doi: 10.17116/rosakush2017173102-107

Использование ооцитов донора для лечения пациенток с бесплодием в позднем репродуктивном возрасте (состояние проблемы)

Д.м.н., проф., член-корр. РАН К.В. КРАСНОПОЛЬСКАЯ, В.Р. АЛЕКСАНДРОВА

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (дир. — проф. В.А. Петрухин) Минздрава Московской области, Москва, Россия

На основании анализа опубликованных работ и собственного опыта авторов рассмотрены причины отсутствия эффективности при применении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток старшего репродуктивного возраста с бесплодием (низкий овариальный резерв, неудовлетворительное качество яйцеклеток, нарушение рецептивной способности эндометрия, наличие сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний). Начиная с периода жизни женщины, в котором количество фолликулов в яичниках сокращается до 25 000 (возраст 37,5 года), фолликулярный аппарат яичников сокращается не только вследствие регулярного убывания овулирующих яйцеклеток, но и за счет атрезии недозревших антральных фолликулов и продолжающейся элиминации примордиальных фолликулов. Обращено внимание на повышенный риск рождения больного ребенка у пациенток старого репродуктивного возраста еще и по причине развития дегенеративных процессов и анеуплоидий в яйцеклетках. Возможным решением данной проблемы у таких пациенток может стать использование в программе ЭКО нативных или витрифицированных ооцитов донора, что приводит к увеличению частоты имплантации и уменьшению риска ранних репродуктивных потерь и рождения больного ребенка.

Ключевые слова: старший репродуктивный возраст, бесплодие, отсутствие эффективности при применении ЭКО, использование ооцитов донора.

The use of donor oocytes for the treatment of infertile patients of late reproductive age: The state of the problem

Prof. K.V. KRASNOPOLSKAYA, MD, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences; V.R. ALEKSANDROVA

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

Based on the analysis of publications and their own experience, the authors consider the reasons for in vitro fertilization inefficiency in late reproductive-aged patients with infertility (low ovarian reserve, poor quality of eggs, inability of the receptive endometrium, and concomitant somatic and gynecological diseases). From the period of a woman's life when the number of ovarian follicles declines to 25,000 at the age of 37.5 years, the ovarian follicular unit is reduced not only due to the regular decrease in ovulating eggs, but also to atresia of immature antral follicles and to ongoing elimination of primordial follicles. Attention is drawn to the higher risk for the birth of a sick baby in late reproductive-aged patients also because of the development of degenerative processes and aneuploidy in the eggs. The use of native or vitrified donor oocytes in the IVF program can be a possible solution for this problem in these patients, which leads to an increase in the frequency of implantation and to a reduction in the risk of early reproductive losses and birth of a sick child.

Keywords: late reproductive age, infertility, in vitro fertilization inefficiency, oocyte donation.

В настоящее время проблема бесплодия является чрезвычайно актуальной почти во всех экономически развитых странах мира. Согласно данным современных источников литературы [1, 2], бесплодной оказывается каждая шестая семейная пара, желающая иметь детей, причем число бездетных пар продолжает увеличиваться. Так, до конца 90-х годов XX века данный показатель составлял 7—8%, а в 2011 г. он увеличился до 17%. В настоящее время распространенность бесплодия в разных регионах Российской Федерации составляет от 8 до 19%. Основными причинами женского бесплодия в 40—50% наблюдений становится трубно-перитонеальный фактор, в 15—30% — различные эндокринные нарушения и в 20—30% — эндометриоз.

Благодаря использованию медикаментозного и оперативного лечения довольно часто удается восстановить естественную фертильность. Однако у ряда пациенток успешное лечение бесплодия возможно только с применением методов вспомогательной репродукции.

Идея использования метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с целью лечения женского бесплодия у ученых возникла еще в конце XVIII века [3, 4]. Первая успешная операция ЭКО была проведена в 1978 г. британскими учеными у пациентки с абсолютным трубным фактором бесплодия.

Первым ребенком, рожденным в СССР с помощью ЭКО, проведенного в лаборатории Б.В. Леонова, стала девочка, которая появилась на свет в феврале 1986 г., а спу-

© К.В. Краснопольская, В.Р. Александрова, 2017

e-mail: guzmoniiag@gmail.com

стя 6 мес в лаборатории А.И. Никитина родился мальчик. В настоящее время в России насчитывается более 100 центров, осуществляющих лечение бесплодия с помощью процедуры ЭКО, при этом большая часть сконцентрирована в Москве и Санкт-Петербурге [5].

