



Обзор

Патогенетические аспекты снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы)

Н.Ю. Лихачева¹, О.А. Мелкозерова^{1,2}, Ю.А. Семенов²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д.1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

²Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Распространенность сниженного овариального резерва (СОР) закономерно увеличивается с возрастом: до 10% у женщин моложе 35 лет и до 25–50% у женщин старше 40 лет страдают СОР. В структуре пациенток, обращающихся в клиники ВРТ доля женщин с СОР значительна и является одной из главных причин снижения эффективности ЭКО. Этиология сниженного овариального резерва (СОР) поликомпонентна, при этом патогенетические механизмы значительной части идиопатических и экзогенных триггеров на сегодняшний день остаются не до конца изученными.

Цель. Проведение литературного обзора баз данных pubmed, crossref, medline, РИНЦ по теме причины и патогенез сниженного овариального резерва.

Материалы и методы. Проведен литературный поиск глубиной 18 лет в системах литературных баз данных Pubmed, Crossref, Medline, РИНЦ, по ключевым словам: «бесплодие», «снижение овариального резерва», «репродуктивный возраст», «вспомогательные репродуктивные технологии», «патогенез снижения овариального резерва», «причины снижения овариального резерва», «факторы, влияющие на снижение овариального резерва».

Результаты. Проанализировано и включено в исследование 44 источника. Данные литературы показывают, что существует многообразие причин снижения овариального резерва с различным патогенезом.

Заключение. В работе описаны полиэтиологические причины и патогенетические механизмы снижения овариального резерва. Показано, что сложность и многокомпонентность патогенетических паттернов данного процесса определяют целесообразность его дальнейшего клинического и фундаментального изучения.

Ключевые слова: бесплодие, снижение овариального резерва, репродуктивный возраст, вспомогательные репродуктивные технологии, патогенез снижения овариального резерва, причины снижения овариального резерва, факторы, влияющие на снижение овариального резерва

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лихачева Н.Ю., Мелкозерова О.А., Семенов Ю.А. Патогенетические

аспекты снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2026; 3(2): 33–41. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2026-3-2-33-41>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Лихачева Наталья Юрьевна — очный аспирант, младший научный сотрудник, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного

учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина д. 17, отделение ВРТ ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». Тел: +7-982-296-80-46. E-mail: natalybragina91@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0058-1820>

Получена: 28.05.2026. Принята к публикации: 15.06.2026
© Лихачева Н.Ю., Мелкозерова О.А., Семенов Ю.А., 2026

Review

Pathogenetic aspects of decreased ovarian reserve in women of reproductive age (literature review)

Natalia Yu. Likhacheva¹, Oksana A. Melkozerova^{1,2}, Yuri A. Semenov²

¹Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Introduction. The incidence of diminished ovarian reserve (DOR) increases with age: up to 10% in women under 35 and up to 25-50% in women over 40. Among patients seeking ART treatment, DOR is a significant proportion and is one of the main reasons for the decreased success of IVF. The etiology of DOR is multifactorial, and the pathogenetic mechanisms of a significant number of idiopathic and exogenous triggers remain poorly understood.

Objective. To conduct a literature review of the PubMed, Crossref, Medline, and Russian Science Citation Index (RSCI) databases on the causes and pathogenesis of decreased ovarian reserve.

Materials and Methods. A literature search covering 18 years was conducted in the PubMed, Crossref, Medline, and RSCI databases using the keywords "infertility," "decreased ovarian reserve," "reproductive age," "assisted reproductive technologies," "pathogenesis of decreased ovarian reserve," "causes of decreased ovarian reserve," and "factors influencing decreased ovarian reserve."

Results. Forty-four sources were analyzed and included in the study. The literature data demonstrates a variety of causes for decreased ovarian reserve, each with a different pathogenesis.

