

CONTENTS

5	Обзоры Квашенко Е.Р., Уварова Е.В. Современные подходы к диагностике и лечению пациенток с синдромом поликистозных яичников в подростковом возрасте	5
10	Терякова О.В., Зубков В.В., Пырцов А.В. Современные взгляды на предикторы возникновения, пренатальную диагностику и особенности ведения новорожденных детей с гастролизисом	10
15	Квашенко Н.О., Орешков А.В. Возможные причины возникновения полового повреждения плечевого сустава	15
19	Курцева С.В. Оптимизация рисков МТ: мониторинг трансдермальными средствами или в комбинации с внутримышечным протестероном. Премия за вклад в гинекологию	19
26	Оригинальные статьи Алехина Е.В., Третьяцкий Н.К., Алажанова А.А., Профимов Д.Ю., Дюнкер А.Е. Полиморфизм гена интерлейкина-2 у женщин с привычными потерями беременности	26
30	Каморова М.С., Пахомова Ж.Е. Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока и морфологических особенностей плаценты при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты	30
36	Рябенко Л.В., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Чиркова Т.С., Зорин Н.А. Репродуктивно-транспортируемые белки у женщин при носительстве возбудителя или антигена к возбудителю TORCH-инфекции	36
42	Камин А.М., Иванен Т.Ю., Холжасва З.С., Гус А.И. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сырового белка плацентарного фактора роста и лютеинизирующего гормона	42
49	Фурса К.Н., Степанова О.И., Овчинникова О.М., Вазнина Л.П., Баженов Д.О., Канустин Р.В., Камарова Н.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Пролiferативная и миграционная активность клеток трофобласта при преэклампсии	49
56	Шуралева Ю.С., Башмакова Н.В., Путилова Н.В., Третьякова Т.Б. Особенности молекулярно-генетических механизмов регуляции системы гемостаза у пациенток с сахарным диабетом	56
61	Кацева Е.Н., Вехбутова Л.Х., Горюнова О.С., Самойлова Т.Е. Персонализированный подход к назначению мифепристона пациенткам с миомой матки	61
66	Горюнова А.Г., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Кошлянская Е.В., Калинин Е.А. Факторы риска развития дисморфизмов ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий	66
74	Семцова Л.А., Перминова С.Г., Демуря Т.А. Исследование маркеров репродуктивности эндометрия в перикампальной зоне при эндометриозе	74
80	Амолинкина И.А., Горбунова Е.А., Шибалева Е.В., Ласнова Т.Ф., Сахар Ю.В., Асланян К.О., Теряева Т.А. Комбинированная противорецидивная терапия острых рецидивов вульварного герпеса	80
87	Обмен опытом Шляпников М.Е., Ларина Д.М., Кишико И.С., Хохлова О.И. Эффективность локальной коррекции вагинально-цервикального дисбиоза у женщин с сочетанным воспалительным и гиперпластическим заболеванием шейки матки и цервикопатией	87
	Original articles Алехина Е.В., Тетрашвили Н.К., Агаджанова А.А., Трофимов Д.Ю., Доников А.Е. Интерлейкин-2 gene polymorphism in women with recurrent pregnancy losses	
	Комитова М.С., Пахомова Ж.Е. Evaluation of uterine-placental-fetal blood flow and placental morphological features in placental abruption	
	Кенже Л.В., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Чиркова Т.С., Зорин Н.А. Regulatory and transport proteins in parturient women in the carriage of TORCH infection pathogens or antibodies	
	Камин А.М., Иванен Т.Ю., Холжасва З.С., Гус А.И. Screening of early preeclampsia in the first trimester of pregnancy on the basis of combined estimate of maternal serum placental growth factor and uterine artery Doppler	
	Reviews Квашенко Е.Р., Уварова Е.В. Current approaches to the diagnosis and management of adolescent patients with polycystic ovary syndrome	
	Терякова О.В., Зубков В.В., Пырцов А.В. Current view of the predictors of gastrochisis, its prenatal diagnosis and neonatal management tactics	
	Квашенко Н.О., Орешков А.В. Possible causes of birth-related brachial plexus injury	
	Курцева С.В. Optimization of menopausal hormone therapy-related risks: Monotherapy with transdermal estrogens or in combination with micronized progesterone. Advantages against venous thromboembolism and breast cancer	
	Exchange of Experience Шляпников М.Е., Ларина Д.М., Кишико И.С., Хохлова О.И. Efficiency of local correction of vaginal dysbiosis in women treated surgically for pyoderivative appendage masses concurrent with benign hyperplastic diseases of the cervix corpus	

СОДЕРЖАНИЕ



OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSKVA)

Scientific and Practical Journal

5 / 2015

Founded in 1922

EDITORIAL BOARD:

L.V. ADAMYAN, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
E.K. AILAMAZYAN, Acad. RAS, prof., MD (St. Petersburg)
I.A. APOLIKHINA, prof., MD (Moscow)
L.A. ASHRAFIYAN, prof., MD (Moscow)
O.R. BAEV, prof., MD (Moscow)
E.N. BAYBARINA, prof., MD (Moscow)
V.S. BARANOV, corr. member RAS, prof., Sc.D. (St. Petersburg)
I.I. BARANOV, prof., MD (Moscow)
E.M. VIKHLYAeva, corr. member RAS, prof., MD (Moscow)
M.Yu. VYSOKHIKH, Sc.D. (Moscow)
A.I. GUS, prof., MD (Moscow)
D.N. DEGTYAREV, prof., MD (Moscow)
Yu.E. DOBROKHOTOVA, prof., MD (Moscow)
N.V. DOLGUSHINA, MD (Moscow)
E.R. DURINYAN, PhD (Moscow)
N.E. KAN., prof., MD (Moscow)
E.F. KIRA, prof., MD (Moscow)
E.A. KOGAN, prof., MD (Moscow)
I.N. KOSTIN, prof., MD (Moscow)
V.I. KRASNOPOLSKIY, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
S.A. LEVAKOV, prof., MD (Moscow)
L.S. LOGUTOVA, prof., MD (Moscow)
O.V. MAKAROV, prof., MD (Moscow)
A.D. MAKATSARIA, corr. member RAS, prof., MD (Moscow)
I.B. MANUKHIN, prof., MD (Moscow)
V.N. PRILEPSKAYA, prof., MD (Moscow)
V.E. RADZINSKY, prof., MD (Moscow)
G.M. SAVELYEVA, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
I.S. SIDOROVA, corr. member RAS, prof. MD (Moscow)
A.I. STRIZHAKOV, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
S.A. SELKOV, prof., MD (St. Petersburg)
N.K. TETRUASHVILI, MD (Moscow)
D.Yu. TROFIMOV, prof., Sc.D. (Moscow)
V.L. TYUTYUNNIK, MD (Moscow)
A.Z. KHASHUKOEVA, prof., MD (Moscow)
R.G. SHMAKOV, MD (Moscow)
M.P. SHUVALOVA, PhD (Moscow)

