

УДК 618.111-007.1:618.179

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-8-20>

ЦЕРУЛОПЛАЗМИН И КОМПЛЕМЕНТ С3 КАК МАРКЕРЫ СНИЖЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

САЛИМОВА М.Д.*, АТАЛАН А.В., НАДЕЛЯЕВА Я.Г., ДАНУСЕВИЧ И.Н., ЛАЗАРЕВА Л.М., КУРАШОВА Н.А., ДАРЕНСКАЯ М.А., ШОЛОХОВ Л.Ф., РАШИДОВА М.А., БЕЛЕНЬКАЯ Л.В., ЕГОРОВА И.Ю., БАБАЕВА Н.И., СУТУРИНА Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия

Резюме

Цель. Установить пороговые значения концентраций церулоплазмينا и комплемента С3, диагностически значимые относительно снижения количества антральных фолликулов (КАФ) и антимюллерового гормона (АМГ) у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись женщины в возрасте 18–40 лет, проходившие ежегодный профилактический медицинский осмотр по месту работы в 2017–2019 гг. в Иркутской области и Республике Бурятия. Критериям включения соответствовали 864 из 1120 женщин, приглашенных в исследование (средний возраст – 31,70±5,14 года). Обязательным критерием включения в группу женщин со сниженным овариальным резервом являлось наличие ≤ 5 антральных фолликулов в каждом яичнике. Критерием снижения уровня АМГ считали его концентрации < 1,2 нг/мл. 112 участниц вошли в группу со сниженным овариальным резервом, 752 составили группу сравнения. Используются клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования и методы статистического анализа. Из инструментальных методов исследования было использовано ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, лабораторные методы включали исследование концентраций АМГ, пролактина, гонадотропинов, ингибина В и эстрадиола с применением иммуноферментного анализа (ИФА), а также определение концентраций комплемента С3 и церулоплазмينا

с использованием иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. С помощью ROC-анализа установлен пороговый уровень комплемента С3 для женщин с снижением КАФ (≤5) – 894 (867; 1355.5) мг/мл AUC: 0.769 (0.635; 0.904), а для снижения АМГ (<1,2 нг/мл) – 981.5 (916.5; 1467.5) мг/мл AUC: 0.62 (0.493; 0.746). Для церулоплазмينا пороговые значения составили: 1.745 (1.625; 1.975) мг/мл AUC: 0.859 (0.759; 0.96) при снижении КАФ (≤5) и 1.975 (1.665; 2.15) мг/мл AUC: 0.662 (0.542; 0.782) при снижении АМГ.

Заключение. Установлены пороговые значения концентраций биохимических маркеров – комплемента С3 и церулоплазмينا, ассоциированные со снижением параметров овариального резерва – КАФ и АМГ в восточно-сибирской популяции женщин репродуктивного возраста. Полученные данные позволяют использовать данные маркеры для выявления ранних проявлений снижения овариального резерва (СОР) до формирования клинически выраженной преждевременной овариальной недостаточности.

Ключевые слова: снижение овариального резерва, количество антральных фолликулов, КАФ, АМГ, церулоплазмин, комплемент С3

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Салимова М.Д., Аталян А.В., Надеяева Я.Г., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Курашова Н.А., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Егорова И.Ю., Бабаева Н.И., Сутурина Л.В. Церулоплазмин и комплемент С3 как маркеры снижения показателей овариального резерва у женщин репродуктивного возраста.

Фундаментальная и клиническая медицина. 2023;8(1): 8-20 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-8-20>

*Корреспонденцию адресовать:

Салимова Мадинабону Долимжон кизи, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, E-mail: madinohka.salimova@mail.ru

© Салимова М.Д. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CERULOPLASMIN AND COMPLEMENT C3 ARE MARKERS OF DIMINISHED OVARIAN RESERVE IN PREMENOPAUSAL WOMEN

MADINABONU D. SALIMOVA¹ *, ALINA V. ATALYAN, YANA G. NADELYAEVA, IRINA N. DANUSEVICH, LYUDMILA M. LAZAREVA, NADEZHDA A. KURASHOVA, MARINA A. DARENKAYA, LEONID F. SHOLOKHOV, MARIA A. RASHIDOVA, LILIA V. BELENKAYA, IRINA Y. EGOROVA, NATALIA I. BABAIEVA, LARISA V. SUTURINA¹

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

Abstract

Aim. To establish cut-off values for the concentrations of complement C3 and ceruloplasmin, diagnostic markers of reduced antral follicle count (AFC) and anti-Müllerian hormone (AMH) which both indicate diminished ovarian reserve, in women of reproductive age.

Materials and Methods. Here we enrolled 864 women (18-40 years of age, average age 31.70 ± 5.14 years) who underwent an annual medical examination in 2017–2019 in the Irkutsk Region and the Republic of Buryatia. Reduced AFC was defined as ≤ 5 antral follicles in each ovary at pelvic ultrasound examination whilst reduced AMH was defined as < 1.2 ng/mL. In total, 112 women had reduced ovarian reserve and 752 were included into the control group. In addition to AMH, we also measured serum prolactin, gonadotropins, inhibin B, estradiol, complement C3, and ceruloplasmin using enzyme-linked immunosorbent assay. The cut-off values were determined by plotting a receiver operating characteristic (ROC) curve and calculating the area under the curve (AUC).

Results. The cut-off level of complement C3 was 894 (867; 1355.5) mg/mL [AUC: 0.769 (0.635; 0.904)] in women with reduced AFC (≤ 5) and 981.5 (916.5; 1467.5) mg/mL [AUC: 0.62 (0.493; 0.746)] in women with reduced AMH (< 1.2 ng/mL). The cut-off level of ceruloplasmin was 1.745 (1.625; 1.975) mg/mL [AUC: 0.859 (0.759; 0.96)] in women with reduced AFC (≤ 5) and 1.975 (1.665; 2.15) mg/mL, [AUC: 0.662 (0.542; 0.782)] in women with reduced AMH (< 1.2 ng/mL).

Conclusion. We have established the cut-off values for the serum complement C3 and ceruloplasmin in women with reduced AFC and AMH, indicators defining diminished ovarian reserve in women of reproductive age.

Keywords: diminished ovarian reserve, antral follicle count, AFC, AMH, complement C3, and ceruloplasmin.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Madinabonu D. Salimova, Alina V. Atalyan, Yana G. Nadelyaeva, Irina N. Danusevich, Lyudmila M. Lazareva, Nadezhda A. Kurashova, Marina A. Darenskaya, Leonid F. Sholokhov, Maria A. Rashidova, Lilia V. Belenkaya, Irina Y. Egorova, Natalia I. Babaeva, Larisa V. Suturina. Ceruloplasmin and complement C3 are markers of diminished ovarian reserve in premenopausal women. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(1): 8-20 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-8-20>

*Corresponding author:

Dr. Madinabonu D. Salimova, 16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation, E-mail: madinochka.salimova@mail.ru
© Madinabonu D. Salimova, et al.