Conclusion. This study describes the multifactorial causes and pathogenetic mechanisms of decreased ovarian reserve. It is shown that the complexity and multicomponent nature of the pathogenetic patterns of this process determine the feasibility of further clinical and fundamental study.

Keywords: infertility, decreased ovarian reserve, reproductive age, assisted reproductive technologies, pathogenesis of decreased ovarian reserve, reasons for decreased ovarian reserve, factors influencing decreased ovarian reserve.

FOR CITATION: Likhacheva N.V., Melkozerova O.A., Semenov Yu.A. Pathogenetic aspects of decreased ovarian reserve in women of reproductive age (literature review). *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2026; 3(2): 33-41. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2026-3-2-33-41> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: *Natalya Yu. Likhacheva* — full-time graduate student, junior researcher, head of the assisted reproductive technologies department of the Federal State

Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternal and Child Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: st. Repina, 17, ART department, Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ekaterinburg, 620028, Russia. Phone: +7-982-296-80-46. E-mail: natalybragina91@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0058-1820>

Received: 28.05.2026. Accepted: 15.06.2026
© Likhacheva N.V., Melkozerova O.A., Semenov Yu.A., 2026

Введение

Бесплодие — заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности пары мужчины и женщины к репродукции [1].

По данным доклада, опубликованного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), бесплодием страдает около 17,5% взрослого населения, то есть примерно каждый шестой человек в мире [2].

Наиболее распространенными причинами женского бесплодия являются овуляторные нарушения (25%), эндометриоз (15%), тазовые спайки (12%), непроходимость маточных труб (11%), аномалии слизистой оболочки матки (11%) и гиперпролактинемия. Овуляторные нарушения, такие как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), первичная яичниковая недостаточность (ПНЯ) и дисфункция гипоталамуса, могут препятствовать выходу жизнеспособной яйцеклетки [3]. Снижение овариального резерва — это уменьшение количества и качества яйцеклеток, которое усиливается после 35 лет. Встречается у 10–30% женщин, обращающихся за лечением бесплодия. Преждевременное истощение (до 40 лет) диагностируется у 1% женщин. Основные маркеры: АМГ < 1,2 нг/мл, ФСГ > 10–12 МЕ/л.

Овариальный резерв — это термин, используемый для оценки общего числа незрелых фолликулов, присутствующих в яичниках [4].

Интерес исследователей к проблеме фолликулогенеза и расходования фолликулярного запаса в течении репродуктивной жизни женщины обострился при широком использовании вспомогательных репродуктивных технологий [5].

Цель

Проведение литературного обзора баз данных Pubmed, Crossref, Medline, РИНЦ по теме

причины и физиологические аспекты снижения овариального резерва.

Материалы и методы

Проведен литературный поиск глубиной 18 лет в системах литературных баз данных pubmed, crossref, medline, РИНЦ, по ключевым словам: «бесплодие», «снижение овариального резерва», «репродуктивный возраст», «вспомогательные репродуктивные технологии», «патогенез снижения овариального резерва», «причины снижения овариального резерва», «факторы, влияющие на снижение овариального резерва».

Результаты

На четвертом месяце эмбрионального развития яичник содержит приблизительно 6–7 миллионов яйцеклеток, покрытых монослоем гранулоцитов, — область, также известная как примитивная фолликулярная зона [6, 7]. На более поздних стадиях эмбрионального развития примордиальные фолликулы быстро исчезают в результате апоптоза. При рождении присутствует менее 2 миллионов примордиальных фолликулов [8]. После рождения ребенка скорость фолликулярного апоптоза постепенно снижается, и количество яйцеклеток составляет приблизительно 300 000–400 000 до наступления менархе [6]. В репродуктивном возрасте у женщины количество примордиальных фолликулов продолжает снижаться, и темпы этого снижения ускоряются до менопаузы, когда их число падает ниже 1000, и яичник постепенно теряет свою нормальную способность производить и периодически высвобождать ооциты [9, 10].

