

На правах рукописи

Тян Юлия Аркадьевна

**Влияние стереоизомерии женского организма на
репродуктивную функцию при нормальной и сниженной
фертильности**

03.03.01 Физиология

14.01.01 Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград

2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители: **Боташева Татьяна Леонидовна**
доктор медицинских наук, профессор

Линде Виктор Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Гафиятуллина Гюзьяль Шамилевна**
доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры нормальной физиологии

Здановский Валерий Мстиславович
доктор медицинских наук, профессор,
ООО Медицинский центр «ЛЕРА» и ООО «Центр лечения бесплодия «ЭКО», генеральный директор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита состоится « 14 » апреля 2015 года в _____ 00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.06 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор социологических наук,
профессор,
кандидат медицинских наук

Ковалева Марина Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Изучение проблем женской и мужской фертильности, по-прежнему, является актуальным в рамках репродуктивной физиологии. Это связано с увеличением количества бесплодных супружеских пар и является одной из важных социальных задач, поскольку устойчивость демографического развития влияет на жизнеспособность и развитие страны. К наиболее эффективным способам борьбы с бесплодием в настоящее время относятся методы вспомогательных репродуктивных технологий, а именно - экстракорпоральное оплодотворение. По данным Европейского регистра ESHRE и Международного комитета по мониторингу ВРТ ICMART на сегодняшний день родилось более 7 миллионов детей после программ экстракорпорального оплодотворения, начиная с момента появления на свет первого ребенка «из пробирки». Однако, несмотря на внушительные достижения в сфере репродуктивных технологий, актуальной остается задача увеличения частоты наступления беременности после программ экстракорпорального оплодотворения. Для решения этой задачи необходимо тщательное изучение физиологических механизмов поддержания оптимального уровня фертильности в женском организме.

Одним из эффективных подходов в решении репродуктивных проблем является асимметрология (Фокин В.Ф., 2003; Бердичевская Е.М., 2004, 2009; Жаворонкова Л.А., 2004). Проблема функциональных асимметрий в настоящее время активно разрабатывается специалистами различных областей науки, в том числе, и медицины, в которых широко используются понятия: функциональная асимметрия мозга, профиль межполушарной асимметрии мозга (Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1988; Ильин Е.П., 2001). Функциональная асимметрия полушарий является одной из причин существования у человека определенного латерального фенотипа (латерализации) (Назын-оол М.В., 2010). Принцип морфологической и функциональной «симметрии-асимметрии» прослеживается и в женской репродуктивной системе (Порошенко А.Б., 1994; Орлов В.И. 2010; Черноситов А.В., 2014; Боташева Т.Л., 2014; Кузьмин А.В., 2000; Сагамонова К.Ю., 2011; Орлов А.В., 2006; Авруцкая В.В. 2008; Гудзь Е.Б., 2012; Закружная М.А., 2012; Баринаева В.В., 2012; Романова О.А., 2012; Рожков А.В., 2013; Рогова Н.А., 2013). Согласно данным литературы, в течение всего репродуктивного периода женщины фолликулы в яичниках проходят различные стадии развития, начиная от примордиальной и заканчивая преовуляторной. Рост и развитие фолликулов происходит под воздействием различных паракринных и эндокринных факторов. Известно, что до наступления первой беременности, в норме у женщин репродуктивного возраста ежемесячно формируется фолликулярно-

овуляторная функциональная система, представленная одним доминантным яичником (Орлов В.И., Дубровина С.О., 1997; Орлов В.И., Сагамонова, 2001). Ежемесячный, циклически повторяющийся латерализованный процесс созревания яйцеклетки в доминантном яичнике опосредует формирование доминантного афферентно-эфферентного рефлекторного контура, который является правоориентированным у 61% женщин репродуктивного возраста. На уровне центра эти процессы представлены функционированием и доминированием височно-теменной коры контрлатерального по отношению к яичнику полушария мозга. Факторы, инициирующие рост примордиальных фолликулов, до сих пор остаются неизвестными. Однако, существуют данные, свидетельствующие о влиянии уровня АМГ на качество эмбриона (Guerif F., 2009; Ebner и др., 2006; Revelli и др., 2009) и его морфологию (Sills и др., 2011). Такие гормоны, как гонадотропные, антимюллеровый, играют важную роль в рекрутировании фолликулов и ингибировании процессов апоптоза. Учитывая то, что более 99% примордиальных фолликулов подвергаются атрезии, антиапоптотическое действие экзогенно введенного фолликулостимулирующего гормона в процессе контролируемой стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения приводит к росту и созреванию нескольких доминантных фолликулов в одном лечебном цикле (La Marca A. с соавт., 2005).

Принимая во внимание, что процесс созревания фолликулов у женщин носит четкий латерализованный характер (в каждом менструальном цикле у женщины фолликул развивается в правом или левом яичнике), а рост и развитие фолликула в значительной степени зависят от уровня антимюллера гормона, следует ожидать, что его уровень будет различаться в зависимости от стереоизомерии женского организма. Представляет также значительный интерес выявление особенностей латерализации в связи со стереоизомерией женского организма.

При проведении вспомогательных репродуктивных технологий с целью получения большого числа яйцеклеток принято использовать гормональную стимуляцию суперовуляции при помощи медикаментозных форм фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Использование гонадотропных гормонов для индукции суперовуляции позволило повысить эффективность метода экстракорпорального оплодотворения в 80-е годы прошлого столетия (Здановский В.М., 2002; Назаренко Т.А., 2009). Рекомбинантные аналоги лекарственных средств имеют ряд несомненных преимуществ, поскольку технология их производства не требует сбора мочи, рекомбинантный продукт не содержит вирусных, белковых, углеводных и стероидных примесей, обладает высокой биохимической однородностью и состоит из наиболее активных фракций гормона, что во-видимому,

способствует получению существенно большего количества зрелых ооцитов и, соответственно, эмбрионов высокого качества. С целью оптимизации метода экстракорпорального оплодотворения до настоящего времени ведутся новые разработки, в том числе разработка новых лекарственных препаратов и подбор схем адекватной гормональной стимуляции. Однако, механизмы влияния экзогенно введенных гормонов при стимуляции суперовуляции на организм женщин, имеющих различную конституциональную принадлежность, остаются окончательно не выясненными.

За последние годы появились исследования, которые показывают, что функциональная межполушарная асимметрия колеблется на протяжении менструального цикла (Bayer U., 2009). В своих исследованиях Sanders и Wenmoth в 1998 году обнаружили, что эти колебания происходят за счет влияния эстрогенов на активность левого полушария, а также влияния прогестерона на процессы торможения межполушарной асимметрии с подавлением доминантного полушария и относительной активацией субдоминантного полушария. Таким образом, представляет интерес влияние различных схем стимуляции суперовуляции на организм женщин в зависимости от доминирования правого или левого функционального контура.