Editor-in-Chief
G.T. SUKHIKH
Acad. RAS, prof., MD, Moscow

Deputy Editor-in-Chief
V.N. SEROV
Acad. RAS, prof., MD, Moscow

Deputy Editor-in-Chief
E.G. KHILKEVICH
MD, member of EASE, Moscow

Executive secretary
A.I. SHCHEGOLEV
prof., MD, Moscow

Science editor
E.R. DURINYAN
assoc. prof., PhD, Moscow

Managing Editor
M.A. BASHIROVA

EDITORIAL OFFICE:
4, Academician Oparin Street, Moscow, Russia 117997
Telephone: (495) 438-69-46
E-mail: m_bashirova@oparina4.ru

The journal is registered by the Federal Service
for Supervision of Communications, Information
Technology, and Mass Media (Roskomnadzor)
PI No FS77-36074, April 23, 2009

EDITORIAL COUNCIL:

N.V. BASHMAKOVA, prof., MD (Ekaterinburg)
A.V. DEGTYAREVA, prof., MD (Moscow)
S.N. ZANKO, prof., MD (Vitebsk)
T.S. KACHALINA, prof., MD (N. Novgorod)
V.V. KOVALEV, prof., MD (Ekaterinburg)
S.H.M. KURBANOV, prof., MD (Dushanbe)
V.A. LINDE, prof., MD (Moscow)
V.N. LOKSHIN, prof., MD (Astana)
A.I. MALYSHKINA, prof., MD (Ivanovo)
B.I. MEDVEDEV, prof., MD (Chelyabinsk)
S.M.-O. OMAROV, prof., MD (Mahachkala)
S.V. PAVLOVICH, PhD (Moscow)
O.G. PEKAREV, prof., MD (Moscow)
L.V. POSISEEVA, prof., MD (Ivanovo)
M.A. REPINA, prof., MD (Saint-Petersburg)
I.I. RYUMINA, prof., MD (Moscow)
I.A. SALOV, prof., MD (Saratov)
E.V. UVAROVA, prof., MD (Moscow)
I.F. FATKULLIN, prof., MD (Kazan)
Z.S. KHODZHAeva, prof., MD (Moscow)
G.E. CHERNUKHA, prof., MD (Moscow)
E.L. YAROTSKAYA, prof., MD (Moscow)
A. GRAZIOTTIN, prof. (Milan, Italy)
S. KENNEDY, prof. (Oxford, United Kingdom)
T. MAHMOOD, prof. (Oxford, United Kingdom)
J. VILLAR, prof. (Kirkcaldy, United Kingdom)
G.C. DI RENZO, prof. (Perugia, Italy)
V. SENIKAS, prof. (Ottawa, Canada)
J. SCIARRA, prof. (Chicago, USA)

*The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results
of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 0.621, 2 years – 0.654.*

*The journal is presented in the following international publications:
Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodical Directory.*

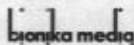
FOUNDERS

Academician V.I. Kulakov
Research Center for Obstetrics,
Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health
of the Russian Federation

Russian Society
of Obstetricians and Gynecologists

The journal is included
in EBSCO products

Date of issue 27.04.2015



PUBLISHER

Bionika Media Ltd.

Address for correspondence:

57 p. 3, Profsoyuznaya str., Moscow, Russia 117420

Chairman of the Board of Directors: I.G. Krasivskaya

General manager: A.I. Drozdov

General manager assistant: A.V. Vlasova

Advertising

Bionika Media Ltd.

Head of the department of advertising

in the medical press: O.N. Krekshina

The department of advertising in the medical press:

O.A. Tumanova, Yu.V. Soboleva, M.S. Valdner,

N.V. Semenova, I.L. Kochetkova, O.V. Vakhromova,

A.V. Titova, N.I. Divlekeeva, A.V. Donskikh

Head of the Customer Service Department: I.S. Shulenina
Telephone: (465) 786-25-57. E-mail: ag@bionika-media.ru

Art Director: M.A. Lyndina

Department of design and page-proofs:

M.N. Grigoryeva, I.A. Panova,

M.I. Polyakova, A.I. Smirnov

Proof reader – M.A. Bashirova

Subscription and distribution:

Telephone: (495) 332-02-63

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Open price

Indexes in Rospechat catalogue

71400 – for individual subscribers

71401 – for companies and organizations

© Коллектив авторов, 2015

А.Г. ГОРШКОВА, Н.В. ДОЛГУШИНА, Н.П. МАКАРОВА, Е.В. КОВАЛЬСКАЯ, Е.А. КАЛИНИНА

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСМОРФИЗМОВ ООЦИТОВ
В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Минздрава России, Москва

Качество ооцитов играет существенную роль в получении полноценных эмбрионов, а, следовательно, в эффективности лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Цель исследования. Оценка клиничко-анамнестических и ятрогенных факторов риска развития различных дисморфизмов ооцитов у пациенток программ ВРТ.

Материал и методы. В проспективное исследование случай-контроль были включены 343 женщины, проходящих лечение в программах ВРТ. В зависимости от наличия или отсутствия дисморфизмов ооцитов пациентки были разделены на 3 группы: группа 1 – женщины с цитоплазматическими дисморфизмами ооцитов, группа 2 – женщины с экстрацитоплазматическими дисморфизмами ооцитов, группа 3 (контроль) – пациентки с морфологически нормальными ооцитами. Оценка клиничко-анамнестических, лабораторных характеристик, а также особенностей выбранного протокола стимуляции осуществлялась с помощью логистической регрессии с построением ROC-кривых.

