

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106718>

Клинико-лабораторные показатели сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование

М.Д. Салимова, И.Н. Данусевич, Я.Г. Наделяева, Л.М. Лазарева, А.В. Аталян, Е.А. Новикова, Л.Ф. Шолохов, М.А. Рашидова, Л.В. Сутурина

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Оценить клинико-лабораторные показатели сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста в Восточной Сибири.

Материал и методы. В кросс-секционном (поперечном) исследовании, проведённом в 2017–2019 гг. в Иркутске, Иркутской области (посёлок Бохан) и Республике Бурятия (Россия), приняли участие 1119 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, которые проходили ежегодный профилактический медицинский осмотр по месту работы. Были отобраны 907 женщин из 1119 в возрасте 18–40 лет (средний возраст — $31,78 \pm 5,13$ года), которые подписали информированное согласие и были готовы пройти все процедуры. Использованы клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования и проведён статистический анализ. Из 907 женщин, включённых в исследование, выделены 117 участниц с количеством фолликулов в яичнике менее 5 (12,9%) — группа пациенток со сниженным овариальным резервом (СОР), которую в свою очередь разделили на две подгруппы в процессе лабораторного исследования: у 56 женщин (47,8%) концентрация антимюллерова гормона (АМГ) была ниже 1,2 нг/мл (среднее значение — $0,53 \pm 0,43$ нг/мл); у 61 респондентки (52,2%) при концентрации АМГ выше 1,2 нг/мл среднее значение составило $2,72 \pm 1,47$ нг/мл.

Результаты. Клинически в первой подгруппе ($n=56$) наблюдалось укорочение менструального цикла ($p=0,0187$) и высокий паритет по результатам анамнеза. У 4 из 117 пациенток (3,4%) диагностирована преждевременная недостаточность яичников согласно общепринятым критериям.

Заключение. Частота выявления СОР на основании одного критерия (количества антральных фолликулов) — 12,9%. Лишь у 3,4% женщин наблюдалась преждевременная недостаточность яичников. Средний возраст женщин с признаками СОР в данном регионе составил $35,12 \pm 3,87$ года и не зависел от этнической принадлежности. 47,8% женщин с концентрацией АМГ менее 1,2 нг/мл имели концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) 12,14 МЕ/мл, а 52,2% женщин с концентрацией АМГ более 1,2 нг/мл имели концентрацию ФСГ 5,91 МЕ/мл. Высокий паритет в анамнезе и укорочение менструального цикла характерны для пациенток с концентрацией АМГ менее 1,2 нг/мл.

Ключевые слова: антимюллеров гормон; фолликулостимулирующий гормон; биомаркёры яичников; овариальный резерв; снижение овариального резерва.

Как цитировать:

Салимова М.Д., Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Лазарева Л.М., Аталян А.В., Новикова Е.А., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Сутурина Л.В. Клинико-лабораторные показатели сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование // Экология человека. Т. 29, № 8. С. 587–597. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106718>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106718>

Clinical manifestations of decreased ovarian reserve in premenopausal women: a cross-sectional study

Madinabonu D. Salimova, Irina N. Danusevich, Yana G. Nadelyaeva, Lyudmila M. Lazareva, Alina V. Atalyan, Evgenia A. Novikova, Leonid F. Sholokhov, Maria A. Rashidova, Larisa V. Sutura

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To estimate clinical manifestation of decreased ovarian reserve in women of reproductive age from Eastern Siberia.

MATERIAL AND METHODS: A total of 1119 women aged 18 to 40 years who underwent an annual preventive medical examination at their place of work were invited to participate in a cross-sectional study performed in 2017–2019 in Irkutsk Region and Buryat Republic (Russia). Among the 1119 women, 907 aged 31.78 ± 5.13 years were included in the study, after which clinical, instrumental, and laboratory research methods and statistical analysis were utilized. Among the 907 women included in the study, 117 (12.9%) had <5 follicles per ovary and were diagnosed with decreased ovarian reserve (DOR). The laboratory study showed that 56 of the 117 (47.8%) women had an antimullerian hormone (AMH) level below 1.2 ng/mL, the average value of which was 0.53 ± 0.43 ng/mL.

RESULTS: In women with reduced AMH levels, a shortening of the menstrual cycle ($p=0.0187$) and high parity were observed. Moreover, premature ovarian failure was diagnosed in 4 of the 117 (3.4%) patients with a reduced number of antral follicles.

CONCLUSION: The frequency of women with DOR in the Eastern Siberia region based on one AFC criterion was 12.9%. Only 3.4% of women satisfied all criteria for premature ovarian failure. The average age of women with signs of DOR in this region was 35.12 ± 3.87 years and did not depend on ethnicity. Moreover, 47.8% of the women with an AMH <1.2 had a follicle-stimulating hormone (FSH) level of 12.14 ME/mL, while 52.2% of the those with AMH >1.2 had a FSH level of 5.91 ME/mL. Patients with AMH <1.2 can be characterized by high parity in the anamnesis and shortening of the menstrual cycle.

Keywords: antimullerian hormone; follicle-stimulating hormone; ovarian biomarkers; ovarian reserve; decreased ovarian reserve.

