

На правах рукописи

Шестакова Ольга Васильевна

**БЕСПЛОДИЕ В СУПРУЖЕСКИХ ПАРАХ
ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград – 2018

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Тетелютина Фаина Константиновна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ящук Альфия Галимовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кузьмин Владимир Николаевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Центра Перинатальных инфекций.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте www.volgmed.ru/ru/dsovet/browse/9/, а с авторефератом - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Частота бесплодных браков, приводящих к нарушению социальной и психологической адаптации человека, ухудшению качества жизни в социуме, по данным ВОЗ колеблется от 8 до 29 %, при росте на 5,3 %. Распространенность бесплодия в России от 8 до 20 % с тенденцией к постепенному увеличению (В. С. Корсак, 2015; Т. А. Назаренко, 2015; В. П. Сметник, 2003). Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) на репродуктивную функцию женщин практически не изучено. Частота встречаемости НДСТ в популяции высокая, достигает от 26 до 80 % (Е.С. Гусева, 2014; Н.Е. Кан, 2014; О.Н. Грачева с соавт., 2012). Результаты исследований о влиянии НДСТ на репродуктивное здоровье крайне ограничены и противоречивы (Д.Ю. Айрапетов, 2008; Е.Г. Кудинова, 2015; Е.А. Коган, 2016). Нарушения формирования ткани при НДСТ проявляются помимо генного уровня, дисбалансом ферментативного и белкового обмена, нарушением гомеостаза отдельных макро – и микроэлементов (О.А. Лиманова, 2014). Для правильного формирования и сохранения структуры биополимеров коллагена на всех уровнях необходимы ионы магния, цинка - кофакторы биохимических реакций внутри- и внеклеточного созревания молекул коллагена и эластана (Н.В. Никифорова, 2013). Они участвуют в энергетическом, пластическом и электролитном обменах. В тоже время, между эстрогенами и Mg^{2+} имеются отношения физиологического антагонизма: эстрогены способствуют снижению уровня Mg^{2+} в фолликулярную и увеличению в лютеиновую фазу менструального цикла (О.А. Громова и соавт., 2013). Ионы Zn^{2+} входят в структуру эстрогенных рецепторов, регулируя, все эстрогензависимые процессы (В.Г. Арсентьев, 2013). Ионы магния и цинка выполняют важную роль в выработке ДНК, делении клеток, стабилизируют молекулы РНК, ДНК, рибосом, оказывая влияние на процесс деления, развития эмбриона. Пациенты с НДСТ, при длительном лечении бесплодия, формируют группу повышенного психологического риска с заниженной субъективной оценкой

собственных возможностей, приводящих к изменению соматической и психической сферы, что снижает эффективность лечения бесплодия (Н.Ю. Кононова, 2015).

Использование высокотехнологической помощи при бесплодии позволяет преодолевать фактически любые формы женского, мужского и смешанного бесплодия, однако частота наступления беременности в программе ЭКО в расчете на одну попытку лечения колеблется от 25 до 38% (В.С. Корсак, 2017).

Степень разработанности темы исследования. В последние годы вырос интерес к развитию патологических состояний, которые количественно и качественно зависят от компонентов соединительной ткани. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на клинические проявления и течение ассоциированной с ней патологии, заслуживает внимания изучение особенностей репродуктивного и соматического здоровья, которые могут привести к бесплодию. В доступной нам литературе, мы не встретили данные о влиянии соединительнотканной дисплазии в супружеской паре на эффективность в циклах экстракорпорального оплодотворения. Для правильного формирования коллагена на всех уровнях требуются ионы магния и цинка, которые также необходимы для созревания ооцита и раннего эмбриогенеза.

Лечение бесплодия в супружеской паре методом экстракорпорального оплодотворения на основе научно-обоснованной системы оказания медицинской помощи и систематизации критериев, способствующих прогнозированию эффективных путей достижения беременности у пациентов с недифференцированной соединительнотканной дисплазией позволяет повысить частоту наступления клинической беременности и сократить материальные затраты.