Результаты. На развитие цитоплазматических дисморфизмов ооцитов в однофакторном анализе значимое влияние оказывали возраст пациентки, индекс массы тела (ИМТ), уровень антимюллера гормона (АМГ) и свободного тироксина (Т4), в многофакторном анализе – возраст женщин и уровень Т4. На развитие экстрацитоплазматических дисморфизмов ооцитов в однофакторном анализе значимое влияние оказывали возраст пациенток, уровень АМГ и применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ) в качестве триггера овуляции или в протоколах стимуляции, в многофакторном анализе – уровень АМГ и применение а-ГнРГ.

Заключение. Качество ооцитов определяется различными факторами, большинство из которых (возраст пациентки, овариальный резерв, наличие генетических нарушений) являются не модифицируемыми. Пациенткам с риском получения морфологически аномальных ооцитов требуется комплексный подход в коррекции метаболических нарушений и соматических заболеваний, а также дифференцированный подход в выборе подходящего протокола стимуляции овуляции.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), вспомогательные репродуктивные технологии, качество ооцитов, морфология ооцитов, дисморфизмы ооцитов, антимюллеров гормон, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Горшкова А.Г., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Ковальская Е.В., Калинина Е.А. Факторы риска развития дисморфизма ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2015; 5: 66–73.

A.G. GORSHKOVA, N.V. DOLGUSHINA, N.P. MAKAROVA, E.V. KOVALSKAYA, E.A. KALININA

**RISK FACTORS FOR OOCYTE DYSMORPHISMS
IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS**Academician V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

The quality of oocytes plays a fundamental role in having good-quality embryos and hence in the efficiency of infertility treatment with assisted reproductive technologies (ART). In clinical practice, the quality of oocytes is assessed from their morphological characteristics, at the same time, a major portion of oocytes have different structural abnormalities. The possible risk factors for oocyte dysmorphisms may be the clinical characteristics of patients and various iatrogenic factors, primarily the specific features of a stimulation protocol.

Objective: to assess the clinicoanamnestic and iatrogenic risk factors for different oocyte dysmorphisms in patient participating in the ART programs.

Subjects and methods. A prospective case-control study enrolled 343 patients treated with ART program. According to the presence or absence of oocyte dysmorphisms, the patients were divided into 3 groups: 1) women with cytoplasmic oocyte dysmorphisms; 2) those with extracytoplasmic oocyte dysmorphisms; 3) those with morphologically normal oocytes. The clinicoanamnestic and laboratory characteristics, as well as the specific features of a chosen stimulation protocol were estimated using logistic regression and plotting ROC curves.

for citations: Gorskova A.G., Dolgushina N.V., Makarova N.F., Kovaleva E.V., Kalina E.A. Risk factors for oocyte dysmorphisms in assisted reproductive technology programs. Akusherstvo i ginekologiya/Obsetrics and Gynecology. 2015; (5): 66-73. (in Russian)

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Key words: *in vitro fertilization; assisted reproductive technologies; quality of oocytes; morphology of oocytes; oocyte dysmorphisms; anti-Müllerian hormone; gonadotropin-releasing hormone agonists.*

Result. *The significant impact of patient age, body mass index, and the levels of anti-Müllerian hormone (AMH) and free thyroxine (T4) on the development of cytoplasmic oocyte dysmorphisms was seen in the univariate analysis and that of women's age and T4 level was observed in the multivariate analysis. The development of extracytoplasmic oocyte dysmorphisms was significantly influenced by patient age, AMH levels, and the use of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) as ovulation triggers or in GnRH-a protocols, as shown by the univariate analysis, and by AMH level and GnRH-a, as indicated by the multivariate analysis.*

Conclusion. *The quality of oocytes is determined by different factors; most of them, such as patient age, ovarian reserve, and genetic abnormalities, are unmodified. The patients at risk for morphologically abnormal oocytes require a comprehensive approach to correcting metabolic disturbances and somatic diseases and a differentiated approach to selecting a suitable ovulation induction protocol.*

Известно, что исход программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется в первую очередь качеством ооцитов. Известно, что исход программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется в первую очередь качеством ооцитов. Известно, что исход программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется в первую очередь качеством ооцитов. Известно, что исход программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется в первую очередь качеством ооцитов.

Материал и методы исследования

В проспективное исследование включены 343 женщины с бесплодием различного генеза, направляемые к проведению ЭКО и подписанные информированное согласие на участие в исследовании. Все женщины были разделены на три группы: группа 1 ($n=139$) — женщины с цитоплазматическими дисморфизмами ооцитов, группа 2 ($n=97$) — женщины с экстрацитоплазматическими дисморфизмами ооцитов, группа 3 (контроль, $n=107$) — пациентки с морфологически нормальными ооцитами. Критерием отнесения пациенток в группу с дисморфизмами было наличие 100% ооцитов с патологией цитоплазмы или экстрацитоплазматическими нарушениями, в группу без дисморфизмов — наличие 100% нормальных ооцитов. Группы формировались методом подбора пар по числу полученных ооцитов (2–5 ооцитов, 6–10 ооцитов и более 10 ооцитов) и эмбриологии, выполнявшему морфометрию ооцитов (морфологическое исследование ооцитов осуществлялось в протоколах ЭКО все женщины были обследованы согласно Приказу Минздрава России от 30.08.2012 №107Н

Известно, что исход программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется в первую очередь качеством ооцитов. Известно, что исход программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется в первую очередь качеством ооцитов. Известно, что исход программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется в первую очередь качеством ооцитов.

Известно, что исход программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется в первую очередь качеством ооцитов. Известно, что исход программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется в первую очередь качеством ооцитов. Известно, что исход программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется в первую очередь качеством ооцитов.

«О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и показаниях к их применению» [11].

