

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ООЦИТОВ И СОСТОЯНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Крстич Е.В.¹, Крстич М.^{2,3}, Юдаев В.Н.^{2,4}

¹ООО «Клиника здоровья» группы компаний «Мать и дитя»; 127015, г. Москва, ул. Бутырская, 46/2, Российская Федерация

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

³Клиника «Семейная» ООО «Сеть семейных медицинских центров»; 105120, г. Москва, ул. Сергея Радонежского, 5/2, стр. 1, Российская Федерация

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

Обсуждается влияние качества ооцитов и состояния овариального резерва на терапевтический потенциал экстракорпорального оплодотворения у женщин позднего репродуктивного возраста. Обоснована роль возрастного фактора в снижении фертильности и уменьшении вероятности успешного зачатия.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, ооциты, овариальный резерв.

EFFECT OF OOCYTES QUALITY AND OVARIAN RESERVE ON THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF IN VITRO FERTILIZATION IN PATIENTS OF LATE REPRODUCTIVE AGE

Krstic E.V.¹, Krstic M.^{2,3}, Yudaev V.N.²

¹LLC Clinic of Health, group of companies "Mother and Child"; 46/2 Butyrskaya ul., 127015 Moscow, Russian Federation

²Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., 129110 Moscow, Russian Federation

³Family Clinic, Ltd., the Net of Family Centers; 5/2 s.1 Sergiya Radonezhskogo ul., 105120 Moscow, Russian Federation

⁴Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., 101000 Moscow, Russian Federation

The paper discusses the interference of the quality of oocytes and ovarian reserve status in the therapeutic potential of *in vitro* fertilization in women of late reproductive age. It was substantiated that the age factor decreased both female fertility and possibility of the successful fertilization.

Key words: *in vitro* fertilization, oocytes, ovarian reserve.

Во всех сообщениях о влиянии возрастного фактора на результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) указывается на существенное снижение терапевтической эффективности данной процедуры у женщин старшей репродуктивной группы. Частота наступления беременности (ЧНБ) в группе пациенток 37-44 лет составляет 18,5% против 41% у более молодых женщин [1, 2, 3].

Согласно современным представлениям, возрастной фактор снижает фертильность и уменьшает вероятность успешного зачатия при использовании ЭКО в основном вследствие ухудшения качества созревающих ооцитов, происходящего на

фоне прогрессирующей редукции овариального резерва. Наблюдаемое сокращение провоцирует при использовании ЭКО ослабленную реакцию (бедный ответ) яичников на применяемые стимуляторы суперовуляции, в качестве которых используют экзогенные гонадотропины или препараты, обуславливающие возрастание эндогенного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [2]. С учетом очевидной негативной значимости ухудшения качества ооцитов и редукции овариального резерва для результатов ЭКО мы представляем более подробную патогенетическую характеристику этих факторов.

Снижение качества ооцитов в позднем репродуктивном возрасте

Результаты цитогенетического анализа ооцитов, полученных от пациенток разных возрастных групп, указывают на рост частоты их дегенеративных форм у женщин старше 35 лет. В таких ооцитах могут обнаруживаться деформация и лизис структурных компонентов, фрагментация и вакуолизация ядра и другие визуально определяемые признаки клеточной дегенерации.

При инсеминации ооцитов возрастных пациенток отмечается, с одной стороны, снижение их оплодотворяемости на 30-40% от уровня, регистрируемого у молодых женщин, а с другой – учащение образования полиплоидов с 4,7% в возрасте 26-30 лет до 12,4% у лиц старше 40 лет. Полиплоидию связывают с результатом дигении (диандрии) и/или нарушением блока полиспермии [4].