Цель исследования: повысить частоту наступления беременности в супружеских парах с бесплодием при недифференцированной дисплазии

соединительной ткани в программе экстракорпорального оплодотворения с учетом концентрации ионов магния и цинка в фолликулярной жидкости.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности состояния соматического, психоэмоционального, репродуктивного здоровья женщин и мужчин с соединительнотканной дисплазией в прегравидарном периоде.

2. Изучить частоту и структуру фенотипических признаков недифференцированной дисплазией соединительной ткани у мужчин и женщин с бесплодием.

3. Выявить изменения концентрации магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у обследуемых женщин.

4. Определить влияние концентрации цинка и магния в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в условиях усовершенствованной прегравидарной подготовки на качество ооцитов и ранний эмбриогенез.

5. На основании научно обоснованных данных (патент № 2648839 РФ, МПК G01N 33/50), усовершенствовать прегравидарную подготовку и создать прогностические критерии эффективности циклов экстракорпорального оплодотворения в супружеских парах с бесплодием при недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Научная новизна. Установлено, что бесплодие на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани в супружеской паре сопровождается высокой частотой соматической патологии (дорсопатии, болезни вен, миопия); психоэмоциональных изменений (высокий уровень тревоги, снижение качества жизни, состояния здоровья, ролевого функционирования и жизненной активности) и репродуктивных нарушений у женщин (первичное бесплодие, самопроизвольный выкидыш, воспалительные заболевания органов малого таза).

Впервые выявлено снижение уровня магния и цинка в фолликулярной жидкости и концентрации цинка в плазме крови, зависящей от степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Применение препаратов магния и цинка в прегравидарном периоде способствует росту числа зрелых ооцитов, эмбрионов, их раннему дроблению, частоты наступления клинической беременности.

Впервые с применением канонической линейной дискриминантной функции разработано прогнозирование благоприятного наступления беременности при бесплодии методом экстракорпорального оплодотворения в супружеской паре с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Доказаны относительные риски соматической, психоэмоциональной патологии у женщин и мужчин, созданы прогностические критерии эффективности циклов экстракорпорального оплодотворения, включающие наличие у пациенток концентрации магния в сыворотке крови – 0,84 ммоль/л, в фолликулярной жидкости – 0,97 ммоль/л и цинка в сыворотке крови 12,9 мкмоль/л и фолликулярной жидкости – 11,8 мкмоль/л.

Теоретическая и практическая значимость работы. В супружеской паре с бесплодием на фоне соединительнотканной дисплазии повышается частота относительных рисков соматической, психоэмоциональной патологии у женщин и мужчин. Определены и предложены наиболее важные факторы, позволяющие делать прогноз по наступлению беременности в программе экстракорпорального оплодотворения, давать рекомендации по лечению женского бесплодия с учетом концентрации ионов магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости в прегравидарном периоде.

Положения, выносимые на защиту:

1. У супругов с бесплодием на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани установлена высокая частота соматической патологии, психоэмоциональных изменений и репродуктивных нарушений ($p < 0,05$). Наиболее выражены по частоте и тяжести висцеральные (мягкие уши, астеническое телосложение, миопия, гипермобильность суставов), локомоторные (сколиоз, плоскостопие) и кожные (растяжимость кожи, грыжи в детстве) фенотипические признаки соединительнотканной дисплазии.

