

Сравнительный анализ овариального резерва у женщин с ожирением в репродуктивном периоде

О.Р. ГРИГОРЯН¹, Р.К. МИХЕЕВ^{1,2}, Е.Н. АНДРЕЕВА^{1,2}, И.И. ДЕДОВ¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования – сравнить овариальный резерв у женщин с ожирением и здоровых женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 500 женщин молодого репродуктивного возраста (от 20 до 30 лет). Участницы разделены на равные группы ($n=250$) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): основная группа больных ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и группа сравнения (ИМТ < 30 кг/м²). На 2–3-й день менструального цикла определяли маркеры овариального резерва: сывороточные уровни антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, тестостерона и прогестерона, а также на 5–7-й день менструального цикла ультразвуковые параметры – количество антральных фолликулов и объем яичников.

Результаты и обсуждение. Статистически достоверно различались такие параметры овариального резерва, как уровень АМГ ($2,7 \pm 0,47$ нг/мл в основной группе против $3,8 \pm 0,63$ нг/мл в группе контроля; $p < 0,05$), тестостерона ($1,4 \pm 0,3$ нмоль/л в основной группе, $0,7 \pm 0,2$ нмоль/л – в группе контроля; $p < 0,01$), объем яичников ($7,2 \pm 1,9$ см³ в основной группе и $9,5 \pm 1,7$ см³ – в группе контроля; $p < 0,05$), а также количество антральных фолликулов ($13,3 \pm 4,5$ в основной группе и $20,7 \pm 7,2$ – в группе сравнения; $p < 0,01$).

Заключение. Для больных ожирением женщин молодого репродуктивного возраста характерно снижение показателей овариального резерва по сравнению со здоровыми женщинами, однако значения оцениваемых параметров у больных ожирением остаются в пределах референсных значений.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, количество антральных фолликулов, объем яичников, овариальный резерв, ожирение.

Comparative analysis of ovarian reserve in women with obesity in reproductive period

O.R. GRIGORYAN¹, R.K. MIKHEEV^{1,2}, E.N. ANDREEVA^{1,2}, I.I. DEDOV¹

¹Scientific Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the ovarian reserve function in female patients with obesity in comparison with women without obesity.

Materials and methods. This study evaluated 500 caucasian women, age 20–30 years, 250 with obesity (body mass index, BMI ≥ 30 kg/m²) and 250 without obesity (BMI < 30 kg/m²). Anthropometrics, serum concentrations of anti-Mullerian hormone (AMH), inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, progesterone, and testosterone were compared as ovarian volume (cm³) and antral follicle count (AFC), determined by ovarian transvaginal ultrasonography.

Results and discussion. We reveal statistically significant difference in following parameters: AMH (2.7 ± 0.47 ng/ml vs. 3.8 ± 0.63 ng/ml; $p < 0.05$), testosterone (1.4 ± 0.3 nmol/l vs. 0.7 ± 0.2 nmol/l; $p < 0.01$), ovarian volume (7.2 ± 1.9 cm³ vs 9.5 ± 1.7 cm³; $p < 0.05$), and AFC (13.3 ± 4.5 vs 20.7 ± 7.2 ; $p < 0.01$) in obesity group vs. control group respectively.

Conclusion. Ovarian reserve function is significantly lower in obese patients than in healthy control subjects of young reproductive age, but ovarian reserve parameters are in normal reference range even in obese patients.

Keywords: anti-Mullerian hormone, antral follicle count, obesity, ovarian reserve, ovarian volume.

АМГ – антимюллеров гормон

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютеинизирующий гормон

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Во всем мире, особенно в индустриально развитых странах, быстро увеличивается процент населения с ожирением, приобретающим характер неинфекционной пандемии. По официальной статистике, в США более половины населения имеет индекс массы тела (ИМТ), превышающий норму. В России ожирение выявляется у 54% населения, в Великобритании – у 51%, в Германии – у 50%. Даже в Китае и Японии, где избыточная масса тела встречается реже, чем в других странах, у 15 и 16% населения ИМТ превышает норму [1].