Стимуляция функции яичников проводилась с применением рекомбинантного ФСГ или комбинированного препарата рекомбинантного ФСГ и ЛГ, и назначением как агонистов (а-ГнРГ), так и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ). Распределение различных протоколов стимуляции овуляции было следующим: протокол с ант-ГнРГ был назначен 285 пациенткам (83,1%), модифицированный протокол с ант-ГнРГ – 23 пациенткам (6,7%), длинный протокол с а-ГнРГ – 13 пациенткам (3,8%), короткий протокол с а-ГнРГ – 7 пациенткам (2%). ЭКО в естественном цикле было произведено 15 пациенткам (4,4%). Триггер овуляции вводили при наличии в яичниках фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера использовали человеческий хорионический гонадотропин (ЧХГ) в дозе 7500–10000 МЕ, а-ГнРГ (декапептил) в дозе 0,2 мг, или сочетание а-ГнРГ с ЧХГ в дозе 1500 МЕ. Всего препараты ЧХГ были назначены 295 пациенткам, препараты а-ГнРГ – 34 пациенткам, а их сочетание – 14 пациенткам. Трансвагинальная пункция яичников осуществлялась через 36 ч после введения триггера.

Очищение ооцитов от клеток кумулюса осуществляли как энзимным, так и механическим путем; зрелые клетки на стадии МII культивировали отдельно от незрелых. Морфологическая оценка ооцитов проводилась эмбриологом во время проведения процедуры ИКСИ. К цитоплазматическим дисморфизмам ооцитов относились наличие центральной гранулярности цитоплазмы, вакуолизация, скопление аномальных агрегатов ГЭР, а также липофузиновые тельца в цитоплазме. К экстрацитоплазматическим дисморфизмам ооцитов относились изменение размера перивителлинового пространства и наличие в нем гранулярности, изменение формы или ширины зоны пеллюцида ооцита, а также аномалии строения первого полярного тельца.

Для статистического анализа использовали пакет статистических программ Statistica 10 (США). Расчет объема выборки был основан на определении количества изучаемых возможных факторов риска. Конечной точкой исследования стало скорректированное отношение шансов ($OШ_{кор}$) развития различных дисморфизмов ооцитов в зависимости от наличия выявленных факторов риска. Статистический анализ проводили с применением χ^2 -теста для сравнения частотных показателей, теста Манна–Уитни и Крускала–Уаллиса для сравнения непрерывных величин, а также многофакторного регрессионного анализа (логистической регрессии) для расчета $OШ_{кор}$. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$. Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России.

Результаты исследования

Однофакторный анализ

Так как пациентки были включены в исследование на основании метода подбора пар, то в группах не отмечалось статистически значимой разницы по числу полученных ооцитов. Также группы были равномерно распределены по эмбриологам, проводившим данное исследование.

При оценке клинико-анамнестических факторов риска развития дисморфизмов ооцитов было выявлено, что пациентки группы 1 и группы 2 были более старшего возраста ($35,4 \pm 5,6$ и $33,8 \pm 4,5$ года) по сравнению с пациентками группы контроля ($31,8 \pm 4,7$ года) ($p < 0,0001$). Больше всего женщин в возрасте ≥ 38 лет было в группе 1 (30,9%) по сравнению с группами 2 (19,6%) и контрольной группой (8,4%). Социально-экономические характеристики (уровень образования, семейное положение, наличие или отсутствие работы, место проживания) не различались в группах сравнения. Индекс массы тела (ИМТ) был выше у женщин с наличием цитоплазматических дисморфизмов и составил в группе 1 – $24,1 \pm 4,5$, в группе 2 – $23,2 \pm 3,9$, в группе контроля – $22,6 \pm 3,6$ ($p = 0,0302$). Больше всего женщин с избыточной массой тела (ИМТ > 25) отмечалось в группе 1 (30,9%) по сравнению с группой 2 (13,4%) и контрольной группой (15,9%). Женщины из различных групп не отличались по менструальной функции, паритету, соматической заболеваемости и наличию вредных привычек. Отмечено более позднее начало половой жизни в группе пациенток с дисморфизмами ооцитов ($19,7 \pm 3,9$ и $19,1 \pm 3,5$ года) по сравнению с группой контроля ($18,3 \pm 2,0$ года) ($p = 0,0115$). В гинекологическом анамнезе у женщин с дисморфизмами ооцитов была большая распространенность миомы матки и операций на яичниках. Обращала на себя более высокая, хотя и статистически не значимая распространенность эндометриоза и хронического сальпингоофорита в группах случаев по сравнению с контролем. Также у женщин с экстрацитоплазматическими дисморфизмами ооцитов отмечалась более высокая по сравнению с другими группами распространенность синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) при наличии избыточной массы тела (ИМТ > 25). Причина бесплодия, а также количество циклов ЭКО/ИКСИ в анамнезе существенно не различались в 3 группах. Продолжительность бесплодия была погранично выше у пациенток с дисморфизмами ооцитов (табл. 1).

При оценке уровней гормонов, измеренных однократно на 3-й день менструального цикла у каждой пациентки, было отмечено, что уровень АМГ и свободного Т4 в крови пациенток без дисморфизмов ооцитов был значимо выше по сравнению с группами 1 и 2 (рисунком).

Уровень АМГ составил $2,33 \pm 2,1$ нг/мл в группе 1; $2,37 \pm 2,6$ нг/мл в группе 2 и $3,66 \pm 3,3$ нг/мл в группе 3 ($p = 0,0041$). Уровень Т4 составил $13,9 \pm 3,2$ пмоль/л в группе 1; $14,3 \pm 2,8$ пмоль/л в группе 2 и $15,0 \pm 2,4$ пмоль/л в группе 3 ($p = 0,0138$).

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациентки, включенных в исследование