2. При бесплодии снижение концентрации магния в фолликулярной жидкости ($0,82 \pm 0,06$) ($p < 0,05$) и концентрации цинка в сыворотке крови ($9,6 \pm 0,2$), фолликулярной жидкости ($7,2 \pm 0,2$) ($p < 0,001$) находятся в прямой корреляционной зависимости от степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Применение препаратов магния и цинка в прегравидарном периоде ведет к увеличению концентрации магния в фолликулярной жидкости до $0,97 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$) и цинка в сыворотке крови до $12,9 \pm 0,8$ мкмоль/л и фолликулярной жидкости до $11,8 \pm 0,2$ мкмоль/л ($p < 0,001$), что способствует росту числа зрелых ооцитов, раннему дроблению, развитию высококачественных эмбрионов и наступлению в два раза чаще клинической беременности при оптимальной концентрации магния $0,96 \pm 0,03$ ммоль/л и цинка $11,8 \pm 0,2$ мкмоль/л в фолликулярной жидкости в овуляторную фазу цикла.

3. У женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани возникновение бесплодия по оценке шансов наиболее вероятно при наличии висцеральных (мягкие уши, миопия), локомоторных (сколиоз), кожных (повышенная растяжимость кожи) фенотипических признаков заболевания, соматических (дорсопатии, болезни глаз, артериальная гипотония) и гинекологических заболеваний (хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит, эндометриоз). У мужчин при наличии висцеральных (астеническое телосложение), локомоторных (плоскостопие), кожных (грыжи в детстве) фенотипических признаков, соматических заболеваний (дорсопатии, заболевания системы пищеварения, болезни глаз). Прогнозирование благоприятного наступления беременности при бесплодии методом экстракорпорального оплодотворения с применением канонической линейной дискриминантной функции у пациенток возможно при значении $e \geq 140,94$ и влиянии переменной магния и цинка в фолликулярной жидкости.

Степень достоверности. После сбора, проверки, группировки полученных данных, были применены статистические методы: сравнительный анализ средних тенденций с помощью Т-критерия Стьюдента для несвязанных

совокупностей; ранговый корреляционный анализ Спирмена; расчет отношения шансов (ОШ) с расчетом доверительных интервалов с использованием программы Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health Version 3.03; результаты программы ЭКО и ПЭ были проанализированы с применением канонической дискриминантной линейной функцией, позволяющей прогнозировать наступление беременности для каждой супружеской пары. Полученные материалы обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel XP, Statistica 6.0.

Апробация работы. Результаты исследований и основные положения, раскрывающие цель и задачи диссертации обсуждались на врачебной конференции Городской клинической больницы № 9, XXV, XXVI Юбилейной международной конференции Российской ассоциации Репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (Сочи, 2015, Москва, 2016); VIII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2015); межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины - здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2016, 2017, 2018); научно-практической конференции «Современный взгляд на репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Ижевск, 2017); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Здоровье семьи – будущее России» (Ижевск, 2017); IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии, клинической биохимии и лабораторной диагностики, врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи (протокол № 9 от 31.05.2018).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в работу и используются в практической деятельности врачей ООО «Центр

репродуктивного здоровья». Материалы исследования использованы в учебно-методическом процессе кафедр акушерства и гинекологии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 4 в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации, получен патент на изобретение № 2648839 Российской Федерации, МПК G01N 33/50, «Способ прогнозирования наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения».

Личный вклад автора. В процессе обследования и лечения все супружеские пары наблюдались автором. Автор лично проводил отбор пациентов, обследование и лечение методом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. Автором лично проведено проспективное наблюдение за супружескими парами, а также разработка дизайна исследования, статистическая обработка, анализ результатов исследования, сделаны обобщения, научно-обоснованы выводы, разработаны практические рекомендации, опубликованы полученные результаты.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 157 листах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Список литературы представлен 149 авторами (87 отечественных и 62 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 42 таблицами, 10 рисунками.

Содержание работы

Материал и методы исследования. Работа выполнена на базе ООО «Центр репродуктивного здоровья» г. Ижевск в период с 2015 по 2017 гг. (директор Лукин А. А.). В соответствии с поставленными задачами мы

наблюдали 209 супружеских пар. У всех получено добровольное информированное согласие на основании международных этических требований ВОЗ, которые предъявляют к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Этический комитет Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации одобрил проведенное исследование, аппликационный № 491 от 07 июня 2016 года.