Введение

Актуальность проблемы снижения овариального резерва (ОАР) определяется современными тенденциями к поздней реализации репродуктивной функции и снижению рождаемости, которые наблюдаются в развитых странах, а также отдалёнными последствиями дефицита эстрогенов [1–3]. Овариальный резерв ха-

рактеризуется запасом в яичниках фолликулов, способных нормально развиваться и овулировать созревшей яйцеклеткой под влиянием естественной или искусственной гормональной стимуляции. Овариальная недостаточность представляет собой континуум нарушений функции яичников, а не конкретное дихотомическое состояние. Она бывает переходящей или

прогрессирующей и обычно приводит к бесплодию и возможной преждевременной менопаузе [4]. СОР может развиваться из-за хромосомных и генетических аномалий, аутоиммунной патологии, влияния факторов окружающей среды или инфекционно-токсических агентов. Чаще всего она бывает идиопатической или ятрогенной (после хирургических вмешательств на яичниках). Женщины со сформировавшейся преждевременной овариальной недостаточностью обычно наблюдаются по поводу нарушений менструального цикла или бесплодия и часто страдают от симптомов гипозестрогении. Они имеют повышенный риск ассоциированных с дефицитом эстрогена заболеваний и состояний (нарушение эндотелиальной функции; ишемическая болезнь сердца и риски, связанные с ней; высокая частота переломов на фоне остеопороза; нарушение когнитивной функции; снижение качества сексуальной жизни), и увеличение вероятности преждевременной смертности [5–8].

В настоящее время основными индикаторами овариального резерва, широко используемыми в клинической практике, являются фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол (Е2), антимюллеров гормон (АМГ), ингибин В и количество антральных фолликулов (КАФ) [9]. АМГ и КАФ в последнее время считаются наиболее перспективными маркерами оценки овариального резерва с учётом их высокой чувствительности и специфичности в прогнозировании реакции яичников при проведении стимуляции овуляции, с хорошей межцикловой надёжностью [1], тогда как ингибин В, секретруемый в основном антральными фолликулами, является маркером активности яичников, а не овариального резерва [10, 11], а ФСГ повышается уже при сформировавшейся овариальной недостаточности [1]. Критериями сниженного овариального резерва считают наличие ≤ 5 антральных фолликулов в каждом яичнике, а также снижение уровня АМГ $< 1,2$ нг/мл [12]. На ранних этапах снижение овариального резерва (по КАФ) может регистрироваться при и нормальных значениях АМГ [13]. Новейшие исследования в области протеомики репродуктивных нарушений продемонстрировали роль глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), церулоплазмينا и комплемента С3 как потенциальных маркеров преждевременной овариальной недостаточности [14]. Однако имеющиеся данные об участии этих белков

в развитии СОР получены преимущественно в госпитальных выборках – при бесплодии или в постменопаузе, что определяет необходимость дальнейших исследований [15;16].

Таким образом, принимая во внимание современные тенденции к поздней реализации репродуктивной функции, наблюдаемые в развитых странах, а также отдалённые последствия дефицита эстрогенов, можно считать, что СОР становится всё более актуальной проблемой, а ранняя диагностика является необходимым условием своевременного использования овариального резерва и сохранения репродуктивной функции.

Цель исследования

Установить пороговые значения концентраций церулоплазмينا и комплемента С3, диагностически значимые относительно снижения количества антральных фолликулов (КАФ) и антимюллерового гормона (АМГ) у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Проведено кросс-секционное исследование женщин в возрасте 18-40 лет, проходивших ежегодный профилактический медицинский осмотр по месту работы в период с мая 2017 г. по декабрь 2019 г. в Иркутской области и Республике Бурятия. Лабораторные исследования проведены на базе отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск).

Из 1120 женщин репродуктивного возраста, подлежащих ежегодному профилактическому осмотру по месту работы, в исследовании приняли участие 864 женщины, которые соответствовали следующим критериям включения: подписание информированного согласия, возраст от 18 до 40 лет, готовность соблюдать все процедуры исследования, доступность в течение всего периода исследования. Критериями исключения были: отказ от участия; текущая беременность и лактация; текущий прием гормональных контрацептивов; отказ от УЗИ ОМТ; овариоэктомия.

Обязательным критерием включения в группу женщин со сниженным овариальным резервом являлось наличие ≤ 5 антральных фолликулов в каждом яичнике. Критерием снижения уровня АМГ считали его концентрации $< 1,2$ нг/мл [12].

Критериями диагностики преждевременной недостаточности яичников были: олигоменорея или отсутствие менструаций в течение 4 месяцев, уровень ФСГ более 25 МЕ/мл в двух исследованиях с интервалом не менее 4 недель [1].

После оценки критериев включения и исключения были выявлены женщины со снижением овариального резерва ($n=112$), в том числе – с преждевременной овариальной недостаточностью ($n=2$). В группу сравнения ($n=752$) вошли участницы исследования, не имеющие верифицированного снижения овариального резерва по КАФ.

Методы исследования включали анкетный опрос, общеклиническое обследование, гинекологическое исследование, лабораторные, инструментальные методы обследования.

Клинико-anamnestические данные оценивали при помощи специального опросника, включающего следующие разделы: общая часть (социо-демографические данные – возраст, национальность, образование, семейное положение и т.д.); характеристику общего самочувствия, наличие жалоб и сопутствующих заболеваний; приём лекарственных и гормональных препаратов; хирургический анамнез; гинекологический анамнез (возраст менархе, характер менструального цикла, метод контрацепции, паритет, наличие заболеваний). Объективный осмотр включал измерение роста, веса, объёма талии и бёдер, осмотр кожных покровов, оценку подкожно-жирового слоя, пальпацию лимфатических узлов и осмотр молочных желёз, расчёт индекса массы тела (ИМТ – отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведённой в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$), Врей Г., 1978).

Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза на аппарате Mindray M7 (Китай) с подсчётом антральных фолликулов размером менее 10 мм. В качестве материала для гормональных и биохимических исследований использовали сыворотку крови, взятой утром натощак. Определение концентраций пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллерового гормона (АМГ), ингибина В проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Алкор Био» (Россия) и Beckman Coulter (США) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio-Tek Instruments, США), концентраций эстрадиола (E2) – с применением

тест-систем Хема (Россия) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio Tek Instruments, США). Для определения комплемента С3 и церулоплазмينا в плазме крови использовали метод иммуноферментного анализа с помощью тест систем AssayMax Human Complement C3 (США) и Human Ceruloplasmin ELISA Kit (США) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio Tek Instruments, США).

Расчёт объёма выборки произведён с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation» версии 3.1.2.

Данные, выраженные в непрерывных шкалах, представлены средним арифметическим (M) и стандартным отклонением (SD) в случае, когда распределение случайной величины близко к Гауссову распределению и медианой (Me) и интерквартильным размахом (IQR) в случае несимметричного распределения случайной величины [17]. Для определения близости распределения случайных величин к Гауссовой кривой использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Частоты выражены в абсолютных и относительных величинах. Для проверки статистической гипотезы об эквивалентности по расположению двух генеральных совокупностей для независимых случайных выборок, использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Уровень значимости определен значением 0,05. Для вычисления точки отсечения по указанному классификатору (сниженный овариальный резерв, сниженный уровень АМГ) был использован ROC-анализ. Построены серии ROC-кривых, вычисляли 95% доверительный интервал для точки отсечения и площадь под кривой (AUC). Анализ данных проводился с использованием пакета pROC и базовых функций языка R, версии 3.6.0.

