

Биохимические маркеры оценки овариального резерва (обзор литературы)

А.С.Гаспаров, Е.Д.Дубинская, Д.С.Титов

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПКМР ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме

Проведен систематический анализ современных исследований, посвященных оценке овариального резерва. Отсутствие классификации и систематизации методов определения овариального резерва, разнородность применяемых методов и различия в оценках исхода свидетельствуют о множестве нерешенных задач в данной проблеме.

Ключевые слова: овариальный резерв, фертильность, маркеры оценки овариального резерва.

Biochemical markers of ovarian reserve evaluation (review)

A.S.Gasparov, E.D.Dubinskaya, D.S.Titov

Summary

A systematic analysis of data available in the current literature to assess ovarian reserve. Made an attempt to assess the specificity and accuracy of these markers and stress tests depending on etiopathogenetic factors leading to a decrease in ovarian reserve.

Key words: ovarian reserve, fertility, evaluation markers of ovarian reserve.

Сведения об авторах

Гаспаров Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПКМР ФГБОУ ВПО РУДН. E-mail: 5454444@mail.ru

Дубинская Екатерина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПКМР ФГБОУ ВПО РУДН. E-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru

Титов Денис Сергеевич – ассистент каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПКМР ФГБОУ ВПО РУДН. E-mail: ginekologija@rambler.ru

Определение овариального резерва

Понятия «овариальный резерв» и «бедный овариальный резерв», несмотря на их широкое применение в разных источниках литературы, сформулированы недостаточно четко и ясно [1, 2]. В июле 2011 г. рабочей группой ESHRE введено понятие «плохой ответ яичников на стимуляцию яичников», одним из критериев которого является сниженный овариальный резерв [3].

Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, определяющий способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой. Этот показатель, снижающийся с возрастом и определяющий состояние репродуктивной функции женщины, отражает величину фолликулярного пула яичников и качество содержащихся в них ооцитов [4]. Ряд авторов определяют овариальный резерв как способность яичников адекватно отвечать на овариальную стимуляцию ростом полноценных фолликулов, содержащих здоровые яйцеклетки [3–5]. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов [6]. Следовательно, овариальный резерв является важной составляющей частью репродуктивного потенциала женщины.

Работы последних лет значительно расширили представления о репродуктивной функции женщины и позволили сформировать представления об индивидуальном биологическом возрасте яичников – овариальном резерве [7]. Согласно современным представлениям выделяют тотальный овариальный резерв, который объединяет фолликулярный запас (количество ооцитов в яичнике) и фолликулогенез (формирование и функционирование доминантного фолликула и желтого тела) [7].

Важнейшим физиологическим фактором, определяющим овариальный резерв, является возраст пациентки. Однако существуют значительные индивидуальные особенности во времени наступления менархе (10–16 лет) и менопаузы (45–55 лет), которые могут определять индивиду-

альный биологический возраст женщины. Следует отметить, что наличие менструальной и даже овуляторной функции не отражает репродуктивного потенциала женщины. Исследования показывают, что средний возраст женщин, реализовавших естественную фертильность, составляет 41–43 года, тогда как овуляторная функция, измеренная концентрациями эстрадиола и прогестерона, остается в пределах нормы до 45 лет, а средний возраст менопаузы составляет около 50 лет [8].

В формировании преждевременного истощения яичников определенную роль играют факторы риска, как генетически – опосредованные, так и приобретенные. Численные и структурные хромосомные аберрации, а также мутации или изменчивости в конкретных генах в репродуктивном старении могут быть причастны к снижению резерва яичников [9]. Это может привести к ранней менопаузе и снижению ответа яичников на гонадотропины, когда женщины подвергаются стимуляции яичников.

На сегодняшний день определена роль генетических и аутоиммунных факторов преждевременной недостаточности яичников, к ним относятся количество повторов CGG в гене FMR1 и антиовариальные антитела. Наличие антиовариальных антител выше 10 МЕ/мл, связанное с нормальным числом повторов CGG и как следствие – лучшим сохранением овариального резерва у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и, соответственно, лучшим исходом [9–12]. Оба условия клинически связаны как с ранней менопаузой или первичной недостаточностью яичников, так и снижением их ответа на гонадотропины. В исследовании демонстрируется тесная связь, которая существует между бассейном покоящихся фолликулов яичников в ответ на стимуляцию яичников и продолжительностью репродуктивной жизни.