Обследование всех участников исследования было проведено согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Когортное исследование за период 2015 – 2017 года проводилось с применением случайной и типологической выборки – методом уравновешенных групп идентично по возрасту, социальному, образовательному и семейному статусу.

Критерии включения в основную группу и сравнения: возраст женщин от 23 до 43 лет включительно, наличие диагностированного бесплодия у женщин, отсутствие мужского фактора бесплодия, либо легкая патология спермы, не требующая интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ), информированное согласие пациента на участие в исследовании, базальная концентрация ФСГ > 4 МЕ/мл и <12 МЕ/мл, значение АМГ >1,0 нг/мл и <12 нг/мл, масса тела от 44 до 74 кг включительно, наличие в анамнезе безуспешных циклов ЭКО и ПЭ от 1 до 3. Критерии включения в основную группу: наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Критерии включения в группу сравнения: отсутствие недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Критерии исключения: возраст женщин менее 23 и более 43 лет, базальная концентрация ФСГ < 4 МЕ/мл и > 12 МЕ/мл, значение АМГ <1,0 нг/мл и >12 нг/мл, масса тела < 44 кг и >74 кг, наличие в анамнезе безуспешных

циклов ЭКО и ПЭ 4 и более, дифференцированные формы дисплазии соединительной ткани.

Под нашим наблюдением находилось 209 супружеских пар, из них 150 (71,8 %) – основная группа с женским фактором бесплодия и наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин и мужчин, которая перед программой ЭКО с использованием случайного конвертного метода исследования разделена на две подгруппы: I подгруппа - 70 пациенток получали усовершенствованную прегравидарную подготовку по поводу НДСТ, включающую органическую соль магния (Магнерот) в дозе 1500 мг/сутки и цинком (Цинкит) 20 мг/сутки в течение 3 - 6 месяцев до вступления и во время проведения программы ЭКО и ПЭ; II подгруппа - 80 пациенток велись по традиционной методике. Группа сравнения - 34 (16,2 %) супружеские пары с женским фактором бесплодия и отсутствием признаков соединительнотканной дисплазии у супругов. Контрольная группа – 25 (12,0%) практически здоровых супружеских пар, обратившихся по поводу подготовки к беременности.

Для анализа полученных результатов разработаны индивидуальные регистрационные карты. Помимо общеклинических методов, на этапе клинико-anamnestического обследования при отборе в основную группу, применяли критерии степени выраженности фенотипических проявлений НДСТ по Т.Ю. Смольновой (2003) и значимости клинических маркеров по Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009). Оценивали состояние гормонального статуса (ФСГ, ЛГ, Е2, АМГ, ТТГ, Т₄ св. на 2-3 день менструального цикла, прогестерон за 7 дней до менструации) на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000 фирмы DPC (США). Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппарате «SonoAce R 3» (Samsung Medison) абдоминальным и интравагинальным датчиками с частотой 7 МГц.

Определяли психоэмоциональное состояние супружеских пар, вступающих в программу ЭКО и ПЭ методом активного анкетирования по

тестам Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина с определением уровня личностной и ситуативной тревожности, госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), качество жизни оценивали по состоянию физического и психологического здоровья женщин и мужчин по анкете SF-36.

Определение концентрации магния в сыворотке крови, фолликулярной жидкости проводили методом абсорбции с применением ксиледила синего и цинка - колориметрическим методом без депротенинизации с использованием набора «Реагент № 1 – монореагент» на автоанализаторе «Clima MC-15» (Spain, 2012). Качество ооцитов и эмбрионов определяли по существующим международным критериям (Gardner D.K. и Schoolcraft W.B., 1999г.).

