

© ЗИГАНШИН А. М., МУЛЮКОВ А. Р., РАЗБЕЖКИНА Ю. Ю., НАГИМОВА Э. М.

УДК 618.112.2

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-23-29

Факторы риска, влияющие на овариальный резерв

А. М. Зиганшин, А. Р. Мулюков, Ю. Ю. Разбежкина, Э. М. Нагимова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа 450008, Российская Федерация

Резюме. В статье представлена информация о функциональной возможности яичников, характеризующейся показателем овариального резерва, а также факторах, влияющих на скорость его истощения. Раскрываются как физиологические причины уменьшения фолликулярного потенциала, так и патологические. Представлены такие факторы, влияющие на овариальный резерв, как воспалительные заболевания малого таза, интоксикации, недоношенность, ожирение, влияние лучевой и химиотерапии, алкоголизма и пристрастия к курению, а также профессиональные факторы, которым подвержена женщина на рабочем месте. Все эти данные показывают необходимость продолжения исследований в данной области и высокую необходимость организации просветительской деятельности будущих мам.

Ключевые слова: овариальный резерв, яичник, фолликулы, менархе, менопауза, бесплодие.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Зиганшин АМ, Мулюков АР, Разбежкина ЮЮ, Нагимова ЭМ. Факторы риска, влияющие на овариальный резерв. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):23-29. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-23-29

Risk factors affecting the ovarian reserve

A. M. Ziganshin, A. R. Mulykov, Yu. Yu. Razbezhkina, E. M. Nagimova

Bashkir State Medical University, Ufa 450008, Russian Federation

Abstract. The article provides information on the functionality of the ovaries, characterised by the indicator of ovarian reserve, as well as factors affecting the rate of its depletion. Both physiological reasons for the decrease in follicular potential and pathological ones are considered. The article presents such factors influencing the ovarian reserve as pelvic inflammatory disease, intoxication, prematurity, obesity, the influence of radiation and chemotherapy, alcoholism and smoking addiction as well as occupational factors that a woman is exposed to in the workplace. All these data show the need to continue research in this area and the high need to organise educational activities for expectant mothers.

Key words: ovarian reserve, ovary, follicles, menarche, menopause, infertility.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ziganshin AM, Mulykov AR, Razbezhkina YUYU, Nagimova EM. Risk factors affecting the ovarian reserve. *Siberian Medical Review.* 2023;(4): 23-29. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-23-29

Патология яичников продолжает оставаться распространенной проблемой в структуре гинекологической заболеваемости. Яичники представляют собой одну из важнейших структур репродуктивного здоровья женщины, так как в них происходит созревание яйцеклеток и развитие желтого тела в результате овуляции. Функциональная возможность яичников определяется показателем овариального резерва (ОР), т.е. способностью к формированию здорового фолликула с возможностью созревания зрелой яйцеклеткой. Данное понятие характеризуется числом фолликулов в яичнике и адекватным ответом на стимулирующее воздействие гонадотропными гормонами, а также по нему можно судить о репродуктивном потенциале женщины [1]. При различных патологических процессах, а также на фоне некоторых физиологических состояний ОР яичников может снижаться [2, 3].

Поиск публикаций проводился по данным российской и зарубежной литературы, осуществлялся в поисковых системах: PubMed, РИНЦ, Cyberleninka, eLibrary и др. Проведен обзор отечественных и зарубежных

научных работ по теме исследования «Факторы риска, влияющие на овариальный резерв», проводился с использованием поисковых ключевых слов: «овариальный резерв», «яичник», «фолликулы», «менархе», «менопауза», «бесплодие». Материал был собран из списков литературы обзорных статей. В работу не включены тезисы докладов с научных конференций. Отбор научных работ проведен в зависимости от их научной ценности относительно темы исследования. Окончательный список литературы был сформирован по релевантности проанализированного материала. Поскольку данная работа представляет собой повествовательный обзор, не метаанализ, мы признаем, что существует вероятность определенной предвзятости в темах, выбранных для данной работы здесь, и в статьях, выбранных для включения в исследование.