Следует подчеркнуть, что наличие многих хромосомных аномалий (трисомий, моносомий, хромосомных aberrаций) далеко не всегда сказывается на фенотипе женских гамет и полученных из них эмбрионов, т.е. не позволяет выявлять их визуально [3, 5]. На практике это приводит к тому, что в программе ЭКО часть переносимых эмбрионов имеет скрытые (визуально нераспознаваемые) дефекты. Последствием переноса таких эмбрионов становится либо их неспособность к имплантации, либо (при успешном зачатии) нарушение развития, провоцирующее репродуктивные потери, в особенности на ранних сроках беременности. У пациенток позднего репродуктивного возраста, по сравнению с более молодыми женщинами, в программе ЭКО отмечается как уменьшение частоты имплантации переносимых эмбрионов, так и рост частоты ранних репродуктивных потерь, что косвенно указывает на увеличение с возрастом в женских гаметах разного рода скрытых генетических аномалий, не выявляемых *in vitro* ни визуально, ни с помощью существующих сегодня методов преимплантационной генетической диагностики [6].

Заслуживает внимания тот факт, что применение в программе ЭКО полученных от молодых женщин донорских ооцитов сопровождается

у возрастных пациенток увеличением частоты имплантации и уменьшением ранних репродуктивных потерь по сравнению с их сверстницами, у которых в процедуре ЭКО используются собственные ооциты [7, 8]. Очевидно, что эти наблюдения также указывают на возрастное снижение качества женских гамет; кроме того, из них следует, что для успеха ЭКО определяемое возрастным фактором качество ооцитов имеет большее значение, чем фактор соматического старения пациентки.

Состояние овариального резерва и риск бедного ответа на гонадотропины у возрастных пациенток программы ЭКО

Несмотря на широкое использование специалистами-репродуктологами понятия «овариальный резерв», разные авторы трактуют его отнюдь не одинаково. Так, по мнению Т.А. Назаренко и соавт. [2], этот термин обозначает количество фолликулов, которые потенциально способны отвечать на стимулирующее действие гонадотропинов. Исходя из такого определения, можно прийти к заключению, что, например, инфертильные пациентки с синдромом поликистозных яичников, несмотря на постоянное фоновое возрастное сокращение фолликулярного запаса, имеют даже повышенный овариальный резерв, поскольку при стимуляции гонадотропинами у них удается получить гораздо больше фолликулов, ооцитов и, соответственно, эмбрионов, чем у более молодых женщин с нормальными яичниками [9, 10].

Другие исследователи используют термин «овариальный резерв» для обозначения всего запаса ооцитов, неизрасходованных к данному возрастному периоду и содержащихся в фолликулах на всех стадиях их развития, в том числе и на примордиальной [11]. Эти авторы акцентируют внимание на том, что на гонадотропиновую стимуляцию способны отвечать лишь те фолликулы, которые завершили базальную фазу роста и вступили в гормонозависимую (от ФСГ) фазу своего последующего развития. Очевидно, что такие фолликулы (по морфологии – малые антральные [12]) являются лишь частью аппарата, включающего еще преантральные и примордиальные фолликулы, и поэтому не

Крстич Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «Клиника здоровья» группы компаний «Мать и дитя». **Крстич Миролюб** – канд. мед. наук, врач-уролог хирургического отделения органного донорства МОНИКИ, врач-уролог Клиники «Семейная» ООО «Сеть семейных медицинских центров». **Юдаев Виктор Николаевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ.

Для корреспонденции: Крстич Миролюб – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 284 04 59. E-mail: dolce-vita07@mail.ru

Krstic Ekaterina Viktorovna – MD, PhD, physician obstetrician-gynecologist, reproducer of the “Clinic of Health”, Ltd., Group of companies “Mother and a Child”. **Krstic Mirolyub** – MD, PhD, physician-urologist, Surgical Department of Organ Donorship, MONIKI; physician-urologist of the “Family clinic”, Ltd., “The Net of the Family Medical Centers”. **Yudaev Viktor Nikolaevich** – MD, PhD, Professor, the Chair of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of Postgraduate Medical Training, MONIKI.

Correspondence to: Krstic Mirolyub – 61/2 Shchepkina ul., 129110 Moscow, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 284 04 59. E-mail: dolce-vita07@mail.ru

отражают истинный резерв, сосредоточенный в основном в пуле примордиальных фолликулов.