Всем пациенткам с бесплодием проводили базовую программу ЭКО. Для контролируемой стимуляции овуляции использовали протокол с антагонистами с применением менопаузальных гонадотропинов (Менопур мультидоза, Ferring) в средней дозе 2000 МЕ.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. Женщины и мужчины исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, социальному статусу ($p > 0,05$). Пациентки были обследованы акушером-гинекологом совместно с терапевтом, мужчины – андрологом и терапевтом. Проведено изучение наличия фенотипических признаков НДСТ в супружеских парах. Согласно критериям степени выраженности НДСТ по Т.Ю. Смольновой (2003): у 80 (53,3%) пациенток диагностирована легкая и у 70 (46,7%) – средняя степень и шкалам значимости клинических маркеров по Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009): 67 (88,0%) пациенток имели легкую и 18 (12,0%) – умеренную степень. По степени выраженности фенотипических признаков НДСТ по Т.Ю. Смольновой (2003) у 68 (45,3%) мужчин диагностирована легкая и у 82 (56,7%) средняя степень; в соответствии с клиническими маркерами Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009) у 116 (77,3%) – легкая и у 34 (22,7%) – средняя степень патологии.

Возраст обследуемых пациенток варьировал от 23 до 43 лет, у мужчин от 23 до 60 лет. Средний возраст в основной группе у женщин - $33,1 \pm 2,8$, у

мужчин – $35,3 \pm 4,1$, не отличался от группы сравнения $34,2 \pm 3,7$ и $36,9 \pm 7,2$ и контрольной группы $33,7 \pm 5,2$ и $34 \pm 5,8$ лет соответственно ($p > 0,05$). Большинство пациенток (96 (64,0%) основная, 22 (64,7%) группа сравнения) находились в активном репродуктивном возрасте до 35 лет. Каждая третья женщина была позднего репродуктивного возраста старше 35 лет (54 (36,1 %) в основной и 12 (35,4 %) группе сравнения), каждая восьмая в возрасте 41 год и старше, что подчеркивает медико-социальную значимость. Высокое число пациенток в позднем репродуктивном возрасте заслуживает внимание в связи с тем, что у них наблюдается снижение к зачатию. Анализ возрастного состава мужчин показал, что независимо от группы каждый второй (68 (45,3%), 15 (44,1%), 14 (56,0%) был позднего репродуктивного возраста после 35 лет и каждый четвертый в возрасте 41 год и старше. Альгодисменорея констатирована у 50 (33,3%) женщин с бесплодием. Количество беременностей в основной и группе сравнения варьировало от 0 до 6 и составило в среднем на одну женщину $1,0 \pm 0,3$; искусственных аборт - $0,2 \pm 0,1$, неразвивающихся беременностей - $0,3 \pm 0,1$, причиной которых явилась недостаточность лютеиновой фазы ($p > 0,05$). В основной группе только каждая 15-ая, в группе сравнения 8-ая женщина имела в анамнезе роды, в то время как в контрольной каждая вторая имела ребенка. Следует отметить, что была трубная беременность у 14 (9,3%) пациенток основной группы, 3 (8,8%) в группе сравнения, неразвивающаяся беременность у 4 (2,7%) и 2 (5,9%) женщин соответственно, при отсутствии их в контрольной группе.

У каждой пациентки с бесплодием на фоне НДСТ в среднем 3,9 соматических заболеваний, что в 1,4 раз чаще, чем у пациенток без НДСТ и в 3,6 раза контрольной группы ($p < 0,001$). В структуре соматической патологии первое ранговое место занимали заболевания системы кровообращения ($80,0 \pm 2,2$), второе – болезни костно-мышечной системы ($76,0 \pm 3,3$), третье – системы пищеварения ($50,6 \pm 2,1$).

На каждого мужчину основной группы приходится по 2,1 соматических заболевания, в группе сравнения по одному, в контрольной - только у каждого

второго. У пациентов основной группы первое ранговое место занимали заболевания сердечно-сосудистой системы ($62,2 \pm 1,2$), второе – желудочно-кишечного тракта ($45,3 \pm 2,2$), третье – болезни нервной системы и костно-мышечной системы ($22,6 \pm 2,6$).