Физиологические факторы, определяющие ОР

Одним из физиологических факторов, влияющих на ОР, является объем примордиального пула к моменту становления менструальной функции. Многостадийный процесс развития фолликулов –

от примордиальных фолликулов до потенциально оплодотворяемых яйцеклеток – происходит под контролем гонадотропных гормонов с начала антенатального периода до наступления постменопаузы, после которой заканчивается фолликулярный резерв [4]. На протяжении всего репродуктивного периода количественный показатель фолликулов изменяется [5]. Так, уже у здорового плода человека в возрасте 4-х месяцев имеется пул примордиальных фолликулов в количестве 3-6 млн, в момент рождения этот показатель опускается до 1 млн, а к менархе ОР составляет 250-300 тыс. фолликулов. При дальнейшем развитии, в момент становления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы некоторое количество примордиальных фолликулов вступают в рост и созревание, а вместе с ними и ооциты. Дальнейшие процессы будут отличаться: или женская половая клетка завершает созревание и подвергается овуляции, или фолликулы и предшественники гамет на различных этапах своего жизненного цикла атрофируются [6, 7].

Второй физиологический фактор характеризуется показателем скорости атрофии примордиальных фолликулов в яичнике. При наступлении очередного менструального цикла общее число примордиальных фолликулов уменьшается, что, в конечном счете, ведет к наступлению менопаузы. Данный процесс характеризуется повышением скорости атрофических процессов, уменьшением количества фолликулов, с увеличением показателя возраста женщины [6, 8]. В результате множества проведенных исследований учёные выяснили, что темп сокращения ОР возрастает вдвое при достижении примордиального пула числом до 25000, этот параметр соответствует возрастному периоду около 38 лет, после чего наступает критический период ускоренного снижения числа фолликулов. Также стоит упомянуть, что на показатель ОР и скорость его сокращения влияет не только возраст, но и ряд других показателей, таких как частные особенности течения процессов развития репродуктивной системы женщины: момент наступления менархе, возраст достижения менопаузы, перенесенные на протяжении жизни заболевания с вовлечением органов половой системы, а также оперативные вмешательства в связи с ними. Следует учитывать и взаимосвязь репродуктивной системы с другими органами и системами органов, такими как эндокринная и иммунная, и связанные с ними патологические процессы также оказывают колоссальное влияние на функциональные возможности яичников [9, 10, 11].

Патологические факторы, определяющие ОР

Кроме физиологических факторов, на ОР способны оказать неблагоприятное воздействие ряд управляемых и неуправляемых факторов риска: образ жизни, вредные привычки и различные патологические

состояния (острые и хронические заболевания, интоксикации и др.) [12]. Среди данных факторов на первое место выступают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) [13]. ВЗОМТ являются чрезвычайно распространенной патологией у женщин репродуктивного возраста, ведущей к преждевременному истощению яичников. Со вступлением женщины в половую жизнь ее ожидают различные гинекологические заболевания и огромное количество инфекций, передающихся половым путем. Согласно статистическим данным экспертов Организации Объединенных Наций, каждый год у 360 миллионов человек в возрастном периоде с момента наступления совершеннолетия и до 49 лет наблюдаются четыре основные инфекции, передаваемые половым путем: *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Treponema pallidum*. Данные инфекции характеризуются воспалительными процессами, при которых возникает выраженное склерозирование стромы яичника, что ведет к нарушению питания фолликулярного аппарата, что значительно сокращает ОР [14]. Фолликулярный аппарат представлен примордиальными неизменными фолликулами, а также первичными фолликулами с деструктивно измененными ооцитами. Сочетание выраженного спаечного процесса и воспалительного процесса органов малого таза представляет риск для развития аутоиммунных процессов в ткани яичников. В течении данного процесса в первую очередь деструктивным явлениям подвергаются растущие фолликулы при развитии доминантного фолликула, в результате чего в последствии развиваются нарушения каскада реакций в репродуктивной системе [15, 16].