Показатели	Группа 1 (n=139)	ОШ1* 95% ДИ	Группа 2 (n=97)	ОШ2** 95% ДИ	Группа 3 (n=107)	p***- уровень
Возраст, годы*	35,4±5,6	n/a	33,8±4,5	n/a	31,8±4,7	<0,0001
<38 лет	96 (69,1%)	6,1	78 (80,4%)	2,4 [1,04;5,4]	98 (91,6%)	n/a
≥38 лет	43 (30,9%)	[2,9;12,8]	19 (19,6%)	n/a	9 (8,4%)	n/a
IMT*	24,1±4,5	n/a	23,2±3,9	n/a	22,6±3,6	0,0302
<26	96 (69,1%)	2,4 [1,3;4,5]	84 (86,6%)	n/a	90 (84,1%)	n/a
>26	43 (30,9%)	13 (13,4%)	13 (13,4%)	1,4 [0,7;2,8]	17 (15,9%)	n/a
Прем КОК в анамнезе, %	9 (6,5%)	0,5 [0,2;1,2]	11 (11,3%)	0,9 [0,4;2,2]	13 (12,2%)	0,2593
Эндометриоз/аденомиоз, %	42 (30,2%)	1,4 [0,8;2,5]	31 (32%)	1,5 [0,8;2,9]	25 (23,4%)	0,3411
Хронический кальцинофорит, %	97 (69,8%)	1,3 [0,7;2,2]	71 (73,2%)	1,5 [0,8;2,7]	69 (64,5%)	0,3946
Операции на яичниках в анамнезе, %	32 (23%)	1,3 [0,7;2,4]	29 (29,9%)	1,8 [0,9;3,6]	20 (18,7%)	0,1663
Множественная беременность, %	37 (26,6%)	2,4 [1,2;4,7]	24 (24,7%)	2,2 [1,05;4,5]	14 (13,1%)	0,0281
СЛРЯ, %	8 (5,7%)	0,5 [0,2;1,4]	9 (9,3%)	0,9 [0,3;2,3]	11 (10,3%)	0,3914
СЛРЯ с ИМТ>25	2 (1,4%)	0,8 [0,1;5,5]	6 (6,2%)	3,4 [0,7;17,6]	2 (1,9%)	0,0762
Число полипов ЭКО в анамнезе*	1,9±1,1	1,9±1,2	1,9±1,2	n/a	1,7±1,2	0,1547
Число беременностей в анамнезе*	1,2±2,0	n/a	1,04±1,5	n/a	1,4±2,1	0,6192
Длительность бесплодия, годы*	5,8±4,0	n/a	6,6±4,2	n/a	5,2±3,6	0,0554

*данные представлены как средние ± стандартное отклонение.
 **ОШ1 – отношение шансов в группе 1 по сравнению с группой контроля, ОШ2 – отношение шансов в группе 2 по сравнению с группой контроля.
 ***p-уровень для сравнения 3 групп в X²-тесте для сравнения категориальных данных и в тесте Крускала-Уалиса для сравнения непрерывных данных.
 n/a – неприменимо.

Таблица 2. Лабораторные характеристики пациентки, включенных в исследование

Показатели	Группа 1 (n=139)	p***-уровень	Группа 2 (n=97)	p***-уровень	Группа 3 (n=107)	p***- уровень
ФСГ, мЕд/мл	6,8±2,6	0,2806	6,8±2,8	0,3452	6,5±2,4	0,4265
ЛГ, мЕд/мл	4,9±2,1	0,4593	4,9±2,1	0,4203	5,2±2,7	0,9618
АМГ, нг/мл	2,33±2,1	0,0039	2,37±2,6	0,0136	3,66±3,3	0,0041
Пролактин, мЕд/л	336,9±147,8	0,4574	325,1±168,2	0,2621	352,5±166,6	0,4455
Соматотропный гормон, мЕд/л	3,6±6,3	0,1430	2,2±3,5	0,9731	2,2±3,4	0,5526
Тиреотропный гормон, мЕд/л	1,8±1,02	0,7204	1,9±1,2	0,5680	1,8±0,9	0,9903
Тироксин, пмоль/л	13,9±3,2	0,0093	14,3±2,8	0,0856	15,0±2,4	0,0138
Эстрадиол, пмоль/л	174,1±104,1	0,7694	180,7±90,5	0,8516	178,1±91,4	0,4736
Тестостерон, нмоль/л	1,5±0,8	0,8852	1,7±0,9	0,2050	1,5±0,8	0,6036
17-гидроксипротестерон, нмоль/л	2,4±1,8	0,8259	2,1±1,2	0,4423	2,3±1,7	0,9282
Дегидроэпандростерон сульфат, нмоль/л	4,5±2,7	0,4570	4,8±2,5	0,9442	4,8±2,2	0,3613
Кортизол, нмоль/л	400,9±167,1	0,6121	370,3±152,7	0,4135	389,5±134,5	0,5042

***т-тест
 **т-тест
 *данные представлены как средние ± стандартное отклонение.

(табл. 2). Другие лабораторные показатели не отличались в группах сравнения.
 При оценке влияния на развитие дисморфизмов оплодотворения факторов было выявлено, что частота назначения различных протоколов стимуляции суперовуляции не отличалась статистически значимо в группах сравнения, однако доля протоколов с агонистами была выше в группе 2 по сравнению с группами 1 и 3 (9,3% по сравнению с 5,1% и 3,8%). Длительность стимуляции суперовуляции существенно не различалась в группах, так же, как и частота использования различных препаратов гонадотропинов.
 В группах пациенток с дисморфизмами оплодотворения папенток с дисморфизмами оплодотворения была выявлена незначительно более высокая частота использования различных препаратов гонадотропинов.
 Мы провели монофакторный анализ оценки шансов развития гипоталамических и экстра-гипоталамических дисморфизмов оплодотворения в зависимости от влияния клинико-анамнестических, лабораторных и витальных преципторов.

Многофакторный анализ

Мы провели монофакторный анализ оценки шансов развития гипоталамических и экстра-гипоталамических дисморфизмов оплодотворения в зависимости от влияния клинико-анамнестических, лабораторных и витальных преципторов.

Таблица 3. Особенности протоколов стимуляции овуляции в группах пациенток с наличием и отсутствием дисморфизмов ооцитов

Показатели	Группа 1 (n=139)		Группа 2 (n=97)		Группа 3 (n=107)		p-уровень
	Вид протокола						
С ант-ГнРГ, %	118	126 (90,6%)	72	82 (84,5%)	95	100 (93,4%)	0,1387 0,0834**
Модифицированный с ант-ГнРГ, %	8		10		5		
Длинный с а-ГнРГ, %	6	7 (5,1%)	4	9 (9,3%)	3	4 (3,8%)	
Короткий с а-ГнРГ, %	1		5		1		
ЭКО в естественном цикле, %	6 (4,3%)		6 (6,2%)		3 (2,8%)		
	Вид гонадотропина						
ФСГ, %	72 (51,8%)		45 (46,4%)		62 (57,9%)		0,5530
ФСГ/ЛГ, %	61 (43,9%)		46 (47,4%)		41 (38,3%)		0,0897
Длительность стимуляции, число дней*	8,7±2,6		8,9±2,9		8,6±2,1		0,1065
Суммарная доза индуктора, МЕ*	2191,5±1340,9		2198,5±1438,6		1895,0±1156,4		0,0970**
	Триггер овуляции						
Препараты ЧХГ, %	122 (87,8%)		81 (83,5%)		92 (86%)		0,2287 0,0985**
Препараты а-ГнРГ, %	12 (8,6%)		14 (14,4%)		8 (7,5%)		
Сочетание ЧХГ и а-ГнРГ, %	5 (3,6%)		2 (2,1%)		7 (6,5%)		

*данные представлены как средние ± стандартное отклонение.
**сравнение группы 2 с группой 3.