Согласно современным представлениям, уменьшение количества исходно сформировавшихся зародышевых клеток начинается с 24-26-й недели внутриутробного развития и продолжается до менопаузы. Если к моменту родов количество половых клеток в яичниках достигает 1 млн, то к менархе оно снижается за счет фоновой атрезии примордиальных фолликулов до 270-500 тыс. [13]. В репродуктивном периоде сокращение фолликулярного аппарата происходит как за счет регулярного убывания овулирующих ооцитов, так и из-за атрезии недозревших антральных фолликулов и продолжающейся фоновой элиминации примордиальных. В результате этих процессов к 37 годам общий фолликулярный запас снижается до 25 тыс. [14]. После 36 лет скорость атрезии фолликулов возрастает вдвое, что резко ускоряет истощение остающегося запаса [13, 15]. Сокращение пула примордиальных фолликулов способствует уменьшению количества зародышевых клеток, регулярно иницируемых к последующему развитию. Так, согласно сообщению А. Faddi и соавт. [13], если в возрасте 20-25 лет ежедневно уходят в рост 50 примордиальных фолликулов, то в 34-35 лет – лишь 17, а в 44-45 лет – не более трех.

Отражением возрастного снижения активности инициации роста примордиальных фолликулов является прогрессирующее уменьшение у женщин старше 38 лет количества малых антральных фолликулов, обладающих чувствительностью к стимулирующему эффекту ФСГ. Именно это и становится одной из очевидных причин ослабленной реакции яичников на гонадотропины в стимулируемых циклах (СЦ) ЭКО [2]. Вопрос о конкретном количестве созревших фолликулов (три, четыре или пять), которое следует расценивать как недостаточное, все еще остается открытым [16], хотя на практике бедный ответ в стимулируемых циклах ЭКО чаще всего констатируют при созревании трех и менее доминантных фолликулов диаметром не менее 15 мм к моменту введения триггера овуляции (человеческий хорионический гонадотропин).

Негативное влияние на результаты ЭКО бедного ответа яичников, независимо от причин их ослабленной реакции на стимуляторы овуляции, состоит в затруднении или даже невозможности обеспечения этапа переноса эмбрионов (ПЭ). По этой причине отмечается снижение эффективности ЭКО как по показателю ЧНБ_{пэ} (из-за возможности переноса лишь одного или двух эмбрионов вместо рекомендуемых трех), так и по показателю ЧНБ_{сц} (за счет учащения случаев прерывания процедуры при невозможности получения хотя бы одного эмбриона

приемлемого качества, а также из-за сниженного показателя ЧНБ_{пэ}). В программах ЭКО лишь большое количество получаемых фолликулов (8-12) и, как следствие, ооцитов (6-10) и эмбрионов (5-8) позволяет отобрать для переноса наилучшие по качеству эмбрионы, и при этом в достаточном количестве (оптимально – три) [17]. При общем же числе полученных эмбрионов от одного до трех (в результате созревания менее четырех фолликулов) проблема отбора становится практически неразрешимой. На практике это приводит к тому, что приходится использовать для переноса не лучшие эмбрионы, а те, что есть, или вообще прерывать лечебный цикл при наличии очевидных дефектов раннего эмбриогенеза (отсутствие дробления, морфологические дегенеративные признаки) [16]. Таким образом, при бедном ответе отбор ооцитов и эмбрионов основывается не на показателе качества, а на характеристике жизнеспособности, что снижает эффективность лечения.

Характеризуя негативное влияние на эффективность ЭКО самого бедного ответа на гонадотропины, следует принимать во внимание, что для контингента возрастных пациенток типично сочетание данного осложнения со снижением качества созревающих ооцитов [3, 4]. Очевидно, что у женщин позднего репродуктивного возраста такая комбинация ослабленной реакции яичников с увеличением доли дефектных ооцитов и, как следствие, получаемых из них дефектных эмбрионов существенно усугубляет негативные последствия бедного ответа. Это хорошо объясняет более выраженное негативное влияние ослабленной реакции на результаты ЭКО у женщин в позднем репродуктивном возрасте в сравнении с молодыми пациентками, у которых качество женских гамет значительно лучше [16].