Лучевая терапия и химиотерапия

Лучевые методы диагностики получили наибольшее распространение и до настоящего времени занимают лидирующие позиции по количеству исследований, что связано с относительно небольшой стоимостью, простотой и надежностью. В то же время имеются и отрицательные стороны данных методов, одной из них является дисфункция яичников. Практически 100 % случаев облучения пахово-подвздошной области ведут к наступлению аменореи. Клинические случаи облучения паховых и парааортальных лимфатических узлов доказывают наличие меньшего риска нарушения менструального цикла. Степень влияния компонентов лучевой терапии на яичники зависит от таких факторов, как доза радиации и возраст пациентки. Безопасная доза для женщины любого возраста – уровень в 4 Грей, оптимальной дозой радиации для женщин возраста до 30 лет считается уровень менее 20 Грей, а женщины старше 40 лет попадают в зону риска при использовании от 5 до 10,5 Грей, так как лучевая нагрузка в такой

концентрации влечет за собой гибель 50 % примордиальных фолликулов и необратимую менопаузу у 97 % женщин. Облучение органов, расположенных выше диафрагмы, сказывается на репродуктивной системе в виде истощения яичников всего в 1–3 % случаев [17]. Альтернативой может выступать магнитно-резонансная томография, не оказывающая ионизирующего действия на биологические ткани и в настоящее время считающаяся практически безвредной [18].

Химиотерапия оказывает наиболее значительное цитотоксическое действие на клетки, находящиеся в процессе митотического деления. Однако в тканях с быстрым делением клеток данный процесс обратим. Но это явление не распространяется на ооциты яичников, так как ОР определяется уже внутриутробно и на протяжении всей жизни неуклонно сокращается, без возможности восполнения числа примордиальных фолликулов. Среди компонентов химиотерапии наибольшим токсическим влиянием обладают алкилирующие агенты, производные хлорэтиламина (Циклофосфамид, Мелфалан, Хлорамбуцил), производные нитрозомочевины (Кармустин, Ломустин), эфиры дисульфоновых кислот (Бусульфан), производные триазена и гидразина (Прокарбазин, Дакарбазин) [19, 20]. Известно, что данный ряд препаратов разрушает примордиальные фолликулы яичника и в первую очередь повреждают клетки с наиболее активной репликацией ДНК, хотя при этом не оказывают патогенного влияния на клетки, находящиеся в фазе покоя. Атрезия фолликулов негативно сказывается на объемах секреции эстрадиола и ингибина В, что ведёт к повышению концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), по механизму обратной связи. ФСГ вызывает избыточное образование фолликулов, определяя их подверженность при последующей химиотерапии. Также стоит учитывать, что степень их влияния значительно зависит от возраста женщины, выбора препарата химиотерапии и его дозы. Необходимо иметь в виду, что даже при сохранении менструальной функции после химиотерапии возможно повреждение яичников. Вследствие гибели большого числа фолликулов незамедлительно развивается дисфункция яичников, их преждевременное функциональное истощение вплоть до наступления ранней менопаузы. [21, 22, 23].

Интоксикация

Следующий фактор пагубно влияющий на фолликулярный резерв – интоксикация веществами, применяемыми в промышленном производстве и сельском хозяйстве, такими как растворители, гербициды, пестициды. Токсическое влияние определенных веществ более выражено и показательно, так дихлордифенилтрихлорэтан и диэтилстильбэстрола оказывают значительное влияние на репродуктивную

систему вследствие сходства его химической структуры с эстрогеном. Помимо упомянутых веществ, токсинами для женских половых желез являются свинец, ртуть, кадмий, линдан [24, 25].

Недоношенность

Фактором риска сниженного ОР может выступать и недоношенность девочек в виду того, что количество ооцитов в течение жизни не восполняется и является индивидуальной величиной, данной при рождении. В исследованиях было показано, что при ультразвуковом исследовании объем яичников у недоношенных новорожденных девочек был в 2,6 раза меньше по сравнению с доношенными, что проявлялось в значительной числовой разнице, определяемой при срезе, что характеризует низкий овариальный резерв по отношению к доношенным. Данное явление гарантированно отразится на здоровье в постнатальном периоде и, несомненно, приведёт к высокому риску репродуктивных потерь при наступлении половой зрелости [26].