Поскольку внутриутробная среда тесно связана с ростом и развитием плода, нездоровая внутриутробная среда может оказать пагубное воздействие на овариальный резерв новорожденного. Например, исследования показали, что лечение матери тестостероном [11], значительное увеличение веса во время

беременности и курение во время беременности [12, 13], а также воздействие аристолоховой кислоты I [14] и D-галактозы [15], которые связаны с аномальной внутриутробной средой, могут препятствовать примордиальному фолликулогенезу яичника плода.

Выделены патологические и физиологические факторы снижения овариального резерва.

К физиологическим факторам, определяющим овариальный резерв, относится в первую очередь количество примордиальных фолликулов (примордиальный пул), находящихся в яичниках девочки к моменту становления менструальной функции. В норме оно составляет 270 000–470 000 фолликулов [16].

Другим физиологическим фактором, определяющим овариальный резерв, является частота элиминации примордиальных фолликулов в яичнике. Хорошо известно, что с каждым менструальным циклом общее количество фолликулов уменьшается, и при исчезновении последних фолликулов наступает менопауза [17].

Снижение количества фолликулов приводит к уменьшению выработки гормонов яичников, в частности ингибина В и антимюллера гормона (АМГ). Это снижение ослабляет отрицательную обратную связь с фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), что приводит к повышению уровня ФСГ в сыворотке крови. Кроме того, стойкий дисбаланс гонадотропинов усугубляет истощение фолликулов, создавая пагубный цикл [18, 19].

Кроме физиологических факторов, на овариальный резерв влияют различные патологические состояния, к которым относятся перенесенные и существующие заболевания, интоксикации и различные ятрогенные состояния (оперативные вмешательства, химиотерапия, радиационное облучение органов малого таза) [20].

Эндометриоидные кисты яичников являются одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста и бесплодных женщин. Согласно данным литературного обзора, у женщин с эндометриомой овариальный резерв снижен по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста, а методы хирургического лечения приводят к дополнительному снижению. Данные свидетельствуют о том, что лапароскопическая цистэктомия яичников путем стриппинга является предпочтительной хирургической методикой лечения эндометриомы по сравнению с экцизионными/абляционными методами в отношении уменьшения боли, частоты спонтанных

беременностей и рецидивов кист яичников. Абляционные методы, комбинированная методика и трехэтапный подход демонстрируют меньшее снижение уровня антимюллера гормона в послеоперационном периоде. Успешная операция включает в себя не только удаление патологии яичников, но и сохранение функции яичников и будущего репродуктивного потенциала. Пациентку следует информировать о рисках операции, а план лечения должен быть индивидуализирован с учетом симптомов пациентки и ее репродуктивных целей [21].

Проведено исследование с целью различить метаболический профиль у женщин со сниженным овариальным резервом и женщин с нормальным овариальным резервом. У женщин с синдромом истощения яичников наблюдалась более высокая склонность к повышению таких параметров, как индекс массы тела (ИМТ), систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), а также повышенный уровень гомоцистеина (Hcy), триглицеридов (TG), липопротеинов низкой плотности (LDL) и триглицерид-глюкозного индекса (TyG) в сыворотке крови, при одновременном снижении уровня липопротеинов высокой плотности (HDL) в сыворотке крови ($P < 0,05$). Кроме того, частота встречаемости $TG \geq 1,7$ ммоль/л, гипергомоцистеинемии (HHcy), $ИМТ \geq 25$ кг/м², $САД/ДАД \geq 130/85$ мм рт. ст. и метаболического синдрома (МС) была значительно выше в группе DOR по сравнению с группой NOR ($P < 0,05$) [22].

Распространенность метаболических нарушений и гипергомоцистеинемии была заметно выше у женщин с бесплодием и сниженным овариальным резервом по сравнению с женщинами с нормальным овариальным резервом [22].

