

Современные представления о клинико-диагностических критериях преждевременной недостаточности яичников (обзор литературы)

Салимова М.Д., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Салимова Мадинабону Долимон кизи, e-mail: madinochka.salimova@mail.ru

Резюме

В современных реалиях отсрочка беременности на поздний репродуктивный возраст стала тенденцией изменения репродуктивного поведения многих женщин. Поздним репродуктивным периодом считается возраст от 40 до 45 лет. При преждевременной недостаточности яичников женщина теряет свой репродуктивный потенциал до 40 лет, и это является основной социальной проблемой. Прежде чем попасть к гинекологу, свыше 50 % женщин обращаются в среднем к трём различным специалистам. От осведомлённости врача общей практики о данной патологии зависит успех ранней диагностики и возможность своевременного назначения заместительной гормональной терапии, а также мониторинг отдалённых последствий гипоестрогении. Женщины с данной патологией имеют повышенный риск ассоциированных с дефицитом эстрогена заболеваний: это нарушение эндотелиальной функции, ишемическая болезнь сердца и риски, связанные с ней; более высокую частоту остеопорозных переломов, нарушение когнитивной функции, снижение качества сексуальной жизни и риск преждевременной смертности. Целью данного обзора явилась систематизация имеющихся данных о современных клинико-диагностических критериях преждевременной недостаточности яичников для раннего выявления и предотвращения репродуктивных потерь, а также улучшения качества жизни женщин. Информационный поиск проводился с использованием интернет-ресурсов (PubMed, Web of Science, eLibrary.Ru), анализировались литературные источники за период 2015–2019 гг. В результате проведённого анализа литературных данных была описана поэтапная диагностика патологии, выявлены и перечислены основные недостатки главного маркера для оценки функции яичников – фолликулостимулирующего гормона. А также рассмотрены преимущества антимюллерового гормона в ранней диагностике овариальной недостаточности.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, овариальный резерв, диагностика преждевременной недостаточности яичников, бесплодие, аменорея, антимюллеров гормон, фолликулостимулирующий гормон

Для цитирования: Салимова М.Д., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н. Современные представления о клинико-диагностических критериях преждевременной недостаточности яичников (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 42-50. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.5.

Modern Concepts of Clinical and Diagnostic Criteria for Premature Ovarian Failure (Literature Review)

Salimova M.D., Nadelyaeva Y.G., Danusevich I.N.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Madinabonu D. Salimova, e-mail: madinochka.salimova@mail.ru

Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) is a life-changing diagnosis with profound physical and psychological consequences. POI, defined as amenorrhea due to the loss of ovarian function before 40 years of age, can occur spontaneously or be secondary to medical therapies. POI is associated with cardiovascular morbidity, osteoporosis and premature mortality. General practitioners play an important role in the evaluation and long-term management of women with POI. Before getting to the gynecologist, more than 50 % of women, on average, turn to three different specialists. Success of early diagnosis, possibility of timely prescription of hormone therapy, and monitoring of the long-term effects of hypoeurogenism depend on the general practitioner's knowledge of this pathology. The purpose of this review was to systematize the available data on modern clinical diagnostic criteria for POI, for the early detection and prevention of reproductive losses, as well as improving the quality of life of women. An information search was carried out using Internet resources (PubMed, Web of Science, eLibrary.Ru), literary sources for the period 2015–2019 were analyzed. As a result of the analysis of the literature data, a step-by-step diagnosis of pathology was described, the main shortcomings of the main marker for assessing ovarian function – follicle-stimulating hormone – were identified and listed. And also the advantages of anti-Müllerian hormone in the early diagnosis of ovarian insufficiency are considered.

Key words: premature ovarian failure, premature ovarian insufficiency, ovarian reserve, diagnosis of POI, infertility, amenorrhea, anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating hormone

For citation: Salimova M.D., Nadelyaeva Y.G., Danusevich I.N. Modern Concepts of Clinical and Diagnostic Criteria for Premature Ovarian Failure (Literature Review). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 42-50. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.5.

ВВЕДЕНИЕ

Последние клинические рекомендации Европейского общества по репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE 2016) дают следующее определение преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) – клинический синдром, основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет, характеризующийся нарушением менструальной функции (олиго-/аменорея), повышением уровня гонадотропинов (фолликулостимулирующего гормона – ФСГ, лютеинизирующего гормона – ЛГ) и снижением концентрации эстрадиола [1]. На сегодняшний день в России не существует единого стандарта обследования и ведения пациентов с данным диагнозом. Ввиду малого информирования врачей общей практики своевременная диагностика преждевременной недостаточности яичников представляет реальную клиническую проблему.

В 1942 г. Fuller Albright впервые предложил термин «преждевременная недостаточность яичников». В дальнейшем этот термин был забыт и, без достаточных на то оснований, симптомокомплекс, включающий аменорею у пациенток в возрасте до 40 лет на фоне высокого уровня гонадотропинов и низкого уровня половых гормонов, в литературе описывался как «преждевременная менопауза» или «преждевременное истощение яичников» [2]. Но последние не отражали переменную природу состояния и означали полное прекращение функции яичников. В литературе описано немало случаев спонтанного восстановления овуляции при длительной гипергонадотропной аменорее и возможности наступления беременности у 5–10 % женщин [3]. Данные, накопленные за долгие годы исследований, до сих пор не могут с точностью определить ту точку, при которой длительная гипергонадотропная аменорея становится необратимой [4]. Своевременная диагностика с четким пониманием сопутствующих патологий, возникающих на фоне дефицита эстрогена, имеет большое значение для адекватного консультирования и лечения данных пациенток. Решающим является своевременное назначение гормональной терапии, в целях предотвращения нежелательных симптомов менопаузы и возможных последствий для здоровья. Тонкости клинической картины и относительная неосведомленность населения об этом состоянии может привести к задержке в диагностике и последующем лечении. Несмотря на продолжительные исследования механизмов, задействованных в возникновении преждевременной недостаточности яичников, явных продвижений в этой области в последние десятилетия не было, исследователи по-прежнему сталкиваются со сложностью и неоднородностью явления [5].