To cite this article:

Salimova MD, Danusevich IN, Nadelyaeva YG, Lazareva LM, Atalyan AV, Novikova EA, Sholokhov LF, Rashidova MA, Sutura LV. Clinical manifestations of decreased ovarian reserve in premenopausal women: a cross-sectional study. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(8):587–597.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106718>

ВВЕДЕНИЕ

Овариальный резерв — это запас фолликулов в яичниках, способных нормально развиваться и овулировать созревшей яйцеклеткой под влиянием естественной или искусственной гормональной стимуляции. Подсчитано, что примерно у 10% женского населения в целом наблюдается ускоренная потеря овариального резерва, что в свою очередь приводит к потере фертильности и преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) — распространённому клиническому синдрому, основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет [1]. Этот синдром характеризуется также олигоменореей или аменореей с повышением концентрации гонадотропинов, в частности фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), более 25 МЕ/л и снижением — эстрадиола (Е2) в крови [2]. ПНЯ является следствием резкого снижения овариального резерва, нарушения процессов фолликулогенеза, усиления апоптоза, атрезии фолликулов или недостаточной их закладки во время внутриутробного развития.

Овариальная недостаточность представляет собой континуум нарушений функции яичников, а не конкретное дихотомическое состояние. Она бывает преходящей или прогрессирующей и обычно приводит к бесплодию и возможной преждевременной менопаузе [3]. Овариальная недостаточность может развиваться из-за хромосомных и генетических аномалий, аутоиммунной патологии, влияния факторов окружающей среды или инфекционно-токсических агентов. Кроме того, она бывает идиопатической или ятрогенной (после хирургических вмешательств на яичниках). Женщины с преждевременной овариальной недостаточностью обычно наблюдаются по поводу бесплодия, нарушения менструального цикла и часто страдают от симптомов гипозестрогении. Они имеют повышенный риск ассоциированных с дефицитом эстрогена заболеваний и состояний: нарушение эндотелиальной функции; ишемическая болезнь сердца и риски, связанные с ней; высокая частота остеопорозных переломов; нарушение когнитивной функции; снижение качества сексуальной жизни; риск преждевременной смертности [4–7].

В настоящее время основными индикаторами овариального резерва, широко используемыми в клинической практике, являются ФСГ, Е2, антимюллеров гормон (АМГ), ингибин В и количество антральных фолликулов (КАФ) [8]. Среди этих критериев ФСГ — единственный, используемый для диагностики ПНЯ. Недостатком использования ФСГ как маркера ПНЯ является высокая меж- или внутрицикловая изменчивость [9]. АМГ и КАФ в последнее время считаются более перспективными показателями для оценки овариального резерва с учётом их высокой чувствительности и специфичности в прогнозировании реакции яичников, а также хорошей межцикловой надёжности [1]. Ингибин В, секретлируемый в основном антральными фолликулами, является наиболее часто

используемым маркером активности яичников, а не овариального резерва [10, 11].

Одними из самых сложных пациенток для репродуктолога являются женщины со сниженным овариальным резервом (СОР) и с «бедным ответом» на овариальную стимуляцию [12]. В Клинических рекомендациях «Женское бесплодие — 2021–2022–2023 (24.06.2021)» в группу риска «бедного» ответа на стимуляцию овуляции и низких шансов на беременность входят женщины с концентрацией ФСГ ≥ 12 МЕ/л и АМГ $< 1,2$ нг/мл, а также с низким овариальным резервом, для которого характерно наличие лишь 3–5 антральных фолликулов в каждом яичнике [13].

Принимая во внимание современные тенденции к поздней реализации репродуктивной функции, наблюдаемые в развитых странах, а также отдалённые последствия дефицита эстрогенов, можно считать, что СОР становится всё более актуальной проблемой. Поиск путей эффективной ранней диагностики ПНЯ и сохранения овариального резерва продолжает оставаться одной из актуальнейших задач в гинекологии.

Целью данного исследования является оценка клинико-лабораторных показателей сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста в Восточной Сибири.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека в Иркутске, Иркутской области (посёлок Бохан) и Республике Бурятия (Россия) в период с мая 2017 г. по декабрь 2019 г. Были соблюдены принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация WMA 164 в редакции 2013 года). Все исследования одобрены Локальным этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (выписка из протокола №6.7 от 20.11.2017 г.).

Из 1119 женщин репродуктивного возраста, подлежащих ежегодному профилактическому осмотру по месту работы, были приняты в исследование 907 лиц, которые соответствовали критериям включения: подписание информированного согласия, возраст от 18 до 40 лет, готовность соблюдать все процедуры исследования, доступность в течение всего периода исследования. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, текущая беременность и лактация, текущий прием комбинированных оральных контрацептивов.

На первом этапе работы отобрали 117 женщин из 907, у которых был установлен СОР. Критерии выделения: возраст от 18 до 40 лет, подписание информированного согласия, КАФ ≤ 5 [13].

