

**ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ В НЕУДАЧАХ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

С.В. ХАБАРОВ*, К.А. ХАДАРЦЕВА**

*ООО «ВИТРОМЕД», Волоколамский проезд, 1а, Москва, 125424, Россия

**Тульский государственный университет, Медицинский институт, Болдина, 128, Тула, 300028, Россия

Аннотация. В работе проведена оценка клинических исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий у 386 пациенток различных возрастных групп. Проведенное исследование продемонстрировало снижение результативности этих программ у пациенток старшего репродуктивного возраста при использовании их собственных ооцитов: биохимическая беременность наступила у 31,9% пациенток, клиническая беременность – у 24,6%, произошли роды – у 14,5% пациенток, вступивших в протокол. Лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток без учета их возрастных особенностей не позволяет достичь желаемой эффективности, что свидетельствует о необходимости индивидуальной тактики ведения пациенток старшего репродуктивного возраста. Эффективность программ с донорскими ооцитами может служить мотивацией к использованию донорских гамет.

Ключевые слова: женское бесплодие, неудачи экстракорпорального оплодотворения, статистика, особенности.

**AGE ASPECTS OF THE FAILURES OF THE PROGRAMS OF ASSISTED REPRODUCTIVE
TECHNOLOGIES**

S.V. KHABAROV*, K.A. KHADARTSEVA**

*ООО «VITROMED», Volokolamsk passage, 1a, Moscow, 125424, Russia

**Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. The paper assesses the clinical outcomes in-vitro fertilization (IVF) programs in 386 patients of different age groups. The study showed a decrease in the effectiveness of art programs in patients of older reproductive age using their own oocytes: biochemical pregnancy occurred in 31.9% of patients, clinical pregnancy – in 24.6%, delivery occurred – in 14.5% of patients who entered the protocol. Treatment of infertility in-vitro fertilization in patients without taking into account their age characteristics does not allow to achieve the desired efficiency, which indicates the need for individual tactics of management of patients of older reproductive age. The effectiveness of programs with donor oocytes can serve as motivation for the use of donor gametes.

Key words: female infertility, in-vitro fertilization failures, statistics, features.

Введение. Согласно данным популяционных наблюдений, распространенность бесплодия в мире составляет от 10 до 20% [2, 4]. В Российской Федерации с 1998 по 2016 гг. темпы прироста рождаемости оказались ниже ожидаемого [17], при этом распространенность бесплодного брака в России достигает 15,0-17,4% и имеет тенденцию к росту [2].

В настоящее время наиболее прогрессивным методом лечения бесплодия являются программы *вспомогательных репродуктивных технологий* (ВРТ), позволяющие эффективно преодолевать практически любые формы данного патологического состояния. Разновидностью этих технологий на современном этапе является весьма эффективный метод – *экстракорпоральное оплодотворение* (ЭКО).

Лечение бесплодия методами ВРТ в РФ становится все более востребованным: за 20 лет (с 1995 по 2015 гг.) количество циклов ЭКО увеличилось более, чем в 30 раз (с 3 690 до 111 972 циклов) [6]. Россия занимает пятое место в мире по эффективности наступления беременности после ЭКО [15], однако относительное число неудач ЭКО не имеет тенденции к снижению. Существенный вклад в генез неудач ЭКО вносит возраст пациенток [14], так как 30% женщин в течение своей жизни обращаются к гинекологу с нарушениями менструальной функции, с воспалительными процессами, различными вмешательствами в полости матки, которые *приводят* к дезадаптационным процессам местного иммунитета в эндометрии, *изменяют* рецептивность к эстрогенам и прогестерону при нормальной концентрации гормонов в крови и *нарушают* секреторную функцию эндометрия [3, 7, 8, 23]. Кроме того, у женщин с нарушенным репродуктивным циклом резко изменены *психонейроиммунологические программы адаптации*, приводящие к нарушениям взаимодействия эндометрия и плодного яйца [19]. Несмотря на внешние проявления длительной активности и внешней привлекательности, способность к зачатию у большинства женщин

резко снижается к 40 годам и прекращается в среднем в 41-43 года [2]. Снижение рецептивности к женским половым гормонам и угасание репродуктивной функции при лечении бесплодия у пациенток старше 40 лет приводит к выраженному уменьшению возможности наступления беременности у таких пациенток [1,9], а вопрос ведения пациенток старшего репродуктивного возраста в протоколах ВРТ остается одним из актуальных проблем современной репродуктологии.