Данные сообщения являются важнейшим свидетельством того, что ЭКО не только эффективный, но и безопасный метод в борьбе с бесплодием. Достижение R. Edwards и P. Steptow [6, 7] — это реальность, которая продолжает приносить радость бесплодным парам во всем мире.

В настоящее время из 5 млн бездетных пар, зарегистрированных в России, 1,63 млн требуется лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

В XXI веке метод ЭКО широко вошел в клиническую практику и стал рутинным методом в арсенале возможностей лечения пациенток с бесплодием наряду с методами восстановления естественной фертильности. При этом эффективность методов вспомогательной репродукции определяют многие факторы, а именно наличие гинекологических и наследственных заболеваний, сопутствующая соматическая патология, мужской фактор и др., от которых зависит выбор метода ВРТ [3, 8]. Среднее число наступления беременности в европейских центрах при использовании программы ЭКО составляет 32,5%, а при проведении интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку — 31,9% [1, 9, 10]. Статистические данные Российской ассоциации репродукции человека за 2014 г. [11] свидетельствуют об эффективности программ ЭКО, которая составляет в среднем 30—35%. При этом эффективность программ ЭКО с применением донации ооцитов (ДО) является стабильной и держится на уровне 42—45%, независимо от возрастной группы пациенток **(рис. 1)**.

В последнее время интерес ученых растет к определению овариального резерва как маркера индивидуального биологического возраста яичников [12]. Многочисленные исследования доказывают, что состояние овариального резерва коррелирует с возрастом женщины [13, 14] и имеет огромное значение для прогноза лечения бесплодия с применением ЭКО [15—17]. Общеизвестно, что с возрастом уменьшается овариальный резерв женщины, ухудшается качество ооцитов [5].

Овариальный резерв — это функциональный запас яичников, определяющий их способность к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой [13, 14]. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках как примордиальных, так и растущих фолликулов и зависит от ряда физиологических и патофизиологических факторов [13]. Важнейшими физиологическими факторами, определяющими овариальный резерв, являются количество примордиальных фолликулов, находящихся в яичниках девочки к моменту менархе [12, 18] (в норме данный показатель равен 250 000 — 470 000 фолликулов [19, 20]), а также частота элиминации примордиальных фолликулов в яичнике. Исследования отечественных и зарубежных ученых показали, что, начиная с периода, когда количество фолликулов я яичнике сокращается до 25 000, а это, как правило, приходится на возраст 37,5 года, частота исчезновения фолликулов удваивается [20—22]. Именно этот возраст ряд авторов считают критическим [16, 7, 37, 41].

В репродуктивном периоде фолликулярный аппарат сокращается не только вследствие регулярного убывания

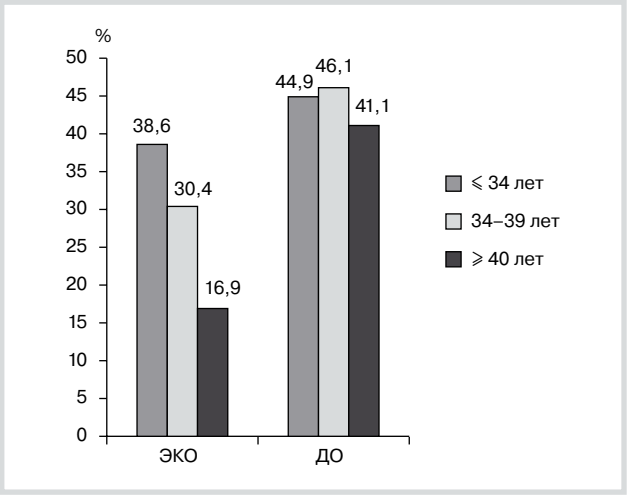

Рис. 1. **Частота наступления беременности в программах ЭКО в зависимости от возраста пациенток [11].**

овулирующих яйцеклеток, но за счет атрезии недозревших антральных фолликулов и продолжающейся фоновой элиминации примордиальных фолликулов [20, 23]. У женщин в возрасте 38 лет отмечается прогрессирующее уменьшение количества малых антральных фолликулов, чувствительных к стимулирующему эффекту фолликулостимулирующего гормона, что является одной из основных причин слабого ответа яичников на их стимуляцию гонадотропинами в циклах ЭКО [21].