Алкоголь

Тенденция к женскому алкоголизму вызывает существенное опасение. По данным ВОЗ, два десятилетия назад соотношение женского алкоголизма к мужскому составляло 1:12, в настоящее время приближается к 1:4. Официальная статистика свидетельствует о неуклонном росте числа россиянок, пристрастившихся к спиртному. Данные клинических исследований российских ученых показывают неутешительную статистику злоупотребления алкоголем, так 82% женщин систематически употребляют алкоголь в возрасте до 30 лет. Более того, обнаружено, что около половины из них выказывают пристрастие к спиртному в возрасте от 16 до 21 года.

Злоупотребление алкоголем один из наиболее важных факторов риска в снижении функции яичников. В проведенных исследованиях было установлено, однократная острая алкогольная интоксикация ведет к возможности образования стаза и сладжа эритроцитов в сосудах микроциркуляторного, а также отека интимы. В яичниках развивается венозное полнокровие. Эти патологические изменения могут привести к нарушению гистогематического барьера, вследствие чего облегчается перенос этанола к клеткам и тканям, где, в связи с тем, что этанол является мембранным ядом, он повреждает внутриклеточные структуры. Эти процессы нарушают механизмы мембранного транспорта в клетки продуктов метаболизма, в числе которых энергетические субстраты и кислород, из-за чего возникает гипоксия, ведущая к повреждению тканей, нарушая функциональное состояние яйцеклеток, процессы овогенеза, структуру и эндокринную функцию гонад. В результате обнаруживаются как морфологические, так и функциональные изменения

в яичниках, которые проявляются атрезией молодых фолликулов, деструктивными и атрофическими процессами и возникновением синдрома склеро-кистозных яичников, также ранней возрастной инволюции гонад [27].

Курение

Несомненную роль в снижении ОР играет и курение. Распространенность курения среди женщин России, по данным ВОЗ, в 2000-2019 годах составляла в среднем 19-20 %. В исследованиях говорится, что в мире выросло число курящих женщин старше 15 лет с 9 % в 1994 году до 14 % в 2016-м. Увеличение количества курящих женщин эксперты объясняют «ослаблением гендерных норм и представлений о том, что курение – это исключительно мужское занятие» [28].

Токсическое действие никотина на яичники связано с ускорением процессов гибели фолликулов. Так, ряд исследований показывает снижение овариального резерва у курящих более чем в 3 раза относительно некурящих пациенток, а также скорейшее наступление менопаузы у курильщиц. Курение и характер питания являются ведущими поведенческими факторами риска, вносящими существенный вклад в снижение ОР [29].

Ожирение

Проблема с избыточной массой тела в настоящее время, бесспорно, весьма актуальна, повышение показателя индекса массы тела (ИМТ) коррелирует, связана с риском развития нарушений в женской репродуктивной системе. Ожирение является серьезной проблемой во многих странах, поскольку тесно коррелирует с высокими показателями заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ, проблема избыточного веса в настоящее время затрагивает около 1,5 млрд взрослого населения [30, 31].

Высокие показатели повсеместной распространенности данной проблемы не обошли стороной и женщин репродуктивного возраста, около 30 % которых страдают выраженной степенью ожирения, а 25 % женщин из группы детородного возраста имеют избыточную массу тела. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. распространение ожирения среди молодого женского населения достигнет значения до 50 % [32].

У женщин ожирение тесно связано с репродуктивной функцией и фолликулярным потенциалом. По результатам исследований показано, что имеется прямая связь между увеличением степени ожирения у женщин и стремительным снижением таких параметров овариального резерва, как уровень антимюллеров гормон (АМГ), объем яичников и количество антральных фолликулов и увеличение сывороточной концентрации тестостерона, в сравнении с женщинами с нормальным показателем ИМТ [33, 34].

