doi: 10.17116/repro201723148-53

Влияние избыточной массы тела и ожирения на развитие анеуплоидии эмбрионов и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий

Д.м.н. Н.В. ДОЛГУШИНА[1], Н.В. ДЕСЯТКОВА[1], О.Е. КОРОТЧЕНКО[1], к.м.н. А.Г. СЫРКАШЕВА[1], к.м.н. Е.В. КУЛАКОВА[1], Е.О. ИЛЬИНА[2]

[1]ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, 117997; [2]ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия, 119991

Цель исследования — изучение частоты анеуплоидии хромосом 13, 18, 21, X, Y в эмбрионах супружеских пар в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).
Материал и методы. В проспективное когортное исследование были включены 84 бесплодные пары, которые были поделены на группы в зависимости от ИМТ и проведения преимплантационного генетического скрининга (ПГС) методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).
Результаты. $ОШ_{кор}$ анеуплоидии эмбрионов в зависимости от ИМТ составило 1,5 (95% ДИ 1,1—2,4). В группе пациенток с ИМТ≥23 кг/м^2, прошедших ПГС, живорождение было достигнуто в 32% наблюдений по сравнению с пациентками, не прошедшими ПГС, у которых беременность была диагностирована лишь в 8% случаев (метод Каплана—Мейера; p=0,0338).
Выводы. Пациентки с избыточной массой тела и ожирением представляют группу риска по возникновению хромосомной патологии в эмбрионах в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бесплодие, анеуплоидия, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), преимплантационная генетическая диагностика (ПГД), ожирение, избыточная масса тела.

Embryo aneuploidy rate and IVF outcomes in patients with overweight and obesity

N.V. DOLGUSHINA[1], N.V. DESYATKOVA[1], O.E. KOROTCHENKO[1], A.G. SYRKASHEVA[1], E.V. KULAKOVA[1], E.O. ILYINA[2]

[1]Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, 117997; [2]Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, 119991

Objective. To study the frequency of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, Y in the embryos depending on women body mass index (BMI).
Material and methods. The prospective cohort study included 84 infertile couples, which were divided into groups according to BMI and carrying out preimplantation genetic screening (PGS) by fluorescenc *in situ* hybridization (FISH).
Results. Adjusted odds ratio of aneuploidy in embryos depending on the BMI was 1.5 (95% CI 1.1—2.4). In the group of patients with BMI≥23 kg/m^2 undergoing PGS live birth achieved in 32% of observations, compared with patients not undergoing PGS, whose pregnancy was diagnosed only in 8% of cases (Kaplan—Meier method; p=0.0338).
Conclusions. Patients with oberweight and obesity are at a risk for occurrence of chromosomal aberrations in embryos in assisted reproductive technologies cycles.

Keywords: infertility, aneuploidy, in-vitro fertilization (IVF), preimplantation genetic screening (PGS), obesity, overweight.

Заболеваемость ожирением растет с каждым годом, в том числе у женщин репродуктивного возраста [1]. Известно, что женщины с избыточной массой тела (индекс массы тела — ИМТ⩾25 кг/м^2) и ожирением (ИМТ ⩾30 кг/м^2) чаще страдают бесплодием и имеют меньше шансов наступления беременности после программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) по сравнению с женщинами с ИМТ <25 кг/м^2 [2—9]. Одной из возможных причин репродуктивных неудач у пациенток с избыточной массой тела и ожирением могут быть хромосомные нарушения у эмбрионов.

В нескольких исследованиях были представлены данные о том, что у пациенток с ИМТ ⩾25 кг/м^2 статистически значимо увеличивается риск анеуплоидии эмбрионов [10, 11]. Одновременно в литературе представлены данные об отсутствии влияния ожирения на развитие анеуплоидии у потомства [12, 13].