С учетом очевидной негативной значимости бедного ответа яичников на гонадотропины для результатов ЭКО представляется вполне оправданным поиск надежных предикторов данного осложнения. Большее количество выполненных к настоящему времени исследований по прогнозированию эффективности стимуляции суперооуляции было связано с определением базальных уровней гонадотропинов и эстрадиола (Е₂). При этом установлено, что в стимулируемых циклах риск бедного ответа возрастает при:

- повышении базального уровня ФСГ более 15 мЕД/л [18, 19], более 12 мЕД/л [20] или даже более 10 мЕД/л [21];
- базальном уровне лютеинизирующего гормона (ЛГ) ниже 3 мЕД/л [22];
- соотношении базальных концентраций ЛГ/ФСГ выше 3 [22], хотя некоторые исследователи

отмечают прогностическую значимость измерения этого соотношения лишь у пациенток с повышенным уровнем ФСГ;

– повышении базальной концентрации E_2 более 60, более 80 или более 100 пг/мл [16].

Помимо описанных исследований для прогнозирования активности индуцируемого фолликулогенеза разные авторы предлагают отслеживать динамику изменений концентрации ФСГ в фолликулярной фазе цикла [16, 23], использовать пробы с кломифеном [24], экзогенным ФСГ [16, 25], агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. С аналогичной целью сегодня широко применяют ультразвуковые методы, предусматривающие оценку объема яичников и определение базального числа антральных фолликулов. Так, во многих сообщениях отмечается, что вероятность недостаточного ответа на овариальную стимуляцию существенно возрастает при сокращении объема яичников до значений менее 3 см^3 [26, 27, 28].

Известно также, что риск бедного ответа повышается при выраженном снижении базального числа антральных фолликулов диаметром 2-10 мм. Здесь, однако, приходится констатировать, что в литературе приводятся разные значения данного числа (от 4 до 10), которые при прогнозировании ответной реакции яичников на гонадотропины следует трактовать как недостаточные [29, 30, 31]. Например, Т.А. Назаренко и соавт. [32] при прогнозировании характера ответной реакции на индукторы фолликулогенеза рекомендуют считать фактором риска бедного ответа снижение числа антральных фолликулов до значений менее 7. По мнению этих специалистов, базальное число, равное именно 7, наиболее часто фигурирует в сообщениях разных авторов при обозначении минимального нормативного значения (т.е. нижней границы нормы) для данного показателя. Предполагается, что уменьшение объема яичников и базального числа малых антральных фолликулов не только позволяет прогнозировать адекватность ответа на стимуляторы суперовуляции, но и объективно отражает истинное количественное уменьшение фолликулярного резерва, образуемого примордиальными фолликулами [33].

Еще одним инструментальным методом прогнозирования активности ответа яичников в стимулируемых циклах является трансвагинальная цветная пульсовая доплерометрия, с помощью которой оценивается пиковая систолическая скорость кровотока [30, 34, 35]. Снижение этого показателя до значений менее 10 см/с на 2-3-й день цикла достоверно ассоциируется с ослаблением реакции на стимуляторы суперовуляции [35]. К факторам риска бедного ответа относят также повышение пульса-

ционного давления и индекса резистентности перифолликулярных сосудов яичников [30].

В последние годы к перечисленным тестам, применяемым для прогнозирования адекватности ответной реакции на гонадотропины, были добавлены методики, предусматривающие определение уровней ингибина В [37] и антимюллерова гормона (АМГ) [19, 36, 37, 38]. С учетом относительной новизны этих методов оценки овариального резерва представляется полезным дать краткую характеристику биологической роли ингибина В и АМГ и привести данные об их диагностическом потенциале при прогнозировании характера ответной реакции на индукторы суперовуляции.