Общезвестны негативные последствия ожирения для репродуктивной функции. У больных ожирением женщин чаще отмечаются ановуляторные циклы и аномальные маточные кровотечения, гиперплазия и рак эндометрия, бес-

плодие, выкидыши и осложнения беременности [2–4]. Промежуток времени до наступления спонтанной беременности у женщин с ожирением и регулярными менструациями значительно больше, чем у их здоровых сверстниц [5, 6]. О том, что ановуляция – не единственная, а возможно, и не главная, причина бесплодия у больных ожирением, свидетельствуют худшие исходы контролируемой гиперстимуляции яичников и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Такие больные хуже отвечают на лечение в рамках вспомогательных репродуктивных технологий, при этом требуются большие дозы гонадотропинов, уменьшаются количество полученных яйцеклеток и частота имплантации, наступления беременности и живорождения, увеличивается частота выкидышей и отмены

переноса [7]. Патогенез репродуктивных расстройств при ожирении, по всей видимости, мультифакториален, однако доказано нарушение фолликулярного микроокружения, что влияет на стероидогенез, метаболические и воспалительные процессы [8].

Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов. Подавляющее большинство показателей овариального резерва характеризуют гормон-зависимую стадию роста фолликулов. К ним относятся определение базальных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина В, эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также ультразвуковое определение числа антральных фолликулов и объема яичников [9]. Однако в последние годы в результате целого ряда исследований установлено, что наиболее чувствительным маркером овариального резерва является сывороточный уровень антимюллерова гормона (АМГ), продуцируемого клетками гранулезы фолликулов от преантральных стадий созревания до стадии больших антральных фолликулов [9, 10].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка овариального резерва у больных ожирением и здоровых женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Для минимизации влияния дополнительных факторов, изменяющих овариальный резерв, в исследование включены женщины европеоидной расы молодого репродуктивного возраста (от 20 до 30 лет включительно). Критериями исключения явились операции на органах малого таза, химиотерапия или лучевая терапия в анамнезе, опухоли яичников, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), эндометриоз, диагностированное бесплодие, нарушения менструального цикла, беременность, прием гормональных препаратов, курение сигарет на момент включения или в анамнезе, злоупотребление алкоголем, наркомании и токсикомании. Все участницы ознакомились с информацией об исследовании, получили ответы на интересующие вопросы и подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

В зависимости от ИМТ участницы разделены на две группы: основная группа – больные ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и группа сравнения – женщины, не страдающие ожирением (ИМТ < 30 кг/м²). В каждую группу включено по 250 женщин (средний возраст в основной группе – 24,8 \pm 3,7 года, в группе сравнения – 25,6 \pm 4,1 года).

Всех участниц обследовали по единому протоколу: исследование методом усиленной люминесценции сывороточных уровней АМГ, ингибина В, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона и прогестерона между 2-м и 3-м днями менструаль-

ного цикла. На 5–7-й день менструального цикла для оценки объема яичников и числа антральных фолликулов проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) на ультразвуковом аппарате Hewlett Packard Image Point (США) с использованием вагинального датчика с частотой 3,5 МГц по общепринятой методике. Референсные значения определялись на основании данных локальной лаборатории, а также с учетом рекомендаций Американской коллегии акушеров-гинекологов по определению овариального резерва 2015 г. [11] и Роттердамских критериев СПКЯ (для определения нормального объема яичника) [12].

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании нормально распределенных переменных указывалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm s$). Сравнение количественных показателей в разных группах осуществлялось при помощи критерия Манна–Уитни (для двух групп). Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. По коэффициенту Спирмена оценивали силу связи между переменными (r). При значениях коэффициента $r < 0,3$ связь считалась слабой и незначительной; при значениях $r = 0,3–0,7$ – средней или умеренной; при значениях $r > 0,7$ – значительной и сильной.

Результаты

Результаты обследования женщин основной и контрольной групп представлены в **таблице**.

Благодаря жестким критериям включения/исключения больные обеих групп сопоставимы по возрасту и главным факторам, влияющим на овариальный резерв. С учетом принципа деления больных на группы закономерно достоверно различаются ИМТ и окружность талии – в основной группе эти параметры соответствуют диагнозу «абдоминальное ожирение».

На **рисунке** наглядно представлены параметры, статистически достоверно различающиеся у женщин, больных ожирением, и у здоровых женщин.