По данным Национального регистра ВРТ, с каждым годом значительно увеличивается число женщин старше 40 лет, включенных в цикл ЭКО [6]. Это можно связать с изменением репродуктивных установок у молодежи – откладывают роды и предпочитают комфорт, карьеру, хотя до поры до времени жить без детей и лишних забот.

В настоящее время в РФ отсутствуют возрастные критерии для женщин, планирующих применение ВРТ. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [18] и Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и показаниях к их применению» [11] не содержат указания на возраст пары или одинокой женщины, желающих воспользоваться тем или иным методом ЭКО. Поэтому данный вопрос врач-репродуктолог решает самостоятельно, руководствуясь только возможностью вынашивания беременности и рождения ребенка.

Цель исследования – оценка клинических исходов программ ВРТ у пациенток различных возрастных групп.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено на базе Клиники «ВитроКлиник» ООО «ВИТРОМЕД» г. Москвы, имеющей свою женскую консультацию.

Критерии включения: в исследование были включены 386 пациенток в возрасте 23-44 лет, получавшие терапию первичного и вторичного женского бесплодия в программах ВРТ (ЭКО) и закончивших беременность в течение 2016 г.

Критерии исключения: из исследования были исключены пациентки, которым проводились программы ВРТ с использованием донорских ооцитов или суррогатное материнство.

В качестве исходов программ ВРТ нами рассматривались частоты клинической беременности и живорождение. Перед включением в протокол ЭКО все пациентки были обследованы в соответствии с Приказом Минздрава России от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и показаниях к их применению» [11].

Всем пациенткам производили динамическое УЗ-исследование в реальном времени на ультразвуковом аппарате *Mindray DC-8* с использованием влагалищного датчика частотой 6,5 МГц и абдоминального датчика частотой 3,5 МГц. Проводили ультразвуковой мониторинг числа и размеров фолликулов, а также толщины эндометрия во всех стимулированных циклах.

Предиктором состояния фолликулярного резерва считали количество антральных фолликулов до 10 мм в диаметре по УЗИ на 2-3 день менструального цикла.

Содержание гормонов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом в лаборатории ООО «ДиаЛаб». Исследовали пролактин, ЛГ, ФСГ, АМГ, ТТГ, T_{4cb} , эстрадиол, прогестерон, общий тестостерон. Референсные значения соответствовали показателям здоровых женщин репродуктивного возраста. Состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы оценивали на 2-3 день менструального цикла.

Результаты спермограммы определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека [13].

Всем пациенткам осуществлялась прегравидарная подготовка с целью обеспечения условий для наступления и сохранения беременности в соответствии с клиническим протоколом «Прегравидарная подготовка» [9], включавшая в себя (при необходимости) модификацию образа жизни, прегравидарную вакцинацию, профилактику резус-конфликта. Не менее чем за 3 месяца до наступления беременности проводилась дотация фолатов (400 мкг/сут., в группе высокого риска по развитию дефекта нервной трубки – до 4000 мкг/сут.), иодида калия (200-250 мкг/сут), полиненасыщенных жирных кислот. Кроме того, по результатам обследования при необходимости дополнительно назначались препараты железа, витамина D.

Далее каждой пациентке подбирался персонализированный протокол стимуляции, решавший проблему получения оптимального числа зрелых ооцитов при максимальном снижении риска развития осложнений. У женщин старшего репродуктивного возраста, имеющих сниженный овариальный резерв или противопоказания к овариальной стимуляции, преимущественно применялись протоколы ЭКО в «модифицированном» естественном цикле.

Стимуляцию проводили гонадотропными препаратами. Дозы препаратов и схемы подбирались индивидуально с учетом уровней ЛГ, ФСГ, а также результатов УЗ-мониторинга роста фолликулов и толщины эндометрия. Стимуляцию суперовуляции проводили по «короткому» протоколу: со 2-3 дня менструального цикла вводили гонадотропные препараты, по достижении диаметра доминантного фол-

ликула ≥ 16 мм (6-7 день стимуляции) всем пациенткам назначали антагонисты *гонадотропин-рилизинг-гормона*.