На втором этапе исследования с учётом концентрации АМГ женщин, овариальный резерв у которых был снижен ($n=117$), разделили на 2 подгруппы: 1-я — с концентрацией АМГ $< 1,2$ нг/мл ($n=56$) и 2-я — с концентрацией

АМГ $\geq 1,2$ нг/мл ($n=61$) (табл. 1, 2). Использовали клинико-anamnestические, лабораторные, инструментальные методы обследования. Всем респонденткам был присвоен индивидуальный порядковый номер. Нумерация анкет соответствовала нумерации полученных образцов крови. Клинико-anamnestические данные оценивали при помощи специального опросника, включающего следующие разделы: общая часть (социодемографические данные — возраст, национальность, образование, семейное положение и т.д.); общее самочувствие, наличие или отсутствие жалоб и наличие соматических заболеваний; приём лекарственных и гормональных препаратов; хирургический анамнез; гинекологический анамнез (возраст менархе, характер менструального цикла, метод контрацепции,

паритет, наличие заболеваний). Тяжесть климактерического синдрома оценивали с помощью шкалы оценки менопаузы MRS (Menopause rating scale).

Объективный осмотр включал измерение антропометрических данных — рост, вес, объём талии и бёдер, осмотр кожных покровов, оценку подкожно-жирового слоя, пальпацию лимфатических узлов и осмотр молочных желёз. Проведено также гинекологическое бимануальное исследование с взятием PAP-мазка. Инструментальные методы исследования включали УЗИ органов малого таза на аппарате Mindray M7 (Китай). Овариальный резерв оценивали путём подсчёта антральных фолликулов размером менее 10 мм, при этом снижение резерва принимали как меньше или равно 5.

Таблица 1. Характеристика менструальной и репродуктивной функции женщин-участниц исследования

Table 1. Characteristics of the menstrual and reproductive function of women participating in the study

Клинические признаки Clinical signs	1-я подгруппа ($n=56$) — концентрация АМГ $< 1,2$ нг/мл Subgroup 1 ($n=56$) — AMH concentration < 1.2 ng/ml	2-я подгруппа ($n=61$) — концентрация АМГ $\geq 1,2$ нг/мл Subgroup 2 ($n=61$) — AMH concentration ≥ 1.2 ng/ml	<i>p</i>
Возраст, $M \pm SD$ Age, $M \pm SD$	35,75 \pm 3,16	34,47 \pm 4,36	0,1306
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm SD$ BMI, $кг/м^2$, $M \pm SD$	26,72 \pm 6,12	26,01 \pm 6,39	0,5321
Раса, абс. число/%: Race, abs. number/%:			0,3454
европеоидная caucasoid	27/48,21	35/57,37	
азиатская asian	17/30,35	19/31,14	
метисы mestizos	12/21,42	7/11,47	
Возраст менархе, лет, $M \pm SD$ Age of menarche, years, $M \pm SD$	12,92 \pm 1,12	13,08 \pm 1,39	0,3341
Средняя продолжительность менструального цикла, дней, Me [25%; 75%] Average duration of the menstrual cycle, days, Me [25%; 75%]	27,63 \pm 6,86 27,0 [25,0; 28,0]	28,01 \pm 2,60 28,0 [27,0; 30,0]	0,0187
Длительность менструации, дней, $M \pm SD$ Duration of menstruation, days, $M \pm SD$	4,83 \pm 1,43	4,96 \pm 1,27	0,4632
Общий балл по графической шкале оценки менструального кровотечения, $M \pm SD$ Total score on the graphic scale for assessing menstrual bleeding, $M \pm SD$	84,96 \pm 67,33	94,75 \pm 97,93	0,9241
Минимальная продолжительность менструального цикла, дней Minimum duration of the menstrual cycle, days	24,70 \pm 3,64	26,11 \pm 3,28	0,0825
Максимальная продолжительность менструального цикла, дней Maximum duration of the menstrual cycle, days	38,14 \pm 48,65	34,39 \pm 18,02	0,0289
Менструальный цикл в настоящее время, абс. число/%: Menstrual cycle at present, abs. number/%:			0,2576
регулярный regular	39/69,64	48/78,68	
нерегулярный irregular	13/23,21	11/18,03	
менопауза menopause	4/7,14	2/3,27	
Возраст начала нерегулярных менструаций, $M \pm SD$ Age of onset of irregular menstruation, $M \pm SD$	29,80 \pm 10,37	26,60 \pm 7,70	0,4033

Окончание таблицы 1

Клинические признаки Clinical signs	1-я подгруппа (n=56) — концентрация АМГ <1,2 нг/мл Subgroup 1 (n=56) — AMH concentration <1.2 ng/ml	2-я подгруппа (n=61) — концентрация АМГ ≥1,2 нг/мл Subgroup 2 (n=61) — AMH concentration ≥1.2 ng/ml	p
Общее количество беременностей у участницы, Me [25%; 75%] Participant's total number of pregnancies, Me [25%; 75%]	3,0 [1,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,0210
Число живорождённых детей, Me [25%; 75%] Number of live births, Me [25%; 75%]	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,1824
Количество самопроизвольных выкидышей Number of spontaneous miscarriages	0	0	0,8879
Количество неразвивающихся беременностей Number of medical abortions, Me [25%; 75%]	0	0	0,8060
Количество медицинских аборт, Me [25%; 75%] Number of medical abortions, Me [25%; 75%]	1,0 [0; 1,50]	0 [0; 1,0]	0,8060
Количество внематочных беременностей Number of ectopic pregnancies	0	0	0,7126
Гистерэктомия в анамнезе, абс. число/%: History of hysterectomy, abs. number/%:			0,3546
да yes	4/7,1	2/3,3	
нет no	52/92,9	58/96,7	
Объём гистерэктомии, абс. число/%: Volume of hysterectomy, abs. number/%:			0,4724
матка uterus	2/50	2/100	
матка и 1 яичник uterus and 1 ovary	1/25	0	
матка и оба яичника uterus and both ovaries	1/25	0	
оба яичника both ovaries	0	0	
Шкала оценки симптомов дефицита эстрогенов, абс. число/%: Estrogen deficiency symptom score, abs. number/%:			0,4141
да yes	19/48,7	15/39,4	
нет no	20/51,3	23/60,5	
Итог по шкале MRS, баллов, Me [25%; 75%] The result on the MRS scale, points, Me [25%; 75%]	9,5 [2,0; 13,0]	6,0 [2,0; 11,0]	0,3660
Менопаузальные симптомы, абс. число/%: Menopausal symptoms, abs. number/%:			
приливы: tides:			0,5787
да yes	3/5,4	2/3,3	
нет no	53/94,6	59/96,7	
ночные поты: night sweats:			0,9513
да yes	1/1,8	1/1,6	
нет no	55/98,2	60/98,4	
сухость: dryness			0,2946
да yes	1/1,8	0	
нет no	55/98,2/	61/100	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; MRS — Menopause rating scale.
Note: BMI — body mass index; MRS — Menopause rating scale.