В настоящее время женщины в экономически развитых странах ориентированы на деторождение в более зрелом возрасте. Из всех пациенток, обращающихся в центры ЭКО, около 45% составляют женщины старшего репродуктивного возраста; кроме того, их количество увеличивается с каждым годом [2, 24, 25]. Данную тенденцию объясняет увеличивающаяся доступность лечения, а также изменение социальных ориентиров женщин, способствующих откладыванию материнства на более поздний возраст в связи с желанием построить карьеру или в отсутствие полового партнера. Кроме того, причинами обращения женщин старшего репродуктивного возраста в центры ЭКО являются желание иметь ребенка в повторном браке или несвоевременное оказание специализированной медицинской помощи [2, 24]. Некоторые женщины откладывают деторождение, так как считают, что возможности ВРТ не ограничены, и их применение является эффективным независимо от возраста, однако именно возрастной фактор обусловливает снижение эффективности, а иногда и безуспешность применения программ ЭКО. При этом программы ЭКО с применением ооцитов донора никоим образом не повторяют данную тенденцию, а наоборот, сохраняют более высокие результаты по частоте наступления беременности в разных возрастных группах, что свидетельствует о целесообразности выбора метода ЭКО с использованием ооцитов донора у пациенток старшего репродуктивного возраста **(см. рис. 1)**.

Известно, что биологические возможности репродукции потенциальных матерей старшего репродуктивного возраста ограничены естественным снижением фертильности [26, 27]. Возрастные изменения репродуктивной системы оказывают существенное влияние на результаты

лечения функционального бесплодия, но также немалое значение имеют факторы окружающей среды, включая курение и ятрогенные факторы, которые способны вызывать изменения, схожие со старением [12].

Эффективность программ ВРТ у женщин позднего репродуктивного возраста зависит от состояния овариального резерва и не зависит от применения схем стимуляции функции яичников и эмбриологических пособий. При крайне низком овариальном резерве лечение бесплодия с использованием собственных ооцитов в программах ВРТ неэффективно [21].

Фертильность женщин также с возрастом значительно снижается. С 35 лет у женщин отмечается постепенное угасание генеративной функции, а в возрасте 45—50 лет — менструальной и гормональной функции [28]. Согласно данным Z. Rosenwaks [29], в возрасте 38 лет фертильность снижается до 25%, а у женщин в возрасте 40 лет составляет менее 5%, при этом мало зависит от условий жизни.

В современной концепции репродуктивной системы у женщин истощение фолликулярного аппарата яичников — физиологический процесс, который происходит постоянно. К концу репродуктивного периода он усиливается. Известно, что у женщин старше 37 лет насчитывается около 25 000 фолликулов, а к перименопаузе остается около 1000 фолликулов [25].

Несомненно, что у пациенток старшего репродуктивного возраста сочетание слабой реакции яичников на стимуляцию с увеличением доли дефектных яйцеклеток является причиной получения эмбрионов плохого качества [30]. Это наглядно объясняет более выраженное негативное влияние ослабленной реакции на результаты ЭКО у женщин старшей возрастной группы по сравнению с более молодыми пациентками [31, 32]. Проведение повторных циклов ЭКО у женщин с низким овариальным резервом характеризуется бедным ответом и также низким качеством эмбрионов, не пригодных для переноса (не менее 45%). Если же удается достичь этапа эмбриотрансфера, то частота наступления беременности очень мала и составляет 3—16% [12].

Кроме того, с возрастом прогрессивное снижение фертильности происходит не только из-за уменьшения количества яйцеклеток [3], но также увеличения числа дегенеративных ооцитов, возрастания анеуплоидий [4]. Впервые этот феномен привлек внимание исследователей в 30-х годах прошлого века, когда было выявлено, что вероятность рождения ребенка с трисомией по 21-й хромосоме (синдром Дауна) имеет явную зависимость от возраста матери [24]. Наиболее высокий риск рождения ребенка с врожденной патологией имеют женщины старше 40 лет. Согласно данным зарубежных авторов [5], у женщин моложе 25 лет риск рождения больного ребенка равен 1/1400, в 35 лет он возрастает до 1/350 и с каждым годом прогрессивно увеличивается; так, в 42 года он равен 1/60, а в 49 — 1/12. Развитие цитогенетики позволило выявить взаимосвязь многих анеуплоидий по другим хромосомам с возрастом матери, при том что влияние возраста отца невелико. Кроме того, доказано, что возрастное увеличение вероятности анеуплоидий определяет высокую вероятность самопроизвольного прерывания беременности у женщин старшего возраста. Анеуплоидия в яйцеклетках играет существенную роль в уменьшении эффективности репродукции у женщины и может служить основным фактором в снижении ее репродуктивной функции в перименопаузе [24]. Эксперты рекомендуют возраст женщины 42 года считать критическим для получения собственных яйцеклеток [2].