Обращают на себя внимание статистически достоверные различия таких параметров овариального резерва, как уровень АМГ (2,7 \pm 0,47 нг/мл в основной группе против 3,8 \pm 0,63 нг/мл в группе контроля; $p < 0,05$), тестостерона (1,4 \pm 0,3 нмоль/л в основной группе, 0,7 \pm 0,2 нмоль/л – в группе контроля; $p < 0,01$), объем яичников (7,2 \pm 1,9 см³ в основной группе и 9,5 \pm 1,7 см³ – в группе контроля; $p < 0,05$), а также количество антральных фолликулов (13,3 \pm 4,5 в основной группе и 20,7 \pm 7,2 – в группе сравнения; $p < 0,01$).

При анализе корреляционных связей ИМТ и параметров овариального резерва отмечается умеренная отрицательная связь с уровнем АМГ ($r = -0,42$; $p < 0,05$), с объемом яичников ($r = -0,37$; $p < 0,05$) и сильная отрицательная связь с количеством антральных фолликулов ($r = 0,72$; $p < 0,05$), а также умеренная положительная связь с уровнем тестостерона ($r = 0,74$; $p < 0,05$). При этом уровни таких маркеров овариального резерва, как ФСГ, ЛГ, ингибин В, эстрадиол, прогестерон, статистически достоверно не различались.

Сведения об авторах:

Михеев Роберт Константинович – студент лечебного ф-та МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Андреева Елена Николаевна – д.м.н., проф., зав. отд-нием эндокринной гинекологии, директор Института репродуктивной медицины Эндокринологического научного центра

Дедов Иван Иванович – д.м.н., проф., акад. РАН, директор Эндокринологического научного центра

Контактная информация:

Григорян Ольга Рафаэльевна – д.м.н., г.л.н.с. отд-ния эндокринной гинекологии Института репродуктивной медицины Эндокринологического научного центра; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Результаты обследования женщин основной и контрольной групп

Характеристика	Основная группа (n=250)	Группа контроля (n=250)	Референсные значения
Возраст, годы	24,8±3,7	25,6±4,1	Не применимо
ИМТ, кг/м ²	35,7±4,5	24,4±3,6***	<30
Окружность талии, см	105,1±12,4	72,4±5,3**	≤80
АМГ, нг/мл	2,7±0,47	3,8±0,63*	1–12,6
Ингибин В, пг/мл	96,7±17,8	104,6±25,1	<273
ФСГ, мМЕ/мл	8,4±5,7	7,6±5,2	1,37–9,9
ЛГ, мМЕ/мл	6,8±1,8	5,9±2,3	1,68–15
Эстрадиол, пмоль/л	382±149,7	419±160,4	68–1269
Тестостерон, нмоль/л	1,4±0,3	0,7±0,2**	0,52–1,72
Прогестерон, нмоль/л	0,8±0,4	1,1±0,8	0,3–2,2
Объем яичников, см ³	7,2±1,9	9,5±1,7*	≤10
Число антральных фолликулов	13,3±4,5	20,7±7,2**	Минимум 3–10

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Обсуждение

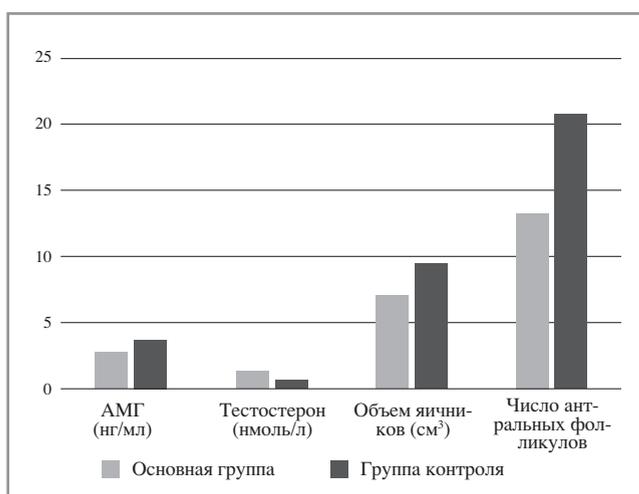
Более трети женщин репродуктивного возраста страдают ожирением, в связи с этим связь репродуктивного здоровья и ожирения является одной из актуальных проблем современного здравоохранения [13]. Результаты проведенных к настоящему времени исследований по данной проблеме противоречивы.