Таблица 2. Параметры гормонального исследования и ультразвукового исследования органов малого таза у женщин со сниженным овариальным резервом, $M \pm SD$

Table 2. Parameters of hormonal examination and ultrasound examination of the pelvic organs in women with reduced ovarian reserve, $M \pm SD$

Лабораторно-инструментальные признаки Laboratory and instrumental signs	1-я подгруппа ($n=56$) — концентрация АМГ $<1,2$ нг/мл Subgroup 1 ($n=56$) — AMH concentration <1.2 ng/ml	2-я подгруппа ($n=61$) — концентрация АМГ $\geq 1,2$ нг/мл Subgroup 2 ($n=61$) — AMH concentration ≥ 1.2 ng/ml	P
АМГ, нг/мл AMH, ng/ml	0,53±0,43	2,72±1,47	0,0000
ФСГ, МЕ/мл FSH, IU/ml	12,14±20,28	5,91±3,58	0,0338
Количество фолликулов в правом яичнике Number of follicles in the right ovary	4,09±1,25	3,94±1,34	0,3964
Количество фолликулов в левом яичнике Number of follicles in the left ovary	4,19±1,09	3,85±1,34	0,1778

Примечание: АМГ — антимюллеров гормон.

Note: AMH — Anti-mullerian hormone.

В качестве материала для гормонального анализа использовали сыворотку крови, взятую утром натощак, для определения ФСГ и АМГ методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Алкор Био» (Россия) и Beckman Coulter (США) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio-Tek Instruments, США).

Статистический анализ полученных данных включал методы описательной статистики с точечными и интервальными оценками параметров. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки различий категориальных переменных использован критерий χ^2 Пирсона. В случае отклонения распределения исследуемых признаков от нормального применяли непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) с вычислением значений 25- и 75-го перцентилей. Статистическую значимость различий значений между двумя независимыми выборками в данном случае оценивали попарно по критерию Манна-Уитни. Качественные признаки представлены в виде абсолютных величин и частоты событий (процента наблюдений). Сравнение таких признаков проведено с помощью критерия χ^2 для двух независимых переменных. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин в исследуемой группе ($n=117$) составил $35,12 \pm 3,87$ года. При сравнении менструальной и репродуктивной функций у женщин в зависимости от концентрации АМГ выявлено, что средняя продолжительность менструального цикла у исследуемых

1-й подгруппы составила $27,63 \pm 6,86$ дней, а 2-й подгруппы — $28,01 \pm 2,60$ дней ($p=0,018$). В обеих подгруппах были женщины с нарушением менструального цикла, при этом у исследуемых со сниженной концентрацией АМГ наблюдалось его укорочение. По регулярности менструаций и возрасту начала нерегулярного цикла подгруппы статистически значимо не различались. Возраст начала первой менструации, её длительность и объём менструального кровотечения также были сопоставимы в обеих подгруппах (см. табл. 1).

Анализ паритета показал, что женщины из 1-й подгруппы имели большее количество беременностей в сравнении с исследуемыми из 2-й подгруппы ($p=0,021$). По другим параметрам оценки фертильности они не различались. Анализируя хирургический анамнез участниц исследования, мы определили, что у 6 из 117 (5,1%) были операции на органах малого таза: гистерэктомия — у 4 респонденток из 1-й подгруппы (7,1%) и у 2 (3,3%) — из 2-й подгруппы; гистерэктомия и односторонняя овариэктомия были проведены одной женщине из 1-й подгруппы (1,8%), гистерэктомия и двусторонняя овариэктомия — также одной участнице исследования (1,8%) из 1-й подгруппы. Важно, что 6 из 117 женщин (5,1%) ответили положительно на вопрос «Есть ли у вас симптомы менопаузы?». Чаще всего в структуре менопаузальных жалоб отмечались так называемые приливы. В ходе опроса женщин просили оценить свое самочувствие по шкале дефицита эстрогенов. Средний итоговый балл по шкале MRS в 1-й и 2-й подгруппе статистически значимо не различался ($p=0,366$), что говорит о незначительности симптомов дефицита эстрогенов у молодых женщин. 4 участницы из 117 (3,4%) сообщили о вторичной аменорее, что соответствовало критериям диагностики ПНЯ: олиго/аменорея в течение 4 мес, концентрация ФСГ более 25 МЕ/л [2]. Частота встречаемости СОР с учётом КАФ составила 12,9% (117 из 907 женщин).