Приведенные данные явились предпосылкой для изучения особенностей репродуктивного резерва, гормонального статуса и функциональной активности крови у женщин с нормальной и сниженной фертильностью. Представляет также значительный интерес исследование процессов системной адаптации на гормональную стимуляцию в зависимости от стереоизомерии женского организма.

Целью настоящей работы явилось изучение закономерностей функционирования репродуктивной системы при нормальной и сниженной фертильности в репродуктивном периоде в зависимости от стереоизомерии женского организма и разработка на их основе новых подходов к оптимизации программы экстракорпорального оплодотворения.

Для реализации поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Изучить характер латерального поведенческого профиля асимметрий у женщин с нормальной и сниженной фертильностью.

2. Выявить особенности гормональной регуляции у женщин с нормальной и сниженной фертильностью с учетом характера латерального поведенческого профиля асимметрий.

3. Изучить закономерности системной интеграции между гормональным статусом, репродуктивной системой и функциональной активностью крови у женщин с различным уровнем фертильности в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий.

4. Оценить особенности функциональной активности яичников в условиях экзогенной гормональной стимуляции (моно- и комбинированными гормональными препаратами) у женщин с различным латеральным профилем асимметрий при нормальной и сниженной фертильности.

5. Определить влияние стереоизомерии женского организма на исходы программы экстракорпорального оплодотворения при нормальной и сниженной фертильности.

6. На основании полученных данных разработать новые подходы к оптимизации гормональной стимуляции и улучшению исходов программы экстракорпорального оплодотворения.

Научная новизна

В работе впервые:

- осуществлено изучение закономерностей функционирования репродуктивной системы у женщин с нормальной и сниженной фертильностью в репродуктивном периоде в зависимости от стереоизомерии женского организма;

- проведена комплексная оценка овариального резерва, гормонального статуса и функционального состояния крови женщин с нормальной и сниженной фертильностью в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий;

- обнаружено, что у женщин с сохраненной фертильностью статистически значимо чаще регистрируется правый латеральный поведенческий профиль асимметрий по сравнению с женщинами со сниженной фертильностью, у которых чаще выявляли амбидекстральный профиль;

- выявлено, что у женщин с амбидекстральным профилем асимметрий при сохраненной фертильности регистрируется больший овариальный резерв, при котором отмечается более высокий уровень антимюллера гормона;

- установлена интеграция отдельных звеньев системы крови и гормональной системы в регуляции репродуктивных процессов у женщин с нормальной и сниженной фертильностью в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий;

- доказаны статистически значимые отличия в функциональной активности яичников после экзогенной гормональной стимуляции моно- или комбинированными препаратами у женщин с различным латеральным поведенческим профилем асимметрий: наиболее выраженный овариальный ответ на гормональную стимуляцию в случае правого и амби-правого латерального профиля отмечается при использовании комбинации фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, тогда как при

левом и амби-левом профиле – моно-препарата фолликулостимулирующего гормона;

- обнаружено, что при гормональной стимуляции у женщин с правым профилем асимметрий наибольшее число ооцитов созревает в правом яичнике, у пациенток с левым профилем – в левом яичнике, при амбидекстральном - в обоих яичниках;

- отмечено, что функциональный ответ правого яичника на гормональную стимуляцию (число фолликулов менее 4-х) является ведущим при построении прогноза исходов программы экстракорпорального оплодотворения;

- выявлено, что у женщин со сниженной фертильностью наиболее эффективная имплантация и наступление беременности отмечается преимущественно в случае амбидекстрального правого латерального поведенческого профиля асимметрии, тогда как у женщин с сохраненной фертильностью – в случае правого фенотипа;

- установлены прогностически значимые признаки стереоизомерии женского организма и латерализации функции яичников: при селекции эмбрионов для переноса в матку преимущества имеют оплодотворенные ооциты из яичника, ипсилатерального по отношению к латеральному поведенческому профилю асимметрий.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании многоуровневого и мультифункционального подходов в исследовании особенностей репродуктивного резерва, гормонального статуса и функционального состояния крови у женщин с нормальной и сниженной фертильностью в репродуктивном периоде в зависимости от стереоизомерии женского организма доказано существование статистически значимых отличий в реакции правого и левого яичников на стимуляцию роста и созревания фолликулов, количестве и качестве ооцитов, эмбрионов, характере исходов программы экстракорпорального оплодотворения.

Полученные результаты углубляют представление об особенностях функциональной активности яичников после гормональной стимуляции в зависимости от конституциональных особенностей женского организма, дают научную основу для разработки дифференцированной тактики для ее проведения. Практическая значимость исследования так же заключается в оптимизации выбора гормонального препарата для стимуляции роста и развития фолликулов, забора ооцитов и переноса эмбриона (-ов) с учетом стереоизомерии яичников у женщин с различным латеральным поведенческим профилем асимметрий, а так же улучшении исходов программы экстракорпорального оплодотворения.

Материалы исследования могут быть использованы учебном процессе медицинских ВУЗов при преподавании курсов репродуктивной физиологии, эмбриологии акушерства и гинекологии, в работе центров экстракорпорального оплодотворения.

Внедрение результатов исследования

Исследование выполнено в рамках приоритетных направлений фундаментальных исследований, утвержденных Президиумом РАН от 1 июля 2003 г. № 233 «Проблемы экологии, популяционной биологии и адаптации организмов к среде обитания»; приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в РФ и перечня критических технологий РФ, утвержденных Президентом РФ Д. Медведевым 7 июля 2011 года № 899 «Науки о жизни» и «Биомедицинские и ветеринарные технологии».

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» по нескольким областям исследований: 2. Анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций; 3. Исследование закономерностей функционирования основных систем организма (нервной, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, размножения, внутренней секреции); 5. Исследование динамики физиологических процессов на всех стадиях развития организма; паспорту специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология»: 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

Основные результаты исследования внедрены в работу консультативной поликлиники, отделения охраны репродуктивного здоровья и вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России; поликлиники, гинекологического отделения НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Ростов Главный ОАО РЖД, а также используются в учебном процессе ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ на кафедрах нормальной физиологии, акушерства и гинекологии. Полученные данные используются в процессе преподавания в учебном центре ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Украина, Судак, 2013); XXII Съезде Физиологического

общества им. И.П. Павлова (Волгоград, 2013); научно-практической конференции «Современные аспекты репродуктивной медицины», ФГБУ «РНИИАП» Минздрава VII региональном научном форуме «Мать и дитя» (Геленджик, 2014), апробированы на заседании учёного совета Ростовского НИИ акушерства и педиатрии (Ростов-на-Дону, 2014).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций, получен патент на изобретение № 2014133240 от 14.08.2014г., издана 1 медицинская технология и 1 методические рекомендации.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 168 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 25 рисунками, 3 приложениями. Библиографический указатель включает 359 работ, из них 281 отечественных и 78 зарубежных авторов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нормальная фертильность у женщин репродуктивного возраста сопровождается асимметрией морфо-функциональных процессов, характеризующаяся преобладанием правого и левого латерального поведенческого профиля асимметрий, тогда как при ее снижении чаще отмечается функциональная симметрия, выраженная в амбидекстральном фенотипе.