© Коллектив авторов, 2017

e-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Существуют также противоположные данные о снижении частоты анеуплоидии эмбрионов у пациенток с ожирением [14—16]. Таким образом, данные о влиянии избыточной массы тела и ожирения на развитие анеуплоидии у детей остаются противоречивыми. Целесообразность проведения преимплантационного генетического скрининга (ПГС) с целью выбора эуплоидных эмбрионов и, следовательно, улучшения результатов программ ВРТ и профилактики рождения детей с генетическими отклонениями в этой группе пациентов остается дискутабельной.

Цель исследования — изучение частоты анеуплоидии хромосом 13, 18, 21, X, Y в эмбрионах пациенток в зависимости от ИМТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование были включены 84 бесплодные супружеские пары, обратившиеся для лечения бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в период 2012—2015 гг., с отсутствием противопоказаний к проведению ЭКО и подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Критериями исключения явилось наличие патоспермии у супруга, а также развитие осложнений, требующих отмены переноса эмбрионов в изучаемом цикле. Пациенты были стратифицированы на две группы: 35 пациенток с ИМТ⩾ 23 кг/м^2 (1-я группа) и 49 пациенток с ИМТ<23 кг/м^2 (2-я группа).

Перед включением в протокол ЭКО все женщины были обследованы, согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.12 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), противопоказаниях и показаниях к их применению» [17].

Стимуляция функции яичников проводилась с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) или комбинированного препарата рФСГ и лютеинизирующего гормона и назначением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Триггер овуляции вводился при наличии лидирующих фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера использовались человеческий хорионический гонадотропин (чХГ) в дозе 7500—10 000 МЕ. Трансвагинальная пункция яичников осуществлялась через 36 ч после введения триггера овуляции.

Морфологическую оценку эмбрионов проводили через 72 ч после аспирации ооцитов. Оценивали количество имеющихся бластомеров, симметричность дробления, а также процент суммарной фрагментации цитоплазмы. Учитывая морфологические характеристики, эмбрионы были классифицированы на эмбрионы хорошего качества (классы A и B): одинаковый размер бластомеров, уровень фрагментации не более 10%, и эмбрионы плохого качества (классы C и D): разный размер бластомеров, уровень фрагментации более 10%.

На 3-и сутки развития всем пригодным для биопсии эмбрионам был проведен ПГС. Для этого производился забор одного бластомера от каждого исследуемого эмбриона. В эмбрионах определялось количество исследуемых хромосом (13, 18, 21, X, Y) методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Для FISH использовали зонды фирмы «ABBOT» (Vysis). Гибридизация проводилась для пяти хромосом в соответствии с протоколом, рекомендуемым фирмой-производителем [18]. Показанием для ПГС были привычное невынашивание беременности, множественные неудачные попытки ЭКО в анамнезе и/или поздний репродуктивный возраст супругов.

Поддержка лютеиновой фазы индуцированного цикла проводилась по стандартному протоколу с назначением натурального микронизированного прогестерона интравагинально в дозе 600 мг в сутки. При наличии повышения уровня сывороточного чХГ через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки регистрировали биохимическую беременность, а при визуализации плодного яйца в полости матки через 21 день после переноса эмбрионов — клиническую беременность.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Первичной конечной точкой явилось скорректированное по конфаундерам отношение шансов ($ОШ_{кор}$) развития анеуплоидии эмбрионов в зависимости от массы тела пациенток, оцененное с помощью многофакторного анализа — логистической регрессии. Статистический анализ проводился с применением χ^2-теста для сравнения категориальных переменных, *t*-теста для сравнения средних, а также многофакторного регрессионного анализа (логистической регрессии) для расчета $ОШ_{кор}$. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Для сравнения частоты наступления беременности использовали метод Кокс-регрессии с построением кривых дожития. Достоверность данных оценивалась с помощью теста LogRank. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p<0,05$.

Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст и ИМТ пациенток были выше в 1-й группе 37,5±5,1 года и 26,1±2,5 кг/м^2 и соответственно во 2-й группе 34,1±6,7 года и 20,6±1,5 кг/м^2 ($p<0,05$). Пациентки двух групп не различались по менструальной функции, гинекологической и соматической заболеваемости. При оценке акушерского

Таблица 1. **Клинико-анамнестические данные пациенток**

Параметр	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=49)	p
Возраст, годы	37,5±5,1	34,1±6,7	0,0137
ИМТ, кг/м^2	26,1±2,5	20,6±1,5	<0,0001
Продолжительность бесплодия, годы	4,3±2,6	3,8±2,4	0,3932
Число беременностей	3,5±2,7	2,3±3,0	0,0600
Число своевременных родов	1,3±1,4	0,7±0,9	0,0142
Длительность стимуляции, дни	8,4±3,1	8,9±3,4	0,3054
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	2530,7±1356,2	2150,0±887,2	0,1237
чХГ в качестве триггера овуляции, абс. (%)*	32 (91,4%)	40 (81,6%)	0,2059

Примечание. Данные представлены как средние ± стандартное отклонение, *t*-тест. *Данные представлены как абсолютные числа и %, χ^2-тест.

Таблица 2. **Характеристика полученных ооцитов и эмбрионов**

Параметр оогенеза и эмбриогенеза	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=49)	p
Число ооцит-кумулюсных комплексов	5,6±3,5	9,1±4,5	0,0003
Число зрелых ооцитов	4,9±3,0	8,2±4,3	0,0002
Число эмбрионов	4,5±2,7	7,5±4,1	0,0002
Число эмбрионов класса А+В	4,0±2,1	6,5±3,7	0,0006

Примечание. Данные представлены как средние ± стандартное отклонение, *t*-тест.

анамнеза выявлено, что у пациенток 1-й группы в анамнезе было больше родов. При анализе особенностей протоколов ЭКО было отмечено, что суммарная доза препаратов гонадотропинов, длительность стимуляции суперовуляции и вид протокола стимуляции были сопоставимы в двух группах **(табл. 1)**.

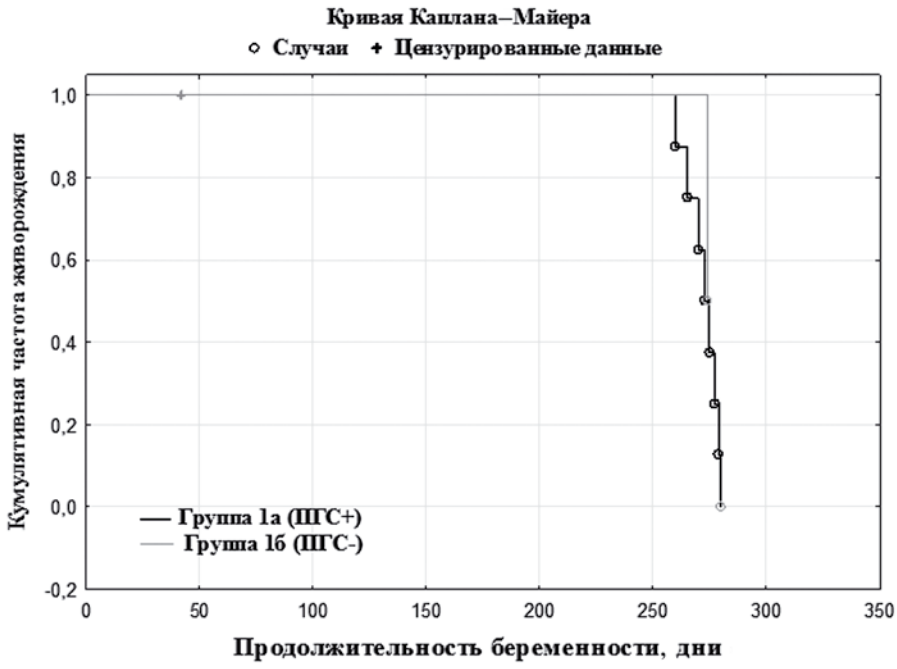
В 1-й группе было получено 174 зрелых ооцита (в среднем 4,9±3,0 на 1 пациентку), во 2-й группе —404 зрелых ооцита (в среднем 8,2±4,3 на 1 пациентку), p=0,0002. Все зрелые ооциты были оплодотворены методом ИКСИ. Из них было получено 529 эмбрионов. В среднем на 1 пациентку получено 4,5±2,7 эмбриона в 1-й группе и 7,5±4,1 эмбриона во 2-й группе (p=0,0002). Эмбрионов хорошего качества (классы А и В) на 3-и сутки развития было получено 462: в 1-й группе — 142 (в среднем 4,0±2,1 эмбриона), во 2-й группе — 320 (в среднем 6,5±3,7 эмбриона), p=0,0006. Таким образом, большее число эмбрионов хорошего качества было получено у пациенток с более низкой массой тела **(табл. 2)**.