Эпигенетическая модификация, молекулярный механизм, влияющий на активность и экспрессию генома без изменения последовательности ДНК, широко изучается в репродуктивной медицине и привлекает значительное внимание в контексте сниженного овариального резерва. Нарушения эпигенетических модификаций, приводящие к снижению фертильности, до сих пор исследуются в основном в гранулезных клетках и ооцитах [23].

Согласно исследованию, в отличие от классической генетики, эпигенетические модификации регулируют экспрессию генов и изменения структуры хроматина без изменения последовательности генов. Благодаря разнообразию и динамической обратимости своей регуляции, эпигенетика играет

решающую роль в индивидуализированной диагностике и лечении многочисленных заболеваний [24, 25].

Обсуждение:

Патогенез снижения овариального резерва отличается в зависимости от причины его возникновения. Патогенез различных причин в настоящее время остается недостаточно изученным. Одно из исследований показало, что у пациентов с генетическими аномалиями наблюдался наиболее выраженный дефект функции яичников, отличающийся от дефекта при аутоиммунной или ятрогенной форме [26].

В литературе описаны сигнальные пути, участвующие в развитии фолликулов яичников.

Клинические данные свидетельствуют о пагубном влиянии патогенных вариантов генов BRCA1 и BRCA2 на показатели фертильности. Метаанализ показывает, наблюдается ли у женщин с мутациями генов BRCA (BRCAm) снижение овариального резерва, выраженное в уровне антимюллерова гормона (АМГ), по сравнению с женщинами без мутаций генов BRCA (дикий тип). Согласно данным, у молодых носительниц мутации BRCA1m, по-видимому, наблюдается более низкий уровень АМГ по сравнению с женщинами с диким типом гена, что может указывать на потенциальное снижение овариального резерва [27].

Снижение экспрессии GSH и GPX4 в стареющих гранулезных клетках яичников приводит к перекисному окислению липидов клеточной мембраны и, в конечном итоге, к ферроптозу; этот процесс может дополнительно привести к увеличению уровня АФК в ооците и к деполяризации митохондриальной мембраны, что в конечном итоге приводит к снижению качества ооцита или к атрезии фолликула [28].

ГК играют важную роль в поддержании функции яичников и считаются наиболее важным типом клеток в яичнике, помимо ооцитов, влияя на их развитие и созревание [29, 30]. МикроРНК являются одним из наиболее хорошо изученных классов малых РНК, которые регулируют более половины генов, кодирующих белки человека [31, 32]. Первичные микроРНК обрабатываются Droscha для образования предшественника микроРНК, который далее обрабатывается Dicer для образования зрелой микроРНК. Условное нокаутирование гена Dicer1 в ГК яичников может вызвать дисфункцию яичников, включая аномальное созревание ооцитов, нарушение развития фолликулов яичников и расстройства

овуляции, повышенную атрезию фолликулов и даже бесплодие [33]. На функцию гранулезных клеток и кумулюсных клеток может влиять повышенная или пониженная экспрессия многих микроРНК, связанных с функцией гранулезных клеток, таких как miR-145, нацеленная на ACVR1b, или miR-92 и miR-21, которые нацелены на SMAD7 для ингибирования апоптоза гранулезных клеток [34-36]. Более того, miR-205 и let-7g соответственно нацелены на CREB1 и MAPK3K1 для стимуляции апоптоза гранулезных клеток и ингибирования синтеза эстрогена [37,38]. Недавние исследования показали, что микроРНК имеют дифференциальную экспрессию у женщин с синдромом поликистозных яичников и преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) [39, 40]. Исследование Хонга и др. показали, что уровни miR-23a в плазме повышены у женщин с DOR и что лечение pre-miR-23a вызывает апоптоз культивируемых клеток рака желудка человека *in vitro* [41].