При выполнении работы руководствовались принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом.

Результаты

При проведении кросс-секционного исследования частота встречаемости снижения овариального резерва по данным УЗИ ОМТ

Таблица 1.
Сравнение основных антропометрических параметров женщин с КАФ ≤ 5 и больше 5

Table 1.
Anthropometric parameters in women with AFC ≤ 5 and > 5

Параметр <i>Parameters</i>	Женщины с КАФ > 5, n=752 <i>Women with AFC > 5, n = 752</i>	Женщины с КАФ ≤ 5, n=112 <i>Women with AFC ≤ 5, n = 752</i>	P
	M ± SD или Me (IQR)		
Возраст, лет <i>Age, years</i>	31,16 ± 5,12	35,16 ± 3,70	0,001 ²
Рост, см <i>Height, cm</i>	163,46 ± 6,12	162,31 ± 6,16	0,041 ²
Масса тела, кг <i>Weight, kg</i>	64,00 (56,90 - 74,40)	66,65 (56,40 - 76,95)	0,325 ¹
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	24,02 (21,19 - 27,72)	25,27 (20,85 - 28,99)	0,175 ¹
Окружность талии, см <i>Waist circumference, cm</i>	74,00 (67,00 - 83,00)	78,00 (68,50 - 85,50)	0,033 ¹
Окружность бедер, см <i>Hip circumference, cm</i>	98,66 ± 9,56 97,00 (92,00 - 104,00)	99,98 ± 9,84 98,00 (93,00 - 105,50)	0,217 ¹
АД систол., мм рт.ст. <i>Systolic blood pressure, mmHg</i>	120,37 ± 12,27	122,92 ± 17,16	0,081 ²
АД диастол., мм рт.ст. <i>Diastolic blood pressure, mmHg</i>	77,45 ± 9,55	78,87 ± 10,54	0,096 ²
Процент жира, % <i>Body fat percentage, %</i>	35,20 (28,70 - 41,70)	37,00 (29,75 - 43,60)	0,165 ¹
Висцеральный жир, % <i>Visceral fat, %</i>	5,00 (4,00 - 7,00)	6,00 (4,00 - 7,00)	0,011 ¹
Количество антральных фолликулов в правом яичнике <i>Antral follicles count, the right ovary</i>	8,00 (6,00 - 10,00)	5,00 (4,00 - 5,00)	0,001 ¹
Количество антральных фолликулов в левом яичнике <i>Antral follicles count, the left ovary</i>	7,00 (6,00 - 10,00)	4,00 (3,50 - 5,00)	0,001 ¹

Примечание: ¹U-критерий Манна-Уитни; ²t-критерий Стьюдента.

Note: ¹U – Mann-Whitney U-test; ²Student t-test.

с использованием общепринятых критериев оценки КАФ (≤5), составила 12,96% (112/864, средний возраст 35,16±3,70 лет) от общей популяции женщин, вошедших в исследование, при этом доля обследованных с АМГ < 1,2 нг/мл при снижении КАФ составляет 44%.

По результатам оценки объективных и основных клинико-лабораторных параметров, женщины из группы со сниженным овариальным резервом отличались от женщин с нормальным количеством антральных фолликулов (таблица 1). Женщины из основной группы (КАФ ≤ 5) были старше, имели различия в росте, окружности талии и количестве висцерального жира, что может указывать на начальные изменения метаболического обмена. Количество антральных фолликулов в обоих яичниках было значимо меньше, чем у женщин из группы сравнения (p < 0,001).

Поскольку, согласно литературным данным, АМГ является самым ранним предиктором уменьшения овариального резерва, и его значение не меняется во время менструального цикла, мы также оценили этот параметр. Среднее значение АМГ в группе с СОР приближается к пороговым значениям для исключения из программ ВРТ (таблица 2) в соответствии с приказом МЗ РФ 803н. В настоящее время ограничение для применения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) являются уменьшение резерва яичников (уровень антимюллера гормона менее 1,2 нг/мл, количество антральных фолликулов менее 5 всего в обоих яичниках). Уровень ФСГ в группе женщин со сниженным овариальным резервом составил 5,50 (3,90 – 7,80) МЕ/мл, что не выходит за пределы референтных значений.

Однако, по некоторым литературным данным, базальный уровень ФСГ более 7 МЕ/л связан с неблагоприятными изменениями маркеров сердечно-сосудистого риска [2]. Уровни пролактина, ФСГ, ЛГ в исследуемых группах были сопоставимы. Уровень эстрадиола, напротив, был несколько выше при снижении КАФ, что, по-видимому, объясняется наличием в группе женщин с активацией овариального стероидогенеза в ответ на начальные проявления повышения гонадотропной активности.

Ингибин В был закономерно снижен у женщин со сниженным овариальным резервом, и медиана его значений составляла 31,40 (6,80 – 82,10) пг/мл, против 91,20 (32,50 - 132,50) пг/мл в группе сравнения ($p < 0,001$). Кроме того, с меньшим количеством антральных фолликулов по данным УЗИ и снижением уровня АМГ были ассоциированы более высокие уровни биохимических маркеров воспаления - комплемента С3 и церулоплазмينا. Результаты представлены в **таблице 2**.

Параметр Parameters	Женщины с КАФ > 5, n = 752 Women with AFC > 5, n = 752	Женщины с КАФ ≤ 5, n = 112 Women with AFC ≤ 5, n = 112	p ^U
	Median (interquartile range)		
АМГ, нг/мл Anti-mullerian hormone, ng/mL	3,70 (2,10 - 6,30)	1,40 (0,60 - 2,30)	0,001
ФСГ, мМЕ/л Follicle-stimulating hormone, mIU/L	5,40 (3,80 - 7,00)	5,50 (3,90 - 7,80)	0,442
Пролактин, мЕд/л Prolactin, mU/L	315,00 (226,00 - 450,00)	348,00 (221,00 - 458,00)	0,772
ЛГ, мМЕ/мл Luteinizing hormone, mIU/mL	5,80 (3,60 - 9,40)	5,30 (3,20 - 8,30)	0,313
Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/mL	0,28 (0,24 - 0,43)	0,50 (0,26 - 0,73)	0,002
Ингибин В, пг/мл Inhibin B, pg/mL	91,20 (32,50 - 132,50)	31,40 (6,80 - 82,10)	0,001
Комплект С3, мг/мл Complement C3, mg/mL	1006,00 (861,00 - 1256,00)	1298,00 (1108,00 - 1418,00)	0,001
Церулоплазмин, мг/мл Ceruloplasmin, mg/mL	1,62 (1,28 - 1,84)	2,14 (1,94 - 2,47)	0,001

Таблица 2. Сравнение основных гормональных и биохимических показателей в сравниваемых группах

Table 2. Hormonal and biochemical parameters in women with reduced AFC and AMH

Примечание: U – критерий Mann-Whitney, АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон.