Эмбрионы хорошего качества: 120 — в 1-й группе и 240 — во 2-й (всего 360) были подвергнуты ПГС. В группе пациенток с высоким ИМТ было получено 64 (53,3%) анеуплоидных эмбриона из 120 по сравнению с группой пациенток с низким ИМТ — 93 (38,7%) эмбриона из 240 (p=0,0085). $ОШ_{кор}$ анеуплоидии эмбрионов в зависимости от ИМТ с учетом выявленных конфаундеров (возраст) составило 1,5 (95% ДИ 1,1—2,4). Наиболее частыми типами хромосомной патологии эмбрионов были различные полисомии.

Вследствие проведения ПГС в 1-й группе и отбора эмбрионов с нормальным хромосомным набором для переноса в полость матки исходы ЭКО/ИКСИ были сопоставимы в сравниваемых группах пациенток. Клиническая беременность была диагностирована в 8 (22,8%) из 35 случаев в 1-й группе и в 10 (20,4%) из 49 случаев во 2-й группе (p=0,7874). Диагностированы две (4,1%) потери беременности во 2-й группе (p=0,2263). Таким образом, в 1-й группе беременность закончилась родами у 8 (22,8%) женщин, во 2-й группе — также у 8 (16,3%) (p=0,2910). Всего родились 16 детей. Все дети родились живыми, без генетической патологии и пороков развития.

Для оценки влияния ИМТ на исходы ЭКО/ИКСИ проведено сравнение групп пациенток с повышенным ИМТ (⩾23 кг/м^2), прошедших и не прошедших ПГС. Для этого были сформированы две группы по 25 пациенток, соответствующих друг другу по возрасту (группы 1а и 1б). В группе 1а было диагностировано 8 (32%) случаев клинической беременности, в группе 1б — 3 (12%) случая (p=0,0878). Самопроизвольный выкидыш произошел у 1 пациентки из группы 1б (p=0,3124). Частота живорождения составила 32% (8 из 25) в группе 1а и 8% (2 из 25 пациенток) в группе 1б (p=0,0338). Всего родились 10 детей. Все дети родились живыми, без генетической патологии и пороков развития.

Частота живорождения была оценена в модели Кокс пропорциональной регрессии с построением кривых дожития. Время наблюдения являлось цензурированным временем (дни наблюдения = дата родов или самопроизвольного выкидыша — дата последней менструации), время наступления положительного исхода явилось временем-до-события. Мы оценили распределение времени-до-события и частоты живорождения с помощью метода Каплана—Мейера. Была выявлена значимая разница в частоте



Кривые Каплана—Мейера, отражающие случаи живорождения в группах пациенток с повышенным ИМТ ≥23 кг/м², прошедших и не прошедших ПГС.

Частота живорождения была значимо выше (p=0,0338) в группе пациенток, прошедших ПГС (группа 1а).

наступления беременности в группах сравнения (p=0,0338) **(см. рисунок)**.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хромосомные аномалии в кариотипе или в половых клетках могут являться одной из причин бесплодия человека. В настоящее время существует ограниченное число исследований, направленных на выявление взаимосвязи между ИМТ, частотой анеуплоидии эмбрионов и репродуктивными исходами. Главная цель нашего исследования — оценить частоту анеуплоидии хромосом 13, 18, 21, X, Y в эмбрионах пациенток с избыточной массой тела и ожирением, которым проводился ПГС в программах ВРТ.