ЭТИОЛОГИЯ

О частоте встречаемости ПНЯ написано много, несмотря на отсутствие данных о достоверности, по подсчётам разных авторов она колеблется от 1 до 13 % [6, 7]. Так как ПНЯ является мультифакторным заболеванием, причин, приводящих к резкому снижению фолликулярного пула, нарушению процесса фолликулогенеза, усилению апоптоза и атрезии фолликулов и недостаточной их закладке во время внутриутробного развития, достаточно. Возраст наступления менопаузы и прекращения функции яичников зависит от ряда факторов, которые принципиально

можно разделить на две группы: модифицируемые (медицинские, социальные и факторы окружающей среды) и немодифицируемые (генетические) [8]. К этиологическим причинам возникновения спонтанной ПНЯ относят: хромосомные и генетические аномалии, инфекционно-токсические агенты, факторы окружающей среды, аутоиммунную патологию, ятрогенную и идиопатическую. Однако, несмотря на современные диагностические возможности, в структуре заболеваемости доминирует идиопатическая форма, составляя более 50 % случаев [2]. Наиболее клинически важными аутоиммунными заболеваниями, связанными с ПНЯ, являются аутоиммунное заболевание надпочечников (болезнь Аддисона), аутоиммунное поражение щитовидной и поджелудочной желёз. Сообщалось, что болезнь Аддисона может предшествовать диагнозу преждевременной недостаточности яичников или возникать через много лет после её диагностики. Антиадреналовые аутоантитела обнаруживаются у половины женщин с ПНЯ через 8–14 лет после установки диагноза, болезнь Аддисона развивается в 10 % случаев. Аутоиммунная реакция щитовидной железы чаще всего проявляется в виде гипотиреоза и встречается у 27 % женщин, страдающих идиопатической ПНЯ. Сахарный диабет 1-го типа развивается у 2,5 % женщин с аутоиммунной формой овариальной недостаточности [9]. После постановки диагноза ПНЯ целесообразно ежегодно проводить скрининг функций щитовидной железы, надпочечников и поджелудочной железы. Исследование J.G. Bentzen (2012) показало, что у женщин, чьи матери вошли в менопаузу до 45 лет, скорость снижения антимюллерового гормона (АМГ) в год была вдвое выше, чем у тех, у чьих матерей естественная менопауза наступила после 55 лет [10]. Наследственность и курение сигарет – признанные факторы риска развития преждевременной недостаточности яичников [11]. Две X-хромосомы необходимы для полноценной функции яичников. Одинаково важную роль играет и короткое, и длинное плечо хромосомы. Почти все делеции, происходящие в терминальной части проксимальной области короткого и длинного плеча X-хромосомы, связаны с первичной аменореей или преждевременной недостаточностью яичников. Одна из 2500 девочек рождается с синдромом Шерешевского – Тернера (45X-моносомия), у большинства из них – первичная аменорея, но четверть случаев данного синдрома – мозаичные кариотипы, и от 3 до 5 % девочек могут иметь вторичные половые признаки и менструировать. ПНЯ у женщин с данным синдромом развивается в 4–5 % случаев [12]. Так же к дефектам хромосом, связанных с ПНЯ, можно отнести трисомию и микроделецию X-хромосомы. Синдром хрупкого плеча X-хромосомы (Синдром Мартина – Белла) является X-сцепленным доминантным генетическим признаком и характеризуется истончением концов X-хромосомы, возникающим вследствие значительного увеличения числа повторяющихся последовательностей нуклеотидов «цитозин – гуанин – гуанин», которые в норме должны повторяться не более 45 раз. При этом наблюдается нарушение функционирования гена *FMR1*, ответственного за формирование нейронных связей, а также за развитие и дифференцировку нервной системы в целом. При числе повторов, не превышающем 200 (55–199 раз), возникает премутация, что является одной из причин преждевременной овариальной недостаточности в 23 % случаев

[13]. Костный морфогенетический белок 15 является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), расположенного на коротком плече X-хромосомы, и играет важную роль в фертильности и качестве ооцитов, мутации в этом гене могут вызвать овариальную недостаточность [14]. Ятрогенная причина возникновения ПНЯ является наиболее острой проблемой. Одной из 49 женщин в возрасте до 40 лет будет диагностирован рак. В связи с заметным прогрессом в терапии долгосрочная выживаемость ожидается у 80 % детей и подростков с диагнозом рака [15]. Хирургические вмешательства, облучение или химиотерапия, которые отрицательно влияют на любой компонент гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, могут поставить под угрозу репродуктивное здоровье у выживших после рака пациентов [16]. Любые хирургические вмешательства у женщин репродуктивного возраста в области малого таза могут отрицательно влиять на овариальный резерв. Быстрое снижение АМГ наблюдается после гистерэктомии. Резекция яичников и удаление эндометриоидных кист, электрокаутеризации яичников при синдроме поликистозных яичников, эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки также повышают риск наступления ПНЯ. При двухсторонней овариоэктомии диагноз очевиден [17, 18, 19, 20, 21, 22]. Меры по сохранению фертильности следует начинать до начала любой терапии рака или хирургического вмешательства в связи с другими заболеваниями [23]. Роль инфекций остаётся спорной, не так давно появились сообщения о наличии связи между ВИЧ-инфекцией, антиретровирусной терапией и риском развития ПНЯ [24]. Стрессовые ситуации – частая причина, приводящая к формированию яичниковой недостаточности. Хронический стресс относится к ведущим повреждающим факторам, воздействующим на эндокринные железы. Индивидуальное восприятие повышенных физических и психических нагрузок может изменять регуляторную функцию иммунной системы и через повышение уровня кортикостероидных гормонов оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось [25]. Важно отметить, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК), препараты для лечения бесплодия и предшествующая заместительная гормональная терапия (ЗГТ) не могут быть причиной истощения овариального резерва, они лишь могут скрыть манифестацию преждевременной недостаточности яичников и смягчить клиническую картину [16].

