

# Возможно ли прогнозирование наступления менопаузы на современном этапе: какие существуют перспективы ответа на этот вопрос?

О.А.Лесная<sup>1</sup>, Ю.В.Выхристюк<sup>2</sup>,  
Н.А.Школяренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>РУДН, Москва

<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Информация о возрасте естественной менопаузы очень важна не только для консультирования женщин в отношении репродуктивных планов, но также женщин, страдающих гормонально зависимыми заболеваниями (например, эндометриозом, миомой матки), а также для определения риска гормонально зависимых неблагоприятных исходов для здоровья, таких как рак молочной железы, рак эндометрия, остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания, а также для решения вопроса о виде и длительности менопаузальной гормональной терапии. Среди основных параметров, подлежащих учету и оценке, зарубежные исследователи называют: возраст, характер менструального цикла, уровень половых гормонов, индекс массы тела, курение, определенную сопутствующую патологию, число антральных фолликулов, возраст наступления менопаузы у матери, а также различные сочетания этих параметров.

**Ключевые слова:** прогнозирование менопаузы, менопауза, тесты овариального резерва, репродуктивное старение.

## Is it Possible to Predict the Onset of Menopause at the Present Stage: What Are the Prospects for an Answer to this Question?

O.A.Lesnaya<sup>1</sup>, Yu.V.Vykhristyuk<sup>2</sup>,  
N.A.Shkolyarenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>RUDN University, Moscow

<sup>2</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Information about the age of natural menopause onset is important not only for counseling women about reproductive planning but also for treating women who experience hormone-sensitive gynecological conditions (ex. fibroids and endometriosis) as well as for risk determination of hormone-related adverse health

outcomes, such as breast cancer, endometrial cancer, osteoporosis, cardiovascular disease, and solving the problem of the type and duration of menopausal hormone therapy. According to the data of foreign authors main assessed characteristics include: chronological age, menstrual cycle, reproductive hormones, body mass index, smoking, concomitant pathology, antral follicle count, mother's age during menopause onset, and different combination of this parameters.

**Keywords:** menopause onset prediction, menopause, ovarian reserve tests, reproductive aging.

Вопрос изучения возможности прогнозирования времени наступления менопаузы и окончания периода естественной фертильности, в первую очередь, активно изучается репродуктологами, особенно в связи с тем, что современная тенденция такова, что все больше женщин откладывают рождение первого ребенка. Менопауза у женщин достигается при истощении оставшегося пула примордиальных фолликулов, что происходит в среднем в возрасте 51 года. Однако существуют значимые межиндивидуальные колебания в диапазоне от 40 до 60 лет, причем около 10% женщин достигают менопаузы в возрасте младше 45 лет. Менопауза влияет на различные аспекты жизни женщины, включая плотность костной ткани, молочные железы, сердечно-сосудистую систему, настроение/когнитивную функцию и сексуальное здоровье. Если существующий тренд увеличения продолжительности жизни человека сохранится, вскоре женщина будет проводить более половины своей жизни в менопаузе. К сожалению, увеличение продолжительности жизни не совпадает с увеличением количества лет здоровой жизни [4].

Таким образом, информация о возрасте естественной менструации очень важна не только для консультирования женщин в отношении репродуктивных планов, но также женщин, страдающих гормонально зависимыми заболеваниями (например, эндометриозом, миомой матки), а также для определения риска гормонально зависимых неблагоприятных исходов для здоровья, таких как рак молочной железы, рак эндометрия, остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания [11]. Помимо этого существует и другой немаловажный аспект, а именно, степень выраженности и длительность климактерического синдрома, проявления которого кардинально ухудшают качество жизни женщины, и ставят перед врачом вопрос о виде и длительности менопаузальной гормональной терапии.