При прогнозировании факторов риска развития бесплодия в супружеской паре, с использованием модели распространения отношения шансов (ОШ) с расчетом доверительных интервалов, с оценкой влияния признаков в структуре соматической патологии на возникновение бесплодия у женщин с соединительнотканной дисплазией установлено три значимых фактора: дорсопатии $76,0 \pm 3,3$ (ОШ = 23,75, ДИ 95% 7,83 – 71,96, S=0,56), миопия $46,6 \pm 1,9$ (ОШ = 3,37, ДИ 95% 1,38 – 8,22, S=0,45, артериальная гипотония и пурпура, другие геморрагические состояния $8,0 \pm 2,1$ (ОШ = 1,39, ДИ 95% 0,29 – 6,52, S=0,78).

При анализе влияния неблагоприятных показателей соматического здоровья, как факторов риска возникновения инфертильности при оценке шанса у мужчин установлено, что наиболее сильное влияние оказывают дорсопатии (ОШ = 9,67, ДИ 95% 1,27 – 6,90, S=1,03), болезни органов пищеварения (ОШ = 3,13 ДИ 95% 1,42 – 6,90, S=0,40), миопии (ОШ = 2,37, ДИ 95% 0,67 - 8,31, S=0,64).

При анализе негативного воздействия показателей репродуктивного здоровья, как фактора риска развития женского бесплодия выявлено, что у пациенток основной группы первое место занимает хронический сальпингит и оофорит $41,3 \pm 4,2$; второе – нейроэндокринные дисфункции яичников $32,0 \pm 3,1$; третье – хронический эндометрит $30,6 \pm 3,1$. Анализ негативного влияния показателей гинекологического здоровья, как факторов риска при оценке шанса развития бесплодия у женщин с НДСТ, позволил установить, что наиболее сильное влияние оказывают воспалительные болезни тазовых органов: хронический сальпингоофорит (ОШ 1,95, ДИ 95%, 0,85 – 4,48, S=0,42) и воспалительная болезнь матки (ОШ 1,43, ДИ 95%, 0,60 – 3,41, S=0,44), вторым по значимости фактором риска является эндометриоз (ОШ

1,21, ДИ 95%, 0,48 – 3,03, S=0,46), третьим – внутриматочные синехии (ОШ 1,14, ДИ 95%, 0,23 – 5,47, S=0,79). Следовательно, среди гинекологических заболеваний ведущими были воспалительные заболевания репродуктивных органов, которые обуславливают трубно-перитонеальный фактор бесплодия, сопровождающийся первичным бесплодием (72,0%) более 5 лет (64,0%).

В среднем на одну женщину - 4,9, на одного мужчину - 3,7 фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии. Преобладала I степень тяжести НДСТ. Среди висцеральных признаков у женщин преобладали мягкие уши (56,0%), миопия (46,6%), астеническое телосложение (45,3%), у мужчин – астеническое телосложение (60,0%), мягкие уши (58,6%), гипермобильность суставов (26,5%); локомоторных соответственно сколиоз (46,7%), (26,6%) и плоскостопие (34,6%), (26,6%), кожных – у женщин - повышенная растяжимость кожи (32,0%), у мужчин - грыжи в детстве (24,0%).