Трансвагинальную пункцию фолликулов производили через 35-36 часов после введения триггера овуляции. Пунктировали и аспирировали все фолликулы диаметром более 16 мм.

Сперму получали путем мастурбации сразу же после успешно выполненной пункции. По стандартному протоколу проводили оплодотворение ооцитов *in vitro*. Через 16-20 часов после оплодотворения ооциты подвергались визуальному контролю на инвертированном микроскопе *Olympus IX71* (Япония) при 200-кратном увеличении.

Зиготы, имевшие признаки патологии оплодотворения (три и более пронуклеусов, лизис цитоплазмы) в дальнейшем в работе не использовались и утилизировались. Отобранные правильно оплодотворенные зиготы переносили в капли со свежей питательной средой и культивировали в течение 30 и более часов (стадии 8 бластомеров, морула, бластоциста) до момента переноса в полость матки. Время переноса определял лечащий врач – акушер-гинеколог совместно с эмбриологом и пациенткой.

Одним из основных факторов, влияющих на эффективность программ ВРТ и, следовательно, на частоту живорождения, является качество бластоцист. Отбираемые для переноса эмбрионы оценивали согласно классификации *D. Gardner* и соавт. [21]. Критериями оценки качества эмбриона были: скорость дробления, симметрия бластомеров, а также наличие фрагментации в отдельных бластомерах. К эмбрионам отличного качества относились бластоцисты 4-5 класса с качеством внутриклеточной массы и трофэктодермы категории *A*.

Перенос эмбрионов в полость матки производили на 3 или 5-е сутки при помощи катетера *COOK* (*Coок*, Австралия). После переноса эмбрионов и извлечения катетера последний просматривали под микроскопом для исключения возможности их оставления в нем.

Ведение посттрансферного периода осуществлялось согласно принятым в клинической практике протоколам. Всем пациенткам дополнительно назначали микронизированный прогестерон интравагинально в дозе до 600 мг/сут. При задержке развития эндометрия со дня пункции фолликула назначали эстрадиола валерат в дозе 2-4 мг/сут до момента диагностики беременности и далее в зависимости от ее течения до 5-7 недели гестации.

При уровне сывороточного β -ХГЧ более 50 МЕ/л через 14 суток после переноса эмбрионов в полость матки регистрировали биохимическую беременность, а при ультразвуковой визуализации плодного яйца в полости матки трансвагинальным доступом через 21 сутки после переноса эмбрионов – клиническую беременность.

После подтверждения наступления беременности пациенток вели в соответствии с Приказом МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [10].

Математическую обработку полученных результатов производили с использованием методов описательной статистики на персональном компьютере с помощью программы *Microsoft Excel 2007*.

Результаты и их обсуждение. В протокол ВРТ вступило 386 пациенток (закончивших беременность в течение 2016 г.), в т.ч. старше 40 лет – 69 (17,9%) (табл.).

Пациенткам старшего репродуктивного возраста, включенным в исследование, не проводились программы ВРТ с донорскими гаметами в связи с невозможностью овариальной стимуляции по медицинским показаниям или отказом пациентов. В этих случаях женщина имела право на протокол с собственными ооцитами, чаще всего это был «*модифицированный*» *естественный цикл*.

Проведенный анализ показал, что средний возраст пациенток составил $34,7 \pm 2,7$ года ($p > 0,05$).

Оценены социально-экономические характеристики исследуемой группы (уровень образования, семейное положение, наличие или отсутствие работы, а также наличие вредных привычек, характеристика менструальной функции, соматическая и гинекологическая заболеваемость).

Средний индекс массы тела составил $27,5 \pm 2,4$ кг/м².

Первичным бесплодием страдало – 258 женщин (66,7%), вторичным бесплодием – 128 (33,2%). Длительность бесплодия у пациенток варьировала от 1 года до 14 лет, составив в среднем $3,9 \pm 2,3$ года.

Структура причин бесплодия у 158 обследованных бесплодных женщин (при выявленном единственном факторе) в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10) выглядела следующим образом:

- N97.0 Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции – 41 (25,9%).
- N97.1 Женское бесплодие трубного происхождения – 45 (28,5%).
- N97.2 Женское бесплодие маточного происхождения – 10 (6,3%).
- N97.3 Женское бесплодие цервикального происхождения – 3 (1,9%).
- N97.4 Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами – 49 (31,0%).
- N97.8 Другие формы женского бесплодия – 2 (1,3%).
- N97.9 Женское бесплодие неуточненное – 8 (5,1%).

