

Факторы, влияющие на овариальный резерв женщины

Ибрагимова Хакимахон Равшанжон кизи

Ферганский медицинский институт общественного здоровья

***Аннотация:** Статья "Факторы, влияющие на овариальный резерв у женщины" исследует различные аспекты, определяющие функциональный резерв яичников, который является ключевым фактором репродуктивного здоровья женщины. Автор подробно рассматривает физиологические, патофизиологические, генетические, аутоиммунные, и другие факторы, которые могут влиять на овариальный резерв. Кроме того, обсуждаются методы профилактики и возможные стратегии для сохранения репродуктивного здоровья. Авторы обращают внимание на важность понимания этих факторов для разработки эффективных методов поддержания репродуктивного здоровья женщин и повышения их шансов на успешное зачатие.*

***Ключевые слова:** овариальный резерв, репродуктивное здоровье, фолликулогенез, возраст и овариальный резерв, стресс и овариальный резерв, курение и репродуктивное здоровье, методы профилактики, антимюллеров гормон (АМГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), гормональный баланс, количество примордиальных фолликулов, раннее планирование семьи, мониторинг репродуктивной системы.*

Определение. 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. Понятие овариального резерва стоит отличать от фолликулярного запаса,

который включает в себя число фолликулов и не отражает их функционального состояния. Овариальный резерв является ключевым фактором репродуктивного здоровья и влияет на способность женщины к зачатию. Снижение овариального резерва может стать причиной бесплодия и требует внимания как со стороны медицины, так и со стороны самой женщины. В этой статье рассмотрим основные факторы, влияющие на снижение овариального резерва.

Физиологические факторы. Самым значимым фактором снижения овариального резерва является возраст. У женщин количество яйцеклеток значительно уменьшается с возрастом. Пик фертильности наблюдается в возрасте 20-30 лет, после чего начинается постепенное снижение овариального резерва. К 40 годам большинство женщин имеют значительно меньше яйцеклеток, и их качество также снижается. Также одним из основных физиологических факторов, определяющих овариальный резерв, является количество примордиальных фолликулов (примордиальный пул) в яичниках девочки на момент начала менструальной функции. В норме это количество составляет от 270 000 до 470 000 фолликулов. Когда фолликулы выходят из "спящего" состояния, они начинают расти и либо подвергаются атрезии, либо доходят до овуляции (обычно один фолликул за менструальный цикл). За всю жизнь женщины до овуляции доходит примерно 400–500 фолликулов. Процесс фолликулогенеза делится на три периода.

В первый период фолликулогенеза, который является гормон-независимым, фолликулы развиваются от примордиальной до вторичной стадии. Этот процесс происходит в аваскулярной зоне и не зависит от гипофизарных гонадотропинов. Длительность этого периода составляет несколько месяцев, но маркеров, позволяющих оценить его показатели, пока не найдено.

Во втором периоде фолликулогенеза фолликулы продолжают расти от вторичной стадии до большого антрального фолликула (диаметром 1–2 мм).

Этот процесс требует наличия базовых уровней гипофизарных гонадотропинов, особенно ФСГ. Этот период длится примерно 100–120 дней (или 3–4 менструальных цикла) и называется гормон-чувствительной фазой. Важно отметить, что антимюллеров гормон (АМГ), выделяемый клетками гранулезы фолликулов, служит маркером этой фазы, так как его уровень в крови отражает количество фолликулов на данной стадии роста.

Третий период фолликулогенеза, гормон-зависимый, начинается в конце лютеиновой фазы цикла, когда формируется группа больших антральных фолликулов (около 1–2 мм в диаметре). После регрессии желтого тела и снижения уровней эстрадиола, прогестерона и ингибина А, по принципу обратной связи, происходит увеличение продукции ФСГ гипофизом. Это стимулирует рост антральных фолликулов. В этот период важно взаимодействие между ингибином В, производимым клетками гранулезы преобладающих фолликулов, и ФСГ: чем больше ингибина В, тем ниже уровень ФСГ, и наоборот. Измерение базальных уровней ФСГ и ингибина В на 2–3 день менструального цикла помогает определить рост фолликулов, из которых будет выбран доминантный.

Большинство показателей овариального резерва относится к гормон-зависимой стадии фолликулогенеза. К ним относятся измерения базальных уровней ФСГ, ингибина В, эстрадиола, ЛГ, а также ультразвуковое определение числа антральных фолликулов и объема яичников.

Патофизиологические факторы. Помимо естественных факторов, разнообразные патологические условия оказывают влияние на овариальный резерв, к которым относятся перенесенные и существующие заболевания, интоксикации и различные ятрогенные состояния (оперативные вмешательства, химиотерапия и радиационное облучение органов малого таза).