Сибирь — уникальный регион, где с XVII века в сходных географических и социально-экономических условиях проживало европеоидное и азиатское население. Основными этническими группами Восточной Сибири являются русские (европеоиды) и буряты (азиаты). Распределение по расовому признаку в группе женщин с СОР было следующим: европеоиды — 61 человек (52,5%), азиатки и метисы — 37 (31,4%) и 19 (16,1%) человек соответственно. Суммарная частота европеоидов со сниженным КАФ составила 10,7% (62/579); азиатов — 14,9% (37/248); метисов — 23,7% (19/80). По результатам сравнения выборок между собой принадлежность женщины к определённой этнической группе (азиаты/европеоиды) не влияла на частоту патологии и составила $p=0,345$.

Принимая во внимание, что, по данным литературы, АМГ является самым ранним предиктором снижения овариального резерва и его величина не меняется в течение менструального цикла, мы также оценили этот показатель (см. табл. 1). Среднее значение АМГ в группе с СОР составило $1,31 \pm 0,79$ нг/мл. Значение АМГ в этой группе ($n=117$) в целом было не низким, но приближалось к пороговым значениям невключения в программу ВРТ в РФ. В приказе №803н (приложение к приказу №1) [14] теперь чётко прописаны параметры овариального резерва, при которых проводить ВРТ нецелесообразно. Ограничениями для программы ЭКО и переноса криоконсервированных эмбрионов является снижение овариального резерва (концентрация АМГ $<1,2$ нг/мл, КАФ <5 суммарно в обоих яичниках).

Учитывая концентрацию АМГ, мы решили разделить основную группу на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 56 женщин из 117 (47,8%), у которых концентрация АМГ была ниже 1,2 нг/мл. Во 2-ю подгруппу вошли респондентки с концентрацией АМГ выше 1,2 нг/мл — 61/117 человек (52,2%). Средняя концентрация АМГ у женщин 1-й подгруппы составила $0,53 \pm 0,43$ нг/мл, что значительно ниже, чем у пациенток 2-й подгруппы с таким же КАФ в яичниках: $2,72 \pm 1,47$ нг/мл соответственно ($p=0,000$). Средняя концентрация ФСГ в группе женщин с СОР составила $8,22 \pm 13,82$ МЕ/мл, что находится в рамках референсных значений. Концентрация ФСГ в 1-й подгруппе составила $12,14 \pm 20,28$ МЕ/мл, во 2-й подгруппе — $5,91 \pm 3,58$ МЕ/мл, статистическое значимое различие значений $p=0,033$ (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании женщины не различались возрастом менархе, длительностью и объёмом менструального кровотечения, в отличие от других работ [15]. Однако в обеих подгруппах у женщин отмечены нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, наиболее частой жалобой были так называемые приливы, что сопоставимо с ранее опубликованными данными [16, 17].

Женщины из 1-й подгруппы имели большее количество беременностей, чем респондентки из 2-й подгруппы. Это подтверждает данные работы [18], в которой указано, что одним из основных причин снижения овариального резерва является высокий паритет. В исследовании филиппинских коллег [19] были схожие результаты: женщины с более высоким паритетом имели более низкую концентрацию АМГ, чем нерожавшие женщины, вне зависимости от менархе, индекса массы тела и курения.

Согласно ранее проведённым исследованиям, частота встречаемости низкого КАФ как одного из признаков СОР варьирует от 5,6 до 35,1% и остаётся предметом дискуссий [19, 20]. В нашем исследовании частота встречаемости низкого КАФ составила 12,9% (117/907 женщин). Принадлежность к определённой этнической группе не имела статистически значимых различий. Снижение овариального резерва по данным УЗИ (КАФ ≤ 5) сочеталось с неоднородностью лабораторных показателей, используемых для диагностики СОР. У 52,2% женщин концентрация АМГ была более 1,2 нг/мл, а ФСГ — в пределах возрастной нормы. При снижении концентрации АМГ параллельно повышалась концентрация ФСГ, что соответствовало данным других исследователей [3]. При этом количество фолликулов в яичниках статистически значимо не различалось. Некоторые авторы на сегодняшний день выделяют несколько стадий снижения овариального резерва в зависимости от концентрации ФСГ, фертильности и менструального цикла. Так, СОР подразделяют на три прогрессирующих стадии: скрытую, биохимическую и явную недостаточность яичников [3]. Таким образом, ПНЯ считается конечной стадией СОР с концентрацией ФСГ >40 МЕ/л. Выявлено, что только у 4 участниц из 117 (3,4%) имелись все критерии диагностики ПНЯ: олиго/аменорея в течение 4 мес, концентрация ФСГ более 25 МЕ/л.