У 228 (59%) обследованных бесплодных женщин отмечалось сочетание 2 факторов и более, нарушавших их репродуктивную функцию. Следует отметить, что частота встречаемости трубно-перитонеального и мужского фактора была практически одинаковой (30%).

У 41 пациентки (10,6%) в прегравидарном периоде в диагностических целях произведена пайпель-биопсия эндометрия. По результатам гистологического исследования в 34 случаях (82,9%) выявлен хронический эндометрит.

Протоколы ЭКО в «модифицированном» естественном цикле, применявшиеся преимущественно у женщин старшего репродуктивного возраста, имеющих сниженный овариальный резерв или противопоказания к овариальной стимуляции, составили 20% от общего числа проведенных протоколов.

В 123 случаях (47,9% от всех случаев переноса) в полость матки переносили один эмбрион.

Частота наступления беременности у изучаемых пациенток отражена в таблице. В результате лечения биохимическая беременность наступила у 180 (46,6%) пациенток, клиническая беременность – у 77 (33,4%), произошли роды – у 101 (26,2%) пациентки соответственно.

Проведенное исследование продемонстрировало снижение результативности программ ВРТ у пациенток старше 40 лет при использовании их собственных ооцитов. В этой группе показатели выглядели следующим образом: биохимическая беременность наступила у 22 (31,9%) пациенток, клиническая беременность – у 17 (24,6%), произошли роды – у 10 (14,5%) пациенток.

Таблица

Частота наступления клинических беременностей и живорождения в программе ЭКО у пациенток различных возрастных групп

Возраст, годы	Абсолютное число пациенток	Пункция яичников (% от начатых циклов)	Перенос эмбрионов (% от начатых циклов)	Биохимическая беременность (% от начатых циклов)	Клиническая беременность (% от начатых циклов)	Живорождение (% от начатых циклов)
До 35 лет	54	89,5	85,2	57,4	42,6	37,0
35-37 лет	170	80,6	71,2	50,6	35,8	32,4
38-40 лет	91	75,8	63,7	45,1	30,8	20,6
41-42 года	51	72,6	52,9	37,2	27,4	17,6
Старше 42 лет	18	55,6	27,8	22,2	22,2	11,1
В целом	386	76,9	66,6	46,6	33,4	26,2

Большинство авторов отмечают более низкую частоту наступления беременности и родов в исходе программ ВРТ с собственными ооцитами [5, 12, 16, 17].

По данным литературы, эффективность ЭКО в естественном цикле в целом не превышает 10% [20, 22], что несколько ниже данных, полученных нами.

Таким образом, лечение бесплодия методами ВРТ у пациенток без учета их возрастных особенностей не позволяет достичь желаемой эффективности, что свидетельствует о необходимости индивидуальной тактики ведения пациенток старшего репродуктивного возраста. Эффективность программ с донорскими ооцитами может служить мотивацией к использованию донорских гамет.

Выводы:

1. Частота наступления беременности зависит от возраста пациенток, который, в свою очередь, служит основанием для выбора индивидуального протокола ВРТ.

2. Эффективность программ ЭКО у пациенток старше 40 лет при использовании их собственных ооцитов не превышает 11-17% и это следует учитывать при их консультировании и обсуждении вопроса о донорстве половых клеток.

Литература

1. Бесплодие. Диагностика, современные методы лечения / Подзолкова Н.М. [и др.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 144 с.
2. Бесплодный брак: версии и контраверсии / под ред. Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 404 с.

3. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Коваленко В.Л., Казачкова Э.А. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза // Архив патологии. 2010. Т. 72, №1. С. 23–26.
4. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы : руководство / Краснопольская К.В. [и др.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 376 с.
5. Локшин В. Н., Тайбагарова Ж. Б., Полумисков В. Е., Карибаева Ш. К. Сравнительная характеристика программ ЭКО в зависимости от возраста пациенток // Акушерство, гинекология и перинатология. 2008. Т. 4, №6. С. 40–44.
6. Национальный регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчеты 2000-2015 гг.
7. Овчарук Э.А., Хадарцева К.А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №1. С. 181–182.
8. Овчарук Э.А., Хадарцева К.А. Оценка секреторной функции эндометрия при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №1. С. 75–76.
9. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / Радзинский В.Е. [и др.]. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. 53 с.
10. Приказ МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (в ред. приказов МЗ РФ от 17.01.2014 № 25н, от 11.06.2015 № 333н, от 12.01.2016 № 5н). URL: <http://www.pravo.gov.ru>.
11. Приказ МЗ РФ от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и показаниях к их применению». URL: <http://www.pravo.gov.ru>.
12. Репродуктивная медицина и планирование семьи: Практическое руководство / МакВей Э., Джиллбоуд Д. [и др.] / под ред. Прилепской В.Н., Сухих Г.Т.; пер. с англ. М. : МЕДпрессинформ, 2016. 368 с. : ил.
13. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд., пер. с англ., М.: КАПИТАЛ ПРИНТ, 2012. 305 с.
14. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов. Сделано в МЦРМ / под ред. Корсака В.С. М.: СИМК, 2015. 232 с.
15. Сухих Г.Т., Мюллер В.С., Савичева А.М., Коган И.Ю. Эффективность программ ЭКО у пациенток с перенесенной хламидийной инфекцией (систематический обзор и метаанализ) // Доктор Ру . 2014. Т 1, № 8 (96). С. 18–23.
16. Фальконе Т., Херд В.В. Репродуктивная медицина и хирургия: пер. с англ. / под ред. Сухих Г.Т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 948 с.
17. Федеральная служба государственной статистики. Демография. Численность и состав населения. Электронный ресурс. URL: <http://www.gks.ru>.
18. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: <http://www.pravo.gov.ru>.
19. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Фундаментальные исследования. 2012. № 5 (часть 2). С. 359–365.
20. Bodri D., Kawachiya S., Kondo M. Oocyte retrieval timing based on spontaneous luteinizing hormone surge during natural cycle in vitro fertilization treatment // Fertil Steril. 2014. № 101 (4). P. 1001–1007.e2. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.016>.
21. Gardner D.K., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts // Curr Opin Obstetr Gynecol. 1999. № 11(3). P. 307–311.
22. Polyzos N. P., Blockeel C., Verpoest W. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria // Hum Reprod. 2012. № 27 (12). P. 3481–3486.
23. Shapley M., Jordan K., Croft P.R. An Epidemiological Survey of Symptoms of Menstrual Loss in the Community // British Journal of General Practice. 2004. Vol. 54. P. 359–363.

References

1. Podzolkova NM, et al. Besplodie. Diagnostika, sovremennyye metody lecheniya [Infertility. Diagnosis, modern methods of treatment]. Moscow: GEOTAR Media, 2018. Russian.
2. Besplodnyy brak: versii i kontraversii [Infertile marriage: versions and contraversions]. Edited by Radzinsky VE.. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. Russian.
3. Kazachkov EL, Voropaeva EE, Kovalenko VL, Kazachkova E.A. Morfofunktsional'naya kharakteristika slizistoy obolochki matki u zhenshchin s sindromom poteri beremennosti rannikh srokov infektsionnogo geneza [Morphofunctional characteristics of the uterine mucosa in women with a syndrome of early pregnancy loss of infectious genesis]. Archive of pathology. 2010;72(1):23-6. Russian.