Одной из модификаций метода ЭКО является программа донации яйцеклеток. Эта программа основана на методе ЭКО донорских яйцеклеток с дальнейшим переносом эмбрионов в матку женщины-реципиента [26].

Использование ЭКО с применением ооцитов донора эффективно не только при лечении женщин старшего возраста с бесплодием, но и у молодых пациенток с такими состояниями, при которых невозможно получение собственных клеток, а именно с дисгенезией гонад, синдромом резистентных яичников, с наследственными генетическими заболеваниями, у женщин после хирургической, радиационной или медикаментозной менопаузы, а также у пациенток с несколькими неудачными попытками ЭКО в анамнезе. В 1986 г. группой ученых впервые успешно было проведено ЭКО с применением донорских ооцитов.

Применение донорских ооцитов у женщин позднего репродуктивного возраста способно значительно повысить эффективность лечения больных с бесплодием, не только потому, что у них очень низкий овариальный резерв, но потому, что яйцеклетки этих женщин зачастую имеют неудовлетворительное качество [9]. Существуют исследования, доказывающие, что проведение ЭКО у пациенток старшего репродуктивного возраста в программе с применением донорских ооцитов сопровождается повышением эффективности лечения бесплодия, у них отмечаются увеличение частоты имплантации и уменьшение риска ранних репродуктивных потерь по сравнению с этими показателями у женщин этой же возрастной группы, у которых в процедуре ЭКО используются собственные яйцеклетки [31, 33].

Очень важным и обязательным компонентом программ ДО является отбор доноров яйцеклеток согласно приказу №107н, при котором донором может выступать здоровая женщина моложе 35 лет с сохраненным овариальным резервом. Донорам ооцитов проводится контролируемая гиперстимуляция яичников, как и в программах обычного ЭКО, и осуществляется процедура забора яйцеклеток, одновременно женщина-реципиент проходит подготовку к переносу эмбрионов. В случае наступления беременности нужно поддерживать ее развитие экзогенными стероидными гормонами до срока 7—12 нед.

Однако возможно использование как нативных ооцитов донора, так и прошедших витрификацию (криоконсервация в жидком азоте) в день получения.

Метод криоконсервации позволил значительно расширить клинические возможности в лечении бесплодия. На данный момент этот метод имеет широкое распространение и относится к безопасным и экономически целесообразным методам повышения эффективности ВРТ [34]. Криоконсервации подвергают неоплодотворенные яйцеклетки, эмбрионы, а также ткань яичников [35]. В различных странах частота криопереносов по отношению к общему количеству циклов ЭКО, по данным разных авторов [34], составляет от 2,5 до 50%.

В мировой практике накоплен небольшой опыт успешного достижения беременности после размораживания и оплодотворения зрелых яйцеклеток [28, 29]. Технология получения яйцеклеток не отличается от таковой при обычном ЭКО [35, 36]. В настоящее время известны различные методы криоконсервации ооцитов. Долгое время специалисты для криоконсервации ооцитов приме-

