и интервенция могут способствовать улучшению репродуктивных исходов.

Целью настоящего литературного обзора является предоставление способов диагностики снижения овариального резерва путем анализа всех соответствующих и репрезентативных исследований с 2010 по 2024 год с учетом различных подходов к исследованию. Этот обзор также дает представление о том, как можно улучшить оценку снижения овариального резерва для получения более надежных и действенных данных.

**Методы.** Для сбора релевантных исследований был проведен систематический поиск в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, ESHRE, ASRM, Scopus, Google Scholar. Ключевые слова для поиска включали: "овариальный резерв", "снижение овариального резерва", "факторы риска", "антимюллеров гормон", "ультразвуковое исследование", "генетические факторы", "эндокринные нарушения", "прогностические модели", "контролируемая стимуляция яичников", "фертильность", и "репродуктивный потенциал". В обзор включались исследования, опубликованные с 2000 по 2024 год, написанные на английском и русском языках, и соответствующие теме прогноза снижения овариального резерва. Исключались статьи, которые не имели четкого описания методов, исследования с недостаточной выборкой и статьи, дублирующие данные из ранее включенных исследований.

Определение овариального резерва — важный аспект оценки женской фертильности. Тесты на овариальный резерв включают как биохимические тесты, так и ультразвуковое исследование яичников. Биохимические тесты овариального резерва можно разделить на измерения уровня ФСГ, Э2 или ингибина В в ранней фолликулярной фазе; измерение антимюллерова гормона (АМГ), который не зависит от дня цикла; и провокационные тесты, такие как тест с кломифен-цитратом. Биохимические методы измерения овариального резерва предназначены для прямого или косвенного измерения пула ооцитов или фолликулов.

Ультразвуковые показатели овариального резерва включают в себя количество антральных фолликулов (КАФ) и объем яичников. Объем яичников с возрастом уменьшается и, следовательно, может служить потенциальным индикатором овариального резерва; однако этот показатель редко используется для клинического прогнозирования из-за высокой межциклической и внутрициклической вариабельности и общего недостатка чувствительности. КАФ представляет собой сумму числа антральных фолликулов в обоих яичниках, определенных с помощью трансвагинального ультразвукового исследования в ранней фолликулярной фазе. В большинстве исследований антральные фолликулы определяются как те, размеры которых составляют от 2

до 10 мм в среднем диаметре в самой большой двумерной плоскости яичника. Учитывая скорость фолликулярного атрезии, более половины антральных фолликулов, обнаруженных с помощью трансвагинального ультразвукового исследования у молодых женщин, могут находиться на ранних или поздних стадиях атрезии. К сожалению, качество состояния фолликулов (растущие или атретические) не может быть оценено по их ультразвуковому изображению. (Broekmans, F.J., Soules, M.R., & Fauser, B.C. (2009). *Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. Endocrine Reviews, 30(5), 465-493.*)

Ингибин В представляет собой димерный полипептид который является продуктом гранулезных клеток и секретируется преимущественно преантральными фолликулами. Снижение секреции ингибина В уменьшает уровень центральной отрицательной обратной связи, что приводит к увеличению секреции ФСГ гипофизом и к повышению концентраций ФСГ в поздней лютеиновой и ранней фолликулярной фазах (косвенный показатель). Исследования у пациентов, проходящих ЭКО, показали связь между сниженной овариальной реакцией и более низкими уровнями ингибина В, с одной стороны, и низкими уровнями беременности, с другой. (Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER 2002 *Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. Fertil Steril 77: 328–336*); (Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA 1997 *Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome [see comments]. Fertil Steril 67:110 – 114*). А более поздние исследования поставили под сомнение эти выводы (Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER 1999 *Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. Fertil Steril 72:845– 851*). Ингибин В, вероятно, лучше отражает овариальную активность, чем овариальный резерв, поскольку напрямую связан с растущими фолликулами и сильно подвержен колебаниям функции яичников, часто наблюдаемым в позднем возрасте и в течение менструального цикла.

Базальные концентрации сывороточного ФСГ повышаются во 2, 3 или 4 дни менструального цикла у женщин с уменьшенным овариальным резервом. Повышенные базальные концентрации сывороточного ФСГ являются специфичным, но не чувствительным тестом для определения уровня овариального резерва. Однако уровни ФСГ имеют значительную межциклическую и внутрициклическую вариабельность, что ограничивает надежность однократного измерения.

АМГ, также известный как мюллеров ингибирующее вещество, является димерным гликопротеином, эксклюзивно продуцируемым гранулезными