Note: U – Mann-Whitney test, AMH – anti-Mullerian hormone, FSH – follicle-stimulating hormone, LH – luteinizing hormone.

С помощью ROC-анализа нами были установлены пороговые значения для концентраций комплемента С3 и церулоплазмينا, diagnosti-

чески значимых относительно снижения количества антральных фолликулов и АМГ (**рисунок 1, 2**).

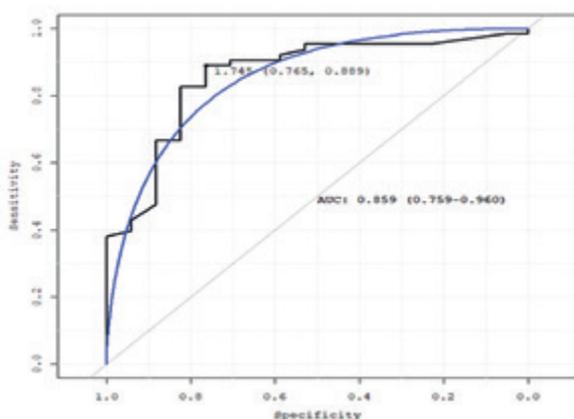


Рисунок 1.

Совокупность ROC-кривых с точкой отсечения 95% ДИ для церулоплазмينا:

A – при снижении КАФ (Порог: 1.745 (1.625; 1.975); AUC: 0.859 (0.759; 0.96);
B – при снижении уровня АМГ (Порог: 1.975 (1.665; 2.15); AUC: 0.662 (0.542; 0.782))

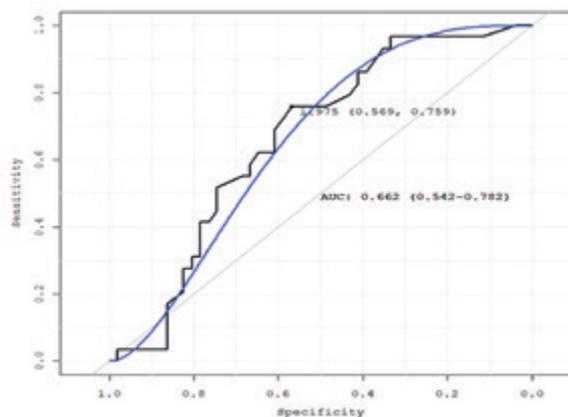


Figure 1.

ROC curves and 95% confidence intervals for ceruloplasmin:

A – at reduced antral follicle count [cut-off: 1.745 (1.625; 1.975); AUC: 0.859 (0.759; 0.960)]
B – at reduced serum anti-Mullerian hormone [cut-off: 1.975 (1.665; 2.15); AUC: 0.662 (0.542; 0.782)]

Как видно из рисунка 1, по данным ROC-кривой для церулоплазмينا более высокая значимость по AUC найдена относительно снижения КАФ ≤ 5 , тогда как для снижения АМГ зна-

чение AUC было существенно ниже. Соответственно значения церулоплазмينا $\geq 1,745$ мг/мл ассоциированы с большой вероятностью снижения КАФ.

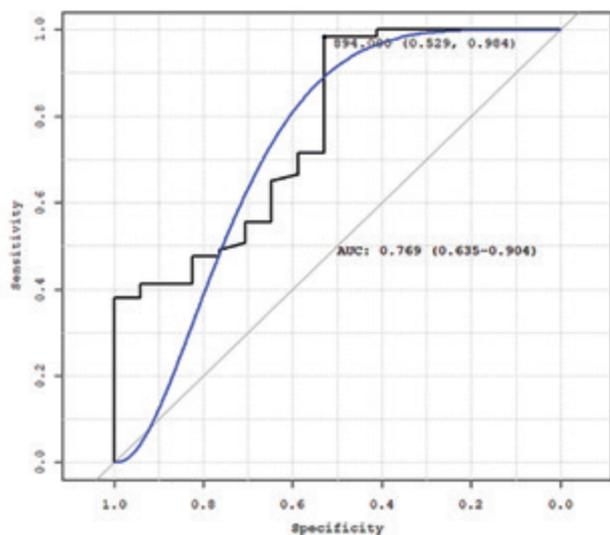


Рисунок 2.
Совокупность ROC-кривых с точкой отсечения 95% ДИ для компонента С3:

А – при снижении КАФ (Порог: 894 (867; 1355.5); AUC: 0.769 (0.635; 0.904);
В – при снижении уровня АМГ (Порог: 981.5 (916.5; 1467.5); AUC: 0.62 (0.493; 0.746))

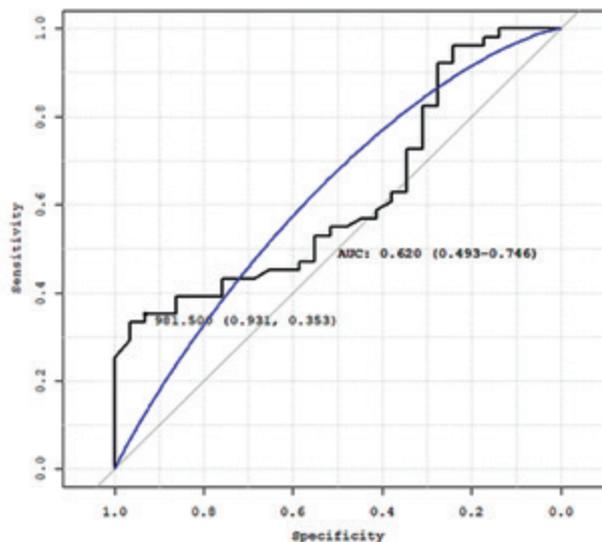


Figure 2.
ROC curves and 95% confidence intervals for complement component 3:

A – at reduced antral follicle count [cut-off: 894 (867; 1355.5); AUC: 0.769 (0.635; 0.904)]
B – at reduced serum anti-Müllerian hormone [cut-off: 981.5 (916.5; 1467.5); AUC: 0.62 (0.493; 0.746)]

Для компонента С3, по данным ROC-кривой, более высокий показатель AUC получен также относительно снижения КАФ ≤ 5 . При этом снижение КАФ можно предполагать при значениях компонента С3 ≥ 894 мг/мл.

Обсуждение

Согласно ранее проведённым исследованиям, частота встречаемости снижения КАФ как одного из признаков СОР варьирует от 5,6 до 35,1%, что остаётся предметом дискуссий [18–20]. В нашем исследовании снижение КАФ зарегистрировано у 112 из 864 женщин, что составило 12,96% от всех обследованных. Представленные данные получены в ходе кросс-секционного исследования, что существенно повышает ценность информации о биохимических маркерах, которые могут использоваться для раннего, доклинического выявления снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста.