Ингибины относятся к лигандам суперсемейства трансформирующего фактора роста β и представляют собой гетеродимеры, включающие субъединицы α и β , образующие изоформы А и В. Эти изоформы обозначаются как ингибин А ($\alpha\beta A$) и ингибин В ($\alpha\beta B$). В экспериментальных исследованиях было установлено, что ингибин В по сравнению с ингибином А и актинами играет более значимую роль в регуляции синтеза ФСГ [36, 39], в связи с чем в клинической практике с диагностической целью (при оценке овариального резерва) определяют именно эту изоформу [32, 40, 41].

В репродуктивном периоде во время фолликулярной фазы уровни ингибина В и ФСГ обратно пропорциональны. Увеличение образования ингибина В наблюдается главным образом при преобладании в яичниках малых антральных фолликулов перед их включением в созревающую когорту. Из этого следует, что его базальный уровень зависит от количества и состояния антральных фолликулов, сформировавшихся (т.е. прошедших стадии инициации и базального роста) из примордиального пула. Это косвенно позволяет судить о состоянии всего фолликулярного резерва, составляемого в том числе и примордиальными фолликулами, поскольку при их прогрессирующей с возрастом редукции параллельно уменьшается количество образующихся из них малых антральных фолликулов [41].

Таким образом, уровень ингибина В отражает состояние овариального резерва, что позволяет использовать показатель концентрации этой белковой субстанции для прогнозирования характера ответной реакции (адекватная или ослабленная) яичников на гонадотропины. Полагают, что о существенном снижении овариального резерва свидетельствует падение ингибина В до значений менее 40-45 пг/мл [10, 36]. У женщин с такими низкими значениями в программе ЭКО отмечается высокая частота отмены лечебных циклов на дотрансферном этапе и низкая частота наступления беременности [32, 42].

Важно также отметить, что, по сообщению некоторых специалистов [42], уровень ингибина В по сравнению с ФСГ оказывается более чувствительным к начинающейся редукции фолликулярного аппарата. Об этом свидетельствуют случаи регистрации аномально низких значений ингибина В на фоне нормальных (не повышенных) концентраций ФСГ. Из этих наблюдений, как полагают их авторы, можно сделать вывод о большей значимости определения уровня ингибина В для ранней диагностики начинающегося необратимого угасания репродуктивной функции, связанного с нарастающим сокращением овариального резерва.

АМГ, как и ингибины, также относится к семейству трансформирующего фактора роста β [36]. В течение фетального периода у плодов мужского пола АМГ, образуемый в клетках Сертоли тестикулов, вызывает регрессию мюллеровых протоков [43]. У плодов женского пола этот гормон начинает синтезироваться в яичниках в гранулезных клетках ранних развивающихся фолликулов уже с начала 3-го триместра беременности. В репродуктивном периоде АМГ синтезируется в клетках гранулезы малых антральных и преантральных фолликулов. При этом в его функции входит стимуляция выхода покоящихся примордиальных фолликулов в фазу активного роста и, возможно, регуляция процесса формирования из числа малых антральных фолликулов ФСГ-чувствительной когорты, предназначенной для окончательного созревания [36, 37, 44].

Существует мнение [36, 45], что синтез АМГ в меньшей степени зависит от уровня ФСГ, чем, например, образование ингибина В или E_2 . Вероятно, это объясняется тем, что АМГ секретируется гранулезой преантральных фолликулов, на которые ФСГ не оказывает какого-либо влияния. Поэтому концентрация АМГ, в отличие от ингибина В и E_2 , является достаточно независимой от циклических колебаний ФСГ. При этом уровень АМГ более выраженно коррелирует с базальным числом антральных фолликулов, чем уровни ингибина В и E_2 , что позволяет рассматривать показатель концентрации данного гормона как более точный маркер овариального резерва [45, 46].