клетками преантральных (первичных и вторичных) и мелких антральных фолликулов. Когда фолликулы дифференцируются из примордиальной в первичную стадию, начинается производство АМГ, которое продолжается до тех пор, пока фолликулы не достигнут среднеантральной стадии с диаметром 2–6 мм. Развивающиеся антральные фолликулы являются основным специфическим источником сывороточного АМГ, поскольку они содержат большее количество гранулезных клеток по сравнению с преантральными фолликулами и имеют лучшее кровоснабжение. АМГ преимущественно секретируется в сыворотку мелкими антральными фолликулами и фолликулы прекращают производство АМГ, как только достигают стадии доминантности. (*Fanchin R, Schonaëuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J 2003 Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. Hum Reprod 18:323–327*) Количество мелких антральных фолликулов непосредственно связано с общим размером пула примордиальных фолликулов. С уменьшением количества антральных фолликулов с возрастом, уровни АМГ в сыворотке также снижаются и становятся неопределяемыми к моменту наступления менопаузы. Недавние исследования действительно показали, что уровни АМГ в сыворотке представляют количественный овариальный резерв у пациентов, проходящих ЭКО, и могут служить показателем возраста наступления менопаузы. (*van Disseldorp J, Broekmans FJ, Peeters PH, Fauser BC, van der Schouw YT 2008 The association between vascular function-related genes and age at natural menopause. Menopause 15:511–516*). У женщин с различной степенью гипергонадотропизма (от надвигающейся овариальной недостаточности до полной преждевременной недостаточности яичников) АМГ оказался лучшим параметром для оценки степени истощения овариальных фолликулов и, возможно, будет лучшим маркером для диагностики преждевременной недостаточности яичников. Более того, накоплены доказательства того, что АМГ, в отличие от других маркеров овариального резерва, может использоваться независимо от фазы менструального цикла. (*Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ 2006 Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. J Clin Endocrinol Metab 91: 4057– 4063*)

Концентрации АМГ в сыворотке, производимые гранулезными клетками ранних фолликулов, не зависят от гонадотропинов и, следовательно, остаются относительно стабильными в течение и между менструальными циклами как у нормальных молодых женщин с овуляцией, так и у женщин с бесплодием. Уровни АМГ могут быть снижены у женщин, принимающих в настоящее время гормональные контрацептивы, и поэтому их следует тщательно интерпретировать у этих пациенток. АМГ является более чувствительным

показателем овариального резерва, чем ФСГ, и склонен снижаться до повышения ФСГ. По этой причине АМГ в значительной мере заменил базальное определение ФСГ и уровня Э2 как биомаркер овариального резерва. Базальные уровни ФСГ и Э2 могут дополнительно информировать при очень низких уровнях АМГ у женщин.

Кломифен-цитратный пробный тест включает измерение сывороточного ФСГ до (3-й день цикла) и после (10-й день цикла) лечения кломифен-цитратом (100 мг ежедневно, с 5-го по 9-й день цикла). В то время как повышение уровней ингибина В и Э2, полученных из растущей когорты яичниковых фолликулов, будет подавлять ФСГ у женщин с реагирующими яичниками, более маленькие когорты фолликулов, которые могут быть активированы у женщин со сниженным овариальным резервом, будут генерировать меньше ингибина В и Э2, что приведет к уменьшению отрицательной обратной связи и повышению стимулированных концентраций ФСГ. Повышенная концентрация ФСГ после стимуляции кломифеном-цитратом, следовательно, указывает на снижение овариального резерва.

**Заключение.** Снижение овариального резерва представляет собой важную проблему в репродуктивной медицине, оказывая значительное влияние на фертильность женщин. Определение овариального резерва как количества и качества фолликулов в яичниках имеет решающее значение для оценки репродуктивного потенциала и возможности зачатия. Маркеры овариального резерва, включающие гормональные уровни и сонографические характеристики яичников, полезны для предсказания количества ооцитов, получаемых после контролируемой стимуляции яичников и их извлечения. Однако они оказываются слабыми предикторами репродуктивного потенциала независимо от возраста.

Прогнозирование снижения овариального резерва особенно актуально для девочек подросткового возраста и женщин репродуктивного возраста, поскольку ранняя диагностика и вмешательство могут способствовать улучшению репродуктивных исходов.

Важность тестов на овариальный резерв заключается в их способности предоставить информацию о количестве и качестве фолликулов в яичниках. Биохимические тесты, такие как измерение уровней ФСГ, Э2, ингибина В и АМГ, в сочетании с ультразвуковым исследованием, могут значительно улучшить точность предсказания овариального резерва и репродуктивного потенциала. В частности, АМГ выделяется как наиболее стабильный и чувствительный маркер овариального резерва, что делает его предпочтительным инструментом для диагностики и прогноза.

На основе проведенного анализа можно сделать вывод, что для достижения наилучших результатов в диагностике и лечении снижения овариального резерва необходимо использовать комплексный подход, включающий как биохимические, так и сонографические методы. Это позволит обеспечить более точное и своевременное выявление проблем с овариальным резервом, а также разработать эффективные стратегии для улучшения репродуктивных исходов у женщин разного возраста.

#### Список литературы

1. Broekmans, F.J., Soules, M.R., & Fauser, B.C. (2009). Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews*, 30(5), 465-493.
2. Fertil Steril 2020;114:1151–7. 2020 by American Society for Reproductive Medicine.
3. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER 2002 Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 77: 328–336.
4. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA 1997 Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome [see comments]. *Fertil Steril* 67:110–114.
5. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER 1999 Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 72:845–851).
6. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ 2006 Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4057–4063.
7. van Disseldorp J, Broekmans FJ, Peeters PH, Fauser BC, van der Schouw YT 2008 The association between vascular function-related genes and age at natural menopause. *Menopause* 15:511–516.
8. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J 2003 Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 18:323–327