Генетические факторы. Генетические особенности могут существенно влиять на овариальный резерв. Некоторые женщины имеют предрасположенность к преждевременному истощению яичников из-за

генетических мутаций. Например, синдром Фрагильной X-хромосомы и некоторые другие наследственные заболевания могут приводить к раннему снижению овариального резерва.

Аутоиммунные заболевания. Аутоиммунные заболевания, такие как тиреоидит Хашимото и системная красная волчанка, могут влиять на функцию яичников. В таких случаях иммунная система атакует собственные ткани организма, включая яичники, что приводит к их повреждению и снижению количества функционирующих фолликулов.

Лечение онкологических заболеваний. Лечение онкологических заболеваний, особенно химиотерапия и радиотерапия, негативно сказывается на яичниках. Эти методы лечения могут повреждать яйцеклетки и уменьшать овариальный резерв. У молодых женщин, проходящих лечение от рака, часто наблюдается преждевременная менопауза.

Оперативные вмешательства на органах малого таза. Оперативные процедуры в малом тазу оказывают значительное воздействие на овариальный резерв. Часто у женщин, которые обращаются за лечением бесплодия, регистрируются истории предшествующих операций. Эти вмешательства могут быть не только следствием бесплодия, но и его причиной, например, из-за спаек в малом тазу после аппендэктомии, реконструктивных процедур на маточных трубах, микрохирургического восстановления проходимости труб, или удаления кист яичников. Такие процедуры, в том числе резекция разнообразных кист яичников и лечение синдрома поликистозных яичников, часто проводятся без должного учета будущей репродуктивной функции женщины, что может привести к существенному снижению овариального резерва.

В последние годы строгие показания к проведению резекции яичников и сохранению их функции привлекают большое внимание не только медицинского сообщества, но и могут стать предметом судебных исков. Примером является случай, когда пациентка подверглась резекции яичников без четких медицинских показаний и надлежащей документации, что

привело к преждевременному нарушению ее репродуктивной функции.

Интерес вызывает вопрос о влиянии удаления маточных труб на овариальный резерв, что часто происходит при операциях по поводу внематочной беременности или при наличии гидросальпингов. Некоторые исследования показали, что удаление маточных труб снижает показатели овариального резерва, однако это не оказывает отрицательного влияния на вероятность беременности после процедур искусственного оплодотворения. Существенное уменьшение овариального резерва также наблюдается после резекции яичников, и здесь влияет объем операции и характер кисты. Несмотря на то, что научных данных о воздействии операций на яичники на овариальный резерв пока еще мало, имеются определенные выводы. Например, обнаружено существенное снижение ответа фолликулярного роста при стимуляции овуляции у женщин с односторонней или двусторонней резекцией яичников, особенно в случаях, когда резекция была проведена без диагностики синдрома поликистозных яичников.

Вредные привычки. Курение и употребление алкоголя оказывают отрицательное воздействие на репродуктивное здоровье. Токсические вещества в табачном дыме и алкоголе повреждают яичники и снижают количество и качество яйцеклеток. Курящие женщины имеют более высокий риск раннего наступления менопаузы.

Экологические факторы. Другие факторы, которые могут привести к снижению овариального резерва, включают интоксикации, вызванные различными химическими веществами, используемыми в промышленности и сельском хозяйстве в качестве пестицидов, гербицидов, растворителей, а также воздействие различных промышленных отходов - тяжелых металлов и продуктов химического синтеза. Многие из этих веществ могут оказывать значительное воздействие на репродуктивную систему, имитируя действие эстрогенов и связываясь с их рецепторами. Некоторые из них также способны проявлять биологическую активность только в организме человека, что усложняет их определение как вредных веществ.

Стресс. Хронический стресс может нарушать гормональный баланс в организме и отрицательно сказываться на овариальном резерве. Стресс приводит к выработке кортизола и других гормонов стресса, которые могут вмешиваться в нормальное функционирование яичников и снижать их способность к овуляции.

Курение. Курение является одним из значительных факторов, влияющих на уменьшение овариального резерва у женщин. Например, исследование Cramer и коллег показало, что у курящих женщин средний уровень ФСГ составляет 15,0 мЕд/Л, в то время как у некурящих женщин той же возрастной группы этот показатель составляет 12,4 мЕд/Л. Это свидетельствует о значительном влиянии курения на овариальный резерв. Другое исследование, проведенное Sharaga и соавторами в 1994 году, на 210 женщинах, получавших лечение по поводу бесплодия методом ЭКО-ПЭ, выявило, что сниженный овариальный резерв встречается у курящих женщин в 3 раза чаще, чем у некурящих пациенток (12,3% против 4,3% соответственно). Кроме того, курильщицы в среднем в два раза раньше вступают в менопаузу, что также связано с уменьшенным овариальным резервом. Уменьшение овариального резерва может быть ключевым механизмом, влияющим на снижение возможности зачатия у курящих женщин.