В последние годы одним из причин снижения овариального резерва является аутоиммунный оофорит. В первую очередь происходит моноклеарная инфильтрация клеток антральных фолликулов с последующим замещением лимфоцитами, при этом поражения гранулезных клеток не происходит [13].

Интересно отметить, что исследования роли яичников и матки в развитии возрастной гипофертильности показывают: ведущую роль в развитии последней играют яичниковый фактор и в первую очередь – уменьшение овариального резерва [14]. Это свидетельствует о недостаточной информативности хронологического возраста женщины как показателя репродуктивного потенциала яичников, что, со своей стороны, диктует необходимость разработки тестов, определяющих индивидуальный биологический возраст женщины (овариальный резерв). Раннее выключение возможности к зачатию позволяет более долгое время заботиться об уже рожденных детях, что увеличивает их адаптационные возможности. При этом достаточные уровни эстрогенов долго сохраняют протективное действие на кардиоваскулярную систему.

Биохимические маркеры овариального резерва

Антимюллеров гормон (АМГ), также известный как Мюллерова ингибирующая субстанция, исследовался главным образом как играющий важную регуляторную роль в мужской половой дифференцировке. АМГ, продуцируемый клетками Сертоли эмбриональных яичек, индуцирует регрессию Мюллеровых протоков, зачатков женского репродуктивного тракта [15, 16]. Тем не менее после родов этот связанный с полом диморфизм в экспрессии утрачивается, и АМГ экспрессируется в яичниках гранулезными клетками растущих фолликулов. Специфический характер экспрессии АМГ в растущих неселектированных фолликулах побудил специалистов исследовать, отражают ли сывороточные концентрации АМГ размеры пула растущих фолликулов в яичниках. Как было показано ранее, характер возрастных изменений качественных характеристик пула фолликулов в большой степени отражает уменьшение размеров пула примордиальных фолликулов. Прямое измерение пула примордиальных фолликулов невозможно, тем не менее их количество косвенно отражается числом растущих фолликулов. Следовательно, фактор, секретируемый преимущественно растущими фолликулами, будет отражать размеры пула примордиальных фолликулов. Таким образом, АМГ, секретируемый растущими фолликулами вплоть до селекции, который может определяться в сыворотке крови, является перспективным маркером для определения возраста яичников. Гормональное исследование в начале фолликулярной фазы у молодых здоровых нормально овулирующих женщин, выполненное с интервалом в 3 года, выявило значительное снижение сывороточных концентраций АМГ, в то время как содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ингибина В в сыворотке крови и количество антральных фолликулов при ультразвукографии не изменилось в течение этого временного интервала.

Стратификация по возрасту выявила, что как уровень АМГ, так и количество антральных фолликулов снижаются с возрастом. Является важным, что корреляция между уровнем АМГ и количеством антральных фолликулов была сильной. Эта положительная корреляция позднее была подтверждена С.Кунт и соавт., которые показали, что корреляция между АМГ и количеством антральных фолликулов намного сильнее, чем между АМГ и концентрациями ингибина В, ФСГ и эстрадиола на 3-й день цикла [17]. Результаты исследований, проведенных S.Fong и соавт., также показывают, что изменения в сывороточной концентрации АМГ появляются относительно рано в цепи событий, связанных с возрастными изменениями яичников [18]. Значительного повышения ФСГ в сыворотке не наблюдалось до появления нерегулярности менструального цикла. Отсюда можно предположить, что маркер, демонстрирующий значительные изменения задолго до появления нерегулярных циклов, позволит лучше идентифицировать женщин со сниженной фертильностью. Эффективность сывороточного определения АМГ как маркера овариального резерва была недавно продемонстрирована у молодых женщин, перенесших в детстве лечение злокачественных заболеваний. Показано, что химио- и радиотерапия оказывают вредное воздействие на яичники, приводя к массовой потере примордиальных фолликулов. У женщин, перенесших эти

виды лечения, частичная потеря овариального резерва отражается повышенными концентрациями ФСГ и уменьшением объема яичников. И совершенно неожиданным является то, что количество малых антральных фолликулов остается неизменным [19], а это может свидетельствовать о низкой точности и зависимости результата от квалификации специалиста. Тем не менее содержание АМГ в сыворотке крови было снижено у этих пациенток, что свидетельствует о высокой надежности данного теста как раннего маркера изменений овариального резерва.