В мировом сообществе существует стратификация POSEIDON, эта система позволяет идентифицировать пациенток с плохим прогнозом и отнести их в одну из четырёх групп женщин с «ожидаемым» или «неожиданным» нарушением реакции яичников на соответствующую стимуляцию. Стратификация основана на возрасте женщины, маркерах овариального резерва, чувствительности яичников к экзогенному гонадотропину и количестве извлечённых яйцеклеток. В соответствии с этими критериями выделено четыре группы пациенток с низким прогнозом:

- группа 1 — пациентки в возрасте <35 лет с адекватными параметрами овариального резерва (КАФ ≥ 5 или концентрация АМГ $\geq 1,2$ нг/мл);
- группа 2 — пациентки ≥ 35 лет с адекватными параметрами овариального резерва (КАФ >5 или концентрация АМГ $\geq 1,2$ нг/мл);
- группа 3 — пациентки <35 лет с плохими параметрами овариального резерва (КАФ <5 или концентрация АМГ $<1,2$ нг/мл);

- группа 4 — пациентки старше 35 лет с плохими параметрами овариального резерва (КАФ <5 или концентрация АМГ <1,2 нг/мл).

При нынешней мировой тенденции к поздней реализации репродуктивной функции в программы BPT чаще включают пациенток 4-й группы POSEIDON, что составляет более 50% от общей популяции POSEIDON в некоторых центрах, тогда как пациентки 3-й группы — всего около 10% [21]. По результатам измерения концентрации АМГ и КАФ, полученным в нашем исследовании, женщины 1-й подгруппы со средним возрастом $35,75 \pm 3,16$ года соотносятся с данными 4-й группы, а пациентки 2-й подгруппы со средним возрастом $34,47 \pm 4,36$ лет — с данными 3-й группы стратификации POSEIDON.

Мы считаем, что на основании ультразвукового критерия снижения овариального резерва можно выделить группу риска женщин, угрожаемых по развитию ПНЯ. Тем не менее обследование пациентки на наличие СОР должно быть комплексным, с учётом клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных методов.

Преимуществом нашей работы является впервые проведённое в Сибирском регионе кросс-секционное исследование на неселективной выборке с учётом этнической принадлежности. У авторов не было цели выяснить, по каким причинам у некоторых женщин при малом КАФ сохраняется хорошая концентрация АМГ и ФСГ, что способствовало бы повышению нашего интереса к этому явлению. Недостаток работы — формирование группы пациенток на основании одного критерия снижения овариального резерва — КАФ. В то же время метод УЗИ полезен своей простотой и неинвазивностью и позволяет составить план ведения таких пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средний возраст женщин с признаками сниженного овариального резерва в Восточной Сибири составил $35,75 \pm 3,16$ года. Высокий паритет в анамнезе и укорочение менструального цикла характерны для пациенток с концентрацией антимюллера гормона менее 1,2 нг/мл. Частота встречаемости низкого количества антральных фолликулов по результатам кросс-секционного исследования женщин в регионе Восточной Сибири составила 12,9% и не зависела от этнической принадлежности. Лишь 3,4% женщин имели все критерии преждевременной недостаточности яичников. При снижении концентрации антимюллера гормона менее 1,2 нг/мл отмечено повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона, не соответствующее его уровню при преждевременной недостаточности яичников, что наблюдается у 47,8% женщин неселективной выборки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: концепция и дизайн исследования — Л.В. Сутурина, И.Н. Данусевич; набор и обследование пациентов — Л.М. Лазарева, Я.Г. Наделяева, И.Н. Данусевич, М.Д. Салимова; формирование базы данных и лабораторные тесты — Л.Ф. Шолохов, М.А. Рашидова; анализ данных и устный перевод — М.Д. Салимова, Е.А. Новикова, А.В. Аталян, Л.В. Сутурина; написание и редактирование текста — М.Д. Салимова, И.Н. Данусевич, Л.В. Сутурина; окончательное утверждение — М.Д. Салимова, И.Н. Данусевич, Л.В. Сутурина.

Authors' contribution. L.V. Suturina and I.N. Danusevich was involved in the concept and design of the study; L.M. Lazareva, Ya.G. Nadel'yeva, I.N. Danusevich, and M.D. Salimova conducted the enrollment and examination of patients; L.F. Sholokhov and M.A. Rashidova created the database and performed the laboratory tests; M.D. Salimova, E.A. Novikova, A.V. Atalyan, and L.V. Suturina performed the data analysis and oral translation; M.D. Salimova, I.N. Danusevich, and L.V. Suturina wrote and edited the text; M.D. Salimova, I.N. Danusevich, and L.V. Suturina provided the final approval. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Публикация осуществлена при поддержке гранта, полученного Научно-исследовательским центром адаптации человека в Арктике, филиалом Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук» (НИЦ МБП КНЦ РАН) на тему «The contribution of reproductive health and the quality of the Arctic environment to the Wellbeing of the Kola Sami», софинансируемого через сквозные фонды Международного арктического научного комитета (IASC) при участии Рабочих групп IASC: по социальным и гуманитарным вопросам (SHWG) и Международной научной инициативы в Российской Арктике (ISIRA).