Выявлено, что шансы возникновения анеуплоидии в эмбрионах в группе пациенток с ИМТ⩾23 кг/м² были в 1,5 раза выше, чем в группе с ИМТ<23 кг/м² (95% ДИ 1,1—2,4). Порог ИМТ 23 кг/м² был получен нами в ранее проведенном исследовании с помощью ROC-анализа влияния ИМТ на исходы программ ВРТ [19]. При этом частота наступления беременности в группе пациенток с высоким ИМТ соответствовала таковой у пациенток с нормальным ИМТ, что объясняется переносом эуплоидных по хромосомам 13, 18, 21, X, Y эмбрионов после ПГС.

Схожие данные были получены в исследовании E. Hildebrand и соавт. [10], которые выявили, что риск рождения детей с синдромом Дауна у женщин с ИМТ ⩾30 кг/м² увеличивался на 28% по сравнению с женщинами с ИМТ 18,5—24,9 кг/м² (95% ДИ 1,12—1,48). При этом у женщин с ИМТ 30—34 кг/м² шансы рождения ребенка с синдромом Дауна были выше в 1,31 раза (95% ДИ 1,10—1,55), а у женщин с ИМТ 35—39,9 кг/м² в 1,12 раза (95% ДИ 0,82—1,53), чем у женщин с нормальной массой тела. Также полученные данные согласуются с результатами Е.И. Боровковой и соавт. [11] по перинатальным исходам у пациенток с ожирением. В ходе проведенного исследования из 51 женщины с ожирением у 5 (9,8%) выявлены хромосомные отклонения плода, такие как трисомии хромосом 18, 21 и 13.

Существует противоположная точка зрения [16]. Так, по данным K. Goldman и соавт. [13], не было выявлено разницы в доле анеуплоидных эмбрионов у пациенток с различным ИМТ. По данным B. Kroon и соавт. [14] и I. Landres и соавт. [15], структурные перестройки хромосом выявлялись реже у пациенток с ожирением по сравнению с пациентками с нормальной массой тела. C. Boots и соавт. [12] при этом указывают на то, что причиной бесплодия и невынашивания беременности у пациенток с ожирением являются различные эндокринные расстройства, та-

кие как заболевания щитовидной железы, синдром поликистозных яичников и сахарный диабет, а не анеуплоидии в ооцитах и эмбрионах. В наше исследование не были включены пациентки с вышеуказанной патологией, что нивелировало влияние данных заболеваний на негативный исход программ ВРТ.

Другим возможным фактором, оказывающим влияние на развитие анеуплоидии эмбрионов, является возраст пациенток. Данные ряда исследований [13] указывают на то, что ожирение не является самостоятельным фактором риска анеуплоидии плода. ИМТ увеличивается с возрастом, что приводит к развитию анеуплоидии [20]. Некоторые исследования показали, что в когорте женщин старше 40 лет частота наступления беременности значительно снижается и повышается риск хромосомной анеуплоидии в половых клетках по сравнению с женщинами моложе 40 лет [21, 22]. В недавнем исследовании T. Oliver и соавт. [23] отмечено, что возраст матери 35 лет и старше и ошибки мейоза II оказывают более сильное воздействие на развитие данного состояния, чем ИМТ. В нашем исследовании для исключения влияния возраста мы обследовали женщин до 40 лет.

Объяснением влияния ожирения на развитие анеуплоидии эмбрионов может быть нерасхождение хромосом, приводящее к развитию трисомий. Имеются данные о повышенном риске синдрома Дауна у женщин с ожирением [10]. В нашем исследовании полисомии хромосом были самым частым видом анеуплоидии у пациенток с избыточной массой тела и ожирением.