Лучевая терапия и химиотерапия. Известно, что радиационная и химиотерапевтическая терапия, применяемая при различных опухолевых заболеваниях, оказывает значительное отрицательное воздействие на репродуктивную функцию. Воздействие лучевой терапии на работу яичников зависит от двух факторов: дозы радиации, применяемой в выбранных областях облучения, и возраста пациентки. Дозы радиации менее 4 Грей редко вызывают необратимые изменения в работе яичников у женщин любого возраста, в то время как дозы от 5 до 10,5 Грей приводят к необратимой менопаузе у 97% женщин старше 40 лет. Однако у женщин моложе 30 лет дозы в 20 Грей часто не вызывают стойкого нарушения

функции яичников. Воздействие химиотерапии на функцию яичников зависит от возраста пациентки, выбранного препарата и его дозировки. Например, лечение лимфогранулематоза может вызвать стойкую менопаузу в 38–57% случаев, особенно у пациенток старше 35 лет. Разработка тестов для определения овариального резерва может быть важным шагом для прогнозирования будущей менструальной и репродуктивной функции у женщин, перенесших лечение от онкологических заболеваний.

Методы профилактики. Существует несколько подходов, которые могут помочь замедлить снижение овариального резерва и сохранить репродуктивное здоровье:

1. **Здоровый образ жизни:** отказ от курения и алкоголя, регулярные физические нагрузки и сбалансированное питание.
2. **Медицинские обследования:** регулярные визиты к гинекологу и эндокринологу для мониторинга состояния репродуктивной системы.
3. **Управление стрессом:** практики релаксации, йога и другие методы снижения уровня стресса.
4. **Раннее планирование семьи:** если женщина планирует беременность, стоит учитывать возрастные факторы и консультироваться с репродуктологом.

Заключение. В заключении можно отметить, что изучение факторов, влияющих на овариальный резерв у женщин, является ключевым для понимания репродуктивного здоровья и планирования семьи. Снижение овариального резерва – сложный процесс, зависящий от множества факторов, включая возраст, генетические предрасположенности, образ жизни и экологические условия. Понимание этих факторов и своевременные меры профилактики могут помочь женщинам сохранить репродуктивное здоровье и увеличить шансы на успешное зачатие в будущем.

Список литературы:

1. Broekmans, F. J., Soules, M. R., & Fauser, B. C. (2009). Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. **Endocrine Reviews**, 30(5), 465–493. [DOI: 10.1210/er.2009-0006]
2. Hendriks, D. J., Mol, B. W., Bancsi, L. F., Te Velde, E. R., & Broekmans, F. J. (2005). Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. **Fertility and Sterility**, 83(2), 291–301. [DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.018]
3. Wallace, W. H., Kelsey, T. W., Anderson, R. A. (2010). Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. **Fertility and Sterility**, 93(6), 1871–1876. [DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.988]
4. Jirge, P. R., & Chougule, S. M. (2014). Association of anti-mullerian hormone and ovarian response in assisted reproduction technology cycles in Indian women. **Journal of Human Reproductive Sciences**, 7(3), 187–191. [DOI: 10.4103/0974-1208.142483]
5. Te Velde, E. R., & Pearson, P. L. (2002). The variability of female reproductive ageing. **Human Reproduction Update**, 8(2), 141–154. [DOI: 10.1093/humupd/8.2.141]
6. La Marca, A., Broekmans, F. J., Volpe, A., Fauser, B. C., & Macklon, N. S. (2009). Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? **Human Reproduction**, 24(9), 2264–2275. [DOI: 10.1093/humrep/dep210]
7. Oktay, K., Turan, V., Bedoschi, G., Pacheco, F., & Moy, F. (2010). Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, 28(14), 2404–2404. [DOI: 10.1200/JCO.2010.28.14_suppl.2404]
8. Melo, M. A., Garrido, N., Alvarez, C., Bellver, J., & Meseguer, M. (2018). Impact of different patterns of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons on the ovarian response among women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI.

Reproductive Biology and Endocrinology, 16(1), 68. [DOI: 10.1186/s12958-018-0389-4]

9. Bentzen, J. G., Forman, J. L., Johannsen, T. H., Pinborg, A., Larsen, E. C., Andersen, A. N., & Hjollund, N. H. (2013). Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception.

Reproductive Biology and Endocrinology, 11(1), 11. [DOI: 10.1186/1477-7827-11-11]

10. Durlinger, A. L., Gruijters, M. J., Kramer, P., Karels, B., Ingraham, H. A., Nachtigal, M. W., Uilenbroek, J. T., Grootegoed, J. A., & Themmen, A. P. (2002).

Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. **Endocrinology**, 143(3), 1076–1084. [DOI:

10.1210/endo.143.3.8694]