КЛИНИКА

Женщины с преждевременной овариальной недостаточностью обычно наблюдаются в учреждениях первичной медико-санитарной помощи с нарушением менструального цикла, бесплодием и могут страдать от симптомов гипозстрогении. Они имеют повышенный риск ассоциированных с дефицитом эстрогена заболеваний: нарушений эндотелиальной функции, ишемической болезни сердца и связанных с ней рисков; более высокую частоту остеопорозных переломов, нарушение когнитивной функции, снижение качества сексуальной жизни и риск преждевременной смертности. Прежде чем попасть к гинекологу свыше 50 % женщин обращается в среднем к трём различным специалистам [1, 6, 26]. От осведомлённости врача общей практики о данной патологии зависит не только успех ранней диагностики и возмож-

ность своевременного назначения ЗГТ, но и мониторинг отдалённых последствий гипозстрогении.

Пациентки с ПНЯ отличаются от женщин с физиологической менопаузой. Ввиду отсутствия возрастных изменений структур гипоталамической и лимбической систем у них нет тяжёлых климактерических расстройств, а также выраженных симптомов атрофии урогенитального тракта (за исключением пациенток после лечения рака), т. к. у них ещё не задействованы механизмы старения уротелия [25]. При своевременной менопаузе отмечается относительная гиперандрогения, тогда как женщины с ПНЯ в 63 % случаев испытывают проявления дефицита мужских половых гормонов. Дефицит андрогенов характеризуется ухудшением общего самочувствия, дисфорическим настроением (вплоть до депрессии), постоянным необоснованным чувством усталости, сексуальной дисфункцией (снижение либидо), вазомоторными нарушениями, потерей костной массы, снижением мышечной силы, а также снижением познавательной функции и памяти [27, 28]. Клиническая картина ПНЯ весьма неспецифична и проявления симптомов сильно варьируются в зависимости от женщины. В большинстве случаев у женщин отмечается нормальное течение пубертатного периода с установлением регулярного менструального цикла. У подавляющего большинства пациенток (85,5 %) начало заболевания проявлялось нарушением регулярности менструального цикла по типу опсоменореи. Внезапное прекращение менструаций отмечается у 14,2 % пациенток. Женщина может предъявлять жалобы, связанные со снижением эстрогена: сухость во влагалище, снижение либидо, прибавку массы тела, ухудшение состояния волос и ногтей, раздражительность, ночную потливость, повышение артериального давления и другое. Значительное снижение качества жизни наблюдается при нарушениях режима сна и бодрствования [29, 30, 31]. Однако женщины с аменореей могут никогда не испытывать симптомы гипозстрогении. Кроме того, у некоторых женщин ПНЯ обнаруживается только при обращении к врачу по поводу бесплодия [5].

ДИАГНОСТИКА

Европейское общество по репродукции и эмбриологии человека даёт следующие критерии диагностики: олигоменорея или отсутствие менструаций в течение 4 месяцев; уровень ФСГ более 25 МЕ/мл в двух исследованиях с интервалом не менее 4 недель [1]. В то же самое время, согласно Международному обществу по менопаузе, уровень фолликулостимулирующего гормона, соответствующий менопаузе, должен составлять > 40 МЕ/мл [16]. В настоящее время в России нет единого стандарта диагностики и лечения ПНЯ. У всех женщин до 40 лет с нарушениями менструального цикла вне зависимости от наличия симптомов дефицита эстрогенов необходимо исключить данную патологию. Так же особое внимание следует обратить на девушек с первичной аменореей после 15 лет, в норме в 95–98 % случаев подростки менструируют к данному возрасту. Для обеспечения точности интерпретации анализов важно, чтобы на момент исследования женщины не принимали гормональные контрацептивы или ЗГТ. Препараты должны быть отменены не менее чем за шесть недель до измерения уровня гормонов.

Некоторые исследователи в клинической практике выделяют несколько этапов проявления данного состоя-

ния: доклинический и клинически выраженный. А также выделяют стадии развития: латентную, биохимическую и стадию клинических проявлений. В латентной фазе менструальный цикл не изменён, фертильность может быть нарушена, маркеры овариального резерва снижены, по сравнению с возрастной нормой для данной популяции, ФСГ в пределах возрастной нормы. Биохимическая стадия характеризуется снижением фертильности, нарушением цикла в форме недостаточности лютеиновой фазы, маркеры овариального резерва снижены, по сравнению с возрастной нормой для данной популяции, ФСГ в пределах возрастной нормы или незначительно повышен, эстрадиол в норме или незначительно снижен. На клинической стадии происходит значительное снижение маркеров овариального резерва, повышается уровень фолликулостимулирующего гормона, эстрадиол в норме или незначительно снижен, преобладают ановуляторные циклы, олигоменорея, фертильность снижена либо бесплодие [32].

Как говорилось выше, жалобы пациентки могут сводиться к симптомам дефицита эстрогенов. К ним относятся:

1) эмоционально-психологические – бессонница, раздражительность, слабость, сонливость, беспокойство, депрессия, забывчивость, нарушение концентрации, снижение либидо;

2) вазомоторные – приливы жара, гипергидроз, сердцебиение, ознобы, головные боли, артериальная гипотония и гипертония.

Степень проявления данных симптомов у пациентки можно определить с помощью вопросника для оценки модифицированного менопаузального индекса (ММИ), разработанного Е.В. Уваровой, и оценить степень тяжести по шкале оценки ММИ. Также существуют анкеты для оценки качества жизни женщины, разработанные зарубежными коллегами, например, Menopause Specific Quality of Life (MENQOL) [33].