Психоэмоциональные изменения наиболее выражены в основной группе: у женщин высокий уровень личностной ($47,7 \pm 0,9$) и ситуативной тревожности ($48,7 \pm 1,2$) ($p < 0,001$), у мужчин высокий уровень ситуативной тревожности ($45,3 \pm 0,8$), при умеренной личностной тревожности ($38,2 \pm 0,8$) ($p < 0,001$). Достоверно выше уровень тревоги и депрессии у женщин с НДСТ ($9,3 \pm 1,2$ и $8,8 \pm 0,9$ соответственно) в сравнении с женщинами без нее ($6,0 \pm 0,4$ и $5,6 \pm 0,8$ соответственно) ($p < 0,001$). Уровень тревоги и депрессии достоверно выше у мужчин с соединительнотканной дисплазией и составляет $8,7 \pm 0,8$ и $9,4 \pm 0,7$ баллов соответственно ($p < 0,001$). Качество жизни у женщин и мужчин основной группы снижено по физическому компоненту $55,2 \pm 0,5$ и $56,4 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) и психологическому компоненту здоровья $50,4 \pm 0,9$ и $52,4 \pm 0,7$ баллов ($p < 0,001$).

По результатам исследования концентрации магния в сыворотке крови у пациенток с бесплодием независимо от патологии соединительной ткани достоверно в группах не отличалась ($p > 0,05$) (табл.1). Концентрация цинка ($9,6 \pm 0,2$) в сыворотке крови у пациенток II подгруппы была достоверно ниже

по отношению к группе сравнения ($11,8 \pm 0,2$) и контрольной ($12,0 \pm 0,6$) ($p < 0,001$).

Таблица 1

Концентрация ионов магния и цинка в сыворотке крови
в овуляторную фазу ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n = 150)		Группа сравнения (n = 34)	Контрольная группа (n = 25)
	I подгруппа (n = 70)	II подгруппа (n = 80)		
Уровень магния ммоль/л	$0,83 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,06$	$0,83 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,02$
Уровень цинка мкмоль/л	$12,9 \pm 0,8^{###}$	$9,6 \pm 0,2^{***}$	$11,8 \pm 0,2$	$12,0 \pm 0,6$

Примечание: достоверность различий показателей с контрольной группой: *** – $p < 0,001$; между подгруппами: ### – $p < 0,001$

Достоверно выше уровень цинка в первой подгруппе в сравнении со второй ($p < 0,001$). Достоверных отличий концентраций ионов магния и цинка у пациенток групп сравнения и контроля в сыворотке крови не получено ($p > 0,05$).

Всем пациенткам с бесплодием проведена контролируемая стимуляция овуляции с учетом оценки овариального резерва. Анализ овариального резерва исследуемых групп, показал, что в основной группе достоверно выше базальный уровень ФСГ ($10,2 \pm 1,1$), ниже значение АМГ ($2,2 \pm 0,5$) и число антральных фолликулов ($10,0 \pm 1,9$) в сравнении с контрольной группой ($7,3 \pm 0,9$, $4,2 \pm 0,7$ и $16,0 \pm 2,8$ соответственно) ($p < 0,05$). В основной группе снижен уровень эстрадиола в сыворотке крови - $33,0 \pm 1,2$, сопоставляя с группой сравнения ($38,3 \pm 1,1$) ($p > 0,05$) и контрольной ($42,0 \pm 0,9$) ($p < 0,001$).

Концентрация магния в сыворотке крови не изменилась после коррекции обмена органической солью магния, в тоже время увеличилась в фолликулярной жидкости от $0,83 \pm 0,02$ до $0,96 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$) (табл.2). Уровень содержания цинка, на фоне коррекции его метаболизма, возрастал в

сыворотке крови с $9,6 \pm 0,2$ до $12,9 \pm 0,8$ мкмоль/л и в фолликулярной жидкости от $7,2 \pm 0,2$ до $11,8 \pm 0,5$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Таблица 2

Концентрация ионов магния и цинка в фолликулярной жидкости в овуляторную фазу ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n = 150)		Группа сравнения (n = 34)
	I подгруппа (n = 70)	II подгруппа (n = 80)	
Уровень магния ммоль/л	$0,96 \pm 0,03^{###}$	$0,83 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,03$
Уровень цинка мкмоль/л	$11,8 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,2^{***}$	$12,0 \pm 0,6$

Примечание: достоверность различий показателей между группами основной и сравнения: *** $p < 0,001$; между подгруппами: ### – $p < 0,001$

Указанная концентрация магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости позволила получить достоверно больше зрелых ооцитов ($4,8 \pm 0,8$) ($p < 0,05$).