Funding sources. The publication was supported by the Research Center for Human Adaptation in the Arctic, a branch of the Federal Research Center "Kola Scientific Center of the Russian Academy of Sciences" as the part of research programme "The contribution of reproductive health and the quality of the Arctic environment to the Wellbeing of the Kola Sami", co-founded through International Arctic Science Committee (IASC) with the participation of the IASC Working Groups: Social and Humanitarian Issues (SHWG) and the International Science Initiative in the Russian Arctic (ISIRA).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tal R., Seifer D.B. Ovarian reserve testing: a user's guide // *Am J Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 217, N 2. P. 129–140. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027
2. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L., Davies M., et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // *Hum Reprod.* 2016. Vol. 31, N 5. P. 926–937. doi: 10.1093/humrep/dew027
3. Jiao X., Meng T., Zhai Y., et al. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: within different clinical stages and different etiologies // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021. Vol. 12. P. 601752. doi: 10.3389/fendo.2021.601752
4. Roeters van Lennep J.E., Heida K.Y., Bots M.L., et al. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Prev Cardiol.* 2016. Vol. 23, N 2. P. 178–186. doi: 10.1177/2047487314556004
5. Rudnicka E., Kruszewska J., Klicka K., et al. Premature ovarian insufficiency — aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation // *Prz Menopauzalny.* 2018. Vol. 17, N 3. P. 105–108. doi: 10.5114/pm.2018.78550
6. Татарчук Т.Ф., Косой Н.В., Тутченко Т.Н. Преждевременная недостаточность яичников: синдром или диагноз // *Репродуктивная эндокринология.* 2017. № 34. С. 16–22. doi: 10.18370/2309-4117.2017.34.16-22
7. Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жахур Н.А., и др. Преждевременная недостаточность яичников — загадка XXI века // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 12. С. 16–21.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion // *Fertil Steril.* 2015. Vol. 103, N 3. P. e9–e17. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
9. Салимова М.Д., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н. Современные представления о клинико-диагностических критериях преждевременной недостаточности яичников (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2020. Т. 5, № 6. С. 42–50. doi:10.29413/ABS.2020-5.6.5
10. Yding Andersen C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle // *Mol Hum Reprod.* 2017. Vol. 23, N 1. P. 16–24. doi: 10.1093/molehr/gaw070
11. Позднякова А.А., Жахур Н.А., Ганичкина М.Б., Марченко Л.А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 7. С. 26–32.
12. Подзолкова Н.М., Шамугия Н.Л., Борисова М.С., Аншина М.Б. Сравнение эффективности различных протоколов овариальной стимуляции у пациенток со сниженным овариальным резервом // *Проблемы репродукции.* 2019. Т. 25, № 3. С. 91–98. doi: 10.17116/repro20192503191
13. <https://mz.mosreg.ru/> [Internet]. Клинические рекомендации — Женское бесплодие — 2021-2022-2023 (24.06.2021) — Утверждены Минздравом РФ. Доступ по ссылке: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/02-08-2021-11-12-30-zhenskoe-besplodie>
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/>
15. Bragg J.M., Kuzawa C.W., Agustin S.S., et al. Age at menarche and parity are independently associated with anti-müllerian hormone, a marker of ovarian reserve, in Filipino young adult women // *Am J Hum Biol.* 2012. Vol. 24, N 6. P. 739–745. doi: 10.1002/ajhb.22309
16. Салимова М.Д., Наделяева Я.Г. Преждевременная недостаточность яичников в популяционной выборке женщин прибайкальского региона: распространённость и возрастные особенности // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2020. Т. 5, № 6. С. 37–41. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.4
17. Semenova N., Madaeva I., Bairova T., et al. Lipid peroxidation depends on the clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal women with insomnia // *Chronobiol Int.* 2019. Vol. 36, N 10. P. 1399–1408. doi: 10.1080/07420528.2019.1647436
18. Tkachenko L.V., Gritsenko I.A., Tikhaeva K.Yu., et al. Assessment of risk factors and prediction of premature ovarian failure // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022. Vol. 16, N 1. С. 73–80. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273
19. Vincent A.J., Laven J.S. Early menopause/premature ovarian insufficiency // *Semin Reprod Med.* 2020. Vol. 38, N 4–05. P. 235–236. doi: 10.1055/s-0041-1722924
20. Patrizio P., Vaiarelli A., Levi Setti P.E., et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics // *Reprod Biomed Online.* 2015. Vol. 30, N 6. P. 581–592. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.03.002
21. Roque M., Haahr T., Esteves S.C., Humaidan P. The POSEIDON stratification — moving from poor ovarian response to low prognosis // *JBRA Assist Reprod.* 2021. Vol. 25, N 2. P. 282–292. doi: 10.5935/1518-0557.20200100

REFERENCES

1. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129–140. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027
2. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–937. doi: 10.1093/humrep/dew027
3. Jiao X, Meng T, Zhai Y, et al. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: within different clinical stages and different etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:601752. doi: 10.3389/fendo.2021.601752
4. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, et al. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):178–186. doi: 10.1177/2047487314556004
5. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, et al. Premature ovarian insufficiency — aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(3):105–108. (In Russ). doi: 10.5114/pm.2018.78550