2. Индивидуальные особенности стереоизомерии женского организма, заключающиеся в показателях латерального поведенческого профиля асимметрий, сопровождаются отличиями нервно-гормональной регуляции роста и созревания фолликулов в правом и левом яичниках: у женщин с правым и левым профилем отмечается более выраженная интеграция с показателями гормонального статуса, тогда как при амбидекстральном профиле регистрируется усиление реципрокной нервной связи между правым и левым яичниками.

3. При проведении гормональной стимуляции суперовуляции у женщин с различным латеральным поведенческим профилем асимметрий необходимо учитывать характер ответа со стороны фолликулярного аппарата яичников: наибольшее число фолликулов и ооцитов у женщин с правоориентированным латеральным поведенческим профилем асимметрий (правым и амби-правым) отмечается при использовании комбинированных гормональных препаратов,

тогда как в случае левоориентированного профиля (амби-левого и левого) – при использовании монопрепаратов.

4. При совпадении вектора центральных и периферических асимметрий (латерального поведенческого профиля асимметрий и латерализации яичника) в процессе забора ооцитов и переноса эмбрионов отмечается повышение вероятности благоприятных исходов программы экстракорпорального оплодотворения; для построения прогноза исходов программы ЭКО в процессе гормональной стимуляции суперовуляции у женщин со сниженной фертильностью наиболее значимым является характер функционального отклика со стороны правого яичника.

ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели и задач в качестве наиболее оптимальной модели исследования, в рамках которой было возможно изучение овариальной функции как в фоне, так и после нагрузочной гормональной пробы, были выбраны женщины, обратившихся для проведения программы экстракорпорального оплодотворения. Было обследовано 247 женщин, планирующих проведение программы ЭКО и ПЭ на базе Ростовского НИИ акушерства и педиатрии с 2012 по 2014 гг. I (основную) группу составили 110 здоровых женщин с нормальной фертильностью, имевшие искусственное прерывание беременности в анамнезе. Во II (контрольную) группу вошли 137 женщин со сниженной фертильностью (субфертильностью), у которых беременность не наступала более 1 года.

Все пациентки были в возрастной категории от 21 до 38 лет. Критериями исключения из групп явились эндометриоз органов малого таза, эндокринные нарушения, синдром «истощения» яичников, биопсия, диатермокаутеризация, резекция яичников, тубэктомии. На основании результатов тестирования с помощью теста Аннет в каждой группе были сформированы подгруппы в зависимости от показателей латерального поведенческого профиля асимметрий.

Учитывая юридические аспекты проведения научных исследований (отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», от 29.12.1998 г.), все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании, которое содержало всю доступную информацию о возможных осложнениях для здоровья женщин, возникающих вследствие проводимого исследования или медицинских процедур. Протокол исследования и текст информированного согласия соответствуют этическим принципам, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г., дополнения – 1975, 1983, 1989, 2000 г.); основам

законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ» (приказ МЗ РФ № 266 от 19.07.03 г., приказ Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.06 г.); Федеральному закону №323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и одобрены этическим комитетом Ростовского НИИ акушерства и педиатрии МЗ России (Протокол № 1 от 20.12.2012 г.).

В процессе обследования женщин были использованы следующие методы: сбор анамнеза, осмотр и клинико-лабораторные исследования. Верификация полученных результатов осуществлялась при комплексном анализе у обследуемых ультразвуковых протоколов, гормонального исследования сыворотки крови, функционального состояния системы крови, анализе протокола стимуляции, эмбриологических протоколов и исходов программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (оценивался овариальный ответ по количеству доминантных фолликулов, числу и качеству ооцитов и эмбрионов, частота наступления беременностей).

Исследование функционального состояния красной и белой крови (уровень гемоглобина, число эритроцитов, скорость оседания эритроцитов, число лейкоцитов, эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, определение времени свертывания) осуществляли на автоматическом гематологическом анализаторе «CellacF» МЕК – 8222 J/K (Япония, регистрационный № МЗ РФ №2004/365). С целью изучения состояния системы гемостаза у каждой женщины проводилась: оценка тромбинового времени на коагулометре ACL – 9000 (США, регистрационный №2002/656) с помощью Тромбо–теста (Россия); определение протромбинового времени на коагулометре ACL – 9000 (США, регистрационный №2002/656) с помощью Техпластин – теста (Россия); определение протромбинового индекса по формуле $\text{протромбиновое время контрольной плазмы} / \text{протромбиновое время больного} \times 100\%$; оценка международного нормализованного отношения, которое определяют исходя из протромбинового индекса и международного индекса чувствительности; определение активированного частичного тромбoplastинового времени (время свертывания плазмы крови в условиях стандартизированной контактной фазы (эллаговой кислотой) и фосфолипидами (кефалином) процесса коагуляции в присутствии ионов кальция); определение растворимых фибрин мономерных комплексов, которое заключается в появлении в плазме зерен фибрина после добавления к ней раствора фенантролина; определение концентрации фибриногена (время свертывания разбавленной цитратной плазмы избытком тромбина); определение уровня Д-димера на анализаторе «Tescan Sunrise» (Австрия) с помощью набора «Technozym D-dimer ELISA» (Австрия).

С целью изучения гормонального профиля (уровня фолликулостимулирующего, антимюллерова, тиреотропного гормонов, эстрадиола, тестостерона, кортизола, тироксина, пролактина) в обследуемой выборке использованы методы: твердофазного иммуноферментного анализа для количественного определения концентрации кортизола в сыворотке крови с использованием набора реагентов «Стероид ИФА – кортизол-01» (Россия); иммуноферментного анализа для количественного определения концентрации тестостерона в сыворотке крови с использованием набора реагентов «ДРГ ИНСТРУМЕНТС, Г.М.Б.Х.» (Германия); иммуноферментного анализа для количественного определения концентрации эстрадиола в сыворотке крови с использованием набора реагентов «uE3 kit», (Дельфия, Финляндия); концентрацию тиреотропного гормона и тироксина в сыворотке крови определяли иммунофлюоресцентным методом с использованием тест-систем Delfia (Wallac Oy, Turku, Finland); концентрацию фолликулостимулирующего гормона, пролактина в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов «Алкор-Био» (Санкт-Петербург), АМГ – «Beckman Coulter» (США).