В данном исследовании ученые стремились охарактеризовать потенциальную роль микроРНК (миРНК) в качестве биомаркеров для женщин с различным овариальным резервом. Были собраны и статистически оценены демографические, гормональные и клинические характеристики женщин, обратившихся в клинику по лечению бесплодия. В данном исследовании различия в уровне экспрессии микроРНК определялись у женщин с нормальным, низким и высоким овариальным резервом с помощью микроматричного анализа микроРНК и ПЦР в реальном времени. Изменение уровня содержания микроРНК частично связано с женской репродукцией и заболеваниями, влияющими на фертильность женщин, а также были выявлены новые микроРНК в этой области, что предполагает участие некоторых микроРНК в поддержании женской фертильности, а также то, что изменения других микроРНК могут негативно влиять на женскую фертильность. Изменение уровня содержания микроРНК, в частности miR-100-5p, может дать новое понимание основных механизмов женской фертильности и, таким образом, улучшить диагностику и лечение бесплодия [42].

Ретроспективное клиническое исследование, проведенное Huang Y и соавт., показало, что по сравнению с женщинами с нормальным овариальным резервом (NOR), у пациенток с DOR значительно повышено содержание продуктов окислительного стресса и воспалительных маркеров в фолликулярной жидкости, а также снижен антиоксидантный статус, что позволяет предположить,

что вмешательства, направленные на борьбу с окислительным стрессом, потенциально могут улучшить DOR [43].

Функциональная продолжительность жизни яичников определяется размером невозобновляемого фолликулярного резерва яичников при рождении, а также скоростью его истощения, заканчивающейся менопаузой. Современные тенденции к отсроченной деторожденности приводят к повышению уровня бесплодия, выкидышей и врожденных дефектов у потомства. Следовательно, возрастает потребность в лечении возрастного женского бесплодия, вызванного снижением количества и качества ооцитов. Таким образом, понимание физиологических и молекулярных

механизмов старения яичников имеет решающее значение для эффективного лечения бесплодия [44].

Заключение

Проведенный комплексный анализ этиологической структуры и патогенетических механизмов снижения овариального резерва продемонстрировал выраженную гетерогенность данного состояния. Системный характер и многофакторный генез большинства выявленных триггеров фолликулярной дисфункции диктуют необходимость дальнейшего углубленного изучения фундаментальных молекулярно-биологических аспектов данной патологии

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул.Репина, д.1, г.Екатеринбург, 620028, Россия), протокол № 13 от 22.10.2025 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Н.Ю. Лихачева, О.А. Мелкозерова, Ю.А. Семенов — разработка концепции и дизайна исследования; Н.Ю. Лихачева, О.А. Мелкозерова — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, составление черновика рукописи; О.А. Мелкозерова, Ю.А. Семенов — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: the research conducted complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternal and Infant Protection" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Repina Str., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia). Protocol No. 13 of 22.10.2025.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Natalia Yu. Likhacheva, Oksana A. Melkozerova, Yury A. Semenov — development of the concept and design of the study; Natalia Yu. Likhacheva, Oksana A. Melkozerova — data collection, analysis and interpretation of results, drafting the manuscript; Oksana A. Melkozerova, Yury A. Semenov — critical revision of the draft manuscript and formation of its final version.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including appropriately investigating and resolving questions related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Женское бесплодие», год утверждения: 2024. [Clinical guidelines «Female infertility», year of approval: 2024. (In Russ)] https://disuria.ru/_ld/14/1497_kr24N97N98Z31MZ.pdf (дата обращения: 06.05.2024).
2. WHO Team Sexual and Reproductive Health and Research Infertility Prevalence Estimates 1990–2021. <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315> (accessed on 06.05.2024).
3. Adebisi OY, Singh M, Tobler KJ. Female Infertility.