4. Krasnopolskaya KV, Nazarenko TA. Klinicheskie aspekty lecheniya besplodiya v brake. Diagnostika i terapevticheskie programmy [Clinical aspects of infertility treatment in marriage. Diagnosis and therapeutic programs : manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Russian.
5. Lokshin VN, Taibagorova JB, Polumiskova VE, Karibaeva SK. Sravnitel'naya kharakteristika programm EKO v zavisimosti ot vozrasta patsientok [Comparative characteristics of IVF depending on the age of the women]. Obstetrics, Gynecology and Perinatology. 2008;4(6):40-4. Russian.
6. Natsional'nyy registr VRT Rossiyskoy assotsiatsii reproduktivnoy cheloveka [National register of ART of the Russian Association of human reproduction. Reports 2000-2015]. Russian.
7. Ovcharuk EA, Khadartseva KA. Bakteriologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika khronicheskogo endometrita pri besplodii [Bacteriological and histological diagnosis of chronic endometritis infertility]. Bulletin of new medical technologies. 2010;1:181-2. Russian.
8. Ovcharuk EA, Khadartseva KA. Otsenka sekretornoy funktsii endometriya pri besplodii [Evaluation of the secretory function of the endometrium in infertility]. Bulletin of new medical technologies. 2011;1:75-6. Russian.
9. Pregravidarnaya podgotovka : klinicheskiy protokoll [Pregravid preparation : clinical protocols]. ed. Radzinsky VE. Moscow: Editorial Board of StatusPraesens magazine; 2017. Russian.
10. Prikaz MZ RF ot 01.11.2012 № 572n «Ob utverzhenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «akusherstvo i ginekologiya (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy)» [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 01.11.2012 № 572n "On approval of the Procedure of rendering of medical aid according to the specialty "obstetrics and gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies)"] (in ed. of decrees of the Ministry of the Russian Federation of 17.01.2014 № 25n, 11.06.2015 No. 333n, from 12.01.2016 No. 5n) Available from: <http://www.pravo.gov.ru>.
11. Prikaz MZ RF ot 30.08.2012 № 107n «O poryadke ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy, protivopokazaniyakh i pokazaniyakh k ikh primeneniyu» [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 30.08.2012 № 107n "On the procedure for the use of assisted reproductive technologies, contraindications and indications for their use"] Available from: <http://www.pravo.gov.ru>.
12. McVeigh E, Gillbard D, Humber R. Reproductivnaya meditsina i planirovanie sem'i: Prakticheskoe rukovodstvo [Reproductive medicine and family planning: a Practical guide]. Moscow: Representors; 2016. Russian.
13. Rukovodstvo VOZ po issledovaniyu i obrabotke eyakulyata cheloveka [The who guidelines for the study and treatment of human sperm]. 5th ed., lane. from English., Moscow: CAPITAL PRINT; 2012. Russian.
14. Rukovodstvo po vspomogatel'nykh reproductivnym tekhnologiyam dlya vrachey i embriologov [Manual on assisted reproductive technology for physicians and embryologists]. Made in MTRM. under the editorship of Korsak VS. Moscow: SIMC; 2015. Russian.
15. Sukhikh GT, Muller V, Savicheva AM, Kogan IYu. Effektivnost' programm EKO u patsi-entok s perechennoy khlamidiynoy infektsiei (sistematicheskii obzor i metaanaliz) [Effectiveness of IVF programs in patients with a history of chlamydia infection (systematic review and meta-analysis)]. Dr. Roux . 2014;1(96):18-23. Russian.
16. Falcone T, Hurd V. Reproductivnaya meditsina i khirurgiya: per. s angl. [Reproductive medicine and surgery : per. from English]. edited by Sukhikh GT. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Russian.
17. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Demografiya. Chislennost' i sostav naseleniya. [Federal state statistics service. Demography. The size and composition of the population. Electronic resource]. Available from: <http://www.gks.ru>. Russian.
18. Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii» [Federal law No. 323-FZ of 21.11.2011 "On the basics of healthcare in the Russian Federation"] Available from: <http://www.pravo.gov.ru>. Russian.
19. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva Yu.V., Khadartseva KA, Gordeeva A.Yu. Psikhoneuroimmunologicheskie programmy adaptatsii, kak modeli dizadaptatsii u zhenshchin s narushennym reproductivnym tsiklom [Psychoneuroimmunological programs of adaptation, as models of disadaptation in women with impaired reproductive cycle]. Fundamental research. 2012;5(2):359-65. Russian.
20. Bodri D, Kawachiya S, Kondo M. Oocyte retrieval timing based on spontaneous luteinizing hormone surge during natural cycle in vitro fertilization treatment. Fertil Steril. 2014;101 (4):1001-7.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.016>.
21. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. Curr Opin Obstetr Gynecol 1999; 11(3): 307-11.
22. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. Hum Reprod. 2012;27(12):3481-6.
23. Shapley M, Jordan K, Croft PR. An Epidemiological Survey of Symptoms of Menstrual Loss in the Community. British Journal of General Practice. 2004;54:359-63.

Библиографическая ссылка:

Хабаров С.В., Хадарцева К.А. Возрастные аспекты в неудачах программ вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №2. Публикация 1-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/1-12.pdf> (дата обращения: 18.04.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16041.