Ультразвуковая диагностика женских половых органов с определением размеров, объема яичников, количества антральных и преовуляторных фолликулов, структуры и толщины эндометрия проводилась с помощью прибора «Aloka IPF-1502B» (Япония) с частотой датчика 50/60 Гц, регистрационный номер SN M02355.

С целью оценки количества и качества ооцитов, процесса оплодотворения, морфо-функциональных характеристик эмбрионов использовался бинокулярный микроскоп «Zeiss»

Для определения латерального поведенческого профиля асимметрий использовался модифицированный тест Аннет (Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1988).

Применялись процедуры описательной статистики, с помощью которых находились – оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Вилкоксона для независимых групп. Уровень значимости устанавливался равным 0,05. При помощи пакета SPSS рассчитывались доверительные интервалы для медиан и проводился корреляционный анализ, для которого применялся критерий Пирсона и его непараметрический аналог критерий Спирмена. Оценка результатов которого предусматривала учет связей средней силы ($r > 0,6$) и сильных корреляций ($r > 0,8$) (Афифи А., Эйзен С., 1982). Также использовался метод “Деревья решений (decision trees)”, который является одним из самых мощных средств решения задачи отнесения какого-либо

объекта (строки набора данных) к одному из заранее известных классов. Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, EXCEL 2010, IBM SPSS 22.0.

Основные этапы исследования.

Исследования проходили в несколько этапов: на первом этапе с помощью теста Аннет определяли особенности латерального поведенческого профиля асимметрий. На втором этапе оценивался репродуктивный резерв, гормональный статус, функциональное состояние крови у женщин основной и контрольной групп в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий. На третьем этапе проводилась оценка овариального ответа у пациенток с различным латеральным поведенческим профилем асимметрий в зависимости от схемы стимуляция роста и созревания фолликулов: с применением моно-препарата и комбинированной схемы с использованием двух гонадотропных препаратов. Четвертый этап предусматривал оценку эффективности программы ЭКО в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе исследования были изучены особенности латерального поведенческого профиля асимметрий у женщин основной и контрольной групп по результатам теста Аннет (рис.1).

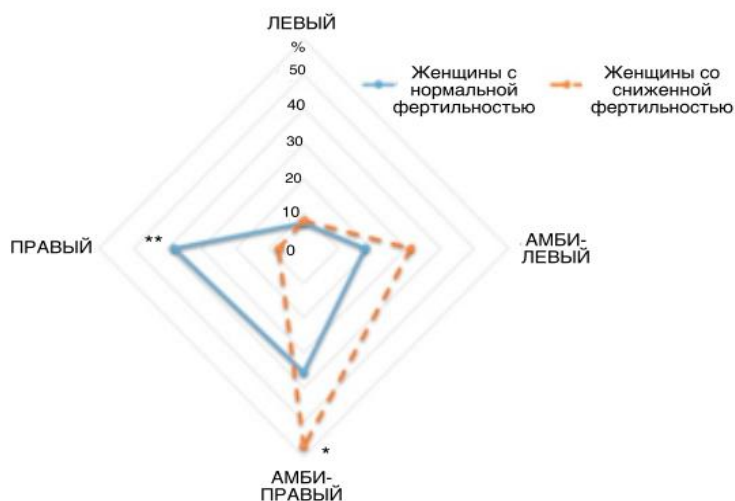


Рисунок 1 - Характеристика латерального поведенческого профиля асимметрий у женщин основной и контрольной групп

Условные обозначения статистически значимых отличий ($p < 0,05$): *- преобладание частоты встречаемости женщин с амби-правым ЛППА в контрольной группе; ** - преобладание частоты встречаемости женщин с правым ЛППА в основной группе; сплошная линия – женщины с нормальной фертильностью, пунктирная линия – женщины со сниженной фертильностью.

Заключение о характере латерального поведенческого профиля асимметрий делали на основании результатов сенсо-моторных признаков по уровням: сенсо-моторно-зрительном и сенсо-моторно-слуховом, моторной асимметрии рук и ног. Было выявлено, что у женщин в основной группе значительно чаще регистрировался правый фенотип, тогда как у женщин контрольной группы чаще выявлялся амбидекстральный профиль с преобладанием правых признаков.

На следующем этапе исследования изучали особенности репродуктивного резерва (объем каждого яичника, число антральных фолликулов перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения) у женщин обследуемых групп. Были обнаружены статистически значимые отличия в объеме яичников, количестве антральных фолликулов в правом и левом яичниках в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий (табл. 1).

Таблица 1- Показатели овариального резерва обследуемых женщин в зависимости от стереоизомерии женского организма до гормональной стимуляции

Яичники	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)				Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА	Амби-правый ЛППА	Правый ЛППА	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА	Амби-правый ЛППА	Правый ЛППА
Объем правого яичника, см ³	5,6	4,7	7,5	9*	6,7	5,5	7,8	8,7*
-антральные фолликулы	3**	4,7	5	6	3**	4,5	6	6
Объем левого яичника, см ³	7,6	6	5,6	6,5	7,2	6,7	5,2	6
-антральные фолликулы	5	5,4	4	3■	5	5,1	4,2	3■

Условное обозначение статистически значимых отличий ($p < 0,05$): * - объем правого яичника больше у женщин с правым профилем по сравнению с левым и амби-левым ЛППА; ** - число антральных фолликулов в правом яичнике меньше у женщин с левым ЛППА по сравнению с правым и амби-правым; ■ - число антральных фолликулов в левом яичнике меньше у женщин с правым ЛППА по сравнению с левым и амби-левым ЛППА.

Особый интерес представляли результаты гормонального статуса женщин различных групп. Статистически значимые отличия уровня ФСГ, эстрадиола, тестостерона, пролактина, кортизола, гормонов щитовидной железы (ТТГ и Т4) в сыворотке крови женщин основной и контрольной клинических групп выявлены не были. Однако, уровень антимюллерова гормона был в 1,7 раза выше у женщин с амбидекстральным латеральным поведенческим профилем асимметрий как основной, так и контрольной групп (табл. 2).