- [Updated 2026 Apr 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/> (accessed on 06.05.2026)..
- Hirano M, Onodera T, Takasaki K, Takahashi Y, Ichinose T, Nishida H, Hiraike H, Nagasaka K. Ovarian aging: pathophysiology and recent developments in maintaining ovarian reserve. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1619516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1619516>
 - Боярский К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия методом ЭКО и ПЭ. В кн.: Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н., ред. Лечение женского и мужского бесплодия (вспомогательные репродуктивные технологии). М.: МИА; 2005: 53–60. [Boyarsky K. Yu. The role of ovarian reserve indicators in the treatment of infertility by IVF and ET. In: Kulakov V. I., Leonov B. V., Kuzmichev L. N., eds. Treatment of female and male infertility (assisted reproductive technologies). Moscow: MIA; 2005: 53–60. (In Russ)]. https://medkniga.ru/files/book_fragments_files/81int.pdf (дата обращения 06.05.2024)
 - BLOCK E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women: variations at different ages. *Acta Anat (Basel)*. 1952;14(1-2):108–23. <https://doi.org/10.1159/000140595>
 - Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Jan 1;6(1): a00919. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009191>
 - Markström E, Svensson ECh, Shao R, Svanberg B, Billig H. Survival factors regulating ovarian apoptosis dependence on follicle differentiation. *Reproduction*. 2002; 123(1):23–30. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1230023>
 - Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod*. 1996;11(7):1484–6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019422>
 - Faddy MJ. Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;163(1-2):43–8. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(99\)00238-5](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(99)00238-5)
 - Steckler T, Wang J, Bartol FF, Roy SK, Padmanabhan V. Fetal programming: prenatal testosterone treatment causes intrauterine growth retardation, reduces ovarian reserve and increases ovarian follicular recruitment. *Endocrinology*. 2005;146(7):3185–93. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1444>
 - Fraser A, McNally W, Sattar N, Anderson EL, Lashen H, Fleming R, Lawlor DA, Nelson SM. Prenatal exposures and anti-Müllerian hormone in female adolescents: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Am J Epidemiol*. 2013;178(9):1414–23. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt137>
 - Strohsnitter WC, Hatch EE, Hyer M, Troisi R, Kaufman RH, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Anderson D, Hoover RN, Noller KL. The association between in utero cigarette smoke exposure and age at menopause. *Am J Epidemiol*. 2008;167(6):727–33. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm351>
 - Qiqi L, Junlin H, Xuemei C, Yi H, Fangfang L, Yanqing G, Yan Z, Lamptey J, Zhuxiu C, Fangfei L, Yingxiong W, Xinyi M. Fetal exposure of Aristolochic Acid I undermines ovarian reserve by disturbing primordial folliculogenesis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022; 236:113480. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113480>
 - Rostami Dovom M, Noroozzadeh M, Mosaffa N, Piryaee A, Zadeh-Vakili A, Aabdollahifar MA, Rahmati M, Farhadi-Azar M, Ramezani Tehrani F. Maternal Exposure to D-galactose Reduces Ovarian Reserve in Female Rat Offspring Later in Life. *Int J Endocrinol Metab*. 2022;20(2): e123206. <https://doi.org/10.5812/ijem-123206>
 - Gougeon A. Des follicules dans tous leurs états.. [All about follicles...]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38(6):394. (French.) <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.04.011>