Особое внимание нужно уделить сбору анамнеза заболевания, где чётко уточняется хронология событий, подробно изучается семейная история, перенесённые травмирующие обстоятельства, наличие вредных привычек и этнические особенности. Для выявления женщин с повышенным риском ПНЯ следует обратить внимание на возраст наступления менопаузы у матери, имелись ли случаи умственной отсталости (особенно по мужской линии), привычное невынашивание, а также любые известные аутоиммунные или генетические заболевания у членов семьи и у пациентки [34]. Тщательно оценивается менструальная функция женщины с момента менархе: возраст начала, частоту и характер менструаций, любые изменения цикла, которые могли быть на ранних стадиях заболевания. Узнать, проводились ли медицинские вмешательства на органах малого таза, был ли приём лекарственных препаратов, имеющих гонадотоксическое воздействие, так как они могут непосредственно влиять на яичниковую функцию и овариальный резерв [16]. Особое значение имеет фиксация эндокринопатий, таких как сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз, связанный с тиреоидитом Хашимото, болезнь Аддисона и другие. Для данных состояний не является редкостью ранее снижение функции яичников [1, 35].

При общем осмотре пациентки следует обратить внимание на изменение ИМТ, часто он увеличивается,

оценивая состояние кожных покровов и её придатков, мы можем наблюдать изменение пигментации кожи, сухость, появление ранних морщин, ломкость ногтей, тусклость и выпадение волос. Депигментация или гиперпигментация кожи могут свидетельствовать о наличии аутоиммунных заболеваний или зоба. В ходе оценки внешних признаков мы можем выявить характерные внешние особенности, указывающие на основную патологию, способствующую развитию ПНЯ. Низкий рост, вальгусное искривление локтей (*cubitus valgus*), складки кожи или лимфедема на задней части шеи и др., свидетельствуют о синдроме Шерешевского – Тернера [36]. При гинекологическом осмотре могут быть лёгкие атрофические изменения наружных половых органов и влагалища, уменьшение количества выделений, слабость мышц тазового дна. Гипоэстрогения вносит определённый вклад в развитие опущения и выпадения половых органов. Опущение стенок влагалища и формирование цистоцеле является следствием прогрессирующей атрофии мышечных структур влагалищной стенки, мышц тазового дна, деструктуризацией и утраты эластичности коллагена, входящего в состав связочного аппарата малого таза, приводящих к недержанию мочи [27].

Переходя к лабораторным методам диагностики, стоит уточнить какие состояния могут сопровождаться олиго-/аменореей и субфертильностью [24]. Дифференциальную диагностику проводят с беременностью, гиперпролактинемией, гипоталамической (гипогонадотропной аменореей), нарушением функции щитовидной железы, неклассическими формами синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), врождённой гиперплазией коры надпочечников, маточной аменореей, а также психологическим и физическим истощением. Поэтому лабораторные анализы могут включать: тест на беременность, пролактин, гормоны щитовидной железы (ТТГ – тиреотропный гормон, Т4св – тироксин свободный, АТ ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе), исследование свободной фракции тестостерона, 17-ОН прогестерона на 3–5-й день менструального цикла, раннего утреннего кортизола, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Кариотипирование и определение генотипа стоит проводить, если есть семейная история или женщине < 30 лет [37]. Следует учесть, что данные анализы не являются обязательными, их необходимость учитывается индивидуально, в зависимости от клинического случая, в ходе тщательного сбора анамнеза, общего и гинекологического осмотра каждый врач определяет объём необходимых исследований.

В доказанные обследования для подтверждения диагноза входят измерение уровня ФСГ (> 25 МЕ/мл в двух исследованиях с интервалом в 4 недели) и эстрадиола (< 50 пг/мл). На сегодняшний день ведутся активные исследования для ранней диагностики на доклиническом этапе проявлений заболевания и прогнозирования ПНЯ [38, 41]. Большой интерес как маркер овариального резерва в последнее десятилетие вызывает АМГ. Антимюллеров гормон, известный также как мюллер-ингибирующая субстанция, является димерным гликопротеином, принадлежащим к семейству трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) [42,43]. У эмбрионов мужского пола АМГ секретируется клетками Сертоли яичка в процессе эмбрионального развития, начиная с 6-й недели гестации. АМГ инициирует регрессию мюллеровых протоков и их превращение в простатическую маточку и придаток