Таблица 2 - Показатели гормонального статуса пациенток до стимуляции суперовуляции

Гормоны	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)				Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА
ФСГ	6,22	7,91	6,26	6,01	7,96	7,36	6,9	8,1
Эстрадиол	58,7	39	51	67	36	72	55	65
АМГ	1 *,**	3 *	2,79**	1,5*,**	1,98*,*	2,97 *	2,48 **	1*, **
Тестостерон	1,01	1,72	1,7	0,66	2,5	1,5	1	1
Пролактин	233,49	276	283	239,25	345	276	287	425
Кортизол	244,17	420,53	456	345,5	479	425	387	342
ТТГ	1,04	1,76	1,24	1,8	2,4	1,26	1,5	1,6
T4	13,4	14,8	15	12,4	13	15	14	15

Условное обозначение статистически значимых отличий ($p < 0,05$): * - достоверность различий показателей АМГ между амби-левыми и полярными ЛППА; ** - достоверность различий между уровнем АМГ между амби-правыми и полярными ЛППА.

Следует отметить, что антимюллеровый гормон является одним из маркеров овариального резерва. Многочисленные исследования показывают прямую связь между уровнем АМГ и количеством, а также качеством ооцитов (Ebner A. с соавт., 2006; Sills с соавт., 2011; Revelli A. с соавт., 2009). В процессе многофакторного анализа было установлено, что уровень антимюллера гормона значительно влиял на исходы стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения.

Результат корреляционного анализа показал сильные и средней силы связи между уровнем АМГ и числом фолликулов в обоих яичниках ($r=0,8$, $p=0,001$), числом фолликулов в правом яичнике ($r=0,6$, $p=0,002$) у женщин контрольной группы. Тогда как в основной группе сильные связи выявлены не только с количеством фолликулов ($r=0,97$, $p=0,002$), но и с числом ооцитов (а также числом зрелых ооцитов) в правом яичнике ($r=0,8$, $p=0,003$ и $r=0,9$, $p=0,004$).

Данные литературы свидетельствуют о том, что эффективность программ ЭКО во многом зависит от функциональных особенностей системы крови, в частности, коагуляционного звена гемостаза (Макацария А.Д., 2000; Джанджгава Ж.Г., 2005; Martinelli I., 2007). Обращают на себя внимание более сильные связи и их большее число у женщин основной группы, что свидетельствует о большем напряжении адаптивных механизмов и интеграции большего числа системных элементов в поддержании гомеостаза у данной категории женщин. В зависимости от латерального поведенческого профиля

асимметрий наибольшее напряжение отмечается у женщин с амбидекстральным латеральным поведенческим профилем.

При выявлении интегрированных межсистемных связей между показателями овариального ответа яичников в программе ЭКО, гормонального статуса и системы крови были установлены статистически значимые отличия в различных латеральных подгруппах у женщин основной группы. Результат корреляционного анализа показал положительные связи между числом доминантных фолликулов, ооцитов, эмбрионов класса А в ипсилатеральном яичнике и количественным содержанием лейкоцитов, эстрадиола в случае левого профиля, а также количественным содержанием эритроцитов, МНО, антимюллера гормона в случае правого профиля (рис. 3).

Ответная реакция на стимуляцию роста и созревания фолликулов со стороны правого яичника обнаружена как в основной, так и контрольной группах.

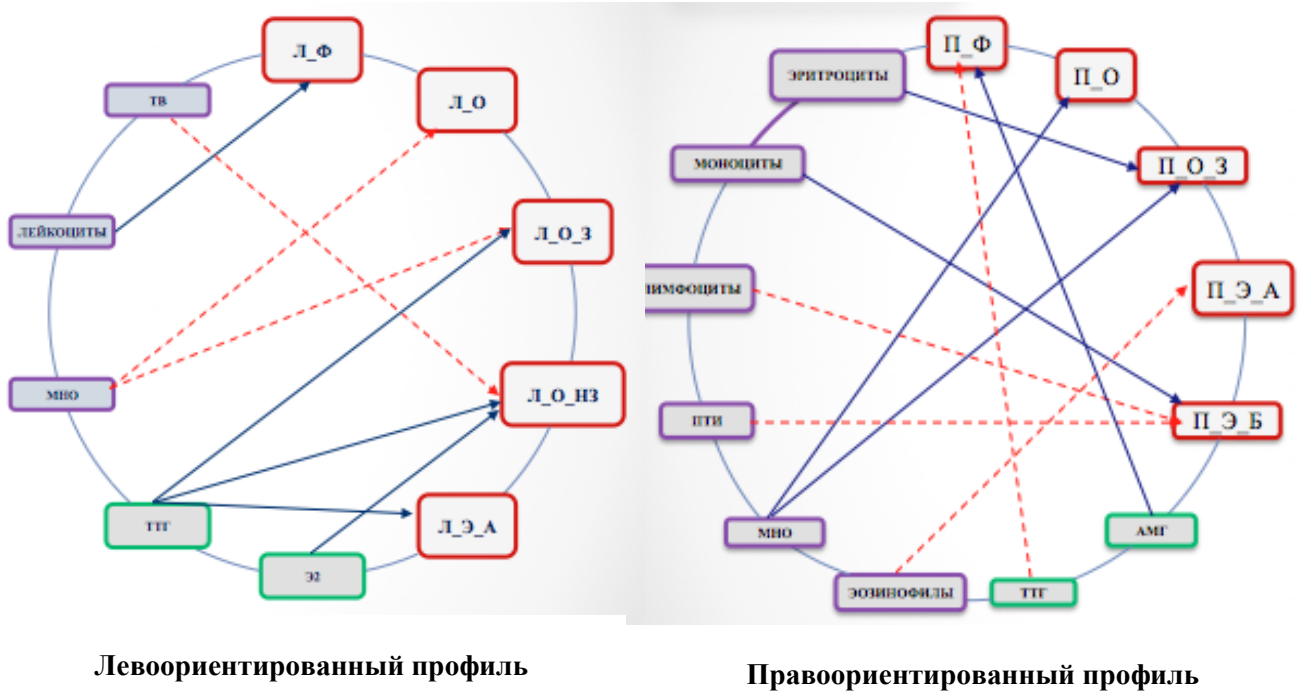


Рисунок 3 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с левоориентированным и правоориентированным профилем асимметрий после проведения стимуляции суперовуляции у женщин с нормальной фертильностью

Условные обозначения: П/Л_Ф- фолликулы в правом/левом яичнике, П/Л_О_З/НЗ – зрелые/незрелые ооциты из правого/левого яичника, П/Л_Э_А/Б – эмбрионы из правого/левого яичника класса А/Б, ПТИ – протромбиновый индекс, МНО – международное нормализованное отношение, ТВ – тромбиновое время, ТТГ – тиреотропный гормон, Э2-эстрадиол, АМГ-антимюллеров гормон; сплошная линия – женщины с нормальной фертильностью, пунктирная линия – женщины со сниженной фертильностью.