В модель были включены факторы, выделенные в ходе проведения однофакторного анализа.

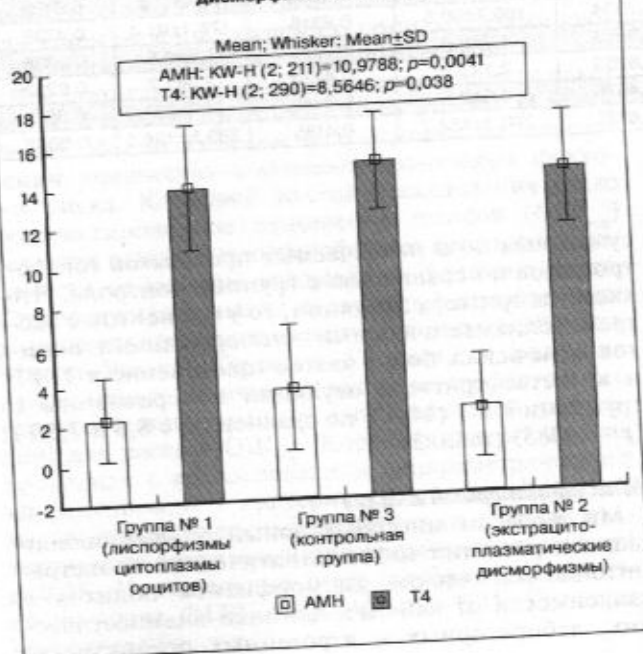
На развитие цитоплазматических дисморфизмов ооцитов в однофакторном анализе значимое влияние оказывали возраст пациентки, ИМТ, уровень АМГ и уровень Т4. Единственным возможным конфаундером было наличие миомы матки (табл. 1–3). Все указанные переменные были представлены в виде бинарных данных с определением порогов отсечки, при которых созданная модель была максимально достоверной. Порогами отсечки с максимальной площадью под кривой

AUC) был возраст женщин 38 лет, ИМТ – 25, уровень АМГ – 1,4 нг/мл, уровень Т4 – 13 пмоль/л. В созданной модели с помощью метода логистической регрессии было выявлено, что значимое влияние на развитие цитоплазматических дисморфизмов ооцитов оказывали лишь возраст женщины и уровень Т4. ОШ_{кор} развития цитоплазматических дисморфизмов ооцитов при возрасте пациентки более 38 лет и уровне Т4 менее 13 пмоль/л составило 5,6 (95% ДИ=2,7; 11,9). В полученной модели АUC составила 71,5%. При включении в модель вышеуказанных предикторов в виде непрерывных величин была получена следующая формула прогноза развития цитоплазматических дисморфизмов ооцитов у пациенток программ ЭКО в зависимости от возраста и уровня Т4:

где Р(ЦД) – вероятность развития цитоплазматических дисморфизмов в ооцитах, Exp – экспонента, возраст – возраст женщины в годах, Т4 – уровень тироксина в пмоль/л.

На развитие экстрацитоплазматических дисморфизмов ооцитов в однофакторном анализе значимое влияние оказывали возраст пациентки и уровень АМГ, погранично значимое влияние оказывали а-ГнРГ (в виде триггеров овуляции) и в протоколах с а-ГнРГ). Единственным возможным конфаундером было наличие миомы матки (табл. 1–3). Порогами отсечки с максимальной АUC был возраст 38 лет, уровень АМГ – 2,2 нг/мл. В созданной модели с помощью метода логистической регрессии было выявлено, что значимое влияние на развитие экстрацитоплазматических дисморфизмов ооцитов оказывали лишь уровень АМГ и применение а-ГнРГ. ОШ_{кор} развития экстрацитоплазматических дисморфизмов ооцитов при уровне АМГ пациентки менее 2,2 нг/мл применения а-ГнРГ в циклах ЭКО составил 1,2 (95% ДИ=1,2; 4,2). В полученной модели АUC составила 61,8%. При включении в модель уровня АМГ в виде непрерывной величины была п

Рисунок. Коробочный график, отражающий средний уровень АМГ и Т4 у пациенток с наличием и отсутствием дисморфизмов ооцитов



согласуются с данными другими исследованиями, в которых не было выявлено корреляции между возрастом папиентов, их гормональным профилем и появлением экстрагипоталамических дисморфизмов [1, 5, 7].

Возраст является известным фактором риска неупасть ЭКО, что связано прежде всего с анемуплюлиам гамет и полученных эмбрионов [12]. Существуют данные, что оопиты с хромосомными аномалиями часто имеют те или иные гипоталамические дисморфизмы [13]. Наши данные согласуются с данными, полученными в исследовании Fanassovits и соавт. (2012), в котором более старший возраст папиентов коррелировал с появлением в гипоталамических оопитах различных аномалий [9].

Избыточная масса тела является одной из причин нарушения менструальной функции и снижения фертильности, что может быть связано с явлениями окислительного стресса в различных клетках, в том числе оопитах [14]. ИМТ папиентов коррелирует с вариабельностью ответа на гормональную стимуляцию и качеством эмбрионов. Были получены данные о снижении уровня АМТ у женщин с ожирением [15]. Тем не менее, нами не было найдено данных литературы, в которых бы оценивалось влияние избыточной массы тела на морфологию оопитов. В нашем исследовании отмечалось в группе с гипоталамическими дисморфизмами оопитов. Однако данный фактор не показал статистической значимости при проведении многофакторного анализа.