яичка. Нарушение регрессии и персистенция мюллеровых протоков у мужчин приводит к развитию синдрома, который клинически проявляется крипторхизмом, паховыми грыжами и нарушением репродуктивной функции. В яичниках плодов женского пола АМГ секретируется клетками гранулёзы мелких растущих фолликулов и начинается с 32-й недели гестации, когда формирование производных мюллеровых протоков (матка, маточные трубы и влагалище) полностью завершено. Самая высокая экспрессия АМГ наблюдается в преантральных и малых антральных фолликулах [43]. Сильная корреляция АМГ с количеством растущих фолликулов подтверждается тем фактом, что его уровни очень высоки при опухолях яичников [44], СПКЯ, в то время как его уровень резко снижен или не определяется у женщин в постменопаузе [38] и у пациентов с синдромом Шерешевского – Тернера [46]. Иммуногистохимия показывает, что преантральные и мелкие антральные фолликулы размером от 2 до 8 мм экспрессируют наибольшее количество АМГ, что делает его самым ранним маркером роста фолликулярных яичников. Во время ФСГ-зависимой фазы фолликулярного роста (фолликул размером от 8 до 10 мм) и в фолликулах, подвергшихся атрезии, АМГ не образуется, но в преовуляторных фолликулах образование АМГ возобновляется [44]. Динамику секреции АМГ в течение постнатальной жизни можно разделить на несколько фаз. Непродолжительное повышение концентрации гормона в сыворотке крови отмечается сразу после рождения девочки. Далее секреция АМГ падает и вскоре начинает медленно увеличиваться. До 9 лет происходит непрерывное повышение секреции АМГ, а затем в период от 10 до 15 лет содержание АМГ в крови несколько снижается. Второе повышение секреции АМГ достигает максимальных значений к 23–25 годам жизни, после чего происходит неуклонное снижение концентрации гормона до неопределяемых значений, что соответствует менопаузе [45, 46]. По последним данным, уровень АМГ заметно снижается до нарушения менструального цикла и повышения уровня ФСГ при снижении овариальной функции. Концентрация АМГ в сыворотке крови пропорциональна числу развивающихся фолликулов в яичнике, поэтому сывороточный АМГ считается маркером процесса старения яичников. Также АМГ, по-видимому, имеет исключительно овариальное происхождение, так как его невозможно обнаружить у женщин через 3–5 дней после оофорэктомии [47]. АМГ имеет весомое преимущество, в отличие от ФСГ, ЛГ, эстрадиола и ингибина В, т. к. во время менструального цикла наблюдается, что уровень АМГ относительно стабилен, не изменяется в зависимости от дня цикла и может быть оценён в любое время [49]. Легкие колебания могут быть объяснены тем фактом, что доминантный фолликул не продуцирует АМГ. Кроме того, в нескольких исследованиях сообщалось об этнических различиях, отражающих большую разницу овариального резерва среди популяций, что свидетельствует о несоответствии овариального резерва среди разных групп населения [50]. Этот факт требует установления достоверных уровней нормы АМГ в разных популяциях по всему миру. В настоящее время в литературе у женщин в возрасте от 25 до 40 лет с точки зрения фертильности уровень от 1,0 до 3,0 нг/мл считается «нормальным», от 0,7 до 0,9 нг/мл – «низким нормальным», от 0,3 до 0,6 нг/мл – «низким» и уровень АМГ менее 0,3 нг/мл считается «очень низким» диапазоном [47]. Таким об-

разом, АМГ успешно используется для прогнозирования среднего возраста наступления менопаузы, что делает его лучшим эндокринным маркером для прогнозирования снижения овариального резерва у женщин [51]. Определение содержания АМГ в крови используется для прогнозирования преждевременной недостаточности яичников в результате ятрогенных факторов. Он является более чувствительным маркером повреждения яичников даже при низких дозах химио- или радиотерапии. Уровень АМГ не только отражает овариальную активность до лечения, но и предсказывает вероятность восстановления овариальной функции после проведения химио- и радиотерапии [52]. Пациентки с исходным более высоким уровнем АМГ относятся к группе со средним и низким риском повреждения яичников на фоне химио- и радиотерапии. Было доказано, что при исходном уровне АМГ выше 2 нг/мл шанс на восстановление репродуктивной функции после химиотерапии существенно повышается. M. Rosendahl et al. (2010) продемонстрировали, что предсказательная ценность уровня АМГ не зависела от возраста пациентки, типа химиотерапии и наличия обоих или только одного яичника [53].

Учитывая всё вышеперечисленное можно сделать следующий вывод: несмотря на то, что ФСГ является доказанным и наиболее широко признанным маркером состояния яичников, он имеет недостатки. Во-первых, ФСГ характеризуется суточными и циклическими колебаниями уровня, таким образом, однократное измерение ФСГ на третий день менструального цикла может оказаться диагностически неточным, что предполагает повторную оценку ФСГ в следующем цикле. Во-вторых, ФСГ, эстрадиол и ингибин В не чувствительны на начальных стадиях уменьшения овариального резерва и их уровень не изменяется, лишь при критическом снижении овариального резерва можно определить изменения уровня, когда он становится ненормальным. Но это слишком поздно для сохранения фертильности женщины [54]. В-третьих, уровень ФСГ повышается у пациентов, получающих гормональную терапию, комбинированные оральные контрацептивы, при опухолях гипофиза, а также у пациенток с синдромом Тернера, даже при наличии оптимального овариального резерва [55]. Во всех этих случаях ФСГ не отражает истинное состояние резерва яичников, однако АМГ, независящий от петли обратной связи гипоталамуса, может дать наиболее ясную картину и быть ранним индикатором снижения овариального резерва. Это делает его идеальным для скрининга и своевременного направления пациентов в клиники ВРТ [47, 45]. В настоящий момент АМГ определяется в плазме и сыворотке крови, а также в фолликулярной жидкости. Тем не менее единый стандарт и общая калибровка значений пока отсутствуют, что мешает точной интерпретации результата. АМГ Gen II и новейший Ansh Labs ultra-sensitive AMH and picoAMH ELISA – наиболее достоверный и чувствительный метод определения АМГ в сыворотке и плазме крови. В основе работы диагностического теста лежит использование моноклональных антител. Основным препятствием к тому, чтобы АМГ вошёл в перечень диагностических критериев ПНЯ, является недостаток унифицированных данных по его возрастным и популяционным нормам, а также отсутствие его значительного снижения при некоторых формах ПНЯ (аутоиммунной и резистентности к гонадотропинам) [45].