Роль АМГ как периферического сигнала, отражающего размеры пула растущих фолликулов, может иметь важное клиническое значение. У женщин, получающих лечение по поводу бесплодия, старение яичников характеризуется их сниженным ответом на введение экзогенных гонадотропинов и низкой частотой наступления беременности. Несколько исследований показали, что АМГ является отличным маркером для прогнозирования ответа яичников в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [20, 21].

Начиная с 1987 г. отмечен повышенный интерес к возможности скрининга овариального резерва. С тех пор были предложены и изучены многочисленные тесты, включая базальные гормональные исследования, биофизические тесты, биопсию яичников и стимуляцию функции яичников в циклах вспомогательных репродуктивных технологий. К середине 1990-х годов стало очевидно, что важнейшим условием для выбора тестов являются минимальная инвазивность, высокая надежность и способность прогнозировать и количественные, и качественные параметры овариального резерва. Тест считается пригодным для клинической практики в том случае, если он способен выявлять больных с долей вероятности наступления беременности после теста в 5% случаев или более. В настоящее время для определения индивидуального овариального резерва женщины предложен ряд тестов. Физиологической основой для их разработки служили исследования, описанные выше, которые показали, что изменения в уровнях гипофизарных гонадотропинов, половых стероидов, а также изменения ультразвуковых параметров (объема яичников и количества антральных фолликулов) могут быть использованы в качестве показателей овариального резерва.

Гипотезы о применимости таких тестов были проверены при лечении бесплодия. Ранее в статье было подробно описано значение уровней гонадотропинов, эстрадиола, ингибинов и АМГ в определении состояния овариального резерва с учетом межциклового вариабельности. У женщин старше 35 лет были предложены также «провокационные» тесты. Наиболее распространенным из них считается тест с нагрузкой кломифена цитратом (ТНКЦ, *clomiphene citrate challenge test*) [22]. Первоначально он был предложен в 1987 г. Navot и соавт. (1987 г.) для оценки овариального резерва у пациенток старше 35 лет. Тест начинается с определения базального уровня ФСГ (2–3-й день менструального цикла), затем пациентка принимает препарат кломифена цитрат в дозе 100 мг/сут перорально с 5 по 9-й день цикла. На 10–11-й день цикла вновь измеряется уровень ФСГ.

Естественно, что в клинической практике имеет смысл производить тест с нагрузкой только в случаях нормального базального уровня ФСГ. Точный физиологический механизм выявления уменьшенного овариального резерва при применении ТНКЦ неизвестен, однако было предположение, что этот тест демонстрирует способность яичника адекватно подавлять выделение ФСГ посредством отрицательной обратной связи. Вероятно, что при сохраненном овариальном резерве гранулеза растущих антральных фолликулов, которые пошли в рост под воздействием повышенных кломифена цитратом гипофизарных гонадотропинов, способна выделять те необходимые уровни ингибинов А и В, эстрадиола, понижающие до нормального уровня ФСГ после окончания приема кломифена цитрата, т.е. на 10–11-й день цикла. В случае уменьшенного овариального резерва яичник не может адекватно ответить на воздействие кломифена цитрата, и под воздействием этого антиэстрогенового препарата уровень ФСГ достигает величины, превышающей норму. Так, в 2010 г. те же авторы произвели оценку овари-