Выбор дополнительных маркёров определялся полученными ранее научными данными. Всё больше исследований свидетельствует о том, что система комплемента (СК) связана с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями,

которые, в свою очередь, являются поздними осложнениями эстроген-дефицитных состояний [21–28]. СК включает в себя ряд белков, имеющих основную роль во врожденном иммунитете и воспалительных реакциях. Комплемент С3 является центральным компонентом системы комплемента (до 70% всех белков СК) и участвует как в классическом, так и в альтернативном пути его активации [29]. Активация последней продуцирует провоспалительные медиаторы, которые могут атаковать эндотелий и усилить рекрутирование лейкоцитов в очаги воспаления. Так, повышенные уровни как С3, так и С4 были обнаружены при атеросклерозе, что свидетельствуют о потенциальной роли комплемента С3 в стабилизации сформированного сгустка с гипофибринолитическими и протромботическими признаками [30–32]. Белок комплемента С3 содержит эстроген-чувствительные элементы в промоторной области, при этом в более ранних исследованиях сообщалось, что уровень комплемента С3 регулируется эстрадиолом и увеличивается после менопаузы, независимо от возраста, ИМТ и расы [33]. Потенциальная роль комплемента С3 как биохимического маркера ПНЯ рассматривается и другими исследователями [34,35].

В нашем исследовании с использованием материала, полученного на популяционной выборке, с помощью ROC-анализа мы впервые определили пороговые уровни комплемента С3, ассоциированные со снижением овариального резерва: для женщин с снижением КАФ (≤ 5) – 894 (867; 1355.5) мг/мл, AUC: 0.769 (0.635; 0.904), а для снижения АМГ ($< 1,2$ нг/мл) – 981.5 (916.5; 1467.5) мг/мл с менее значимым AUC: 0.62 (0.493; 0.746).

Церулоплазмин является основным медьсодержащим белком плазмы человека. Основной функцией является окисление железа (Fe) из состояния Fe^{2+} в состояние Fe^{3+} , что позволяет Fe связываться с трансферрином и транспортироваться в кровотоке [36]. Снижение его уровня является характерным признаком болезни Вильсона (БВ), наследственного заболевания, связанного с мутациями в гене *ATP7B*. Белок *ATP7B* представляет собой АТФазу Р-типа, участвующую в транспорте меди. Мутации в *ATP7B* могут привести к накоплению меди, особенно в печени и нервной системе, и развитию печеночных, неврологических и/или психических заболеваний [37, 38]. Другие нарушения, связанные со снижением концентрации церулоплазмينا, включают болезнь Менкеса (из-за мутаций в гене *ATP7A*), а также мутации в гене *CERU*, наблюдаемые при ацерулоплазминемии [39,40]. И, наоборот, повышенные концентрации *CERU* могут быть связаны с острофазовыми реакциями и клиническими сценариями повышения уровня эстрогенов, такими как беременность или использование оральных контрацептивов. Под влиянием эстрогенов повышается концентрация белков, связывающих медь и железо. По данным некоторых исследований, уровень церулоплазмينا высок в сыворотке женщин с бесплодием [41–43]. Поскольку изменения концентрации церулоплазмينا, вероятно, влияют на концентрации эстрогена, предполагается, что есть возможность его использования в качестве диагностического маркера ПНЯ [44–46]. Церулоплазмин обладает активностью ферроксидазы, купроксидазы, катализирующая Cu^{+} окисление, супероксиддисмутазы, глутатион-связанной пероксидазы и NO-оксидазы, соответственно он активно препятствует образованию и устойчивости свободных радикалов, роль которых неоднократно демонстрировалась при репродуктивных нарушениях. Эти свойства делают его эффективным

антиоксидантом, предотвращающим окислительные процессы, повреждение белков и липидов. Плазменные концентрации церулоплазмينا могут увеличиваться при воспалении с 3 до 10 мкМ, что указывает на его роль в регуляции воспалительных реакций [47–53].

Полученные нами результаты по определению пороговых значений церулоплазмينا продемонстрировали его связь со снижением КАФ при концентрациях ≥ 1.745 (1.625; 1.975) мг/мл с AUC: 0.859 (0.759; 0.96). Для снижения АМГ установлено пороговое значение церулоплазмينا ≥ 1.975 (1.665; 2.15) мг/мл с меньшей величиной AUC: 0.662 (0.542; 0.782).

Всё вышеизложенное подчеркивает связь комплемента С3 и церулоплазмينا со снижением овариального резерва. Это может быть полезным для разработки алгоритма выявления женщин с повышенным риском снижения овариального резерва для обеспечения реализации репродуктивного потенциала до появления жалоб.

Наши данные согласуются с результатами других исследований. Так, Lee DH и др. с помощью изучения протеомики обнаружили 5 белков, связанных с репродуктивной системой: фибриноген α , фибриноген β и ГСПГ (глобулин связывающий половые гормоны), церулоплазмин, комплемент С3. Концентрация данных белков была выше в плазме пациентов с преждевременной недостаточностью яичников [14]. Однако в данной работе не оценивалась роль церулоплазмينا и комплемента С3 на доклиническом этапе снижения овариального резерва. Необходимость поиска новых биомаркеров для прогноза преждевременного снижения овариальной функции подчеркивается и другими авторами [16].

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили установить пороговые значения концентраций биохимических маркеров – комплемента С3 и церулоплазмينا, ассоциированных со снижением параметров овариального резерва – КАФ и АМГ в восточно-сибирской популяции женщин репродуктивного возраста. Полученные данные позволяют использовать данные маркеры для выявления ранних проявлений СОР до формирования клинически выраженной преждевременной овариальной недостаточности и её метаболических последствий.

Литература :

- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926-937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
- Салимова М.Д., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н. Современные представления о клинико-диагностических критериях преждевременной недостаточности яичников (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2020;5(6):42-50 <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.5>
- Liao DYA Federated Blockchain Approach for Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Smart Cities. *Smart Cities*. 2022;5(2):583-607. <https://doi.org/10.3390/smartcities5020031>
- 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;12:601752. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.601752>
- Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A; collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):178-186. <https://doi.org/10.1177/2047487314556004>
- Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, Pięta W, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency - aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(3):105-108. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.78550>
- Татарчук Т.Ф., Косой Н.В., Тутченко Т.Н. Преждевременная недостаточность яичников: синдром или диагноз. *Репродуктивная эндокринология*. 2017;34:16-22. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.16-22>
- Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жахур Н.А., Позднякова А.А., Марченко Л.А. Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века. *Акушерство и гинекология*. 2013;12:16-21.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9-e17. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093>
- Yding AC. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 2017;23(1):16-24. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw070>
- Позднякова А.А., Жахур Н.А., Ганичкина М.Б., Марченко Л.А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников. *Акушерство и гинекология*. 2015;7:26-32.
- Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации – Женское бесплодие – 2021-2022-2023 (24.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ. Ссылка активна на 16.02.2023.* <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-ZHenskoe-besplodie.pdf>
- Roque M, Naahr T, Esteves SC, Humaidan P. The POSEIDON stratification — moving from poor ovarian response to low prognosis. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):282-292. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200100>
- Lee DH, Pei CZ, Song JY, Lee KJ, Yun BS, Kwack KB, Lee EI, Baek KH. Identification of serum biomarkers for premature ovarian failure. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2019;1867(3):219-226. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2018.12.007>
- Hussein RAM, Al-Salih RM, Ali SAR. A study of prolactin, thyroid stimulating hormones, malondialdehyde and ceruloplasmin levels in infertile women, in Thi-Qar governorate/Iraq. *Thi-Qar Medical Journal*. 2017;14(2):14-21. <https://doi.org/10.32792/utq/utjmed/14/2/2/0>
- Kabodmehri R S, Seyedeh S, Zahra G G, Nasrin. The need to identify novel biomarkers for prediction of premature ovarian insufficiency (POI). *Middle East Fertility Society Journal*. 2022;27(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s43043-022-00100-y>
- Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине*. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2022. 480 с.
- Vincent AJ, Laven JS. Early menopause/premature ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2020;38(4-05):235-236. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722924>
- Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, Shoham Z. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(6):581-592. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.03.002>
- Салимова М.Д.К., Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Лазарева Л.М., Аталян А.В., Новикова Е.А., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Сутурина Л.В. Клинико-лабораторные показатели сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование. *Экология человека*. 2022;29(8):587-597. <https://doi.org/10.17816/humeco106718>
- Salimova M, Danusevich I, Nadeliaeva I, Lazareva L, Suturina L. Metabolic disorders in women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2021;152:77-78. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.08.035>
- Nadeliaeva I, Danusevich I, Lazareva L, Ievleva K, Lizneva D, Suturina L. Perimenopause and menopause in the Siberian population: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2021;152:82-83. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.08.048>
- Onat A, Uzunlar B, Hergenç G, Yazici M, Sari I, Uyarel H, Can G, Sansoy V. Cross-sectional study of complement C3 as a coronary risk factor among men and women. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108(2):129-35. <https://doi.org/10.1042/CS20040198>
- Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2348-2354. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.10.2348>
- Bhakdi S, Lackner KJ, Han SR, Torzewski M, Husmann M. Beyond cholesterol: the enigma of atherosclerosis revisited. *Thromb Haemost*. 2004;91(4):639-645. <https://doi.org/10.1160/th03-12-0733>
- Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91(4):2812-2891. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000029784.15893.10>
- Muscari A, Bozzoli C, Puddu GM, Sangiorgi Z, Dormi A, Rovinetti C, Descovich GC, Puddu P. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med*. 1995;98(4):357-364. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80314-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80314-3)
- Széplaki G, Prohászka Z, Dúba J, Rugonfalvi-Kiss S, Karádi I, Kókai M, Kramer J, Füst G, Kleiber M, Romics L, Varga L. Association of high serum concentration of the third component of complement (C3) with pre-existing severe coronary artery disease and new vascular events in women. *Atherosclerosis*. 2004;177(2):383-389. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.07.022>
- Mohebasab M, Eriksson O, Persson B, Sandholm K, Mohlin C, Huber-Lang M, Keating BJ, Ekdahl KN, Nilsson B. Current and Future Approaches for Monitoring Responses to Anti-complement Therapeutics. *Front Immunol*. 2019;10:2539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02539>
- Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Complement components, but not complement inhibitors, are upregulated in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1214-1219. <https://doi.org/10.1161/hq0701.092160>
- Hansson GK, Holm J, Kral JG. Accumulation of IgG and complement factor C3 in human arterial endothelium and atherosclerotic lesions. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*. 1984;92(6):429-435. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1984.tb04424.x>
- Howes JM, Richardson VR, Smith KA, Schroeder V, Somani R, Shore A, Hess K, Ajjan R, Pease RJ, Keen JN, Standeven KF, Carter AM. Complement C3 is a novel plasma clot component with anti-fibrinolytic properties. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(3):216-225. <https://doi.org/10.1177/1479164111432788>
- Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5):521-574. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>
- El Khoudary SR, Shields KJ, Chen HY, Matthews KA. Menopause, complement, and hemostatic markers in women at midlife: the Study of Women's Health Across the Nation. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):54-58. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.039>
- Tepper PG, Randolph JF Jr, McConnell DS, Crawford SL, El Khoudary SR, Joffe H, Gold EB, Zheng H, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K.

- Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2872-2880. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1422>
36. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics.* 2016;8(9):887-905. <https://doi.org/10.1039/c6mt00103c>
 37. Yang Y, Hao W, Wei T, Tang L, Qian N, Yang Y, Xi H, Zhang S, Yang W. Role of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large Chinese study. *Front Neurol.* 2022;13:1058642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1058642>
 38. Gupta A, Das S, Ray K. A glimpse into the regulation of the Wilson disease protein, ATP7B, sheds light on the complexity of mammalian apical trafficking pathways. *Metallomics.* 2018;10(3):378-387. <https://doi.org/10.1039/c7mt00314e>
 39. de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet.* 2007;44(11):673-688. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.052746>
 40. Hunsaker JH, La'ulu SL, Wyness SP, Genzen JR. Lipemic interference of ceruloplasmin assays - An evaluation of lipid removal methods. *Clin Chim Acta.* 2018;480:71-78. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.01.037>
 41. Grebenkina LA, Darenskaya MA, Rashidova MA, Osipova EV, Lyubochko AS, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. Analysis of proand anti-oxidant status in women with endocrine infertility. *International journal of biomedicine.* 2020;10(4):373-377. [https://doi.org/10.21103/article10\(4\)_oa8](https://doi.org/10.21103/article10(4)_oa8)
 42. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia.* 1994;50(7):626-640. <https://doi.org/10.1007/BF01952862>
 43. Pigatto PD, Soldarini A, Guzzi G. Copper metabolism and green serum during pregnancy. *Clin Biochem.* 2016;49(10-11):839-840. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.04.015>
 44. Hussein RAM, Al-Salih RM, Ali SAR. A study of prolactin, thyroid stimulating hormones, malondialdehyde and ceruloplasmin levels in infertile women, in Thi-Qar governorate/Iraq. *Thi-Qar Medical Journal.* 2017;14(2):14-21. <https://doi.org/10.32792/utq/utjmed/14/2/2/0>
 45. Kolesnikova L, Semenova N, Madaeva I, Sutorina L, Solodova E, Grebenkina L, Darenskaya M. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women. *Maturitas.* 2015;81(1):83-87. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.264>
 46. Clemente C, Russo F, Caruso MG, Giangrande M, Fanizza G, Di Leo A. Ceruloplasmin serum level in post-menopausal women treated with oral estrogens administered at different times. *Horm Metab Res.* 1992;24(4):19119-19123. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1003291>
 47. Osaki S, Johnson DA, Frieden E. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Biol Chem.* 1966;241(12):2746-2751
 48. Stoj C, Kosman DJ. Cuprous oxidase activity of yeast Fet3p and human ceruloplasmin: implication for function. *FEBS Lett.* 2003;554(3):422-426. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)01218-3](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)01218-3)
 49. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2012;32(1):58-66.
 50. Zhao XJ, Shiva S, Tejero J, Wang L, Wang J, Frizzell S. P63. Mechanisms for cellular nitrite formation: Role of ceruloplasmin and oxygen. *Nitric Oxide.* 2011;24:S38-S39. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.03.294>
 51. Shiva S, Wang X, Ringwood LA, Xu X, Yuditskaya S, Annajjhal V, Miyajima H, Hogg N, Harris ZL, Gladwin MT. Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. *Nat Chem Biol.* 2006;2(9):486-493. <https://doi.org/10.1038/nchembio813>
 52. Bakhautdin B, Febbraio M, Goksoy E, de la Motte CA, Gulen MF, Childers EP, Hazen SL, Li X, Fox PL. Protective role of macrophage-derived ceruloplasmin in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(2):209-219. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300694>
 53. Vasilyev VB. Looking for a partner: ceruloplasmin in protein-protein interactions. *Biomaterials.* 2019;32(2):195-210. <https://doi.org/10.1007/s10534-019-00189-1>