 - Dölleman M, Faddy MJ, van Disseldorp J, van der Schouw YT, Messow CM, Leader B, Peeters PH, McConnachie A, Nelson SM, Broekmans FJ. The relationship between anti-Müllerian hormone in women receiving fertility assessments and age at menopause in subfertile women: evidence from large population studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1946–53. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3105>
 - Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010;5(1): e8772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008772>
 - Pelosi E, Forabosco A, Schlessinger D. Genetics of the ovarian reserve. *Front Genet*. 2015;6:308. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00308>
 - Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Титов Д.С., Лаптева Н.В. Клиническое значение овариального резерва в реализации репродуктивной функции. Акушерство и гинекология. 2014; 4:11–16. [Gasparov A.S., Dubinskaya E.D., Titov D.S., Lapteva N.V. Clinical significance of the ovarian reserve in the implementation of reproductive function. *Obstetrics and gynecology*. 2014; 4:11–16. (In Russ)] <https://aig-journal.ru/articles/Klinicheskoe-znachenie-ovarialnogo-rezerva-v-realizacii-reproduktivnoi-funkcii.html> (дата обращения 05.04.2024)
 - Samartzis K, Kathopoulis N, Loutradis D, Protopapas A. Do techniques of surgical management of ovarian endometrioma affect ovarian reserve? A narrative review. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(5):778–784. <https://doi.org/10.1080/O1443615.2021.1962817>
 - Lu Y, Xia Z. Diminished ovarian reserve is associated with metabolic disturbances and hyperhomocysteinemia in women with infertility. *J Obstet Gynaecol*. 2023;43(2): 2282722. <https://doi.org/10.1080/O1443615.2023.2282722>
 - Chen W, Dong L, Wei C, Wu H. Role of epigenetic regulation in diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet*. 2025;42(2):389–403. <https://doi.org/10.1007/s10815-024-03301-8>
 - Holdgate GA, Bardelle C, Lanne A, Read J, O'Donovan DH, Smith JM, Selmi N, Sheppard R. Drug discovery for epigenetics targets. *Drug Discov Today*. 2022;27(4):1088–1098. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.10.020>
 - Rutten MGS, Rots MG, Oosterveer MH. Exploiting epigenetics for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(1):63–70. <https://doi.org/10.1002/jimd.12093>
 - Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, Qin Y. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 18:12:601752. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.601752>
 - Gasparri ML, Di Micco R, Zuber V, Taghavi K, Bianchini G, Bellaminutti S, Meani F, Graffeo R, Candiani M, Mueller MD, Papadia A, Gentilini OD. Ovarian reserve of women with and without BRCA pathogenic variants: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2021;60:155–162. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.09.006>
 - Hu J, Wang H, Fang J, Jiang R, Kong Y, Zhang T, Yang G, Jin H, Shi S, Song N, Qi L, Huang X, Wu Z, Yao G. Ovarian aging-associated downregulation of GPX4 expression regulates ovarian follicular development by affecting granulosa cell functions and oocyte quality. *FASEB J*. 2025;39(6):e70469. <https://doi.org/10.1096/fj.202401580RR>
 - Fan Y, Chang Y, Wei L, Chen J, Li J, Goldsmith S, Silber S, Liang X. Apoptosis of mural granulosa cells is increased in women with diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(6):1225–1235. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01446-5>
 - Alam MH, Miyano T. Interaction between growing oocytes and granulosa cells in vitro. *Reprod Med Biol*. 2019;19(1):13–23. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12292>
 - Tu J, Cheung AH, Chan CL, Chan WY. The Role of microRNAs in Ovarian Granulosa Cells in Health and

- Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:174. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00174>
32. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet*. 2011;12(12):861-74. <https://doi.org/10.1038/nrg3074>
33. Hong X, Luense LJ, McGinnis LK, Nothnick WB, Christenson LK. Dicer1 is essential for female fertility and normal development of the female reproductive system. *Endocrinology*. 2008;149(12):6207-12. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0294>
34. Sinha PB, Tesfaye D, Rings F, Hossien M, Hoelker M, Held E, Neuhoff C, Tholen E, Schellander K, Salilew-Wondim D. MicroRNA-130b is involved in bovine granulosa and cumulus cells function, oocyte maturation and blastocyst formation. *J Ovarian Res*. 2017;10(1):37. <https://doi.org/10.1186/s13048-017-0336-1>
35. Yan G, Zhang L, Fang T, Zhang Q, Wu S, Jiang Y, Sun H, Hu Y. MicroRNA-145 suppresses mouse granulosa cell proliferation by targeting activin receptor IB. *FEBS Lett*. 2012;586(19):3263-70. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.06.048>
36. Liu J, Yao W, Yao Y, Du X, Zhou J, Ma B, Liu H, Li Q, Pan Z. MiR-92a inhibits porcine ovarian granulosa cell apoptosis by targeting Smad7 gene. *FEBS Lett*. 2014;588(23):4497-503. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.10.021>
37. Zhang P, Wang J, Lang H, Wang W, Liu X, Liu H, Tan C, Li X, Zhao Y, Wu X. MicroRNA-205 affects mouse granulosa cell apoptosis and estradiol synthesis by targeting CREB1. *J Cell Biochem*. 2019;120(5):8466-8474. <https://doi.org/10.1002/jcb.28133>. Epub 2018. Retraction in: *J Cell Biochem*. 2024 Oct;125(10):e30553. <https://doi.org/10.1002/jcb.30553>
38. Cao R, Wu W, Zhou X, Liu K, Li B, Huang X, Zhang Y, Liu H. Let-7g induces granulosa cell apoptosis by targeting MAP3K1 in the porcine ovary. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;68:148-57. <https://doi.org/10.1016/j.bio-cel.2015.08.011>
39. Murri M, Insenser M, Fernández-Durán E, San-Millán JL, Escobar-Morreale HF. Effects of polycystic ovary syndrome (PCOS), sex hormones, and obesity on circulating miRNA-21, miRNA-27b, miRNA-103, and miRNA-155 expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1835-44. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2218>
40. Sang Q, Yao Z, Wang H, Feng R, Wang H, Zhao X, Xing Q, Jin L, He L, Wu L, Wang L. Identification of microRNAs in human follicular fluid: characterization of microRNAs that govern steroidogenesis in vitro and are associated with polycystic ovary syndrome in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):3068-79. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1715>
41. Yang X, Zhou Y, Peng S, Wu L, Lin HY, Wang S, Wang H. Differentially expressed plasma microRNAs in premature ovarian failure patients and the potential regulatory function of mir-23a in granulosa cell apoptosis. *Reproduction*. 2012;144(2):235-44. <https://doi.org/10.1530/REP-11-0371>
42. Abu-Halima M, Becker LS, Ayesh BM, Baus SL, Hamza A, Fischer U, Hammadeh M, Keller A, Meese E. Characterization of micro-RNA in women with different ovarian reserve. *Sci Rep*. 2021;11(1):13351. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92901-w>
43. Huang Y, Cheng Y, Zhang M, Xia Y, Chen X, Xian Y, Lin D, Xie S, Guo X. Oxidative stress and inflammatory markers in ovarian follicular fluid of women with diminished ovarian reserve during in vitro fertilization. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):206. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01293-0>
44. Yang Q, Chen W, Cong L, Wang M, Li H, Wang H, Luo X, Zhu J, Zeng X, Zhu Z, Xu Y, Lei M, Zhao Y, Wei C, Sun Y. NADase CD38 is a key determinant of ovarian aging. *Nat Aging*. 2024;4(1):110-128. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00532-9>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Лихачева Наталья Юрьевна — очный аспирант, младший научный сотрудник, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: natalybragina91@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0058-1820>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Natalia Yu. Likhacheva — full-time postgraduate student, junior Researcher, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: natalybragina91@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0058-1820>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Мелкозерова Оксана Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации; проректор по научно-исследовательской и инновационной деятельности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: melkozerova_oa@usma.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Адрес: ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Тел.: +7 (343) 214-86-50, +7 (343) 214-86-67

Семенов Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: u-sirius@mail.ru, usma@usma.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7981>
Адрес: ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: + 7 (343) 214-86-52

Oksana A. Melkozerova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy of Director for Science, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation; Vice-Rector for Research and Innovation of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: melkozerova_oa@usma.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Address: st. Repina, 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (343) 214-86-50, +7 (343) 214-86-67

Yuri A. Semenov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: u-sirius@mail.ru, usma@usma.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7981>
Address: st. Repina, 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: + 7 (343) 214-86-52