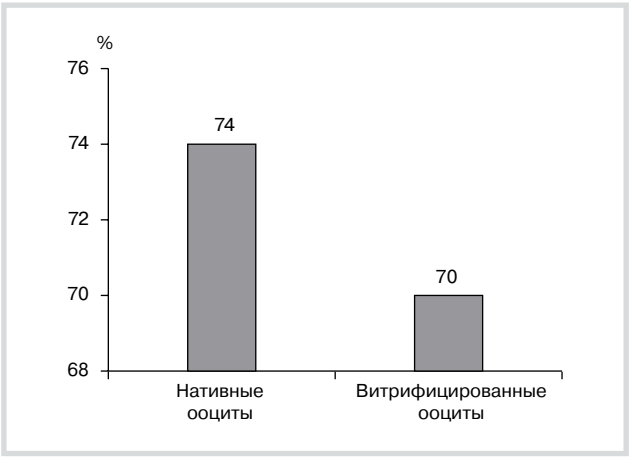

***Рис. 2*. Эффективность оплодотворения нативных и витрифицированных ооцитов.**

няли протокол медленного замораживания, при этом жизнеспособность сохраняли только 50—60% яйцеклеток, что связано с образованием кристаллов льда в процессе замораживания [28]. В настоящее время специалистам удалось нивелировать данный негативный эффект медленного замораживания путем использования метода витрификации. Витрификация ооцитов позволяет остановить возраст яйцеклеток. Длительное хранение в жидком азоте не оказывает влияния на качество ооцитов. В мировой практике описаны случаи успешного наступления беременности и родов после переноса эмбрионов, хранящихся в криобанке более 10 лет [37, 38]. В этой связи в настоящее время становится актуальной подготовка донорских ооцитов с последующей витрификацией для использования в программах ЭКО у пациенток старшего репродуктивного возраста с истощением яичников.

Согласно данным разных авторов [18, 19], применение этого метода позволило получить почти такую же эффективность оплодотворения яйцеклеток после витрификации и размораживания, как и у нативных ооцитов. Результаты исследования эффективности оплодотворения нативных и витрифицированных ооцитов, проведенного в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) в 2015—2016 гг. представлены на **рис. 2**. При витрификации жизнеспособность сохраняют около 70% ооцитов, а частота наступления беременности в результате оплодотворения витрифицированных яйцеклеток составляет около 20—30%, что совпадает с мнением других исследователей [5, 39].

Важнейшим фактором, определяющим успех эмбрионального развития, является возраст яйцеклеток. Цитогенетические исследования яйцеклеток, полученных у женщин различного возраста, выявили увеличение количества дегенеративных форм ооцитов у женщин позднего возраста. Кроме того, ученые выявили, что у пациенток старшей возрастной группы наблюдается снижение оплодотворяемости яйцеклеток на 30—40% по сравнению с таковыми у женщин более молодого возраста. Нередко наличие хромосомных аномалий не отражается на фенотипе яйцеклеток и полученных из них эмбрионов, что не позволяет обнаружить их визуально.

Приводим результаты указанного научного исследования МОНИИАГ, в котором проводилась оценка эффективности использования нативных свежих и витрифицированных ооцитов донора в программах ЭКО у пациенток старшего репродуктивного возраста **(см. таблицу)**. В двух группах использовалось равное количество ооцитов для оплодотворения, при этом в группе с витрифицированными ооцитами параметры выживаемости после размораживания составили 76%, что привело к уменьшению количества пригодных для оплодотворения ооцитов. Следует также отметить отмену переноса эмбрионов, полученных при оплодотворении ранее витрифицированных ооцитов, который имелся в связи с низким качеством эмбрионов, но в группе с использованием нативных ооцитов отмены переноса эмбрионов зарегистрировано не было.

Учитывая данное исследование, а также результаты других авторов [21, 37, 39], можно заметить, что возраст женщин не влияет на вероятность наступления беременности при переносе эмбрионов, полученных из нативных или витрифицированных ооцитов, а ведущая роль принадлежит качеству переносимых эмбрионов. Немаловажным фактором, обеспечивающим успешный результат ЭКО, является число перенесенных эмбрионов, однако с увеличением их числа возрастает частота многоплодных беременностей, имеющих много осложнений как у матери, так и у плодов, но они сопоставимы с таковыми при спонтанных многоплодных беременностях.

Проблема многоплодия при проведении ЭКО чрезвычайно актуальна. В настоящее время рекомендуется переносить не более 2 эмбрионов.

В свою очередь беременность женщин позднего репродуктивного возраста сопровождается большим числом осложнений и репродуктивных потерь. Согласно данным экспертов [21, 40], спектр и распространенность осложнений, за исключением осложнений в I триместре, не различаются как при индуцированных, так и спонтанно наступивших беременностях. Причинами предимплантационных и ранних эмбриональных потерь являются нарушения имплантации плодного яйца. Известно, что имплантация представляет собой не односторонний процесс активной инвазии, а является результатом сложного «энзиматического» взаимодействия между бластоцистой и эндометрием, для которого необходимы гормональная стимуляция и определенная зрелость эндометрия [39, 41].