В последние годы в зарубежной литературе встречается все больше информации о проведенных и продолжающихся исследованиях по изучению возможности прогнозирования возраста естественной менопаузы. Это стало возможным благодаря накоплению данных многолетних исследований, таких как Penn Ovarian Aging Study (POAS), которое началось еще в 1996 г., широко известного The Study of Women's Health Across the Nation, The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA) Women's Study, Prospect-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (Prospect-EPIC) и т.д.

Среди основных параметров, подлежащих учету и оценке, зарубежные исследователи называют: возраст, характер менструального цикла, уровень половых гормонов (эстрадиол, ФСГ, АМГ, ингибин Б), индекс массы тела, курение, определенную сопутствующую патологию, число антральных фолликулов, возраст наступления менопаузы у матери, а также различные сочетания этих параметров.

Оценки, основанной только на возрасте, не всегда достаточно для точного прогнозирования возраста естественной менопаузы. Этот показатель зависит от овариального резерва каждой пациентки, который, в свою очередь, зависит от генетических факторов и факторов внешней среды, которые первично определяют размер пула примордиальных фолликулов при рождении и скорость снижения этого пула на протяжении репродуктивной жизни. В связи с этим овариальный резерв очень вариабелен даже среди женщин одного возраста. Таким образом, хронологический возраст конкретной женщины не является таким же значимым прогностическим критерием ее фертильности, как ее «биологический возраст», который определяется гормональными и функциональными профилями. На практике, помимо возраста, необходимо учитывать несколько клинических, эндокринных и ультразвуковых маркеров и динамических тестов. Среди этих маркеров наибольший интерес представляют данные об уровне антимюллера гормона (АМГ) и числе антральных фолликулов.

Число антральных фолликулов представляет собой сумму фолликулов размером менее 10 мм в обоих яичниках при трансвагинальном ультразвуковом сканировании и используется для прогнозирования овариального резерва и ответа пациентки на овариальную стимуляцию. Однако имеют место существенные вариации в отношении норм, используемых для классификации антральных фолликулов различными авторами [18].

К сожалению, до настоящего времени нет диагностических методов прямой оценки числа примордиальных фолликулов в яичниках женщин, хотя достаточно успешно разрабатываются и тестируются некоторые непрямые методы оценки овариального резерва. Гормональные (АМГ, ФСГ, ингибин В) и ультразвуковые (число антральных фолликулов) маркеры связаны с числом антральных фолликулов, фактически имеющихся в яичниках [1, 13, 15].

Хотя тестирование овариального резерва не может предсказать окончание репродуктивного возраста, результаты вне диапазона, ожидаемого для возраста данного пациента, могут поощрить более активные лечебные опции [17].

G.Vozdag и соавт. [10] составили номограммы числа антральных фолликулов женщин 20–45 лет с нормальными менструальными циклами. Оказалось, что в среднем снижение числа антральных фолликулов ежегодно составляло 0,41. Существенной статистической разницы этого показателя между группами 20–24, 25–29 и 30–34 лет не было, тогда как в возрасте 35 лет и старше это снижение становилось существенным.

M.Dermann и соавт. [7] изучали гипотезу о том, что зависящее от возраста число нерастущих фолликулов отражает возраст наступления естественной менопаузы. Для этого были использованы данные литературы о числе нерастущих фолликулов, полученные при гистологических исследованиях, и данные о менопаузальном возрасте, полученные в популяционном исследовании Prospect-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (Prospect-EPIC). Критический порог числа нерастущих фолликулов оценивался путем сопоставления вероятного возраста снижения числа нерастущих фолликулов ниже порогового с данными о возрасте естественной менопаузы из исследования Prospect-EPIC. Сопоставимость данных о спрогнозированном с помощью информации о числе антральных фолликулов возрасте наступлении менопаузы и наблю-

даемом в исследовании возрасте естественной менопаузы поддерживают гипотезу о том, что размер пула примордиальных фолликулов является важной детерминантой длительности индивидуальной овариальной жизни и поддерживает концепцию прогнозирования менопаузы с помощью тестов овариального резерва, таких как АМГ и число антральных фолликулов, как производных истинного овариального резерва

F.Broekmans и соавт. [2] в своем исследовании показали существенную взаимосвязь между снижением числа антральных фолликулов и потерей естественной фертильности и наступлением менопаузы. Поскольку менопауза является следствием истощения пула фолликулов, последние гипотезы убедительно показывают, что у женщин одного и того же возраста больший пул оставшихся фолликулов связан с более поздним наступлением менопаузы, чем у женщин с меньшим пулом фолликулов.