АМТ продуцируется гранулезными клетками яичников и является показателем количества андрогенов у женщин репродуктивного возраста. Снижение уровня АМТ сопряжено с истощением фолликулярного пула и имеет плохое прогностическое значение для стимуляции овуляции и исходов ЭКО. В нашем исследовании уровень АМТ был значительно ниже у папиентов с дисморфизмами, особенно с экстрагипоталамическими нарушениями в оопитах. В исследовании Еберт и соавт. (2006) проводилось изучение влияния лабораторных характеристик на морфологию оопитов, а также на последующее развитие эмбрионов [7]. Была выявлена сильная связь между уровнем АМТ и наличием гипоталамических дисморфизмов в клетках, при этом уровень АМТ у папиентов с дисморфизмами был ниже, чем у папиентов без дисморфизмов. Возможно, это связано с дисфункцией клеток гранулезы, которая на ранних стадиях не приводит к клинически значимому снижению овариального резерва, но нарушает созревание оопита в процессе фолликулогенеза.

Липотиреоз является распространенным заболеванием у женщин репродуктивного возраста и проявляется повышением уровня ТТГ и последующим снижением функции щитовидной железы.

на следующую формула прогноза развития экстрагипоталамических дисморфизмов оопитов в а-ГнРГ: ИМТ < 22,2 нг/мл, а-ГнРГ + — неупасть ЭКО, что связано прежде всего с анемуплюлиам гамет и полученных эмбрионов [12]. Существуют данные, что оопиты с хромосомными аномалиями часто имеют те или иные гипоталамические дисморфизмы [13]. Наши данные согласуются с данными, полученными в исследовании Fanassovits и соавт. (2012), в котором более старший возраст папиентов коррелировал с появлением в гипоталамических оопитах различных аномалий [9].

Возраст является известным фактором риска неупасть ЭКО, что связано прежде всего с анемуплюлиам гамет и полученных эмбрионов [12]. Существуют данные, что оопиты с хромосомными аномалиями часто имеют те или иные гипоталамические дисморфизмы [13]. Наши данные согласуются с данными, полученными в исследовании Fanassovits и соавт. (2012), в котором более старший возраст папиентов коррелировал с появлением в гипоталамических оопитах различных аномалий [9].

Избыточная масса тела является одной из причин нарушения менструальной функции и снижения фертильности, что может быть связано с явлениями окислительного стресса в различных клетках, в том числе оопитах [14]. ИМТ папиентов коррелирует с вариабельностью ответа на гормональную стимуляцию и качеством эмбрионов. Были получены данные о снижении уровня АМТ у женщин с ожирением [15]. Тем не менее, нами не было найдено данных литературы, в которых бы оценивалось влияние избыточной массы тела на морфологию оопитов. В нашем исследовании отмечалось в группе с гипоталамическими дисморфизмами оопитов. Однако данный фактор не показал статистической значимости при проведении многофакторного анализа.

АМТ продуцируется гранулезными клетками яичников и является показателем количества андрогенов у женщин репродуктивного возраста. Снижение уровня АМТ сопряжено с истощением фолликулярного пула и имеет плохое прогностическое значение для стимуляции овуляции и исходов ЭКО. В нашем исследовании уровень АМТ был значительно ниже у папиентов с дисморфизмами, особенно с экстрагипоталамическими нарушениями в оопитах. В исследовании Еберт и соавт. (2006) проводилось изучение влияния лабораторных характеристик на морфологию оопитов, а также на последующее развитие эмбрионов [7]. Была выявлена сильная связь между уровнем АМТ и наличием гипоталамических дисморфизмов в клетках, при этом уровень АМТ у папиентов с дисморфизмами был ниже, чем у папиентов без дисморфизмов. Возможно, это связано с дисфункцией клеток гранулезы, которая на ранних стадиях не приводит к клинически значимому снижению овариального резерва, но нарушает созревание оопита в процессе фолликулогенеза.

Липотиреоз является распространенным заболеванием у женщин репродуктивного возраста и проявляется повышением уровня ТТГ и последующим снижением функции щитовидной железы.

Обсуждение

на следующую формула прогноза развития экстрагипоталамических дисморфизмов оопитов в а-ГнРГ: ИМТ < 22,2 нг/мл, а-ГнРГ + — неупасть ЭКО, что связано прежде всего с анемуплюлиам гамет и полученных эмбрионов [12]. Существуют данные, что оопиты с хромосомными аномалиями часто имеют те или иные гипоталамические дисморфизмы [13]. Наши данные согласуются с данными, полученными в исследовании Fanassovits и соавт. (2012), в котором более старший возраст папиентов коррелировал с появлением в гипоталамических оопитах различных аномалий [9].

Данное заболевание негативно влияет на репродуктивную функцию женщины и сопряжено с высокой частотой различных осложнений гестационного периода. При анализе научных публикаций нами не было выявлено данных о влиянии гипотиреоза на морфологию ооцитов. В нашем исследовании уровень ТТГ не различался значительно в группах пациенток, однако была выявлена значимая разница в уровне Т4, который был выше у пациенток контрольной группы. При этом порог уровня Т4, ниже которого вероятность получения ооцитов с цитоплазматическими дисморфизмами была максимально высокой, составил 13 пмоль/л. Мы не можем точно объяснить первостепенное влияние снижения периферических гормонов щитовидной железы при отсутствии влияния повышения уровня ТТГ на развитие патологии ооцитов в программах ЭКО. Возможно, незначительное повышение гормонов щитовидной железы является в нашей выборке более чувствительным признаком начинающегося субклинического гипотиреоза, что, в свою очередь, может вызывать нарушения оогенеза.

Влияние различных протоколов стимуляции на морфологию ооцитов было проанализировано в исследовании Cota и соавт. (2012) [8]. Авторы не обнаружили значимого влияния данного фактора на оогенез. При этом следует отметить, что в исследовании доля протоколов с а-ГнРГ была значительно больше, чем в нашем исследовании, а объем выборки в целом был меньше. Также нами не было найдено данных, свидетельствующих о негативном влиянии дозы вводимых гонадотропинов или длительности стимуляции на морфологию ооцитов. По данным литературы, замена триггера овуляции на а-ГнРГ при риске развития синдрома гиперстимуляции яичников также не влияет на качество полученных ооцитов [16, 17]. Тем не менее, в нашем исследовании применение а-ГнРГ играло значительную роль в развитии экстрацитоплазматических дисморфизмов ооцитов. Длительность стимуляции суперовуляции существенно не различалась в группах сравнения, так же как и частота использования различных препаратов гонадотропинов, что согласуется с данными литературы. Но при этом пациентки с дисморфизмами ооцитов получили более высокую суммарную дозу препаратов гонадотропинов по сравнению с группой контроля.