Однако, фолликулы, содержащие ооцит в наибольшем числе случаев выявлялись у женщин с правоориентированным профилем, как в основной, так и контрольных группах. Общее количество ооцитов превалировало в группе с амбидекстральным латеральным профилем, а в группе с полярным латеральным профилем количество яйцеклеток было меньше.

Таблица 3 - Овариальный ответ в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий

Овариальный ответ	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)				Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Левый	Амби-левый	Амби-правый	Правый	Левый	Амби-левый	Амби-правый	Правый
Число фолликулов в обоих яичниках	4	9 ■	8 ■	5	5	10 ■	11 ■	6
Фолликулы в правом яичнике	3	4	4	4	3	5	5	4
Фолликулы в левом яичнике	2	4	3	2	3	6	5	2
Общее количество ооцитов	3	6*	7*	4	4	6*	7*	5
Ооциты из правого яичника	0	1	3 ▲	2	0	1	4 ▲	2
- зрелые ооциты	0	1	3 ©	2	0	1	4 ©	2
Ооциты из левого яичника	2	3 **	2	1	4	5 **	3	1
- зрелые ооциты	2	2,5	2	0	3	3,5	2	0
Общее количество эмбрионов	2	5	7 □	2	2	6	8 □	2
Эмбрионы из правого яичника	0	1	3 ◇	2	0	1	4 ◇	2
- класса А	0	0	2	2	0	0	2	2
- класса Б	0	0	1	0	0	0	1	0
Эмбрионы из левого яичника	2	3 □	1	0	2	3 □	2	0
- класса А	2	2,5	1	0	2	2,5	1	0
- класса Б	0	1	0	0	0	1	0	0

Условное обозначение статистически значимых отличий ($p < 0,05$): ■ – число доминантных фолликулов больше у женщин с амбидекстральным ЛППА в отличие от левого и правого профиля; * - число полученных ооцитов больше у женщин с амбидекстральным ЛППА по сравнению с правым и левым ЛППА; ▲ – число ооцитов из правого яичника выше у женщин с амби-правым ЛППА по сравнению с левым и амби-левым профилем; © - число зрелых ооцитов из правого яичника больше у женщин с амби-правым ЛППА по сравнению с амби-левым профилем; ** - число ооцитов из левого яичника больше у женщин с амби-левым ЛППА по сравнению с правым профилем; □ - число эмбрионов у женщин с амби-правым ЛППА больше по сравнению с правым и левым профилем; ◇ – число эмбрионов из ооцитов правого яичника больше у женщин с амби-правым ЛППА по сравнению с амби-левым профилем; □ - число эмбрионов из ооцитов левого яичника больше у женщин с амби-левым ЛППА по сравнению с амби-правым профилем.

Вектор асимметрий существенным образом отразился на латерализации овариального ответа в программе ЭКО: у женщин с амби-правым и правым латеральным профилем регистрировалось большее число ооцитов в правом яичнике, тогда как с левым и амби-левым профилем - в одноименном левом яичнике (табл. 3).

Одним из важных показателей эффективности программы экстракорпорального оплодотворения являются количественно-качественные характеристики полученных в процессе отдельного культивирования эмбрионов. Были установлены данные, свидетельствующие о статистически значимых отличиях числа и качества эмбрионов в зависимости от стереоизомерии женского организма и асимметрий овуляторной функции яичников: так у женщин с правым и амби-правым ЛППА отмечено большее число эмбрионов класса А из яйцеклеток правого яичника, тогда как с левым и амби-левым ЛППА - из яйцеклеток левого яичника (табл. 4).

На следующем этапе изучали характер функционального отклика яичников при индукции суперовуляции моно-препаратом рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона и комбинацией двух рекомбинантных препаратов фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Более выраженный овариальный ответ (по количеству доминирующих фолликулов, числу полученных ооцитов их обоих яичников) обнаружен у женщин с левоориентированным профилем при использовании одного рекомбинантного фолликулостимулирующего препарата для стимуляции роста и созревания фолликулов (табл. 4).

Таблица 4 – Особенности овариального ответа при экзогенном введении моно-препарата фолликулостимулирующего гормона в зависимости от стереоизомерии женского организма и уровня фертильности

Овариальный ответ	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)				Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Левый	Амби-левый	Амби-правый	Правый	Левый	Амби-левый	Амби-правый	Правый
Фолликулы (всего)	5 ■ [3,8-5,2]	7 ■ [6,3-8,1]	4 [3,6-4,5]	2 [1,5-3]	5 ■ [4,3-5,8]	8 ■ [7,1-9,1]	5 [4,5-7,5]	3 [2,3-4,3]
Ооциты (всего)	3 * [3-3,7]	5 * [4,4-5,8]	3 [3,1-4,2]	2 [1,1-2,5]	4 * [3,5-4,2]	6 * [5-6,3]	4 [3,2-5,4]	3 [2,1-3,7]

Условное обозначение статистически значимых отличий ($p < 0,05$): ■ – число доминантных фолликулов больше у женщин с левым и амби-левым ЛППА в отличие от женщин с правым и амби-правым профилем; * - число полученных ооцитов у женщин с левым и амби-левым ЛППА больше в отличие от женщин с правым и амби-правым профилем.

Однако, после стимуляции роста и созревания фолликулов с применением комбинации двух гонадотропных препаратов были обнаружены статистически значимые отличия в показателях овариального ответа у женщин с

правоориентированным профилем по сравнению с женщинами с левоориентированным профилем асимметрий (табл. 5).

Таблица 5 – Особенности овариального ответа при экзогенном введении двух гонадотропных препаратов (рФСГ и рЛГ) в зависимости от стереоизомерии женского организма и уровня фертильности

Овариальный ответ	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)				Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Левый	Амби-левый	Амби-правый	Правый	Левый	Амби-левый	Амби-правый	Правый
Фолликулы (всего)	2 [1,7-3]	4 [3,3-4,6]	8 ■ [7,3-8,6]	6 ■ [4,8-6,2]	3 [2,7-4,5]	6 [4,6-7,5]	9 ■ [7,6-9,8]	6 ■ [5,3-6,6]
Ооциты (всего)	2 [1,5-2,6]	3 [2,5-4,1]	6 * [5,4-6,6]	4 * [3,7-4,5]	3 [2,5-3,9]	4 [3,6-5,1]	7 * [6,4-7,3]	5 * [4,5-5,6]

Условное обозначение статистически значимых отличий ($p < 0,05$): ■ – число доминантных фолликулов больше у женщин с правым и амби-правым профилем в отличие от женщин с левым и амби-левым ЛППА; * - число полученных ооцитов у женщин с правым и амби-правым профилем больше в отличие от женщин с левым и амби-левым ЛППА.