Наиболее важную роль в контроле пищевого поведения, коррекции массы тела и накоплении жировой ткани, периферическом энергообеспечении играют гормоны жировой ткани – адипокины, важнейшим из которых является адипонектин. Данный гормон, в комбинации с лептином, участвует в регуляции аппетита, чувствительности тканей к инсулину и энергетического гомеостаза. Также он играет ключевую роль в развитии таких метаболических расстройств, как ожирение, метаболический синдром и даже сахарный диабет 2 типа [33]. Так, низкий уровень данного гормона в крови вероятно приведет к инсулинорезистентности, ведущей к компенсаторной гиперинсулинемии. Поскольку особенностью адипонектина является его низкий уровень в организме человека, страдающего избыточной массой тела относительно степени ее секреции у здорового человека, в то время как секреция других адипокинов увеличивается пропорционально росту жировой ткани и массы тела. Гиперинсулинемия сказывается на функциональных возможностях почки, приводя к росту выработки андрогенов, что ведет к активации апортовых клеток гранулёзы, результатом чего является непосредственное влияние на яичники в виде нарушения процесса фолликулогенеза [34].

Также имеет место быть нарушение регуляции овуляторной функции в результате конверсии избыточного количества андрогенов в эстрогены в периферической жировой ткани, развитие гиперэстрогении ведет к задержке секреции гонадотропных гормонов, непосредственно влияющих на функцию яичников [32].

Лептин – гормон жировой ткани, играющий не менее важную роль в репродуктивной функции. Его воздействие осуществляется по механизму обратной связи с гипоталамусом, корректируя уровень энергетических запасов в периферической жировой ткани, таким образом расход энергии имеющихся запасов и потребляемой пищи. При ожирении наблюдается гиполептинемия, которая проявляется нарушением процессов стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках яичников. Высокий уровень лептина в крови также может непосредственно влиять на созревание половых клеток в яичниках [7].

Таким образом, ожирение влияет на овуляцию и созревание ооцитов и при любой ее форме имеет место патология гипоталамо-гипофизарной системы, которая приводит к овариальной недостаточности [36].

Факторы на рабочем месте

Первые исследования привели ученые из Бостонского университета, которые оценивали влияние факторов на рабочем месте на способность женщины к зачатию. Для оценки фертильности ученые

отслеживали уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также ОР. Результаты показали, что физическая нагрузка не оказала влияния на уровень ФСГ, однако женщины, которые сталкивались с тяжелыми физическими нагрузками на работе, имели меньший запас яйцеклеток. Также меньший ОР имели те женщины, которые работали в ночные и вечерние смены в течение длительного периода. Таким образом, ученые выяснили, что физическая нагрузка и работа в вечерние и ночные смены снижает количество яйцеклеток, но не ускоряет процесс старения яичников [37, 38, 39].

Заклучение

Яичниковый резерв представляет собой оценку репродуктивного потенциала у женщин. Знать факторы риска, влияющие на ОР, должны не только специалисты в области гинекологии, но и каждая женщина. Необходимо продолжать исследования в данной области и вести просветительскую деятельность среди населения, только так, контролируя свой образ жизни и вредные привычки, любая женщина сумеет пролонгировать свой репродуктивный потенциал и обеспечить свое будущее счастливым деторождением.

Литература / References

1. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, Klinger FG. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Human Reproduction Update*. 2019;25(6):673-693. DOI:10.1093/humupd/dmz027
2. Денисенко МВ, Курцер МА, Курило ЛФ. Овариальный резерв и методы его оценки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(3):41-47. [Denisenko MV, Kurtser MA, Kurilo LF. Ovarian reserve and methods of its assessment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016;15(3):41-47. (In Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-41-47
3. Денисенко МВ, Курцер МА, Курило ЛФ. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(2):20-28. [Denisenko MV, Kurtser MA, Kurilo LF. Trends in the formation of the ovarian follicular reserve. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(2):20-28. (In Russian)] DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-20-28
4. Денисенко МВ, Курцер МА, Курило ЛФ, Рабаданова АК. Значение исследования биоптата яичника в оценке овариального резерва у пациенток с бесплодием. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(5):52-56. [Denisenko MV, Kurtser MA, Kurilo LF, Rabadanova AK. Significance of ovarian biopsy examination in assessing ovarian reserve in patients with infertility. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(5):52-56. (In Russian)] DOI: 10.17116/rosakush201717552-56