Ученые относят беременных старшего репродуктивного возраста к группе высокого риска развития осложнений; такие пациентки требуют тщательного наблюдения, а также проведения необходимых лечебных процедур и генетического обследования, в том числе с применением инвазивных методов. При этом репродуктивные потери у женщин старшего репродуктивного возраста, забеременевших с помощью методов ЭКО, достигают 30%. Но при донашивании беременности частота развития неонатальных осложнений и пороков развития рожденных детей не превышает популяционной нормы [21, 42, 43].

Доказано, что эффективность циклов ЭКО напрямую зависит от возраста женщины в момент забора яйцеклеток, и в меньшей степени на нее влияет возраст женщины, которой производится перенос эмбрионов, что является весьма важным при использовании программ с применением ооцитов донора [15, 26].

Таким образом, анализ данных литературы показал, что бесплодие является чрезвычайно актуальной медико-

Оценка эффективности программ ЭКО с ооцитами доноров

Показатель	1-я группа (нативные ооциты), *n*=175	2-я группа (витрифицированные ооциты), *n*=37
Выживаемость ооцитов, %	100	73,6
Отмена переноса эмбрионов, абс. (%)	0 из 175 циклов	7 (19) из 37 циклов
Частота наступления беременностей на перенос эмбрионов, %	61,7	26,6
Многоплодная беременность, %	11,2	50
Ранние репродуктивные потери, %	9,2	12,5

социальной проблемой. При этом современные тенденции к увеличению возраста женщин, решившихся на деторождение, диктуют необходимость дальнейших исследований в области оказания помощи в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста. Эффективность лечения таких пациенток с использованием вспомогательных репродуктивных технологий крайне низка. Причинами низкой способности к зачатию у женщин старшего репродуктивного возраста являются низкий овариальный резерв, ухудшение качества яйцеклеток, нарушение рецептивной способности эндометрия, наличие сопутствующей гинекологической и соматической патологии. Овариальный резерв, являющийся важнейшим показателем репродуктивного потенциала, у женщин старшей возрастной группы, как правило, низок, что ставит под сомнение возможность получения у них беременности с использованием собственных яйцеклеток. При этом риск рождения больного ребенка во много раз выше еще и по причине развития дегенеративных процессов в половых клетках. Возможным решением данной проблемы у этой категории пациенток может стать использование нативных или витрифицированных ооцитов донора.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авраменко Н.В. Вспомогательные репродуктивные технологии. *Запорожский медицинский журнал*. 2014;84:3:95-100. [Avramenko NV. Assisted reproductive technologies. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*. 2014;84:3:95-100. (In Russ.)].
2. Назаренко Т.А., Здановский В.М., Дуринян Э.Р. *Синдром поликистозных яичников (современные подходы к диагностике и лечению бесплодия)*. М.: МЕДпресс-информ. 2005;208. Nazarenko TA, Zdanovskii VM, Durinyan ER. *Sindrom polikistoznych yaichnikov*. [Polycystic ovarian Syndrome (contemporary approaches to diagnosis and treatment of infertility)]. Moscow: MEDpress-inform. 2005;208. (In Russ.).
3. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010;1:43-44. [Amirova AA, Nazarenko TA, Mishieva NG. Factors affecting the outcome of IVF (literature review). *Problemy reproduktsii*. 2010;1:43-44. (In Russ.)].
4. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2002;3:36-43. [Boyarskii KYu. Folliculogenesis and modern ovarian stimulation (literature review). *Problemy reproduktsii*. 2002;3:36-43. (In Russ.)].
5. Витязева И.И., Бармина И.И., Мельниченко Г.А. Исторические вехи развития методов вспомогательных репродуктивных технологий, основанных на оплодотворении in vitro. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2011;1:5-14. [Vityazeva II, Barmina II, Mel'nichenko GA. Historical milestones in the development of assisted reproductive technologies based on in vitro fertilization. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;1:5-14. (In Russ.)].
6. Vaskivuo TE, Tapanainen JS. Apoptosis in the human ovary. *Reprod Biomed Online*. 2003;6:24-35.
7. Wiener-Megnazi Z, Auslender R, Dirnfeld M. Advanced paternal age and reproductive outcome. *Asian J Androl*. 2012;14:1:69-76.
8. Брулеев В.А., Кузмичев Л.Н., Щеткина Н.С. Состояние молекулярного имплантационного окна: роль в исходах ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2009;6:24-27. [Bruleev VA, Kuzmichev LN, Shchetkina NS. As the molecular implantation window: role in IVF outcomes (literature review). *Problemy reproduktsii*. 2009;6:24-27. (In Russ.)].
9. Альбицкий В.Ю., Одинаева Н.Д., Мансимова В.О. Правовые аспекты применения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10:2:12-14. [Albitskii VYu, Odinaeva ND, Mansimova VO. Legal aspects of assisted reproductive technologies in infertility treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2011;10:2:12-14. (In Russ.)].
10. Zhao Y, Brezina P, Hsu CC. In vitro fertilization: Four decades of reflections and promises. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1810:843-852.
11. Российская ассоциация репродукции человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2012 г. СПб. 2014;36. [Russian association of human reproduction. Register VRT. The report for 2012. St. Petersburg 2014;36. (In Russ.)].
12. Щербина Н.А., Градиль О.Г. Оценка возрастных изменений овариального резерва у женщин с бесплодием. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16:2:2:62:140-144. [Shcherbina NA, Hradil' OG. Assessment of age-related changes of the ovarian reserve in women with infertility. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2013;16:2:2:62:140-144. (In Russ.)].
13. Ярман В.В., Михайличенко В.В., Новиков А.И., Долгов Г.В. О значении медико-биологических факторов, влияющих на наступление беременности в супружеской паре. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013;4:28-35. [Yarman VV, Mikhailichenko VV, Novikov AI, Dolgov GV. About the importance of biological factors affecting the occurrence of pregnancy in a married couple. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2013;4:28-35. (In Russ.)].
14. Beltadze K, Barbakadze L. Ovarian reserve in women of late reproductive age by the method of treatment of PCOS. *Iranian J Reprod Med*. 2015;13:5:263-268.
15. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю. *Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009;176. Vertkin AL, Pushkar' DYu. *Vozrastnoi androgennyi defitsit i erektilnaya disfunktsiya*. [Age-related androgen deficiency and erectile dysfunction. Moscow: GEOTAR-Media. 2009;176. (In Russ.).
16. Chie T, Atsuy F, Masahiro K. Anti-Mullerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008;89:586-591.