Среди гормональных факторов наибольшее внимание уделяется уровням фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллера гормона (АМГ) и ингибина В. В исследовании B.Jiang и соавт. [11] был продемонстрирован иной подход к оценке уровня ФСГ. Обычно использовалась информация об уровне ФСГ в определенной временной точке относительно последней менструации, что бесполезно для прогнозирования наступления менопаузы в клинических условиях, когда информации о дате последней менструации еще нет. B.Jiang и соавт. впервые выделили две подгруппы женщин по траекториям изменения ФСГ: 1) подгруппа раннего повышения ФСГ (15%) – группа женщин, у которых повышение ФСГ началось вскоре после достижения ими возраста 40 лет; 2) подгруппа позднего повышения ФСГ (85%) – группа женщин, у которых повышения уровня ФСГ не происходило даже после 45 лет. Таким образом, более раннее наступление менопаузы наблюдалось у женщин из подгруппы раннего повышения ФСГ в сравнении с женщинами из второй подгруппы.

Одним из наиболее перспективных критериев прогнозирования наступления менопаузы общепризнан антимюллеров гормон. Проведено огромное количество исследований с разными выборками участников для оценки прогностической ценности данного критерия. В ретроспективном когортном исследовании с участием 1163 женщин в периоде пременопаузы из исследования Doetinchem Cohort Study, помимо уровня АМГ, учитывались также такие критерии, как возраст, индекс массы тела (ИМТ), курение (пачка-лет) и состояние менструального цикла. Исследование показало, что расчет риска наступления менопаузы в течение ближайших 10 лет с использованием АМГ был на 3%, а у молодых женщин на 14% точнее, чем при использовании модели без учета АМГ [8].

S.Kim, J.C.Slaughter, E.Wang и соавт. [12] изучили возможность прогнозирования наступления менопаузы в течение ближайших 5 лет на основании уровней АМГ, ФСГ и числа антральных фолликулов. Было показано, что вероятность наступления менопаузы в течение ближайших 5 лет у женщин в возрасте 45–49 лет с неопределяемыми концентрациями АМГ составляла более 60%. В свою очередь примерно у 1/3 женщин без антральных фолликулов или с одним антральным фолликулом в яичниках менопауза также наступала в течение ближайших 5 лет. Авторы считают, что модели прогнозирования менопаузы с применением множественных параметров не улучшают прогноз в сравнении с моделями с единственным параметром.

В исследовании A.La Marca и соавт. [14] помимо АМГ использовались и другие параметры для улучшения прогнозирования времени наступления менопаузы, а именно индекс массы тела и курение. В предыдущих исследованиях было показано, что оба фактора, ИМТ и курение, были независимо связаны с ранним наступлением менопаузы [8]. Аналогично и курение само по себе приводит к более раннему наступлению менопаузы. Исследование A.La Marca и соавт. подтвердило влияние ИМТ и курения в сочетании с АМГ на прогнозирование возраста менопаузы, показав, что порог, ниже которого АМГ прогнозирует менопаузу, существенно различается в зависимости от этих переменных.