Большой интерес в проведенной работе представляли исходы программы ЭКО (число полученных ооцитов, эмбрионов, частоты наступления беременности). Для этого был проведен многофакторный анализ по методу “Дерева решений”. Установлено, что благоприятный прогноз в плане наступления беременности у женщин с левоориентированным профилем асимметрий в основной группе отмечался в случае получения не менее 6 ооцитов из левого яичника ($p=0,023$), не менее 3 ооцитов из правого яичника ($p=0,005$), селекции эмбриона (-ов) для переноса в матку из левого яичника ($p=0,02$), тогда как при правоориентированном профиле необходимо получение более 4 зрелых ооцитов из правого яичника ($p=0,01$), 1 ооцита из левого яичника ($p=0,015$), селекции эмбриона (-ов) для переноса в матку из правого яичника ($p=0,012$). Вероятность наступления беременности повышалась при совпадении латерализации профиля асимметрий и латерализации яичника ($p=0,011$), из которого культивированы эмбрионы класса А и В. Таким образом, сделан вывод о том, что при совпадении вектора центральных и периферических асимметрий (латеральный поведенческий профиль и латерализация яичника) отмечается повышение вероятности благоприятных исходов программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. Особый интерес представляли данные о том, что количество фолликулов в правом яичнике после индукции суперовуляции более 4 ($p=0,015$), увеличивает вероятность благоприятного исхода после программы экстракорпорального оплодотворения. Из чего следует, что характер функционального отклика со стороны правого яичника в процессе индукции суперовуляции является

определяющим для построения благоприятного прогноза эффективности экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов.

Таблица 5 - Частота наступления беременности после переноса эмбрионов в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий

	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)				Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА	Амби-правый ЛППА	Правый ЛППА	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА	Амби-правый ЛППА	Правый ЛППА
Имплантация	20%	33,8% *	35,5%*	28%	24%	28,1%	33%	40%□
Беременность	19%	33,1%*	35%*	27,4%	23,7%	28%	32,8%	39,8%□

Условное обозначение статистически значимых отличий ($p < 0,05$): * - статистически значимое увеличение частоты регистрации биохимической, клинической беременности у женщин с амбидекстральным ЛППА в основной группе; □ - статистически значимое увеличение частоты регистрации биохимической, клинической беременности у женщин с правым ЛППА в контрольной группе.

Результаты анализа данного фрагмента исследования свидетельствует о более благоприятных исходах программы ЭКО и ПЭ у женщин контрольной группы, имеющих амбидекстральный латеральный поведенческий профиль асимметрий с преобладанием правых признаков, тогда как у женщин основной группы - с правоориентированным фенотипом (табл. 5).

На основании проведенных исследований был разработан алгоритм оптимизации программы ЭКО и ПЭ, предусматривающий изучение и сопоставление стереоизомерии женского организма и овариального ответа после стимуляции суперовуляции, позволивший увеличить эффективность метода ЭКО и ПЭ на 2-8 % (рис. 6).

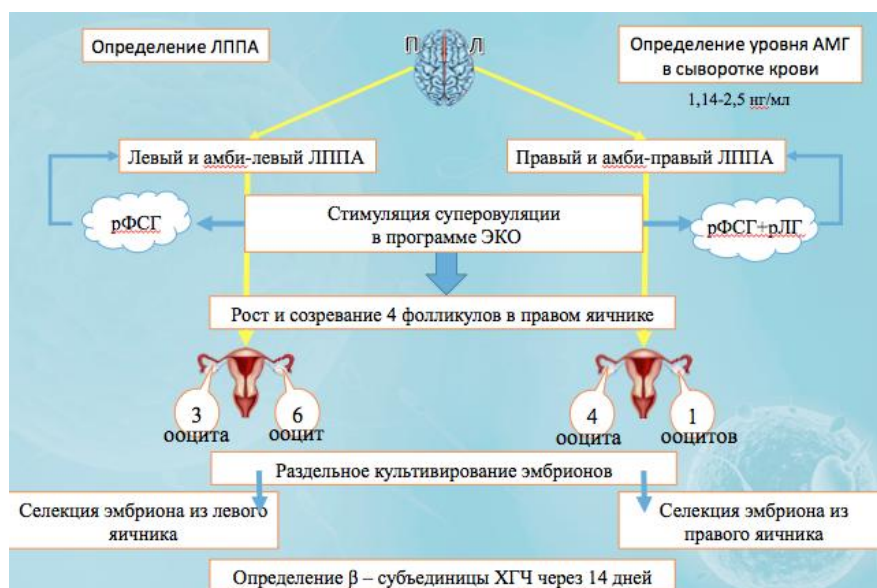


Рисунок 6 - Алгоритм ведения пациенток со сниженной фертильностью в зависимости от стереоизомерии женского организма

ВЫВОДЫ

1. Обнаружено, что у женщин с нормальной и сниженной фертильностью в репродуктивном периоде имеются отличия в характере латерального поведенческого профиля асимметрий, отражающего механизмы нервной регуляции репродуктивными процессами: при сниженной фертильности преобладает амбидекстральный (с преобладанием правых признаков) латеральный поведенческий профиль асимметрий (57%), тогда как при нормальной фертильности – правый поведенческий профиль (38 %).

2. Выявлены особенности гормональной регуляции у женщин с различным латеральным профилем асимметрий, характеризующиеся статистически значимым увеличением уровня антимюллерового гормона (в 1,7 раза) преимущественно у женщин с амбидекстральным латеральным поведенческим фенотипом, независимо от уровня фертильности.

3. Установлены закономерности межсистемной интеграции в зависимости от стереоизомерии женского организма и уровня фертильности в репродуктивном периоде: при сниженной фертильности отмечается более выраженная интеграция (сильные и средней силы корреляции) между системой крови (число лейкоцитов, протромбиновый индекс, тромбиновое время, международное нормализованное отношение), гормональной (показатели эстрадиола, фолликулостимулирующего, тиреотропного, антимюллерова гормонов) и репродуктивной системами (число ооцитов и качество эмбрионов класса А) во всех латеральных подгруппах. При нормальной фертильности межсистемная интеграция была менее выражена, особенно в случае левого и амби-левого фенотипа.

4. Доказано, что у женщин с правым и левым профилем асимметрий отмечается более выраженная интеграция функциональной активности яичников с гормональным статусом женского организма (уровнем тиреотропного гормона, тироксина и кортизола), тогда как при амбидекстральном профиле регистрируется увеличение числа сильных и средней силы корреляций между функциональной активностью правого и левого яичников, что свидетельствует об усилении реципрокной нервной связи между ними.