References:

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
2. Salimova MD, Nadelyaeva YaG, Danusevich IN. Modern concepts of clinical and diagnostic criteria for premature ovarian failure (literature review). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2020;5(6):42-50. (In Russ). <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.5>
3. Liao DYA Federated Blockchain Approach for Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Smart Cities. *Smart Cities.* 2022;5(2):583-607. <https://doi.org/10.3390/smartcities5020031>
4. 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;12:601752. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.601752>
5. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A; collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):178-186. <https://doi.org/10.1177/2047487314556004>
6. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, Pięta W, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency - aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(3):105-108. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.78550>
7. 2017;34:16-22. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.16-22>
8. Tatarchuk TF, Kosoi NV, Tutchenko TN. Premature ovarian insufficiency: a syndrome or diagnosis. *Reproductive Endocrinology.* 2017;(34):16-22. (In Russ). <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.16-22>
9. Tabeyeva GI, Shamilova NN, Zhakhur NA, Pozdnyakova AA, Marchenko LA. Premature ovarian failure is an enigma of the 21st century. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;12:16-21. (In Russ).
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(3):e9-e17. 1 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093>
11. Yding AC. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(1):16-24. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw070>
12. Pozdnyakova AA, Zhakhur NA, Ganichkina MB, Marchenko LA. Novelty in the treatment of infertility in premature ovarian failure. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;7:26-32. (In Russ).
13. *Clinical recommendations – Female infertility – 2021-2022-2023 (06/24/2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian.* (In Russ). Available from: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.ZHenskoe-besplodie.pdf> Accessed: February 16, 2023.
14. Roque M, Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. The POSEIDON stratification — moving from poor ovarian response to low prognosis. *JBRA Assist Reprod.* 2021;25(2):282-292. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200100>
15. Lee DH, Pei CZ, Song JY, Lee KJ, Yun BS, Kwack KB, Lee EI, Baek KH. Identification of serum biomarkers for premature ovarian failure. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2019;1867(3):219-226. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2018.12.007>
16. Hussein RAM, Al-Salih RM, Ali SAR. A study of prolactin, thyroid stimulating hormones, malondialdehyde and ceruloplasmin levels in infertile women, in Thi-Qar governorate/Iraq. *Thi-Qar Medical Journal.* 2017;14(2):14-21. <https://doi.org/10.32792/utq/utjmed/14/2/2/0>
17. Kabodmehri R S, Seyedeh S, Zahra G G, Nasrin. The need to identify novel biomarkers for prediction of premature ovarian insufficiency