К инструментальным методам диагностики относится ультразвуковое исследование органов малого таза, предпочтительно с использованием трансвагинального датчика. Критериями, соответствующими картине ПНЯ, являются небольшие объёмы яичников (менее 3 см³), снижение количества антральных фолликулов (менее 5) и признаки тонкого эндометрия (М-эхо < 4 мм). Для исключения остеопороза женщине с диагнозом ПНЯ рекомендуется проведение остеоденситометрии [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ литературных данных свидетельствует о большом интересе к поиску специфических маркеров для раннего выявления ПНЯ. Однако, несмотря на то, что АМГ является наиболее подходящим индикатором для ранней оценки снижения овариального резерва, на сегодняшний день нет унифицированных данных по его возрастным и популяционным нормам. Также, клиническое применение АМГ крови несколько ограничено из-за технических трудностей и недостаточной чувствительности диагностических систем. Всё вышеизложенное обуславливает необходимость новых исследований и разработки клинических протоколов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31(5): 926-937. doi: 10.1093/humrep/dew027
- Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жахур Н.А., Позднякова А.А., Марченко Л.А. Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века. *Акушерство и гинекология*. 2013; (12): 16-21.
- Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: A systematic review. *Reproductive Biomed Online*. 2019; 39(3): 467-476. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.019
- Царегородцева М.В., Новикова Я.С., Подолян О.Ф. Преждевременная недостаточность яичников: новые возможности терапии. *Климактерий*. 2016; (3): 26-31.
- Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature ovarian insufficiency – an update on recent advances in understanding and management. *F1000Res*. 2017;6:2069 doi: 10.12688/f1000research.11948.1
- Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166
- Коваленко И.И., Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Лазарева Л.М., Аталян А.В., Сутурина Л.В. Характеристика пациенток с преждевременной овариальной недостаточности по данным госпитального регистра. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; (11-1): 53-56.
- Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: An update. *Int J Womens Health*. 2014; (6): 235-243. doi: 10.2147/IJWH.S37636
- Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*. 2016; 15(4): 210-214. doi: 10.5114/pm.2016.65666
- Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16(2): 47-50. doi: 10.5114/pm.2017.68591
- Vincent A, Farrell E. Premature menopause. In: Dvornyk V (ed.). *Current topics in menopause*. Sharjah: Bentham Science; 2013: 414-441. doi: 10.2174/97816080545341130101
- Bilgin EM, Kovanci E. Genetics of premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015; 27(3): 167-174. doi: 10.1097/GCO.0000000000000177
- Pastore LM, Johnson J. The FMR1 gene, infertility, and reproductive decision-making: A review. *Front Genet*. 2014; (5): 195. doi: 10.3389/fgene.2014.00195
- Maclaran K, Nick P. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond)*. 2015; 11(2): 169-182. doi: 10.2217/whe.14.82
- Hudson MM. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(5): 1171-1183. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f87c4b
- Nguyen HH, Milat F, Vincent A. Premature ovarian insufficiency in general practice: Meeting the needs of women. *Aust Fam Physician*. 2017; 46(6): 360-366.
- Петров И.А., Тихоновская О.А., Куприянова И.И., Окоороков А.О., Логвинов С.В., Петрова М.С. и др. Механизмы вторичной недостаточности яичников при операциях на органах малого таза (экспериментальное исследование). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9(4): 6-17. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.4.006-017
- Соснова Е.А. Эмболизация маточных артерий при миоме матки у пациенток репродуктивного возраста и её роль в формировании аутоиммунного оофорита. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3(2): 81-87. doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-81-87
- Atabekoglu C, Taskin S, Kahraman K, Gemici A, Taskin EA, Ozmen B, et al. The effect of total abdominal hysterectomy on serum anti-Müllerian hormone levels: A pilot study. *Climacteric*. 2012; 15(4): 393-397. doi: 10.3109/13697137.2011.642426
- Fenton A, Panay N. Does routine gynecological surgery contribute to an early menopause? *Climacteric*. 2015; 15(1): 1-2. doi: 10.3109/13697137.2012.647623
- Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Galati G, Di Donato V, Mussella A, et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018; 110(5): 932-940.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.025
- Amer SA, El Shamy TT, James C, Yosef AH, Mohamed AA. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: A meta-analysis. *Reproduction*. 2017; 154(1): R13-R21. doi: 10.1530/REP-17-0063
- Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of post therapy ovarian reserve recovery: Acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil Steril*. 2013; 99(2): 477-483. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.039
- Fenton AJ. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *J Midlife Health*. 2015; 6(4): 147-153. doi: 10.4103/0976-7800.172292
- Gersak K, Gersak ZM, Turcin A. Reproductive aging: Perimenopause and psychopathological symptoms. In: Drevensk G (ed.). *Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases*. IntechOpen; 2018: 95-126. doi: 10.5772/intechopen.74159
- Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2017; 129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044
- Наделяева Я.Г., Сутурина Л.В. Синдром поликистоза яичников и менопауза. *Доктор.Ру*. 2018; 10(154): 47-50. doi: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-47-50
- Pluchino N, Carmignani A, Cubeddu A, Santoro A, Cela V, Errasti T. Androgen therapy in women: For whom and when. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 288(4): 731-737. doi: 10.1007/s00404-013-2969-7
- Madaeva I, Semenova N, Berdina O, Kolesnikova L. OSA syndrome and sleep structure in climacteric women in East Siberia: Ethnic aspect. *Chest*. 2019; 155(4): 307a. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.298

30. Semenova N, Madaeva I, Kolesnikova L. Insomnia in menopausal women: Racial differences. *Maturitas*. 2019; 124: 165. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.04.149

31. Мадаева И.М., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Этнические особенности нарушений сна у женщин климактерического периода. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(4-2): 44-49. doi: 10.17116/jnevro201911904244

32. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Тутченко Т.Н. Преждевременная недостаточность яичников: синдром или диагноз. Клиническая лекция. *Репродуктивная эндокринология*. 2017; (2): 16-22. doi: 10.18370/2309-4117.2017.34.16-22

33. Lewis JE, Hilditch JR, Wong CJ. Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire. *Maturitas*. 2005; 50(3): 209-221. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.06.015

34. Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril*. 1995; 64(4): 740-745. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57849-2

35. Luisi S, Orlandini C, Regini C, Pizzo A, Vellucci F, Pe-traglia F. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38(6): 597-603. doi: 10.1007/s40618-014-0231-1

36. Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, Rafael ZB. Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update*. 2001; 7(6): 603-610. doi: 10.1093/humupd/7.6.603

37. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update*. 2001; 7(6): 581-590. doi: 10.1093/humupd/7.6.581

38. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008; 23(1): 129-140. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.10.008

39. Karkanaki A, Vosnakis C, Panidis D. The clinical significance of anti-mullerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Hormones (Athens)*. 2011; 10(2): 95-103. doi: 10.14310/horm.2002.1299

40. Кузнецова И.В., Драпкина Ю.С. Роль антимюллерова гормона в женской репродукции. *Медицинский алфавит*. 2017; 2(10): 9-16.

41. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprasadan K, et al. Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod*. 2013; 19(8): 519-527. doi: 10.1093/molehr/gat024

42. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(3): 370-385. doi: 10.1093/humupd/dmt062

43. Fong SL, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: A nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(12): 4650-4655. doi: 10.1210/jc.2012-1440

44. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A validated model of serum Anti-Mullerian hormone from conception to menopause. *PLoS ONE*. 2011; 6(7): e22024. doi: 10.1371/journal.pone.0022024

45. Sahmay S, Usta TA, Erel T, Atakul N, Aydogan B. Elevated LH levels draw a stronger distinction than AMH in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2014; 17(2): 197-203. doi: 10.3109/13697137.2013.870149

46. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CWN, Eijkemans MJC, Fauser BC, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod*. 2010; 25(1): 221-227. doi: 10.1093/humrep/dep366

47. Randolph Jr JF, Harlow SD, Helmuth ME, Zheng H, McConnell DS. Updated assays for inhibin B and AMH provide evidence for regular episodic secretion of inhibin B but not AMH in the follicular phase of the normal menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2014; 29(3): 592-600. doi: 10.1093/humrep/det447

48. Tal R, Seifer DB. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in antimüllerian hormone and ovarian reserve. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 818912. doi: 10.1155/2013/818912

49. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, Scheffer GJ, Looman CWN, Habbema JDF, de Jong FH, et al. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study. *Fertil Steril*. 2005; 83(4): 979-987. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.029

50. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: Preliminary results. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20(2): 280-285. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.11.010

51. Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril*. 2010; 94(1): 156-166. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.043

52. Perloe M, Levy DP, Sills ES. Strategies for ascertaining ovarian reserve among women suspected of subfertility. *Int J Fertil Womens Med*. 2000; 45(3): 215-224.

53. Broer SL, Eijkemans MJC, Scheffer GJ, van Rooij IAJ, de Vet A, Themmen APN, et al. Anti-Mullerian hormone predicts menopause: A long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(8): 2532-2539. doi: 10.1210/jc.2010-2776

54. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary – ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception*. 2006; 74(2): 100-103. doi: 10.1016/j.contraception.2006.02.006

55. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril*. 2013; 99(4): 963-969. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.051

REFERENCES

1. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31(5): 926-937. doi: 10.1093/humrep/dew027

2. Tabeyeva GI, Shamilova NN, Zhakhur NA, Pozdnyakova AA, Marchenko LA. Premature ovarian failure is an enigma of the 21st century. *Obstet Gynecol*. 2013 (12): 16-21. (In Russ.)

3. Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: A systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2019; 39(3): 467-476. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.019

4. Tsaregorodtseva MV, Novikova YaS, Podolyan OF. Premature ovarian failure: New therapeutic options. *Klimakteriy*. 2016; (3): 26-31. (In Russ.)

5. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature ovarian insufficiency – an update on recent advances in understanding and management. *F1000Res*. 2017; 6:2069 doi: 10.12688/f1000research.11948.1

6. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166

7. Kovalenko II, Danusevich IN, Nadelyaeva YaG, Lazareva LM, Atalyan AV, Suturina LV. Characteristics of patients with premature ovarian insufficiency according to the patient registry. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2017; (11-1): 53-56. (In Russ.)

8. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: An update. *Int J Womens Health*. 2014; (6): 235-243. doi: 10.2147/IJWH.S37636

9. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*. 2016; 15(4): 210-214. doi: 10.5114/pm.2016.65666

10. Kruszyńska A, Słowińska-Szrednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16(2): 47-50. doi: 10.5114/pm.2017.68591

11. Vincent A, Farrell E. Premature menopause. In: Dvornyk V (ed.). *Current topics in menopause*. Sharjah: Bentham Science; 2013: 414-441. doi: 10.2174/97816080545341130101