5. Обнаружены статистически значимые отличия в функциональной активности яичников после экзогенной гормональной стимуляции в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий: независимо от уровня фертильности, наиболее выраженный овариальный ответ (в среднем 8 доминантных фолликулов и 6 ооцитов) отмечается при использовании препарата, содержащего комбинацию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов у женщин с правым и амби-правым латеральным профилем, тогда как при левом и амби-левом профиле

наибольший эффект от стимуляции (в среднем 7 доминантных фолликулов и 4 ооцита) достигается при использовании препарата, содержащего один фолликулостимулирующий гормон.

6. Доказано, что функциональная активность правого яичника после гормональной стимуляции является ведущим латеральным признаком при построении прогноза исходов программы экстракорпорального оплодотворения: наличие 4 и более фолликулов в правом яичнике у женщин с нормальной и сниженной фертильностью сопровождается повышением вероятности благоприятных исходов.

7. Доказано, что наиболее эффективная имплантация, благоприятный исход после программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин со сниженной фертильностью отмечается при амбидекстральном латеральном поведенческом профиле асимметрий, тогда как у женщин с сохраненной фертильностью – при правом профиле асимметрий.

8. На основании полученных данных разработаны новые пути оптимизации программы экстракорпорального оплодотворения, предусматривающие выявление характера стереоизомерии женского организма и последующую селекцию эмбриона (-ов) с предпочтением тех, которые получены из ооцитов яичника, ипсилатерального по отношению к латеральному поведенческому профилю асимметрий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам со сниженной фертильностью, планирующим программу экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов, рекомендуется предварительное определение латерального поведенческого профиля асимметрий с помощью теста Аннет.

2. У женщин с правоориентированным профилем асимметрий рекомендовано использование комбинированной схемы стимуляции суперовуляции, тогда как у женщин с левоориентированным профилем – использование моно-препарата в программе экстракорпорального оплодотворения.

3. Независимо от схемы гормональной стимуляции суперовуляции (моно- или комбинированный препарат) необходимо учитывать число фолликулов в правом яичнике: менее 4 фолликулов – прогностически неблагоприятный признак для проведения последующих этапов программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона.

4. Если на этапе стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения число фолликулов в правом яичнике 4 и более, то необходимо проводить дальнейшие этапы программы (оплодотворение полученных ооцитов с последующим отдельным

культивированием эмбрионов) с учетом показателей латерального поведенческого профиля асимметрий. Вероятность благоприятного исхода программы экстракорпорального оплодотворения увеличивается в случае получения 6 и более ооцитов из левого яичника и более 3 и ооцитов из правого яичника у женщин с левоориентированным профилем; получение 4 и более зрелых ооцитов из правого яичника и 1 ооцита из левого яичника у женщин с правоориентированным латеральным профилем асимметрий.

5. Для улучшения эффективности программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона женщинам с правым латеральным поведенческим профилем асимметрий рекомендуется селекция эмбрионов для переноса в матку, культивированных из правого яичника, для женщин с левым профилем – из одноименного яичника. При амбидекстральном профиле ориентируются на преобладание левых или правых признаков профиля и выбирают один из вариантов селекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в журналах, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ

1. Тянь, Ю.А. Критерии фертильности пациенток с синдромом «пустых» фолликулов в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А.А. Клепикова, К.Ю. Сагамонова, Н.В. Палиева, Ю.А. Тянь, О.С. Каргина, Т.Е. Азарова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. - Т.8, №3. – С. 25-28.

2. Тянь, Ю.А. Оценка кровотока в яичниковых и маточных артериях у пациенток с оперированными и неоперированными яичниками в программах экстракорпорального оплодотворения / Т.А. Казанцева, А.А. Клепикова, К.Ю. Сагамонова, Т.Е. Азарова, О.С. Каргина, Ю.А. Тянь // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. - Т.8, №5. – С. 10-14.

3. Тянь, Ю.А. Ретроспективный анализ обоснованности оперативного лечения патологических образований яичников у пациенток репродуктивного возраста Т.А. Казанцева, К.Ю. Сагамонова, Т.Е. Азарова, Ю.А. Тянь, О.С. Каргина // Спец. Выпуск «Проблемы репродукции». «Технологии XXI века в гинекологии». – М. - 2008. - С. 105-106.

4. Тянь, Ю.А. Стереофункциональная организация женского организма как предиктор исхода экстракорпорального оплодотворения / Ю.А. Тянь, Т.Л.

Боташева, В.А. Линде, А.В. Кузьмин, О.П. Заводнов, В.В. Васильева // www.science-education.ru/ 120- 15884 (дата обращения: 15.12.2014).

5. Тянь, Ю.А. Прогнозирование исходов программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в зависимости от стереоизомерии женского организма / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Ю.А. Тянь, А.В. Кузьмин, А.В. Черноситов, М.Г. Шубитидзе // *Современные проблемы науки и образования* – 2014.- №6. Режим доступа: www.science-education.ru/ 120- 16598 (дата обращения: 15.12.2014).

6. Тянь, Ю.А. Оптимизация стимуляции суперовуляции при использовании моно – и комбинированных препаратов в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от стереоизомерии женского организма / Линде В.А., Боташева Т.Л., Тянь Ю.А., Кузьмин А.В., Гудзь Е.Б., Ганиковская Ю.В. // *Современные проблемы науки и образования* – 2014.- №6. Режим доступа: www.science-education.ru/ 120-16599 (дата обращения: 15.12.2014).

7. Способ прогнозирования синдрома «пустых» фолликулов в программах ВРТ / К.Ю. Сагамонова, Н.В. Палиева, Т.А. Казанцева, С.В. Ломтева, Е.Н. Иванова, Т.Е. Азарова, А.А. Клепикова, Л.Ю. Шабанова, О.С. Золотых, Ю.А. Тянь, А.А. Машталова. – Ростов-на-Дону. - *Медицинская технология*. – 2009. – 22 с.

8. Тянь, Ю.А. Овариальный ответ в программе ЭКО в зависимости от стереоизомерии женского организма при высоком уровне личностной и ситуативной тревожности / Ю.А. Тянь // *Материалы VII-го регионального форума «Мать и дитя»* // г. Геленджик. – 2014. – С. 298-299.

9. Способ прогнозирования плацентарной недостаточности во 2 триместре беременности / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, О.Д. Саргсян, Н.В. Ермолова, Н.В. Палиева, А.А. Фролов, Ю.А. Тянь // *Уведомление о поступлении заявки на изобретение №2014133240 от 14.08.2014.*

10. Тянь, Ю.А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения в зависимости от стереофункциональной организации женского организма / Ю.А. Тянь, Т.Л. Боташева, В.А. Линде, А.В. Кузьмин, А.В. Черноситов, Е.Б. Гудзь, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова. – Ростов-на-Дону. – *Методические рекомендации*. - № 3. – 2014. – 12 с.