ального резерва с помощью ТНКЦ у больных с трубной формой бесплодия в программе ЭКО – перенос эмбрионов (ПЭ). Из 91 пациентки с трубным бесплодием старше 35 лет уменьшенный овариальный резерв был обнаружен у 37 женщин, причем у 20 из них повышенный уровень ФСГ был выявлен на 3-й день менструального цикла, и только у остальных 17 уменьшенный резерв был выявлен повышением ФСГ после применения ТНКЦ на 10-й день менструального цикла. Авторы отмечают, что лишь в одном случае наблюдался повышенный уровень ФСГ на 3-й день цикла при нормальном уровне этого гормона после приема кломифена цитрата. У 85% пациенток с уменьшенным резервом яичников была произведена отмена овариальной стимуляции в программе ЭКО по причине неудовлетворительного ответа на овариальную стимуляцию или вследствие предварительной лютеинизации фолликулов, и ни у одной из этих женщин не удалось получить беременность. В случаях с сохраненным овариальным резервом частота отмены цикла равнялась 31,5%, частота наступления беременности – 11%. Авторы предложили способ оценки результата ТНКЦ как сумму значений ФСГ на 3 и 10-й день цикла [23], произвели оценку результатов у 114 пациенток, леченных по программе ЭКО, и выяснили, что, если значение суммы измерений уровня ФСГ превышало 26 мЕд/л, вероятность беременности после процедуры в данной группе женщин равнялась практически нулю. До недавнего времени физиологические механизмы определения овариального резерва при применении ТНКЦ оставались неясными. Наряду с определением овариального резерва с помощью базального уровня ФСГ и ТНКЦ были предложены и другие тесты, определяющие овариальный резерв. R.Fanchin и соавт. (2012 г.) предложили определять уменьшенный овариальный резерв по ответу на эндогенную стимуляцию ФСГ [24]. Следует отметить, что вопрос о классификации тестов, определяющих овариальный резерв в программах вспомогательных репродуктивных технологий, до сих пор в литературе не решен, редкие обзорные работы на эту тему обычно ограничиваются описанием отдельных гормональных тестов и не дают представления о всем спектре применяемых методик.

Остается открытым вопрос о возможности реализации репродуктивной функции при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Парадоксально, что при достаточном количестве фолликулов и нормальных показателях гормональных маркеров нет полноценной овуляции. При влиянии хирургического лечения ряд авторов отметили восстановление спонтанной овуляции на протяжении 6 мес, даже при одностороннем вмешательстве на яичнике овуляция восстанавливалась также в неоперированном яичнике. Также отмечено отсутствие необходимости оказывать чрезмерный термический эффект при разрушении капсулы яичника (возможно механическое разрушение) [25].

Рядом авторов отмечены восстановление спонтанной овуляции у пациенток после 40 лет с СПКЯ и, соответственно, изменение фенотипа, протективное действие на сердечно-сосудистую систему, изменение показателей обмена липопротеинов низкой плотности и углеводного обмена [26]. Механизм восстановления спонтанной овуляции у пациенток с СПКЯ после 40 лет неизвестен.

Изменения, происходящие в репродуктивной функции женщины при сниженном овариальном резерве

Следует отметить, что одним уменьшением показателей овариального резерва и связанным с ним сокращением количества полученных при стимуляции ооцитов нельзя ограничить те физиологические изменения, которые происходят с возрастом в яичниках. Несмотря на то что в литературе по этому поводу информации недостаточно, некоторые выводы можно сделать. Известно, что с возрастом происходит резкое увеличение числа анеуплоидии в ооцитах. Частота рождения детей с синдромом Дауна мала у женщин в возрасте до 30 лет, тогда как она становится значительной в возрасте от 35 до 39 лет и резко возрастает после 40. С применением амниоцентеза и хорионбиопсии с последующим точным хромосомным анализом получен-