5. Siristatidis C, Pouliakis A, Sergeantanis TN. Special characteristics, reproductive, and clinical profile of women with unexplained infertility versus other causes of infertility: a comparative study. *The Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020;37(8):1923-1930. DOI: 10.1007/s10815-020-01845-z
6. Ulrich ND, Marsh EE. Ovarian Reserve Testing: A Review of the Options, Their Applications, and Their Limitations. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2019;62(2):228-237. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000445
7. Xu H, Shi L, Feng G, Xiao Z, Chen L, Li R, Qiao J. An Ovarian Reserve Assessment Model Based on Anti-Müllerian Hormone Levels, Follicle-Stimulating Hormone Levels, and Age: Retrospective Cohort Study. *Journal of Medical Internet Research*. 2020; 22(9):e19096. DOI: 10.2196/19096
8. Loy SL, Cheung YB, Fortier MV, Ong CL, Tan HH, Nadarajah S, Chan JKY, Viardot-Foucault V. Age-related nomograms for antral follicle count and anti-Müllerian hormone for subfertile Chinese women in Singapore. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189830. DOI: 10.1371/journal.pone.0189830.
9. Turan V, Oktay K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging. *Human Reproduction Update*. 2020;26(1):43-57. DOI: 10.1093/humupd/dmz043
10. Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R. The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(6):1567. DOI: 10.3390/nu12061567
11. Kawamara K, Kelsey T, Hiraike O. Editorial: Ovarian Ageing: Pathophysiology and Recent Development of Maintaining Ovarian Reserve. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2020;(11):591764. DOI: 10.3389/fendo.2020.591764
12. Rasool S, Shah D. Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back. *Fertility Research and Practice*. 2017;(3):15. DOI: 10.1186/s40738-017-0041-1.
13. Пестрикова ТЮ, Юрасов ИВ, Юрасова ЕА. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(4):23-28. [Pestrikova TYu, Yurasov IV, Yurasova EA. Present-day view of the clinical course, diagnosis, and treatment of small pelvic inflammatory diseases in women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(4):23-28. (In Russian)] DOI: 10.17116/rosakush201515423-28
14. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethnopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction*. 2019;23(3):273-280. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029.