Другой возможной причиной анеуплоидии эмбрионов может быть нарушение оогенеза. Данные метаанализа исходов программ ВРТ при использовании донорских ооцитов у пациенток с ожирением свидетельствуют о том, что качество ооцитов является важным фактором, влияющим на результаты беременности [24]. В ооцитах мышей, которым давали пищу с высоким содержанием жиров, обнаружены дефекты веретена деления и более высокий уровень анеуплоидии [25]. Анализ фолликулярной жидкости у пациенток программ ВРТ выявил связь между ожирением и содержанием аномальных метаболитов в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови [26, 27]. Мы предположили, что влияние ожирения на качество ооцитов может включать изменения в процессе митоза и таким образом приводить к анеуплоидии. О значимости качества ооцитов в эффективности программ ВРТ также свидетельствуют данные D. DeUgarte и соавт. [28]. Результаты их ретроспективного исследования у 368 пациенток показали, что при использовании донорских ооцитов частота наступления беременности значимо не различалась у пациенток с разным ИМТ. В нашем исследовании у пациенток с ИМТ $\geqslant$23 кг/м^2 было получено значимо меньшее число зрелых ооцитов по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ.

Еще одной причиной анеуплоидии эмбрионов может быть нарушение формирования бластоцисты. Исследование I. Comstock и соавт. [29] показало, что формирование бластоцист было существенно нарушено у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, что, по мнению авторов, связано с нарушением метаболизма клеток. В нашем исследовании у пациенток с ИМТ $\geqslant$23 кг/м^2 получено значимо меньшее число эмбрионов, в том числе эмбрионов хорошего качества.

При анализе исходов программ ВРТ у пациенток с высоким ИМТ, которым проводился и не проводился ПГС методом FISH, было выявлено, что частота живорождения в группе ПГС составила 32% по сравнению с группой без ПГС, в которой детей родили лишь 8% женщин. Частота живорождения, оцененная с помощью метода Каплана—Мейера, была значимо выше в группе пациенток, прошедших ПГС (p=0,0338), что подтверждает необходимость ранней диагностики анеуплоидий у пациенток с повышенным ИМТ. ПГС является методом ранней и надежной профилактики врожденной и наследственной патологии плода, позволяя осуществить селекцию генетически полноценных эмбрионов. В клинической практике использование ПГС приводит к увеличению частоты наступления беременности и снижению риска рождения детей с генетической патологией.

Таким образом, пациенткам с избыточной массой тела и ожирением необходимо рекомендовать дополнительное генетическое консультирование с целью решения вопроса о возможности проведения молекулярно-цитогенетического анализа эмбрионов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ulijaszek SJ. Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Pp.52. (World Health Organization, Geneva, 2000). Sfr 55.00. ISBN 92-4-120894-5, paperback. *J Biosoc Sci*. 2003;35(4): S0021932003245508.
DOI: 10.1017/s0021932003245508

2. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology — a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007;13(5):433-444.
doi: 10.1093/huupd/dmm017

3. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*. 2004;19(11):2523-2528.

   doi: 10.1093/humrep/deh485

4. Spandorfer SD, Kump L, Goldschlag D, Brodkin T, Davis OK, Rosenwaks Z. Obesity and in vitro fertilization: negative influences on outcome. *J Reprod Med*. 2004;49(12):973-977.

5. Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turkish Ger Gynecol Assoc*. 2015;16(2):111-117.

   doi: 10.512/jtgga.2015.15232

6. Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Syrop C, Vanvoorhis BJ, Sparks A. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. *Obstet Gynecol*. 2006;108(1):61-69.

   doi: 10.1097/01.AOG.0000219768.08249.b6

7. Matalliotakis I, Cakmak H, Sakkas D, Mahutte N, Koumantakis G, Arici A. Impact of body mass index on IVF and ICSI outcome: a retrospective study. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(6):78-783.

   doi: 10.1016/S1472-6483(10)60142-3

8. Metwally M, Cutting R, Tipton A, Skull J, Ledger WL, Li TC. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(5):532-538.

   doi: 10.1016/S1472-6483(10)60385-9

9. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim WE, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and metaanalysis. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(4):421-439.

   doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.018

10. Hildebrand E, Kallen B, Josefsson A, Gottvall T, Blomberg M. Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring. *Prenat Diagn*. 2014;34(4):310-315.

    doi: 10.1002/pd.4294

11. Боровкова Е.И., Макаров И.О., Байрамова М.А. Перинатальные исходы пациенток с ожирением и неблагоприятным биохимическим скринингом. *Вестник РУДН*, сер. *Медицина*. 2011;116-121.