ных клеток выяснилось, что клинические данные по частоте встречаемости трисомии по X, Y, 13, 18, 21-й хромосомам являются сильно заниженными, что связано с высокой частотой абортот в I и II триместрах беременности при наличии этой патологии у плодов. Уточненные данные позволяют сделать вывод о том, что у женщин старше 42 лет 1/3 всех диагностируемых зачатий аномальны, и, следовательно, около 1/3 овулирующих ооцитов содержат хромосомный набор с анеуплоидией. S.Chiamchanya и соавт. (2008 г.) провели анализ анеуплоидии при пункции бластомеров по хромосомам X, Y, 13, 18, 21 в эмбрионах, полученных у 20 женщин старше 40 лет в программе ЭКО – ПЭ [27]. Авторы обнаружили, что кариотип до 72,4% эмбрионов оказался аномальным. Эти данные позволяют объяснить низкую частоту имплантации в старшей возрастной группе женщин и подтверждают ранее описанные эпидемиологические находки. H.Kurahashi и соавт. (2012 г.) не обнаружили выраженной зависимости числа анеуплоидий с возрастом, однако авторы показали больший процент дегенеративных ооцитов в старшей возрастной группе. Было сделано предположение о специфичности данного типа дегенерации (апоптоза ооцитов) для процессов старения в яичнике [28]. Как мы рассматривали ранее, с увеличением возраста происходят изменения в показателях овариального резерва, и эти изменения могут служить показателями индивидуального старения организма. M.Naadsma и соавт. (2009 г.) исследовали уровень базального ФСГ женщин, у которых при беременности после ЭКО – ПЭ произошел самопроизвольный выкидыш [29]. Выяснилось, что те женщины, у которых при генетическом исследовании abortивного материала были выявлены анеуплоидии, имеют более высокий уровень ФСГ. Возраст пациенток в обеих группах был равен $37,5 \pm 3,0$ года. Вопрос о том, повышается ли частота анеуплоидий у женщин молодого возраста, у которых по тем или иным причинам снижен овариальный резерв, остается открытым. Кроме изменений в числе хромосом при уменьшении овариального резерва было обнаружено значительное увеличение числа апоптотических клеток при анализе гранулезы фолликулов, пунктированных в программе ЭКО – ПЭ. D.Seifer и соавт. (2013 г.) обнаружили, что число таких клеток резко возрастает при увеличении базального уровня ФСГ [30]. Авторы изучили клетки гранулезы фолликулов у 17 женщин: у 9 из них базальный уровень ФСГ был ниже 6 мЕд/л, в то время как у 8 – был выше 10 мЕд/л. Частота апоптоза в 1-й группе пациенток была в среднем 0,5%, тогда как во 2-й – 2,0%. Старение репродуктивной системы, а также ятрогенные факторы и факторы окружающей среды (в том числе и курение), которые вызывают изменения, схожие со старением, оказывают значительное влияние на результаты лечения функционального бесплодия.

Остается окончательно не решенным вопрос о возможности реализации репродуктивной функции у пациенток с онкологическими заболеваниями половых органов и молочных желез. При раке яичников всегда отмечено снижение овариального резерва у пациенток молодого и юного возраста, что диктует необходимость проведения органосохраняющего оперативного или комбинированного лечения после получения биоматериала (яичниковая ткань, зрелые и незрелые ооциты, эмбрионы) для последующей реализации репродуктивной функции с помощью программ вспомогательных репродуктивных технологий [31].

Представленные данные отражают растущий в научных кругах интерес к определению овариального резерва, которое считается попыткой выявления индивидуального биологического возраста яичников. Однако отсутствие классификации и систематизации методов определения овариального резерва, разнородность применяемых методов, различие в оценках исхода, отсутствие сравнения эффективности разных методов позволяют говорить о множестве не решенных задач в данной проблеме.