В протоколах стимуляции а-ГнРГ используются для десенсилизации гипоталамо-гипофизарной системы и предотвращения промежуточных пиков ЛГ. Назначение данной группы препаратов сопровождается снижением синтеза эндогенных гонадотропинов и стероидных гормонов. Вероятно, уменьшение концентрации эстрогенов, наблюдаемое в период селекции пула фолликулов (то есть в период формирования экстрацитоплазматических структур ооцита), вызывает нарушение пролиферации и секреции клеток гранулезы, что приводит к появлению морфологических аномалий ооцитов. Подобный механизм может быть реализован и при назначении а-ГнРГ в качестве триггера овуляции,

при котором изменение пика ЛГ способствует появлению аномалий строения первого полярного тельца.

Заключение

Качество ооцитов определяется многими факторами, большинство которых (возраст пациентки, овариальный резерв, наличие генетических нарушений) не модифицируемые. Тем не менее, для получения ооцитов оптимального качества у конкретной пациентки необходима подготовка к программе ЭКО, а также индивидуальный выбор протокола стимуляции овуляции. Пациенткам с риском получения морфологически аномальных ооцитов требуется комплексный подход в коррекции метаболических нарушений и соматических заболеваний, а также дифференцированный подход в выборе подходящего протокола стимуляции овуляции.

Литература/References

1. Rienzi L., Ubaldi F.M., Iacobelli M., Minasi M.G., Romano S., Ferrero S. et al. Significance of metaphase II human oocyte morphology on ICSI outcome. *Fertil. Steril.* 2008; 90(5): 1692-700.
2. Ubaldi F., Rienzi L. Morphological selection of gametes. *Placenta.* 2008; 10: 115-20.
3. Ten J., Mendiola J., de Juan J., Bornabeu R. Donor oocyte dysmorphisms and their influence on fertilization and embryo quality. *Reprod. Biomed. Online.* 2007; 14: 40-8.
4. Wilding M., Di Matteo L., D'Andretti S., Montanaro N., Capobianco C., Dale B. An oocyte score for use in assisted reproduction. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2007; 24(8): 350-8.
5. Balakier H., Sojeck A., Gelareh M., Siamak B. Is the zona pellucida thickness of human embryos influenced by women's age and hormonal levels? *Fertil. Steril.* 2012; 98(1): 77-83.
6. Setti A.S., Braga D.P., Figueira Rde C., Vingris L., Iaconelli A., Borges E. Jr. Body mass index is negatively correlated with the response to controlled ovarian stimulation but does not influence oocyte morphology in ICSI cycles. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 163(2): 175-9.
7. Ebner T., Sommergruber M., Moser M., Shebl O., Tewes G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum. Reprod.* 2006; 21(8): 2022-6.
8. Cota A.M., Oliveira J.B., Petersen C.G., Mauri A.L., Massaro F.C., Silva L.F. et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles: oocyte morphology. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 33.
9. Fancsovits P., Tóthné Z.G., Murber Á., Rigó J., Urbansek J. Importance of cytoplasmic granularity of human oocytes in in vitro fertilization treatments. *Acta Biol. Hung.* 2012; 63(2): 189-201.
10. Yoldemir T. Does the duration of gonadotropin stimulation affect embryo quality on post-retrieval day 3? *Gynecol. Endocrinol.* 2011; 27(5): 324-30.
11. Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и показаниях к их применению».
12. Kaliev A., Cieslak J., Ilkevitch Y., Verlinsky Y. Chromosomal abnormalities in a series of 6733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age-related aneuploidies. *Reprod. Biomed. Online.* 2003; 6(1): 54-9.
13. Schmutzler A.G., Acar-Perk B., Weimer J., Salmassi A., Sievers K., Tobler M. et al. Oocyte morphology on day 0 correlates with aneuploidy as detected by polar body biopsy and FISH. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289(2): 445-50.
14. Robker R.L., Wu L.L., Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *J. Reprod. Immunol.* 2011; 88(2): 142-8.

15. Yilmaz N, Kilic S, Kanan-Pektas M, Gulerhan C, Mollamahmutoglu L. The relationship between obesity and fecundity. *J Women's Health (Larchmt)*. 2009; 18(5): 633-6.

16. Acevedo B, Gomez-Fabon J, Ricciarilli E, Hernandez E.R. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril*. 2006; 86(6): 1682-7.

17. Engman L, Dillagi A, Schmidt D, Nilsen J, Mator D, Bendavid C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2008; 89(1): 84-91.

Получена 22.10.2014
 Принята в печать 24.10.2014
 Received 22.10.2014
 Accepted 24.10.2014

Сведения об авторах:
 Горшков Анастасия Григорьевна, МД, Postgraduate of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: a.gorshkova@oparina4.ru
 Догушина Наталья Вячеславовна, МД, Ph.D., M.P.H., Head of R&D Department Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: n.dogushina@oparina4.ru
 Макарова Наталья Петровна, Ph.D., Researcher of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: n.makarova@oparina4.ru
 Kovatskaya Evgeniya Vladimirovna, embryologist of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: e.kovatskaya@oparina4.ru
 Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: e.kalinina@oparina4.ru
 Kalina Elena Anatolyevna, M.D., Ph.D., Head of the Department of assistive reproductive technology in the treatment of infertility, Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: e.kalinina@oparina4.ru

About the authors:
 Gorshkova Anastasiya Grigorievna, M.D., Postgraduate of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: a.gorshkova@oparina4.ru
 Dogushina Nataliya Vyacheslavovna, M.D., Ph.D., M.P.H., Head of R&D Department Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: n.dogushina@oparina4.ru
 Makarova Nataliya Petrovna, Ph.D., Researcher of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: n.makarova@oparina4.ru
 Kovatskaya Evgeniya Vladimirovna, embryologist of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: e.kovatskaya@oparina4.ru
 Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: e.kalinina@oparina4.ru
 Kalina Elena Anatolyevna, M.D., Ph.D., Head of the Department of assistive reproductive technology in the treatment of infertility, Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str. 4. E-mail: e.kalinina@oparina4.ru