С.М. Shaw и соавт. в рамках проспективного исследования типа случай-контроль при обследовании 135 женщин европеоидной расы моложе 45 лет, из которых 21 страдала ожирением, выявили отсутствие зависимости между ИМТ и уровнем АМГ (4,36 пмоль/л при ИМТ <25 кг/м², 4,14 пмоль/л – при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² и 4,57 пмоль/л – при ИМТ >30 кг/м²) [14]. Та же группа ученых подтвердила полученные результаты в более крупном исследовании с участием 259 женщин моложе 45 лет. Средний уровень АМГ у больных ожирением ($n=37$) составил $3,46 \pm 2,79$ нг/мл, в то время как у женщин без ожирения – $3,79 \pm 2,93$ нг/мл [15]. Н. Altaee и соавт. сравнили лабораторные и ультразвуковые параметры овариального резерва у страдающих ожирением и у здоровых молодых (21–35 лет) женщин. Авторы выявили, что ожирение не

влияло на значения АМГ, ФСГ и на количество антральных фолликулов, т. е. овариальный резерв не зависел от наличия ожирения [16].

В то же время в некоторых зарубежных исследованиях, дизайн которых был нацелен на выяснение зависимости между уровнем АМГ и количеством яйцеклеток, полученных в рамках программы ЭКО, показано, что уровень АМГ оказался ниже у больных ожирением женщин со сниженным овариальным резервом (по критерию ФСГ на 3-й день менструального цикла >10 МЕ/л), однако у женщин с сохранным овариальным резервом по тому же критерию уровень АМГ оказался нормальным. E.W. Freeman и соавт. показали отрицательную корреляционную зависимость между ИМТ и уровнем АМГ у женщин в позднем репродуктивном возрасте. В исследование вошли женщины европеоидной и негроидной расы ($n=122$, средний возраст – $45,8 \pm 5,2$ года), у больных ожирением уровень АМГ оказался на 65% ниже, чем у женщин, не страдающих ожирением, при этом они не отметили зависимости уровня АМГ от расы [17]. L.A. Bernardi и соавт. обследовали 1654 женщины негроидной расы в возрасте от 23 до 35 лет. Авторы показали, что у больных ожирением уровень АМГ оказался на 23,7% ниже, чем у больных с ИМТ <25 кг/м² (2,9 нг/мл против 3,8 нг/мл). В рамках этого исследования ИМТ на момент включения в исследование, ИМТ в возрасте 18 лет, самая высокая масса тела в течение жизни и уровень лептина отрицательно коррелировали с уровнем АМГ [18]. V. Moу и соавт. проанализировали истории болезней 350 больных бесплодием женщин в возрасте от 16 до 46 лет разных рас: 159 – европеоидной, 99 – негроидной, 58 – латиноамериканок и 16 – представительниц азиатской расы. Показано, что ИМТ отрицательно коррелировал с уровнем АМГ только у женщин европеоидной расы [19].

В связи с такими противоречивыми данными необходимо накопление клинического материала, который позволит судить о влиянии ожирения на репродуктивную функцию. Особенностью нашего исследования является большой объем выборки (500 больных, по 250 участниц в каждой группе), включение однородной группы молодых женщин репродуктивного возраста (от 20 до 30 лет) с контролем основных факторов, влияющих, по данным литературы, на овариальный резерв. Мы включали только женщин европеоидной расы, не курящих, с анатомически сохранными яичниками без видимой при стандартном обследовании патологии и без тяжелых заболеваний



Достоверные различия параметров овариального резерва у больных ожирением (основная группа) по сравнению с группой контроля.