В другом исследовании [5] авторы попытались оценить возможность прогнозирования времени наступления менопаузы на основании данных о АМГ, числе антральных фолликулов и возрасте наступления менопаузы у матери. Для этого были проведены три систематических обзора литературы. Было показано, что АМГ остается наиболее многообещающим маркером прогнозирования времени последней менструации. Возможность прогнозировать возраст естественной менопаузы по данным о возрасте менопаузы матери женщины, продемонстрированная в одном исследовании, делает этот маркер многообещающим дополнительным критерием помимо АМГ для прогнозирования менопаузы. Тем не менее, крайние значения возраста менопаузы точно установить не удастся, они имеют широкий диапазон прогнозирования. Эти маркеры требуют улучшения, прежде чем их станет возможным использовать для прогнозирования менопаузы в клинических условиях. Более того, потенциальным ограничением для этого являются различные методы определения АМГ и недостаточная корректировка по факторам или болезням, которые могут влиять на уровень АМГ.

A.Steiner, D.Baird, J.Kesner изучали взаимосвязь возраста менопаузы у матерей и их дочерей [19]. Была выявлена существенная взаимосвязь между возрастом менопаузы у матери и уровнем ФСГ в моче. Женщины, чьи матери имели раннюю менопаузу, имели и более высокие уровни мочевого ФСГ. Конечно, это требует дальнейшего изучения. И данный фактор, как единственная составляющая прогноза, скорее всего, потребует корректировки, однако прогностическую ценность этого показателя следует обязательно учитывать.

S.Broer, M.Eijkemans, G.Scheffer [3] сделали предположение, что существует фиксированный временной интервал между возрастом наступления естественной стерильности и возрастом наступления менопаузы. Этот временной интервал, учитывая значительную индивидуальную вариабельность, может иметь диапазон до 20 лет. В исследование было включено 257 нормоовулирующих женщин (возраст 21–46 лет) из трех когорт с высоко сравнимыми критериями отбора.

АМГ, число антральных фолликулов, ФСГ оценивали в точке времени  $T_1$ . В точке времени  $T_2$ , примерно спустя 11 лет, оценивали состояние цикла и возраст наступления менопаузы. Были построены номограммы взаимоотношения возраст-специфических концентраций АМГ в  $T_1$  и возраста менопаузы. Прогностическая модель с учетом возраста, АМГ и числа антральных фолликулов в  $T_1$  продемонстрировали хороший процент случаев точного прогнозирования времени наступления менопаузы. Построенные номограммы показали, что возраст наступления менопаузы будет существенно колебаться

в зависимости от индивидуального связанного с возрастом уровня АМГ. Таким образом, авторы показали, что АМГ обладает высоким прогностическим потенциалом для прогнозирования менопаузы. Используя возраст и АМГ, может быть рассчитан индивидуальный возрастной диапазон наступления менопаузы.

Несмотря на имеющиеся данные D.Warzecha, I.Szymusik и соавт. [23] в своем исследовании задаются вопросом, является ли АМГ маркером наступающей менопаузы или это спорная гипотеза. Начиная с третьей декады жизни и до менопаузы, сывороточные уровни АМГ постепенно снижаются. К настоящему времени нет скринингового инструмента прогнозирования возраста естественной менопаузы. Существующие литературные обзоры оценивают практическую ценность определения АМГ для прогнозирования возраста естественной менопаузы. Авторы выделили одиннадцать исследований, которые отвечают критериям включения (оригинальные исследования с периодом наблюдения не менее 9 лет, с участием 150 и более субъектов, применение ELISA для определения АМГ). Основной вывод всех этих исследований – это то, что существует неоспоримая корреляция между низким уровнем АМГ и временем наступления менопаузы. Прогностическую ценность можно повысить путем применения дополнительных критериев. Уровень АМГ ниже критического порога существенно коррелирует со временем наступления менопаузы, АМГ может стать неопределяемым за несколько лет до наступления менопаузы. Наибольшая эффективность была показана при краткосрочном (до 3 лет) прогнозировании. АМГ более информативен, чем ФСГ или ингибин Б. Кроме того, паттерны изменений АМГ являются индивидуальными и оценка их динамики может привести к большей точности прогнозирования возраста естественной менопаузы. Но чтобы внедрить реальные модели прогнозирования требуется больше исследований.