15. Zanni MV, Currier JS, Kantor A, Smeaton L, Rivard C, Taron J, Burdo TH, Badal-Faesens S, Lalloo UG, Pinto JA, Samaneka W, Valencia J, Klingman K, Allston-Smith B, Cooper-Arnold K, Desvigne-Nickens P, Lu MT, Fitch KV, Hoffman U, Grinspoon SK, Douglas PS, Looby SE. Correlates and Timing of Reproductive Aging Transitions in a Global Cohort of Midlife Women With Human Immunodeficiency Virus: Insights From the REPRIEVE Trial. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(1):20-30. DOI: 10.1093/infdis/jiaa214
16. Moiseeva AV, Kudryavtseva VA, Nikolenko VN, Gevorgyan MM, Unanyan AL, Bakhmet AA, Sinelnikov MY. Genetic determination of the ovarian reserve: a literature review. *Journal of Ovarian Research*. 2021;14(1):102. DOI: 10.1186/s13048-021-00850-9
17. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to laterally transposed ovaries during external beam radiotherapy for cervical cancer. *Acta Oncologica*. 2006;45(6):702-7. DOI: 10.1080/02841860600703884
18. Yang W, Ma Y, Jin J, Ren P, Zhou H, Xu S, Zhang Y, Hu Z, Rong Y, Dai Y, Zhang Y, Zhang S. Cyclophosphamide Exposure Causes Long-Term Detrimental Effect of Oocytes Developmental Competence Through Affecting the Epigenetic Modification and Maternal Factors' Transcription During Oocyte Growth. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:682060. DOI:10.3389/fcell.2021.682060
19. Çelebi F, Ordu Ç, Ilgün S, Oztürk A, Erdoğan İyigün Z, Alço G, Duymaz T, Aktepe F, Soybir G, Baysal B, Özmen V. The Effect of Systemic Chemotherapy on Ovarian Function: A Prospective Clinical Trial. *European Journal of Breast Health*. 2020;16(3):177-182. DOI: 10.5152/ejbh.2020.5114
20. Luan Y, Edmonds ME, Woodruff TK, Kim SY. Inhibitors of apoptosis protect the ovarian reserve from cyclophosphamide. *Journal of Endocrinology*. 2019;240(2):243-256. DOI: 10.1530/JOE-18-0370
21. Romito A, Bove S, Romito I, Zace D, Raimondo I, Fragomeni SM, Rinaldi PM, Pagliara D, Lai A, Marazzi F, Marchetti C, Paris I, Franceschini G, Masetti R, Scambia G, Fabi A, Garganese G. Ovarian Reserve after Chemotherapy in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(8):704. DOI: 10.3390/jpm11080704
22. Kano M, Sosulski AE, Zhang L, Saatcioglu HD, Wang D, Nagykerly N, Sabatini ME, Gao G, Donahoe PK, Pépin D. AMH/MIS as a contraceptive that protects the ovarian reserve during chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(9):E1688-E1697. DOI: 10.1073/pnas.1620729114
23. Кулаевский ВА, НИКИТИН НИ, Кулаевский АМ, Зиганшин АМ. Учебное пособие: опухоли и опухолевые образования яичников (Диагностические и лечебные аспекты). Уфа: ООО «Первая типография»; 2017. 74 с. [Kulaevsky VA, Nikitin NI, Kulaevsky AM, Ziganshin AM. Tutorial: tumors and neoplastic formations of the ovaries (Diagnostic and therapeutic aspects). Ufa: LLC First Printing House; 2017.74 p. (In Russian)]
24. Селютина МЮ, Евдокимов ВИ, Сидоров ГА. Врожденные пороки развития как показатель экологического состояния окружающей среды. *Научные ведомости*. 2014;(11):173-177. [Selyutina MYu, Evdokimov VI, Sidorov GA. Congenital malformations as an indicator of the ecological state of the environment. *Scientific statements*. 2014;(11):173-177. (In Russian)]
25. Jurewicz J, Radwan P, Wielgomas B, Radwan M, Karwacka A, Kałużny P, Piskunowicz M, Dziewirska E, Hanke W. Exposure to pyrethroid pesticides and ovarian reserve. *Environment International*. 2020;(144):106028. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106028
26. Sato T, Kusuhara A, Kasahara Y, Haino T, Kishi H, Okamoto A. Follicular development during hormone replacement therapy in patients with premature ovarian insufficiency. *Reproductive Medicine and Biology*. 2021;20(2):234-240. DOI: 10.1002/rmb.212375
27. Пауков ВС, Воронина ТМ, Кириллов ЮА, Малышева ЕМ. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):7-17. [Paukov VS, Voronina TM, Kirillov YuA, Malysheva EM. Structural and functional bases of alcoholic illness. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2018;28(5):7-17. (In Russian)] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-7-17
28. Kole E, Ozkan SO, Eraldemir C, Akar FY, Ozbek SK, Kole MC, Kum T, Filiz PC. Effects of melatonin on ovarian reserve in cigarette smoking: an experimental study. *Archives of Medical Science*. 2019;16(6):1376-1386. DOI: 10.5114/aoms.2019.89409
29. Wu D, Yang H, Winham SJ, Natanzon Y, Koestler DC, Luo T, Fridley BL, Goode EL, Zhang Y, Cui Y. Mediation analysis of alcohol consumption, DNA methylation, and epithelial ovarian cancer. *Journal of Human Genetics*. 2018;63(3):339-348. DOI:10.1038/s10038-017-0385-8
30. Khan HL, Bhatti S, Suhail S, Gul R, Awais A, Hamayun H, Enver F, Abbas S, Hassan Z, Nisar R, Sardar S, Asif W. Antral follicle count (AFC) and serum anti-Müllerian hormone (AMH) are the predictors of natural fecundability have similar trends irrespective of fertility status and menstrual characteristics among fertile and infertile women below the age of 40 years. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019;17(1):20. DOI: 10.1186/s12958-019-0464-0
31. Mossa F, Ireland JJ. Physiology and endocrinology symposium: Anti-Müllerian hormone: a biomarker for the ovarian reserve, ovarian function, and fertility in dairy