и токсичных видов лечения в анамнезе. Единственным контролируемым параметром, по которому различались группы, стал ИМТ. По результатам нашего исследования, для больных ожирением характерно снижение овариального резерва, по сравнению с женщинами без ожирения, при оценке по таким параметрам, как уровень АМГ, объем яичников, количество антральных фолликулов и уровень тестостерона. Различий между группами по таким параметрам, как концентрация ФСГ, ЛГ, прогестерона, не наблюдалось. Наши данные согласуются с результатами исследования F. Balkan и соавт. [20], в котором оценивался овариальный резерв у больных метаболическим синдромом (одним из компонентов которого является ожирение) и у женщин, не страдающих метаболическим синдромом. В подгруппе молодых участниц (20–29 лет), больных метаболическим синдромом, отмечалось повышение уровня общего тестостерона, а также статистически значимое уменьшение объема яичников при нормальных уровнях ФСГ, ЛГ и количестве антральных фолликулов (уровни ингибина В и АМГ в данном исследовании не оценивались). Уменьшение объема яичников у больных ожирением отметили S. Nawaty и соавт. (в исследование включались больные в пременопаузальном периоде, при этом другие параметры, характеризующие овариальный резерв, включая АМГ и ФСГ, не различались между группами) [21]. В недавнем исследовании А.К. Дурмановой и соавт. также показано, что у женщин репродуктивного возраста с абдоминальным типом ожирения на фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии снижается овариальный резерв яичников, ускоряются процессы старения репродуктивной системы [22].

Механизм, через который ожирение может влиять на структуру и функцию яичников, в частности на такой производный параметр, как уровень АМГ, не установлен. Согласно одной из гипотез, при ожирении изменяется микроокружение фолликулов. Показано, что в фолликулярной жидкости при ожирении повышается уровень целого ряда маркеров воспаления и оксидативного стресса [23, 24]. Также возможна связь между уровнем АМГ и лептина, что показано на культуре гранулезных клеток – добавление лептина подавляло продукцию матричной рибонуклеиновой кислоты АМГ [25].

Следует отметить, что, хотя у больных ожирением мы выявили статистически значимые изменения показателей, характеризующих овариальный резерв, клиническая значимость указанных изменений не ясна. Все отличающиеся от группы здоровых женщин параметры оставались в пределах нормы. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии акушеров-гинекологов по определению овариального резерва 2015 г., пороговым значением АМГ предложено считать уровень 0,2–0,7 нг/мл [11], в то время как по нашим данным средний уровень АМГ у больных ожирением молодых женщин составляет 2,7±0,47 нг/мл. Этот уровень превышает не только указанный критерий, но и высшие пороговые значения, принимавшиеся разными группами исследователей при оценке ответа на стимуляцию яичников в программах ЭКО в качестве критерия неизмененного овариального резерва (даже если взять самый строгий использованный критерий – более 2,5 нг/мл) [26, 27]. То же относится к таким параметрам, как количество антральных фолликулов в яичниках и объем яичников (пороговые значения 3–10 и 6 см³ соответственно). Таким образом, по нашим данным, несмотря на то что для больных ожирением характерны достоверно более низкие значения маркеров овариального резерва, он остается неизменным по общепринятым критериям. Аналогичные результаты получены и другими авторами, показавшими снижение овариального резерва у женщин с ожирением по сравнению со здоровыми женщинами [18, 19].

Необходимы масштабные контролируемые клинические исследования с участием женщин разных этнических групп для решения вопроса, как ожирение влияет на овариальный резерв женщин репродуктивного возраста, а также фундаментальные исследования, которые прольют свет на патофизиологические механизмы данных процессов, что позволит разработать эффективные специфические методы лечения.

Работа выполнена в рамках Государственного задания «Сигнальные молекулы адипоцитов: геномные и постгеномные механизмы реализации физиологической и патологической функции жировой ткани при эндокринопатиях».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивлева А.Я., Бурков С.Г. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая. *Ожирение и метаболизм*. 2010;(3):15-19 [Ivleva AY, Burkov SG. Overweight and obesity – medical, but not cosmetic problem. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2010;(3):15-19 (In Russ.)].
- Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(6):482-487. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f1d6cb
- Epplen M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):563-570. doi: 10.1093/aje/kwn168
- Marshall NE, Spong CY. Obesity, pregnancy complications, and birth outcomes. *Semin Reprod Med*. 2012;30(6):465-471. doi: 10.1055/s-0032-1328874
- Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22(2):414-420. doi: 10.1093/humrep/del400
- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2008;23(2):324-328. doi: 10.1093/humrep/dem371
- Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(4):421-439. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.018
- Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1533-1540. doi: 10.1210/jc.2008-2648
- Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчалдзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;LVIII(2):65-71 [Boyariskii KYu, Gaidukov SN, Chinchaladze AS. Factors, predicted women's ovarian reserve. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;LVIII(2):65-71 (In Russ.)].
- Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers*. 2016;2016:5246217. doi: 10.1155/2016/5246217

11. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. Committee on Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):268-273. doi: 10.1097/01.AOG.0000459864.68372.ec
12. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):786-789. doi: 10.1210/jc.2005-2501
13. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-497. doi: 10.1001/jama.2012.39
14. Shaw CM, Stanczyk FZ, Egleston BL, Kahle LL, Spittle CS, Godwin AK, et al. Serum antimüllerian hormone in healthy premenopausal women. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2718-2721. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.051
15. Sahmay S, Usta T, Erel CT, Imamoglu M, Kucuk M, Atakul N, et al. Is there any correlation between amh and obesity in premenopausal women? *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(3):661-665. doi: 10.1007/s00404-012-2363-x
16. Altaee H, Al-Madfa'i ZAM, Alkhafaji ZH. Effect of obesity on ovarian reserve parameters in mid-reproductive age women. *Fac Med Baghdad.* 2012;54(2):185-189. doi: 10.12688/fl000research.1-43.v1
17. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss 3rd JF. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril.* 2007;87(1):101-106. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.074
18. Bernardi LA, Carnethon MR, de Chavez PJ, Ikheba DE, Neff LM, Baird DD, et al. Relationship between obesity and anti-Müllerian hormone in reproductive-aged African American women. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(1):229-235. doi: 10.1002/oby.21681
19. Moy V, Jindal S, Lieman H, Buyuk E. Obesity adversely affects serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(9):1305-1311. doi: 10.1007/s10815-015-0538-7
20. Balkan F, Cetin N, Usluogullari CA, Unal OK, Usluogullari B. Evaluation of the ovarian reserve function in patients with metabolic syndrome in relation to healthy controls and different age groups. *J Ovarian Res.* 2014;7:63. doi: 10.1186/1757-2215-7-63
21. Halawaty S, ElKattan E, Azab H, ElGhamry N, Al-Inany H. Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(7):687-690. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34573-x
22. Дурманова А.К., Отарбаев Н.К., Кайырлыкызы А., Жангазиева К.Х., Ибраева Ж.Н., Доненбаева Г.Б. и др. Овариальный резерв яичников и содержание адипокинов у женщин репродуктивного возраста с ожирением. *Терапевтический архив.* 2016;88(10):46-50 [Durmanova AK, Otarbaev NK, Kaiyrylykyzy A, Zhangazieva KKh, Ibraeva ZhN, Donenbaeva GB, et al. Ovarial reserve and adipokines concentration in reproductive age women with obesity. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive.* 2016;88(10):46-50 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881046-50
23. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1533-1540. doi: 10.1210/jc.2008-2648
24. Robker RL, Wu LL, Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *J Reprod Immunol.* 2011;88(2):142-148. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.008
25. Merhi Z, Buyuk E, Berger DS, Zapantis A, Israel DD, Chua Jr S, et al. Leptin suppresses anti-Müllerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1661-1669. doi: 10.1093/humrep/det072
26. Гаспаров А.С., Гажонова В.Е., Дорохов С.И., Титов Д.С., Барабанова О.Э., Тер-Овакимян А.Э. Оценка овариального резерва яичника с доброкачественными опухолями после разных видов хирургического лечения. Кремлевская медицина. *Клинический вестник.* 2013;(1):100-105 [Gasparov AS, Gazhonova VE, Dorokhov SI, Titov DS, Barabanova OE, Ter-Ovakimyan AE. Ovarial reserve estimation in benign ovarian tumors after different surgery approaches. *Kremlevskaya Meditsina. Klinicheskii Vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Annals.* 2013;(1):100-105 (In Russ.)].
27. Боярский К.Ю., Гайдук С.Н., Машкова Е.А. Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009; LVIII(3):75-85 [Boyarskii KYu, Gaidukov SN, Mashkova EA. Role of Anti-Müllerian hormone (AMH) in norm and different gynecological diseases. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei = Journal of Obstetrics and Women's.* 2009;LVIII(3):75-85 (In Russ.)].

Поступила 23.04.2018