M.Gohari, F.Tehrani и соавт. [9] предлагают многократное измерение уровня АМГ на протяжении нескольких лет для улучшения персонализированного прогноза наступления менопаузы.

Большое проспективное когортное исследование было проведено M.Dermann и соавт. [6] для того, чтобы ответить на вопрос, могут ли тесты овариального резерва предсказать возраст наступления естественной менопаузы в когорте здоровых женщин с регулярными менструальными циклами. По данным исследователей оказалось, что АМГ, сам по себе, может прогнозировать возраст наступления менопаузы. Тем не менее, его прогностическая ценность уменьшается с увеличением возраста женщины, прогнозируемые временные промежутки были слишком велики, и крайние значения возраста наступления менопаузы предсказать было невозможно.

F.Tehrani, M.Solaymani-Dodaran и соавт. [21] наблюдали 1015 женщин. Они сравнили фактический возраст менопаузы участниц и спрогнозированный с помощью разработанной ими на основании данных об АМГ и возрасте участниц модели. Оказалось, что медиана расхождения спрогнозированного и фактического возраста составила 0,5 года. Достоверность прогнозирования с помощью этой модели составила 92%. Таким образом, модели, построенные на основании данных о возрасте и уровне АМГ, могут спрогнозировать наступление менопаузы за много лет до ее фактического наступления.

В другом исследовании F.Tehrani, M.Solaymani-Dodaran, F.Azizi [20] изучили возможность прогнозирования менопаузы у женщин позднего репродуктивного возраста по однократному измерению АМГ. Было установлено пороговое значение АМГ 0,39 нг/мл, при котором в течение ближайших 6 лет женщина 40–50 лет не перейдет в менопаузу. Из 10 женщин позднего репродуктивного возраста с уровнем АМГ 0,39 нг/мл только одна достигала менопаузы в течение ближайших 6 лет. Таким образом, было установлено, что даже однократное измерение АМГ является хорошим прогностическим критерием.

I.van Rooij, I.Tonkelaar, F.Broekmans и соавт. [22] установили, что АМГ является многообещающим маркером наступления менопаузального перехода в ближайшие 4 года. А добавление данных об ингибине Б повышает прогностическую ценность.

J.Oliveira, R.Baruffi, S.Petersen [18] предложили индекс ORPI (ovarian response prediction index, индекс прогнозирования овариального ответа). Данный показатель был разработан для применения в репродуктивной медицине с целью прогнозирования ответа яичников на стимуляцию. Значения ORPI рассчитывались путем умножения уровня АМГ (нг/мл) на число антральных фолликулов (2–9 мм), и деления полученного результата на возраст (в годах) пациента. Это определение ORPI основывалось на предыдущих исследованиях, которые обнаружили, что овариальный ответ на стимуляцию имеет положительную корреляцию с уровнями АМГ и числом антральных фолликулов и отрицательную корреляцию с возрастом пациентки. Получение ORPI было интуитивным, основанным на наблюдаемых корреляциях и тестировании различных комбинаций. Авторы искали простой показатель, который было бы легко использовать в ежедневной практике, и который включал бы небольшое количество переменных, сочетание которых могло бы потенцировать результат каждой отдельной переменной в прогнозировании овариального ответа на стимуляцию и, в то же время, компенсировать возможные индивидуальные недостатки. Возможно, данную информацию можно будет, после определенной корректировки, применить для целей расчета возраста наступления естественной менопаузы.