cows. *Journal of Animal Science*. 2019;97(4):1446-1455. DOI: 10.1093/jas/skz022

32. Moon HU, Ha KH, Han SJ, Kim HJ, Kim DJ. The Association of Adiponectin and Visceral Fat with Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction. *Journal of Korean Medical Science*. 2018;34(1):e7. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e7

33. Gorkem U, Kucukler FK, Togrul C, Gulen S. Obesity Does not Compromise Ovarian Reserve Markers in Infertile Women. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2019;79(1):79-85. DOI: 10.1055/a-0650-4723

34. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(11):3361-73. DOI: 10.1210/clinem/dgaa513

35. Краснопольская КВ, Бурумкулова ФФ, Гутуева ЧГ, Соколова ЕА, Исакова КМ. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с заболеваниями щитовидной железы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):64-70. [Krasnopolskaya KV, Burumkulova FF, Gutueva ChG, Sokolova EA, Isakova KM. The effectiveness of in vitro fertilization programs in patients with thyroid diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(2):64-70. (In Russian)] DOI: 10.17116/rosakush20202002164

36. Горбатенко НВ, Беженарь ВФ, Фишман МБ. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин (аналитический обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):3-8. [Gorbatenko NV, Bezhenar VF, Fishman MB. Impact of obesity on the development of reproductive disorders in women (analytical review of the literature). *Obesity and Metabolism*. 2017;14(1):3-8. (In Russian)] DOI: 10.14341/OMET201713-8

37. Kiranmayee D, Praveena T, Himabindu Y, Sriharibabu M, Kavya K, Mahalakshmi M. The Effect of Moderate Physical Activity on Ovarian Reserve Markers in Reproductive Age Women Below and Above 30 Years. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2017;10(1):44-48. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_98_16

38. Lorenzon AR, Garcia D, Silva L, Oliveira CA, Chehin MB, Marinho RM, Caetano JPI, Vassena R, Motta ELAD. Research priorities in infertility and assisted reproductive technology treatments – a James Lind Alliance priority setting partnership with Brazilian patients. *JBRA Assisted Reproduction*. 2020;24(3):265-272. DOI: 10.5935/1518-0557.20190077

39. Зиганшин АМ, Кулаевский ВА. Влияние неблагоприятных факторов образа жизни на организм женщины. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2011;16(5):38-39. [Ziganshin AM, Kulaevsky VA. The influence of unfavorable lifestyle factors on a woman's body. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2011; 16 (5): 38-39. (In Russian)]

Сведения об авторах

Зиганшин Айдар Миндиярович, к. м. н., доцент, Башкирский Государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(903)3101606; e-mail: zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Мулюков Айрат Рамильевич, студент, Башкирский Государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(937)1519913; e-mail: mulykov.165@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7490-3710>

Разбежжина Юлия Юрьевна, студентка, Башкирский Государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(927)9588890; e-mail: yr555@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9278-0782>

Нагимова Эльвина Мухарамовна, студентка, Башкирский Государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(917)3847577; e-mail: elvina.nagimova.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3112-4538>

Author information

Aydar M. Ziganshin, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation 450008; Phone: +7(903)3101606; e-mail: zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Airat R. Mulykov, student, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation 450008; Phone: +7(937)1519913; e-mail: mulykov.165@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7490-3710>

Yulia Yu. Razbezhkina, student, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation 450008; Phone: +7(927)9588890; e-mail: yr555@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9278-0782>

Elvina M. Nagimova, student, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation 450008; Phone: +7(917)3847577; e-mail: elvina.nagimova.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3112-4538>

Дата поступления: 18.10.2021

Дата рецензирования: 14.06.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 18 October 2021

Revision Received 14 June 2023

Accepted 26 June 2023