Нормативные значения показателя АМГ, рассчитанные С.Л. Соок и соавт. [19], колеблются в интервале от 1,0 до 2,5 нг/мл и более. Падение уровня АМГ ниже минимального нормативного значения (менее 1 нг/мл) трактуется как признак редукции овариального резерва и ассоциируется с риском ослабления реакции яичников на экзогенные гонадотропины в стимулируемых циклах [47].

Литература

1. Кустаров В.Н., Боярский К.Ю. Влияние возраста на частоту наступления беременности в программе ЭКО. Проблемы репродукции 1999;(1):46-9. [Kustarov V.N., Boyarskiy K.Yu. Age effect on fertilization rate using IVF program. Problemy reproduksii 1999;(1):46-9 (in Russian)].
2. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко Н.Д., Соловьева Н.Г., Муллабаева С.М., Белоусова Н.Ю. Значение оценки овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. Проблемы репродукции 2005;(2):56-9. [Nazarenko T.A., Mishieva N.G., Fanchenko N.D., Solov'eva N.G., Mullabaeva S.M., Belousova N.Yu. Significance of ovarian reserve assessment in treatment of infertility in women of the late reproductive age. Problemy reproduksii 2005;(2):56-9 (in Russian)].
3. Тишкевич О.Л., Жабинская А.Б., Малышева Е.В. Клинико-эмбриологическая оценка результатов экстракорпорального оплодотворения в зависимости от возраста пациенток. Проблемы репродукции 2004;(2):33-7. [Tishkevich O.L., Zhabinskaya A.B., Malysheva E.V. Clinical-and-embriologic assessment of in vitro fertilization outcome depending on patients' age. Problemy reproduksii 2004;(2):33-7 (in Russian)].
4. Battaglia D.E., Goodwin P., Klein N.A., Soules M.R. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. Hum Reprod 1996;11(10):2217-22.
5. Wells D., Delhanty J.D. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. Mol Hum Reprod 2000;6(11):1055-62.
6. Белоцерковцева Л.Д., Коноваленко Л.В., Корнеева Е.В., Бондарева Е.В., Шишанок О.Ю. Влияние возраста пациенток на частоту биологических потерь в программах ЭКО: опыт работы. Проблемы репродукции 2008;(3):53-6. [Belotserkovtseva L.D., Konovalenko L.V., Korneeva E.V., Bondareva E.V., Shishanok O.Yu. Effect of women's age on the frequency of biological losses in implications of IVF program: investigation experience. Problemy reproduksii 2008;(3):53-6 (in Russian)].
7. Назаренко Т.А., Финогонова Е.Я., Осина О.А. Донация ооцитов в программе ЭКО и ПЭ. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы). Кулаков В.И., Леонов Б.В., ред. М.: МИА; 2000. [Nazarenko T.A., Finogonova E.Ya., Osina O.A. Oocytes donation using IVF and ET programs. In vitro fertilization and its new directions in treatment of female and male infertility (theoretic and practical approaches). Kulakov V.I., Leonov B.V., editors. Moscow: MIA; 2000 (in Russian)].
8. Cohen M.A., Lindheim S.R., Sauer M.V. Donor age is paramount to success in oocyte donation. Hum Reprod 1999; 14(11):2755-8.
9. Назаренко Т.А., Здановский В.М., Дуринян Э.Р., Чечурова Т.Н., Мишиева Н.Г., Смирнова А.А. Синдром поликистозных яичников (современные подходы к диагностике и лечению бесплодия). М.: МЕДпресс-информ; 2005. [Nazarenko T.A., Zdanovskiy V.M., Durinyan E.R., Chechurova T.N., Mishieva N.G., Smirnova A.A. Syndrome of polycystic ovaries (contemporary approaches to infertility diagnosis and treatment). Moscow: MEDpress-inform; 2005 (in Russian)].
10. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н., Жорданидзе Д.О. Овариальный резерв в прогнозе лечения бесплодия. Проблемы репродукции (специальный выпуск «Второй международный конгресс по репродуктивной медицине»); 2008. [Nazarenko T.A., Mishieva N.G., Abubakirov A.N., Zhor-danidze D.O. Ovarian reserve in prognosis of infertility treatment. Problemy reproduksii (special issue «Vtoroy mezhdunarodnyy kongress po reproduktivnoy meditsine»); 2008 (in Russian)].
11. Александрова Н.В., Марченко Л.А. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы). Проблемы репродукции 2007;(2):22-9. [Aleksandrova N.V., Marchenko L.A. Contemporary approaches to the ovarian reserve assessment in women with premature ovarian insufficiency (review of the literature). Problemy reproduksii 2007;(2):22-9 (in Russian)].
12. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы). Проблемы репродукции 2002;(3):36-43. [Boyarskiy K.Yu. Follicular genesis and contemporary ovarian stimulation (review of the literature). Problemy reproduksii 2002;(3):36-43 (in Russian)].