Очень многое еще предстоит сделать для изучения генетической составляющей наступления менопаузы. Несомненно, что возраст наступления менопаузы во многом является наследственным фактором. Было проведено несколько генетических исследований, которые выявили лишь ограниченное количество аллелей, которые потенциально могут отвечать за время наступления менопаузы. Тем не менее, большинство этих исследований страдают от методологических изъянов, так как результаты их не воспроизводимы и противоречивы. Последние общегеномные исследования выявили, что старение яичников детерминируется множеством генов, но единственного доминантного аллеля, ответственного за снижение овариального резерва, не обнаружено. На данный момент выявлено около 20 локусов, отвечающих за репродуктивное старение. Они связаны с общегенетическими факторами, участвующими в репарации ДНК и поддержании ее стабильности. В случае поломки системы наступает клеточная смерть, что ускоряет старение. Соответственно создается впечатление, что старение сомы, как результата нарушения репарации ДНК, ответственно за нарушение репродукции и последующее наступление менопаузы. На данный мо-

мент мы находимся в начале пути изучения генетических составляющих процесса репродуктивного старения [16, 24].

Несмотря на то, что разработанные к настоящему времени модели существенно улучшили прогнозирование возраста наступления менопаузы по сравнению с использованием только хронологического возраста, широкий доверительный интервал спрогнозированного возраста менопаузы и меньшая точность прогнозирования в более молодом возрасте, ограничивают клиническое применение для отдельно взятой женщины. Будущие многолетние исследования, в том числе и гистологические, необходимы для улучшения точности моделей прогнозирования репродуктивного старения.

## Литература

1. Broekmans F.J., de Ziegler D., Howles C.M., Gougeon A., Trew G. et al. (2010) The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril.* 94: 1044–51.
2. Broekmans F.J., Faddy M.J., Scheffer G., te Velde E.R. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause.* 2004 Nov-Dec; 11 (6 Pt 1): 607–14.
3. Broer S.L., Eijkemans M.J., Scheffer G.J., van Rooij I.A., de Vet A., Themmen A.P., Laven J.S., de Jong F.H., Te Velde E.R., Fauser B.C., Broekmans F.J. Anti-mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug; 96 (8): 2532–9. doi: 10.1210/jc.2010-2776. Epub 2011 May 25.
4. Daan N.M., Fauser B.C. Menopause prediction and potential implications. *Maturitas.* 2015 Nov; 82 (3): 257–65. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.019. Epub 2015 Jul 26.
5. Depmann M., Broer S.L., van der Schouw Y.T., Tehrani F.R., Eijkemans M.J., Mol B.W., Broekmans F.J. Can we predict age at natural menopause using ovarian reserve tests or mother's age at menopause? A systematic literature review. *Menopause.* 2016 Feb; 23 (2): 224–32. doi: 10.1097/GME.0000000000000509.
6. Depmann M., Eijkemans M.J., Broer S.L., Scheffer G.J., van Rooij I.A., Laven J.S., Broekmans F.J. Does anti-Müllerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort study. *Hum Reprod.* 2016 Jul; 31 (7): 1579–87. doi: 10.1093/humrep/dew112. Epub 2016 May 13.
7. Depmann M., Faddy M.J., van der Schouw Y.T., Peeters P.H., Broer S.L., Kelsey T.W., Nelson S.M., Broekmans F.J. The Relationship Between Variation in Size of the Primordial Follicle Pool and Age at Natural Menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun; 100 (6): E845–51. doi: 10.1210/jc.2015-1298. Epub 2015 Apr 27.
8. Dölleman M., Verschuren W.M., Eijkemans M.J., Broekmans F.J., van der Schouw Y.T. Added value of anti-Müllerian hormone in prediction of menopause: results from a large prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2015 Aug; 30 (8): 1974–81. doi: 10.1093/humrep/dev145. Epub 2015 Jun 16.
9. Gohari M.R., Tehrani F.R., Chenouri S., Solaymani-Dodaran M., Azizi F. Individualized predictions of time to menopause using multiple measurements of antimüllerian hormone. *Menopause.* 2016 Aug; 23 (8): 839–45. doi: 10.1097/GME.0000000000000642.
10. Bozdag G., Calis P., Zengin D., Tanacan A., Karahan S.. Age related normogram for antral follicle count in general population and comparison with previous studies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* November 2016; 206: 120–124.
11. Jiang B., Sammel M.D., Freeman E.W., Wang N. Bayesian estimation of associations between identified longitudinal hormone subgroups and age at final menstrual period. *BMC Med Res Methodol.* 2015 Dec 18; 15: 106. doi: 10.1186/s12874-015-0101-3.
12. Kim C., Slaughter J.C., Wang E.T., Appiah D., Schreiner P., Leader B., Calderon-Margalit R., Sternfeld B., Siscovick D., Wellons M. Anti-Müllerian hormone, follicle stimulating hormone, antral follicle count, and risk of menopause within 5 years. *Maturitas.* 2017 Aug; 102: 18–25. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.018. Epub 2017 May 1.