17. Mashiach R, Amit A, Hasson J. Follicular fluid levels of anti-Mullerian hormone as a predictor of oocyte maturation, fertilization rate, and embryonic development in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010;93:2299-2302.

18. Вартанян Э.В., Айзикович И.В., Антонов А.Р. Причины неудач ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010;3:57-61. [Vartanyan EV, Aizikovich IV, Antonov AR. The Causes of failures of IVF (review of literature). *Problemy reproduktsii*. 2010;3:57-61. (In Russ.)].

19. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58:3:74-83. [Boyarskii KYu, Gaidukov SN. The role of antimullerian hormone (AMH) in normal and various gynecological diseases. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2009;58:3:74-83. (In Russ.)].

20. Balasch J. Ageing and infertility: an overview. *Gynecol Endocrinol*. 2010;1-6.

21. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко Н.Д. Значение оценки овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции*. 2005;2:56-59. [Nazarenko TA, Mishieva NG, Fanchenko ND. The importance of assessing ovarian reserve in the treatment of infertility in women of advanced reproductive age. *Problemy reproduktsii*. 2005;2:56-59. (In Russ.)].

22. Muttukrishna S. Markers of ovarian reserve. *BJOG*. 2004;111:1248-1253.

23. Cheng EY, Hunt PA, Naluai-Cecchini TA Meiotic recombination in human oocytes. *PLoS Genet*. 2009;5:9:9-14.

24. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. Патофизиологические механизмы старения репродуктивной функции у женщин после 40 лет. *Проблемы репродукции*. 2011;3:6-15. [Boyarskii KYu, Gaidukov SN. Pathophysiological mechanisms of aging of the reproductive function in women after 40 years. *Problemy reproduktsii*. 2011;3:6-15. (In Russ.)].

25. Нефедова А.В., Пестова Т.И., Русакова М.Д., Брюхин Г.В. Влияние стимуляции овуляции и условий культивирования эмбрионов на исход экстракорпорального оплодотворения у женщин разных возрастных групп. *Вестник ЮУрГУ*. 2011;26:87-90. [Nefedova AV, Pestova TI, Rusakova MD, Bryuhin GV. The Effect of stimulation and the conditions of embryo culture on the outcome of in vitro fertilization in women of different age groups. *Vestnik YuUrGU*. 2011;26:87-90. (In Russ.)].