12. Bilgin EM, Kovanci E. Genetics of premature ovarian failure. *Current Opinion in Obstet Gynecol.* 2015; 27(3): 167-174. doi: 10.1097/GCO.0000000000000177
13. Pastore LM, Johnson J. The FMR1 gene, infertility, and reproductive decision-making: A review. *Front Genet.* 2014; (5): 195. doi: 10.3389/fgene.2014.00195
14. Maclaran K, Nick P. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond).* 2015; 11(2): 169-182. doi: 10.2217/whe.14.82
15. Hudson MM. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(5): 1171-1183. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f87c4b
16. Nguyen HH, Milat F, Vincent A. Premature ovarian insufficiency in general practice: Meeting the needs of women. *Aust Fam Physician.* 2017; 46(6): 360-366.
17. Petrov IA, Tikhonovskaja OA, Kuprijanova II, Okorokov AO, Logvinov SV, Petrova MS, et al. Mechanisms of secondary ovarian failure in operations on the pelvic organs (experimental study). *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2015; 9(4): 6-17. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.4.006-017. (In Russ.)
18. Sosnova EA. Uterine artery embolization in uterine fibroids patients of reproductive age and its role in shaping of autoimmune oophoritis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2016; 3(2): 81-87. doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-81-87. (In Russ.)
19. Atabekoglu C, Taskin S, Kahraman K, Gemici A, Taskin EA, Ozmen B, et al. The effect of total abdominal hysterectomy on serum anti-Müllerian hormone levels: A pilot study. *Climacteric.* 2012; 15(4): 393-397. doi: 10.3109/13697137.2011.642426
20. Fenton A, Panay N. Does routine gynecological surgery contribute to an early menopause? *Climacteric.* 2015; 15(1): 1-2. doi: 10.3109/13697137.2012.647623
21. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Galati G, Di Donato V, Mussela A, et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018; 110(5): 932-940.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.025
22. Amer SA, El Shamy TT, James C, Yosef AH, Mohamed AA. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: A meta-analysis. *Reproduction.* 2017; 154(1): R13-R21. doi: 10.1530/REP-17-0063
23. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of post therapy ovarian reserve recovery: Acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil Steril.* 2013; 99(2): 477-483. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.039
24. Fenton AJ. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *J Midlife Health.* 2015; 6(4): 147-153. doi: 10.4103/0976-7800.172292
25. Gersak K, Gersak ZM, Turcin A. Reproductive aging: Perimenopause and psychopathological symptoms. In: Drevensek G (ed.). *Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases.* IntechOpen; 2018: 95-126. doi: 10.5772/intechopen.74159
26. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044
27. Nadelyaeva YaG, Suturina LV. Polycystic ovary syndrome and menopause. *Doctor.ru.* 2018; 10(154): 47-50. doi: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-47-50. (In Russ.)
28. Pluchino N, Carmignani A, Cubeddu A, Santoro A, Cela V, Errasti T. Androgen therapy in women: For whom and when. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 288(4): 731-737. doi: 10.1007/s00404-013-2969-7
29. Madaeva I, Semenova N, Berdina O, Kolesnikova L. OSA syndrome and sleep structure in climacteric women in East Siberia: Ethnic aspect. *Chest.* 2019; 155(4): 307a. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.298
30. Semenova N, Madaeva I, Kolesnikova L. Insomnia in menopausal women: Racial differences. *Maturitas.* 2019; 124: 165. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.04.149
31. Madaeva IM, Semenova NV, Kolesnikova LI. Ethnic features of sleep disorders in climacteric women. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019; 119(4): 44-49. doi: 10.17116/jnevro201911904244. (In Russ.)
32. Tatarchuk TF, Kosei NV, Tutchenko TN. Premature ovarian insufficiency: A syndrome or diagnosis. Clinical lecture. *Reproductive endocrinology.* 2017; (2): 16-22. doi: 10.18370/2309-4117.2017.34.16-22. (In Russ.)
33. Lewis JE, Hilditch JR, Wong CJ. Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire. *Maturitas.* 2005; 50(3): 209-221. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.06.015
34. Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril.* 1995; 64(4): 740-745. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57849-2
35. Luisi S, Orlandini C, Regini C, Pizzo A, Vellucci F, Pe-traglia F. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(6): 597-603. doi: 10.1007/s40618-014-0231-1
36. Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, Rafael ZB. Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update.* 2001; 7(6): 603-610. doi: 10.1093/humupd/7.6.603
37. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update.* 2001; 7(6): 581-590. doi: 10.1093/humupd/7.6.581
38. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 23(1): 129-140. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.10.008
39. Karkanaki A, Vosnakis C, Panidis D. The clinical significance of anti-müllerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Hormones (Athens).* 2011; 10(2): 95-103. doi: 10.14310/horm.2002.1299
40. Kuznetsova IV, Drapkina YuS. Role of anti-müllerian hormone in female reproduction. *Medical alphabet.* 2017; 2(10): 9-16. (In Russ.)
41. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprasadan K, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod.* 2013; 19(8): 519-527. doi: 10.1093/molehr/gat024
42. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(3): 370-385. doi: 10.1093/humupd/dmt062
43. Fong SL, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: A nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(12): 4650-4655. doi: 10.1210/jc.2012-1440
44. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A validated model of serum Anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS ONE.* 2011; 6(7): e22024. doi: 10.1371/journal.pone.0022024
45. Sahmay S, Usta TA, Erel T, Atakul N, Aydogan B. Elevated LH levels draw a stronger distinction than AMH in premature ovarian insufficiency. *Climacteric.* 2014; 17(2): 197-203. doi: 10.3109/13697137.2013.870149
46. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CWN, Eijkemans MJC, Fauser BC, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod.* 2010; 25(1): 221-227. doi: 10.1093/humrep/dep366
47. Randolph Jr JF, Harlow SD, Helmut ME, Zheng H, McConnell DS. Updated assays for inhibin B and AMH provide evidence for regular episodic secretion of inhibin B but not AMH in the follicular phase of the normal menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2014; 29(3): 592-600. doi: 10.1093/humrep/det447
48. Tal R, Seifer DB. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in antimüllerian hormone and ovarian reserve. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 818912. doi: 10.1155/2013/818912

49. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, Scheffer GJ, Looman CWN, Habbema JDF, de Jong FH, et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study. *Fertil Steril*. 2005; 83(4): 979-987. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.029

50. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: Preliminary results. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20(2): 280-285. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.11.010

51. Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril*. 2010; 94(1): 156-166. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.043

52. Perloe M, Levy DP, Sills ES. Strategies for ascertaining ovarian reserve among women suspected of subfertility. *Int J Fertil Womens Med*. 2000; 45(3): 215-224.

53. Broer SL, Eijkemans MJC, Scheffer GJ, van Rooij IAJ, de Vet A, Themmen APN, et al. Anti-Müllerian hormone predicts menopause: A long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(8): 2532-2539. doi: 10.1210/jc.2010-2776

54. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary – ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception*. 2006; 74(2): 100-103. doi: 10.1016/j.contraception.2006.02.006

55. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril*. 2013; 99(4): 963-969. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.051

Сведения об авторах

Салимова Мадинабону Долимжон кизи – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: madinochka.salimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1432-4239>

Наделяева Яна Геннадьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: ianadoc@mail.ru

Данусевич Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Information about the authors

Madinabonu D. Salimova – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: madinochka.salimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1432-4239>

Yana G. Nadelyaeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: ianadoc@mail.ru

Irina N. Danusevich – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Статья получена: 10.06.2020. Статья принята: 08.12.2020. Статья опубликована: 26.12.2020.

Received: 10.06.2020. Accepted: 08.12.2020. Published: 26.12.2020.