13. La Marca A., Sighinolfi G., Giulini S., Traglia M., Argento C. et al. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online*. 2010; 21: 463–9.
14. La Marca A., Sighinolfi G., Papaleo E., Cagnacci A., Volpe A., Faddy M.J. Prediction of age at menopause from assessment of ovarian reserve may be improved by using body mass index and smoking status. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e57005. doi: 10.1371/journal.pone.0057005. Epub 2013 Mar 7.
15. Lambalk C.B., de Koning C.H. Interpretation of elevated FSH in the regular menstrual cycle. *Maturitas*. 1998; 30: 215–20.
16. Laven J.S. Genetics of Early and Normal Menopause. *Semin Reprod Med*. 2015 Nov; 33 (6): 377–83. doi: 10.1055/s-0035-1567825. Epub 2015 Nov 16.
17. Committee opinion No. 618: Ovarian reserve testing. Committee on Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan; 125 (1): 268–73. doi: 10.1097/01.AOG.0000459864.68372.ec.
18. Oliveira J.B., Baruffi R.L., Petersen C.G., Mauri A.L., Nascimento A.M., Vagnini L., Ricci J., Cavagna M., Franco J.G. A new ovarian response prediction index (ORPI): implications for individualised controlled ovarian stimulation. *Jr. Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Nov 21; 10: 94. doi: 10.1186/1477-7827-10-94.
19. Steiner A.Z., Baird D.D., Kesner J.S. Mother's menopausal age is associated with her daughter's early follicular phase urinary follicle-stimulating hormone level. *Menopause*. 2008 Sep-Oct; 15 (5): 940-4. doi: 10.1097/gme.0b013e31816429e5.
20. Tehrani F.R., Solaymani-Dodaran M., Azizi F. A single test of anti-müllerian hormone in late reproductive-aged women is a good predictor of menopause. *Menopause*. 2009 Jul-Aug; 16 (4): 797–802. Doi: 10.1097/gme.0b013e318193e95d.
21. Tehrani F.R., Solaymani-Dodaran M., Tohidi M., Gohari M.R., Azizi F. Modeling age at menopause using serum concentration of anti-müllerian hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb; 98 (2): 729–35. doi: 10.1210/jc.2012-3176. Epub 2013 Jan 11.
22. van Rooij I.A., Tonkelaar I.D., Broekmans F.J., Looman C.W., Scheffer G.J., de Jong F.H., Themmen A.P., te Velde E.R. Anti-müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause*. 2004 Nov-Dec; 11 (6 Pt 1): 601–6.
23. Warzecha D., Szymusik I., Pietrzak B., Wielgos M. Anti-Müllerian hormone – a marker of upcoming menopause or a questionable guesswork? *Neuro Endocrinol Lett*. 2017 May 1; 38 (2): 75–82. [Epub ahead of print]
24. Wood M.A., Rajkovic A. Genomic markers of ovarian reserve. *Semin Reprod Med*. 2013 Nov; 31 (6): 399–415. doi: 10.1055/s-0033-1356476. Epub 2013 Oct 7.

---

**Сведения об авторах:**

**Лесная Олеся Анатольевна** – ассистент кафедры общей врачебной практики РУДН, Москва

**Выхристюк Юлия Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

**Школяренко Надежда Александровна** – ассистент кафедры доказательной медицины РУДН, Москва