- (POI). *Middle East Fertility Society Journal*. 2022;27(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s43043-022-00100-y>.
17. Lang TA. *How to report statistics in medicine* 2nd ed. Philadelphia: American college of physicians, 2022. 480 p.
 18. Vincent AJ, Laven JS. Early menopause/premature ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2020;38(4-05):235-236. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722924>
 19. Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, Shoham Z. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(6):581-592. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.03.002>
 20. Salimova MD, Danusevich IN, Nadelyaeva YG, Lazareva LM, Atalyan AV, Novikova EA, Sholokhov LF, Rashidova MA, Suturina LV. Clinical manifestations of decreased ovarian reserve in premenopausal women: a cross-sectional study. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(8):587-597. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/humeco106718>
 21. Salimova M, Danusevich I, Nadeliaeva I, Lazareva L, Suturina L. Metabolic disorders in women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2021;152:77-78. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.08.035>
 22. Nadeliaeva I, Danusevich I, Lazareva L, Ievleva K, Lizneva D, Suturina L. Perimenopause and menopause in the Siberian population: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2021;152:82-83. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.08.048>
 23. Onat A, Uzunlar B, Hergenç G, Yazici M, Sari I, Uyarel H, Can G, Sansoy V. Cross-sectional study of complement C3 as a coronary risk factor among men and women. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108(2):129-35. <https://doi.org/10.1042/CS20040198>
 24. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2348-2354. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.10.2348>
 25. Bhakdi S, Lackner KJ, Han SR, Torzewski M, Husmann M. Beyond cholesterol: the enigma of atherosclerosis revisited. *Thromb Haemostasis*. 2004;91(4):639-645. <https://doi.org/10.1160/th03-12-0733>
 26. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91(4):2812-2891. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000029784.15893.10>
 27. Muscari A, Bozzoli C, Puddu GM, Sangiorgi Z, Dormi A, Rovinetti C, Descovich GC, Puddu P. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med*. 1995;98(4):357-364. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80314-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80314-3)
 28. Széplaki G, Prohászka Z, Duba J, Rugonfalvi-Kiss S, Karádi I, Kókai M, Kramer J, Füst G, Kleiber M, Romics L, Varga L. Association of high serum concentration of the third component of complement (C3) with pre-existing severe coronary artery disease and new vascular events in women. *Atherosclerosis*. 2004;177(2):383-389. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.07.022>
 29. Mohebnasab M, Eriksson O, Persson B, Sandholm K, Mohlin C, Huber-Lang M, Keating BJ, Ekdahl KN, Nilsson B. Current and Future Approaches for Monitoring Responses to Anti-complement Therapeutics. *Front Immunol*. 2019;10:2539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02539>
 30. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Complement components, but not complement inhibitors, are upregulated in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1214-1219. <https://doi.org/10.1161/hq0701.092160>
 31. Hansson GK, Holm J, Kral JG. Accumulation of IgG and complement factor C3 in human arterial endothelium and atherosclerotic lesions. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*. 1984;92(6):429-435. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1984.tb04424.x>
 32. Howes JM, Richardson VR, Smith KA, Schroeder V, Somani R, Shore A, Hess K, Ajjan R, Pease RJ, Keen JN, Standeven KF, Carter AM. Complement C3 is a novel plasma clot component with anti-fibrinolytic properties. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(3):216-225. <https://doi.org/10.1177/1479164111432788>
 33. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5):521-574. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>
 34. El Khoudary SR, Shields KJ, Chen HY, Matthews KA. Menopause, complement, and hemostatic markers in women at midlife: the Study of Women's Health Across the Nation. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):54-58. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.039>
 35. Tepper PG, Randolph JF Jr, McConnell DS, Crawford SL, El Khoudary SR, Joffe H, Gold EB, Zheng H, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2872-2880. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1422>
 36. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics*. 2016;8(9):887-905. <https://doi.org/10.1039/c6mt00103c>
 37. Yang Y, Hao W, Wei T, Tang L, Qian N, Yang Y, Xi H, Zhang S, Yang W. Role of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large Chinese study. *Front Neurol*. 2022;13:1058642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1058642>
 38. Gupta A, Das S, Ray K. A glimpse into the regulation of the Wilson disease protein, ATP7B, sheds light on the complexity of mammalian apical trafficking pathways. *Metallomics*. 2018;10(3):378-387. <https://doi.org/10.1039/c7mt00314e>
 39. de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet*. 2007;44(11):673-688. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.052746>
 40. Hunsaker JH, La'ulu SL, Wyness SP, Genzen JR. Lipemic interference of ceruloplasmin assays - An evaluation of lipid removal methods. *Clin Chim Acta*. 2018;480:71-78. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.01.037>
 41. Grebenkina LA, Darenskaya MA, Rashidova MA, Osipova EV, Lyubochko AS, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. Analysis of proand antioxidant status in women with endocrine infertility. *International journal of bio-medicine*. 2020;10(4):373-377. [https://doi.org/10.21103/article10\(4\)_oa8](https://doi.org/10.21103/article10(4)_oa8)
 42. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia*. 1994;50(7):626-640. <https://doi.org/10.1007/BF01952862>
 43. Pigatto PD, Soldarini A, Guzzi G. Copper metabolism and green serum during pregnancy. *Clin Biochem*. 2016;49(10-11):839-840. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.04.015>
 44. Hussein RAM, Al-Salih RM, Ali SAR. A study of prolactin, thyroid stimulating hormones, malondialdehyde and ceruloplasmin levels in infertile women, in Thi-Qar governorate/Iraq. *Thi-Qar Medical Journal*. 2017;14(2):14-21. <https://doi.org/10.32792/utq/utjmed/14/2/2/0>
 45. Kolesnikova L, Semenova N, Madaeva I, Suturina L, Solodova E, Grebenkina L, Darenskaya M. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women. *Maturitas*. 2015;81(1):83-87. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.264>
 46. Clemente C, Russo F, Caruso MG, Giangrande M, Fanizza G, Di Leo A. Ceruloplasmin serum level in post-menopausal women treated with oral estrogens administered at different times. *Horm Metab Res*. 1992;24(4):19119-19123. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1003291>
 47. Osaki S, Johnson DA, Frieden E. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Biol Chem*. 1966;241(12):2746-2751
 48. Stoj C, Kosman DJ. Cuprous oxidase activity of yeast Fet3p and human ceruloplasmin: implication for function. *FEBS Lett*. 2003;554(3):422-426. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)01218-3](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)01218-3)
 49. Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Vlasov BY. Oxidative stress as nonspecific pathogenetic link of reproductive disorders (systematic review). *The Siberian scientific medical journal*. 2012;32(1):58-66. (In Russ).
 50. Zhao XJ, Shiva S, Tejero J, Wang L, Wang J, Frizzell S. P63. Mechanisms for cellular nitrite formation: Role of ceruloplasmin and oxygen. *Nitric Oxide*. 2011;24:S38-S39. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.03.294>
 51. Shiva S, Wang X, Ringwood LA, Xu X, Yuditskaya S, Annajjhalala V, Miyajima H, Hogg N, Harris ZL, Gladwin MT. Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. *Nat Chem Biol*. 2006;2(9):486-493. <https://doi.org/10.1038/nchembio813>
 52. Bakhautdin B, Febbraio M, Goksoy E, de la Motte CA, Gulen MF, Childers EP, Hazen SL, Li X, Fox PL. Protective role of macrophage-derived ceruloplasmin in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(2):209-219. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300694>
 53. Vasilyev VB. Looking for a partner: ceruloplasmin in protein-protein interactions. *Biometals*. 2019;32(2):195-210. <https://doi.org/10.1007/s10534-019-00189-1>

Сведения об авторах

Салимова Мадинабону Долимжон кизи, младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-00032-1432-4239

Аталян Алина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: статистическая обработка данных, помощь в написании статьи.

ORCID: 0000-0002-3407-9365

Наделяева Яна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: набор и обследование пациентов, помощь в заполнении базы данных.

ORCID: 0000-0002-5747-7315

Данусевич Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: набор и обследование пациентов, помощь в написании статьи.

ORCID: 0000-0002-8862-5771

Лазарева Людмила Михайловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: набор и обследование пациентов, помощь в заполнении базы данных.

ORCID: 0000-0002-7662-8529

Курашова Надежда Александровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: проведение лабораторных исследований.

ORCID: 0000-0001-8591-8619

Даренская Марина Александровна, доктор биологических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: проведение лабораторных исследований.

ORCID: 0000-0003-3255-2013

Шолохов Леонид Федорович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: проведение лабораторных исследований.

ORCID: 0000-0003-3588-6545

Рашидова Мария Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: проведение лабораторных исследований.

ORCID: 0000-0003-4730-5154

Authors

Dr. Madinabonu D. Salimova, MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-00032-1432-4239

Mrs. Alina V. Atalyan, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Socially Significant Reproductive Problems, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3407-9365

Dr. Iana G. Nadelyaeva, MD, PhD, Research Fellow, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-5747-7315

Prof. Irina N. Danusevich, MD, DSc, Head of the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8862-5771

Dr. Lyudmila M. Lazareva, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-7662-8529

Prof. Nadezhda A. Kurashova, DSc, Leading Research Fellow, Laboratory of Pathophysiology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: performed the biochemical analysis.

ORCID: 0000-0001-8591-8619

Prof. Marina A. Darenskaya, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: performed the biochemical analysis.

ORCID: 0000-0003-3255-2013

Dr. Leonid F. Sholokhov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: performed the biochemical analysis.

ORCID: 0000-0003-3588-6545

Dr. Maria A. Rashidova, PhD, Research Fellow, Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: performed the biochemical analysis.

ORCID: 0000-0003-4730-5154

Dr. Lilia V. Belenkaya, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-4904-3709

Бельнская Лилия Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: набор и обследование пациентов, помощь в заполнении базы данных.

ORCID: 0000-0003-4904-3709

Егорова Ирина Юрьевна, аспирант лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: помощь в заполнении базы данных.

ORCID: 0000-0001-6847-9810

Бабаева Наталья Игоревна, аспирант лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: помощь в заполнении базы данных.

ORCID: 0000-0002-7604-6246

Сутурина Лариса Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16)

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования.

ORCID: 0000-0002-6271-7803

Статья поступила: 27.01.2023 г.

Принята в печать: 28.02.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Dr. Irina Y. Egorova, MD, PhD Student, Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0001-6847-9810

Dr. Natalia I. Babaeva, MD, PhD student, Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-7604-6246

Prof. Larisa V. Suturina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Reproductive Health, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-6271-7803

Received: 27.01.2023 г.

Accepted: 28.02.2023 г.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.