Литература

1. Kyrou D, Kolibianakis E, Venetis CA et al. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 91 (2): 749–66.

2. Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P. Poor responder protocols for in vitro fertilization: Options and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20 (4): 374–8.
3. Ferraretti AP, la Marca A, Fauser BC et al. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. *Hum Reprod* 2011; 26 (7): 1616–24.
4. Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (8): 2532–9.
5. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L et al. Intervention for poor responders to controlled ovarian hyper stimulation in IVF. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD004379; doi: 10.1002/14651858.CD004379.pub3.
6. Check JH. Understanding the physiology of folliculogenesis serves as the foundation for perfecting diagnosis and treatment of ovulatory defects. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39 (3): 273–9.
7. Боярский К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв. Журн. акушерства и женских болезней. 2009. Вып. 2; с. 65–71.
8. Benedict MD, Missmer SA, Ferguson KK et al. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with prolactin but not thyroid stimulating hormone among nonsmoking women seeking in vitro fertilization. *Environ Toxicol Pharmacol* 2012; 34 (3): 761–7.
9. Benaglia L, Somigliana E, Vigbi V et al. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2010; 25 (3): 678–82.
10. Blanchette H. Obstetric performance of patients after oocyte donation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168 (6; Pt 1): 1803–7.
11. Blanchette H. Obstetric performance of patients after oocyte donation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 (1; Pt 1): 1800–2.
12. Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M et al. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online* 2011; 23 (6): 740–6.
13. Bouwsma EV, Hesley GK, Woodrum DA et al. Comparing focused ultrasound and uterine artery embolization for uterine fibroids—rationale and design of the Fibroid Interventions: reducing symptoms today and tomorrow (FIRST) trial. *Fertil Steril* 2011; 96 (3): 704–10.
14. Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, te Velde ER. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause.
15. Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M et al. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online* 2011; 23 (6): 740–6.
16. Celik HG, Dogan E, Okyay E et al. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimüllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2012; 97 (6): 1472–8.
17. Kunt C, Ozaksit G, Keskin KR et al. Anti-Müllerian hormone is a better marker than inhibin B, follicle stimulating hormone, estradiol or antral follicle count in predicting the outcome of in vitro fertilization. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283 (6): 1415–21.
18. Fong SL, Lugtenburg PJ, Schipper I et al. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum Reprod* 2008; 23 (3): 674–8.
19. Dillon KE, Sammel MD, Ginsberg JP et al. Pregnancy after cancer: Results from a prospective cohort study of cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2013; doi: 10.1002/pbc.24701.
20. Merbi Z, Zapantis A, Berger DS, Jindal SK. Determining an anti-müllerian hormone cutoff level to predict clinical pregnancy following in vitro fertilization in women with severely diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 2013.
21. Stangel-Wojcikiewicz K, Zdebik A, Jach R et al. Hormone replacement therapy regimens in chemotherapy-induced premature ovarian failure and the subsequent correction of hormone levels. *Neuro Endocrinol Lett* 2012; 33 (7): 697–702.
22. La Marca A, Argento C, Sighinolfi G et al. Possibilities and limits of ovarian reserve testing in ART. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13 (3): 398–408.
23. De Carvalho BR, Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC et al. Ovarian reserve evaluation: state of the art. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25 (7): 311–22.
24. Gallot V, Berwanger da Silva AL, Genro V et al. Antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Hum Reprod* 2012; 27 (4): 1066–72.
25. Sunj M, Canic T, Baldani DP et al. Does unilateral laparoscopic diathermy adjusted to ovarian volume increase the chances of ovulation in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 2013; 28 (9): 2417–24.
26. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. Emergence of ovulatory cycles with aging in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) alters the trajectory of cardiovascular and metabolic risk factors. *Hum Reprod* 2013; 28 (8): 2245–52.
27. Chiamchanya C, Visutakul P, Gunnarai N, Su-angkawatin W. Pre-implantation genetic screening (PGS) in infertile female age > or = 35 years by fluorescence in situ hybridization of chromosome 13, 18, 21, X and Y. *J Med Assoc Thai* 2008; 91 (11): 1644–50.
28. Ahmed WA, Tsutsumi M, Nakata S et al. A functional variation in the hypocretin neuropeptide precursor gene may be associated with obstructive sleep apnea syndrome in Japan. *Laryngoscope* 2012; 122 (4): 925–9.
29. Haadsma ML, Groen H, Fidler V et al. The predictive value of ovarian reserve tests for miscarriage in a population of subfertile ovulatory women. *Hum Reprod* 2009; 24 (3): 546–52.
30. Butts SF, Racliffe S, Dokras A, Seifer DB. Diagnosis and treatment of diminished ovarian reserve in assisted reproductive technology cycles of women up to age 40 years: the role of insurance mandates. *Fertil Steril* 2013; 99 (2): 382–8.
31. Jersus J, Woodruff T. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 902–11.



IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

НЕВЫНАШИВАНИЕ
БЕРЕМЕННОСТИ:социальная проблема,
медицинские решения

Москва,
ул. Академика Опарина, д. 4,
ФГБУ «НЦАГиП им. академика
В.И. Кулакова» Минздрава России

11–14
ноября,
2014



Более подробная информация на сайтах
www.mediexpo.ru и www.ncagip.ru

На конференцию приглашаются врачи акушеры-гинекологи, работающие в амбулаторных условиях и в стационарах, гемостазиологи, заведующие отделениями и руководители учреждений родовспоможения, перинатальных центров, ординаторы, аспиранты.

В рамках конференции будут проведены школы специалистов с демонстрацией клинических наблюдений: школы клинического гемостазиолога, школы по иммунотерапии при привычном выкидыше, школы предгестационной подготовки супружеской пары с неудачами беременности. С привлечением наших коллег генетиков, терапевтов, нефрологов, эндокринологов, психоневрологов будет разобран целый ряд соматических и стрессорных проблем, сопряженных с невынашиванием беременности.