26. Ермоленко К.С., Рапопорт С.И., Соловьева А.В. Секреция мелатонина у женщин старшего репродуктивного возраста. *Клиническая медицина*. 2013;7:52-54. [Ermolenko KS, Rapoport SI, Soloviev AV. Melatonin secretion in women of advanced reproductive age. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;7:52-54. (In Russ.)].

27. Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н. Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Альманах клинической медицины*. 2015;37:111-117. [Lopatina OV, Balan VE, Tkacheva ON. Factors of women's health from the point of view of aging of the reproductive system and risk of cardiovascular disease. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2015;37:111-117. (In Russ.)].

28. Быстрова О.В., Калугина А.С., Цыбатов Е.В. Способы восстановления фертильности у онкологических больных. *Практическая онкология*. 2009;10:4:245-253. Bystrova OV, Kalugina AS, Zubatov EV. Ways to restore fertility in cancer patients. *Prakticheskaya onkologiya*. 2009;10:4:245-253. (In Russ.)].

29. Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1995;10:1:165-173.

30. Hassold T, Hunt P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:6:703-708.

31. Назаренко Т.А., Краснопольская К.В. «*Бедный ответ*». *Тактика пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО*. М.: МЕДпресс-информ. 2012;80. Nazarenko TA, Krasnopolskaya KV. *Bednyi otvet. Taktika patsientok so snizhennoi reaktsiei na stimulyatsiyu gonadotropnami v programmakh EKO*. [«Poor response». Tactics of patients with a reduced response to gonadotropin stimulation in IVF]. Moscow: MEDpress-inform. 2012;80. (In Russ.).

32. Westerlund E, Henriksson P, Wallén H. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb Res*. 2012;46:4:417-425.

33. Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzis TB, Tarlatzis BC. Evidence-based management of poor ovarian response. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1205:199-206.

34. Вейсман А. Перенос криоэмбрионов. *Проблемы репродукции*. 2010;2:34-40. [Weisman A. Cryoembryo transfer. *Problemy reproduktsii*. 2010;2:34-40. (In Russ.)].

35. Багненко С.Ф., Афанасьев Б.В., Беженарь В.Ф., Рухляда Н.Н. *Перспективы применения консервирующих технологий сохранения фертильности у женщин*. Материалы Международной научно-практической конференции «Репродуктивные технологии в онкологии». 2015;29. Bagnenko SF, Afanas'ev BV, Bezhenar' VF, Rukhlaga NN. *Perspektivy primeneniya konserviruyushchikh tekhnologii sokhraneniya fertil'nosti u zhenshchin*. [Prospects of application of preservative technologies to preserve fertility in women]. Materials of International scientific-practical conference «Reproductive technologies in Oncology». 2015;29. (In Russ.).

36. Mosalanejad L, Parandavar N, Abdollahifard S. Barriers to infertility treatment: an integrated study. *Glob J Health Sci*. 2013;6:1:181-191.

37. Kuwayama M, Leibo SP. Efficiency of the cryotop method to cryopreserve human oocytes; analysis of in vitro and in vivo results at eleven IVF clinics. *Fertil Steril*. 2008;90:281-282.

38. Res U, Res P, Kastelic D. Birth after treatment of a male with seminoma and azoospermia with cryopreserved thawed testicular tissue. *Hum Reprod*. 2000;15:4:861-864.

39. Chung K, Irani J, Knee G. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113:5:7-11.

40. Herbert DL, Luck JC, Dobson AJ. Infertility, medical advice and treatment with fertility hormones and/or in vitro fertilization population perspective from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Aust N Z J Public Health*. 2009;33:4:358-364.

41. Рудакова Е.Б., Полторака Е.В., Лузин А.А. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник НГУ*. 2009;7:2:20-25. [Rudakova EB, Poltoraka EV, Luzin AA. The possibility of improving the effectiveness of assisted reproductive technology. *Vestnik NGU*. 2009;7:2:20-25. (In Russ.)].

42. Струкова С.А., Павлова Т.В. Перинатальные исходы у пациенток после экстракорпорального оплодотворения. *Научные ведомости*. 2009;67:12:71-74. [Strukova SA, Pavlova TV. Perinatal outcomes in patients after in vitro fertilization. *Nauchnye vedomosti*. 2009;67:12:71-74. (In Russ.)].

43. de Mouzon J, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE The European IVF-Monitoring (EIM), and Consortium for the European Society on Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2012;27:954-966.

Поступила 31.01.17