13. Faddy M.J., Gosden R.G. A mathematical model of follicle dynamics in human ovary. *Hum Reprod* 1995;10(4):770-5.
14. Faddy M.J., Gosden R.G., Gougeon A., Richardson S.J., Nelson J.F. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7(10):1342-6.
15. Richardson S.J., Senikas V., Nelson J.F. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1231-7.
16. Назаренко Т.А., Краснополяская К.В. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. М.: МЕДпресс-информ; 2013. [Nazarenko T.A., Krasnopol'skaya K.V. "Poor response". Management tactics in female patients with decreased reaction to gonadotrophin stimulation in IVF programs. Moscow: MEDpress-inform; 2005 (in Russian)].
17. Azem F., Yaron Y., Amit A., Yovel I., Barak Y., Peyser M.R., David M.P., Lessing J.B. How many embryos to transfer in patients undergoing IVF? *Hum Reprod* 1996;11(1):229-30.
18. Ebrahim A., Rienhardt G., Morris S., Kruger T.F., Lombard C.J., Van der Merwe J.P. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 predict ovulation stimulation response. *J Assist Reprod Genet* 1993;10(2):130-6.
19. Licciardi F., Liu H., Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64(5):991-4.
20. Cook C.L., Siow Y., Brenner A.G., Fallat M.E. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002;77(1):141-6.
21. Jacob S., Conroy R., Hurrison R.F. Predictive value of day 3 menstrual cycle FSH in young women (<35 years) undergoing assisted reproduction treatment (ART). *Hum Reprod* 2000;15:23.
22. Howles C., McNamee M., Edwards R. Effect of tonic level of LH on outcome of IVF. *Lancet* 1994;6:521-2.
23. Hansen L.M., Batzer F.R., Gutmann J.N., Corson S.L., Kelly M.P., Gocial B. Evaluating ovarian reserve: follicle stimulating hormone and oestradiol variability during cycle days 2-5. *Hum Reprod* 1996;11(3):486-9.
24. Kahraman S., Vicdan K., İşik A.Z., Özgün O.D., Alaybeyoğlu L., Polat G., Biberoglu K. Clomiphene citrate challenge test in the assessment of ovarian reserve before controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73(2):177-82.
25. Ranieri D.M., Quinn F., Makhlof A., Khadum I., Ghutmi W., McGarigle H., Davies M., Serhal P. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998;70(2):227-33.
26. Engmann L., Sladkevicius P., Agraval R., Bekir J., Campbell S., Tan S.L. The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13(1):26-33.
27. Kyei-Mensah A., Zaidi J., Pittrof R., Shaker A., Campbell S., Tan S.L. Transvaginal three-dimensional ultrasound: accuracy of follicular volume measurements. *Fertil Steril* 1996;65(2):371-6.
28. Sharara F.I., McClarmock H.D. Baseline ovarian volume predict stimulation response but not pregnancy outcome in IVF. *Hum Reprod* 2000;15:28.
29. Chang M.Y., Chiang C.H., Hsieh T.T., Soong Y.K., Hsu K.H. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998;69(3):505-10.
30. Child T.J., Guleki B., Tan S.L. Success during in vitro maturation (IVM) of oocyte treatment is dependent on the numbers of oocytes retrieved which are predicted by early follicular phase transvaginal ultrasound measurement of the antral follicle count and peak ovarian stromal blood flow velocity. *Hum Reprod* 2001;16:41.
31. Fanchin R., Méndez Lozano D.H., Schönauer L.M., Cunha-Filho J.S., Frydman R. Hormonal manipulation in the luteal phase to coordinate subsequent antral follicle growth during ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2005;10(6):721-8.
32. Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг. Проблемы репродукции 2004;(1):36-42. [Nazarenko T.A., Smirnova A.A. Induction of mono- and superovulation: assessment of ovarian reserve, ultrasound and hormone monitoring. *Problemy reproduksii* 2004;(1):36-42 (in Russian)].
33. Lass A., Skull J., McWeigh E., Margara R., Winston R.M. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997;12(12):294-7.
34. Coulam C.B., Rinchart J.S. Baseline ovarian stromal blood flow predicts pregnancy after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;70(3 Suppl 1):181.
35. Engmann L., Sladkevicius P., Agraval R. The value of stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of IVF treatment. *Fertil Steril* 1998;70(3 Suppl 1):S105-6.
36. Deffieux X., Antoine J.M. Inhibins, activins and anti-Müllerian hormone: structure, signaling pathways, actions and clinical relevance in assisted reproductive therapy. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31(11):900-11.
37. de Vet A., Laven J.S., de Jong F.H., Themmen A.P., Fauser B.C. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77(2):357-62.
38. Teixeira J., Maheswaran S., Donahoe P.K. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev* 2001;22(5):657-74.
39. Casper F.W., Seufert R.J., Schaffrath M., Pollow K. Concentrations of inhibins and activin in women undergoing stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone for in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2001;75(1):32-7.
40. Khalaf Y., Sheward V., Wheeler M. Correlation between serum levels of LH, oestradiol, and inhibin A and inhibin B and outcome of ovarian stimulation for IVF using pure FSH following pituitary down-regulation with mid-luteal GnRH agonist. *Hum Reprod* 2001;16:150.
41. Tinkanen H., Bläuer M., Laippala P., Tuohimaa P., Kujansuu E. Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94(1):109-13.
42. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Соловьева Н.Г., Фанченко Н.Д., Муллабаева С.М., Ревিশвили Н.А. Ингибин В как маркер овариального резерва у женщин с различными формами бесплодия. Проблемы репродукции 2005;(3):15-9. [Nazarenko T.A., Mishieva N.G., Solov'eva N.G., Fanchenko N.D., Mullabaeva S.M., Revishvili N.A. Inhibin B as a marker of ovarian reserve in women with different forms of infertility. *Problemy reproduksii* 2005;(3):15-9 (in Russian)].
43. Черных В.Б., Курило Л.Ф. Синдром персистенции мюллеровых протоков (обзор литературы). Проблемы репродукции 2001;(4):20-3. [Chernykh V.B., Kurilo L.F. Syndrome of Müllerian ducts persistence (review of the literature). *Problemy reproduksii* 2001;(4):20-3 (in Russian)].
44. La Marca A., Malmusi S., Guillini S., Tamaro L.F., Orvieto R., Levratti P., Volpe A. Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum Reprod* 2004;19(12):2738-41.
45. Fanchin R., Schönauer L.M., Righini C., Guibourdenche J., Frydman R., Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18(2):323-7.
46. Penarrubia J., Fabreques F., Manau D., Creus M., Casals G., Casamitjana R., Carmona F., Vanrell J.A., Balasch J. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Hum Reprod* 2005;20(4):915-22.
47. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко Н.Д. Роль антимюллерова гормона в оценке овариального резерва. Проблемы репродукции 2005;(6):26-30. [Nazarenko T.A., Mishieva N.G., Fanchenko N.D. Role of anti-Müllerian hormone in assessment of ovarian reserve. *Problemy reproduksii* 2005;(6):26-30 (in Russian)].