6. Tatarчук ТФ, Косои НВ, Тутченко ТН. Premature ovarian insufficiency: a syndrome or diagnosis. *Reproductive Endocrinology*. 2017;(34):16–22. (In Russ). doi: 10.18370/2309-4117.2017.34.16-22
7. Tabeyeva GI, Shamilova NN, Zhakhur NA, et al. Premature ovarian failure is an enigma of the 21st century. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;(12):16–21. (In Russ).
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9–e17. (In Russ). doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
9. Salimova MD, Nadelyaeva YaG, Danusevich IN. Modern concepts of clinical and diagnostic criteria for premature ovarian failure (literature review). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2020;5(6):42–50. (In Russ). doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.4
10. Yding Andersen C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 2017;23(1):16–24. doi: 10.1093/molehr/gaw070
11. Pozdnyakova AA, Zhakhur NA, Ganichkina MB, Marchenko LA. Novelty in the treatment of infertility in premature ovarian failure. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;(7):26–32. (In Russ).
12. Podzolkova NM, Shamugia NL, Borisova MS, Anshina MB. Comparison of the effectiveness of various stimulation protocols in patients with reduced ovarian reserve. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(3):91–98. (In Russ). doi: 10.17116/repro20192503191
13. <https://mz.mosreg.ru/> [Internet]. *Clinical recommendations — Female infertility — 2021–2022–2023 (06/24/2021) — Approved by the Ministry of Health of the Russian*. Available from: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/02-08-2021-11-12-30-zhenskoe-besplodie> (In Russ).
14. *Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 803n dated July 31, 2020 «O porjadke ispol'zovanija vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij, protivopokazanijah i ogranichenijah k ih primeneniju»*. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/> (In Russ).
15. Bragg JM, Kuzawa CW, Agustin SS, et al. Age at menarche and parity are independently associated with anti-müllerian hormone, a marker of ovarian reserve, in Filipino young adult women. *Am J Hum Biol*. 2012;24(6):739–745. doi: 10.1002/ajhb.22309
16. Salimova MD, Nadelyaeva YaG. Premature ovarian insufficiency in a popular sample of women in the pribaykalsky region: prevalence and age features. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2020;5(6):37–41. (In Russ). doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.4
17. Semenova N, Madaeva I, Bairova T, et al. Lipid peroxidation depends on the clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal women with insomnia. *Chronobiol Int*. 2019;36(10):1399–1408. doi: 10.1080/07420528.2019.1647436
18. Tkachenko LV, Gritsenko IA, Tikhaeva KYu, et al. Assessment of risk factors and prediction of premature ovarian failure. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):73–80. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273
19. Vincent AJ, Laven JS. Early menopause/premature ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2020;38(4-05):235–236. doi: 10.1055/s-0041-1722924
20. Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(6):581–592. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.03.002
21. Roque M, Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. The POSEIDON stratification — moving from poor ovarian response to low prognosis. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):282–292. doi: 10.5935/1518-0557.20200100

ОБ АВТОРАХ

***Мадинабону Долимжон кизи Салимова**, младший научный сотрудник; адрес: Россия, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16; ORCID: <https://orcid.org/0000-00032-1432-4239>; eLibrary SPIN: 6284-3561; e-mail: madinochka.salimova@mail.ru

Ирина Николаевна Данусевич, д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>; eLibrary SPIN: 6289-3358; e-mail: irinaemails@gmail.com

Яна Геннадьевна Наделяева, к.м.н., научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>; eLibrary SPIN: 7766-5841; e-mail: ianadoc@mail.ru

Людмила Михайловна Лазарева, к.м.н., научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>; eLibrary SPIN: 7056-7495; e-mail: lirken_@mail.ru

Алина Валерьевна Аталян, к.б.н., старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>; eLibrary SPIN: 3975-8304; e-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru

AUTHORS INFO

***Madinabonu D. Salimova**, junior research associate; address: 16 Timirjazeva street, 664003, Irkutsk, Russia; ORCID: <http://orcid.org.0000-00032-1432-4239>; eLibrary SPIN: 6284-3561; e-mail: madinochka.salimova@mail.ru

Irina N. Danusevich, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>; eLibrary SPIN: 6289-3358; e-mail: irinaemails@gmail.com

Yana G. Nadelyaeva, Cand. Sci. (Med.), research associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>; eLibrary SPIN: 7766-5841; e-mail: ianadoc@mail.ru

Lyudmila M. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), research associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>; eLibrary SPIN: 7056-7495; e-mail: lirken_@mail.ru

Alina V. Atalyan, Cand. Sci. (Biol.), senior research associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>; eLibrary SPIN: 3975-8304; e-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru

Евгения Анатolieвна Новикова,

младший научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>;
eLibrary SPIN: 8473-7941;
e-mail: europe411@mail.ru

Леонид Федорович Шолохов, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>;
eLibrary SPIN: 4138-8991;
e-mail: lfshol@mail.ru

Мария Александровна Рашидова, к.б.н., научный сотрудник;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>;
eLibrary SPIN: 1361-0840;
e-mail: rashidovama@mail.ru

Лариса Викторовна Сутурина, д.м.н., профессор,

главный научный сотрудник;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6271-7803>;
eLibrary SPIN: 9419-0244;
e-mail: lsuturina@mail.ru

Evgenia A. Novikova,

junior research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>;
eLibrary SPIN: 8473-7941;
e-mail: europe411@mail.ru

Leonid F. Sholokhov, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>;
eLibrary SPIN: 4138-8991;
e-mail: lfshol@mail.ru

Maria A. Rashidova, Cand. Sci. (Biol.), research associate;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>;
eLibrary SPIN: 1361-0840;
e-mail: rashidovama@mail.ru

Larisa V. Suturina, Dr. Sci. (Med.), professor,

chief research associate;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6271-7803>;
eLibrary SPIN: 9419-0244;
e-mail: lsuturina@mail.ru

*Автор, ответственный за публикацию / Corresponding author