    Доступно: http://cyberleninka.ru/article/n/perinatalnye-ishody-u-patsientok-s-ozhireniem-i-neblagopriyatnym-biohimicheskim-skriningom

12. Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2014;102(2):455-459.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.005

13. Goldman KN, Hodes-Weertz B, McCulloh DH, Flom JD, Grifo JA. Association of body mass index with embryonic aneuploidy. *Fertil Steril*. 2015;103(3):744-748.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.029

14. Kroon B, Harrtison K, Martin N, Wong B, Yazdani A. Miscarriage karyotype and its relationship with maternal body mass index, age, and mode of conception. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1827-1829.

    doi: 10.1016/ j.fertnstert.2010.11.065

15. Landres IV, Milki AA, Lathi RB. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Hum Reprod*. 2010;25(5):1123-1126.

    doi: 10.1093/humrep/deq025

16. Tremellen K, Pearce K, Zander-Fox D. Increased miscarriage of euploid pregnancies in obese women undergoing cryopreserved embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2016.

    doi: 10.1016/j.rbmo.2016.09.11

17. Приказ Минздрава России №107н от 30.08.13 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

    Доступно по: https://www.rosminzdrav.ru/documents/6787-prikaz-minzdrava-rossii-107n-ot-30-avgusta-2013-g

    Ссылка активна на 08.11.2016

18. FISH chromosome search technology by Abbott Molecular.

    Available at: https://www.abbottmolecular.com/products-a-z.html#letter-F.

19. Долгушина Н.В., Десяткова Н.В., Донников А.Е., Высоких М.Ю., Суханова Ю.А., Пархоменко А.А. Роль адипокинов и генов-регуляторов адипокинов в эффективности программ ВРТ у пациенток с избыточной массой тела. *Акушерство и гинекология*. 2017 (в печати).

20. Zozzaro-Smith P, Gray P, Bacak S, Thornburg L. Limitations of Aneuploidy and Anomaly Detection in the Obese Patient. *J Clin Med*. 2014;3(3):795-808.

    doi: 10.3390/jcm3030795

21. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*. 2009;30(5):465-493.

    doi: 10.1210/er.2009-0006

22. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril*. 2014;101(3):656-663.e1.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.004

23. Oliver TR, Tinker SW, Allen EG, et al. Altered patterns of multiple recombinant events are associated with nondisjunction of chromosome 21. *Hum Genet*. 2012;131(7):1039-1046.

    doi: 10.1007/s00439-011-1121-7

24. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, Deugarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2720-2727.

    doi: 10.1093/humrep/det292

25. Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, et al. High Fat Diet Induced Developmental Defects in the Mouse: Oocyte Meiotic Aneuploidy and Fetal Growth Retardation/Brain Defects. ed. Clarke H. *PLoS One*. 2012;7(11):e49217.

    doi: 10.1371/journal.pone.0049217

26. Jungheim ES, MacOnes GA, Odem RR, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1970-1974.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.154

27. Valckx SDM, De Pauw I, De Neubourg D, et al. BMI-related metabolic composition of the follicular fluid of women undergoing assisted reproductive treatment and the consequences for oocyte and embryo quality. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3531-3539.

    doi: 10.1093/humrep/des350

28. DeUgarte DA, DeUgarte CM, Sahakian V. Surrogate obesity negatively impacts pregnancy rates in third-party reproduction. *Fertil Steril*. 2010;93(3):1008-1010.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1005

29. Comstock IA, Kim S, Behr B, Lathi RB. Increased body mass index negatively impacts blastocyst formation rate in normal responders undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(9):1299-1304.

    doi: 10.1007/s10815-015-0515-11304.

    doi: 10.1007/s10815-015-0515-1