Во время пункции фолликулов от каждой пациентки I, II подгруппы и группы сравнения было получено $5,0 \pm 1,0$, $3,5 \pm 0,6$, и $6,4 \pm 1,4$ ооцитов соответственно ($p > 0,05$) (табл.3).

Таблица 3

Характеристика раннего дробления и качества эмбрионов ($P \pm m$)

Показатель	Основная группа n = 150		Группа сравнения n = 34
	I подгруппа n = 70	II подгруппа n = 80	
Количество ооцитов	$5,0 \pm 1,0$	$3,5 \pm 0,6$	$6,4 \pm 1,4$
Количество зрелых ооцитов (MII ооцит)	$4,8 \pm 0,8^{\#}$	$2,6 \pm 0,3$	$5,4 \pm 1,1$
Количество незрелых ооцитов (MI ооцит)	$0,6 \pm 0,1^{\#}$	$1,1 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,3$
Раннее дробление	$5,2 \pm 0,3^{###}$	$3,3 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,9$
Число эмбрионов на 3-и сут.	$5,3 \pm 0,2^{###}$	$1,7 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,6$
Высококачественные эмбрионы на 5-е сут.	$4,0 \pm 0,2^{###}$	$0,5 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,8$
Эмбрионы минимального качества на 5-е сут.	$0,2 \pm 0,08^{**}$	$0,3 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,3$

Примечание: достоверность различий показателей с группой сравнения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; между подгруппами: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$

Достоверно чаще были получены зрелые ооциты у пациенток I подгруппы $4,8 \pm 0,8$ ($p < 0,05$), качественные эмбрионы на третьи и пятые сутки развития в сравнении с II подгруппой и группой сравнения ($p < 0,001$). Результаты пациенток первой подгруппы не отличались от женщин без соединительнотканной дисплазии ($p > 0,05$).

У 8 пациенток II подгруппы эмбрионы остановились в развитии, у каждой второй был отрицательный результат, клиническая беременность констатирована только в 22,5%, в то время как в I подгруппе отрицательный результат был только у каждой третьей (табл.4).

Таблица 4

Клинические результаты программы ЭКО и ПЭ (на пункцию)

Показатель	Основная группа n = 150						Группа сравнения n = 34	
	Всего n = 150		I подгруппа n = 70		II подгруппа n = 80		абс.ч	P±m
	абс.ч.	P±m	абс.ч.	P±m	абс.ч.	P±m		
Отрицательный результат	78	52,0±3,1	26	37,2±2,6 ^{#####}	52	65,0±2,3	18	52,9±2,8
Биохимическая беременность	24	16,0±1,3	14	20,0±0,9 ^{#####}	10	12,5±1,1	5	14,7±1,6
Клиническая беременность	48	32,0±2,6	30	42,8±2,8 ^{#####}	18	22,5±2,3	11	32,4±2,5

Примечание: достоверность различий показателей с группой сравнения: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; между подгруппами: ### – $p < 0,001$

Развитие клинической беременности в первой подгруппе ($42,8 \pm 2,8$) в два раза выше, в сравнении со второй ($22,5 \pm 2,3$) и достоверно выше, чем у пациенток группы сравнения ($32,4 \pm 2,5$) ($p < 0,01$).

Клиническая беременность у наблюдаемых женщин наступала при средней концентрации магния $0,96 \pm 0,03$ ммоль/л и цинка $11,8 \pm 0,2$ мкмоль/л в фолликулярной жидкости. Достоверно чаще биохимическая беременность была у пациенток I подгруппы ($p < 0,01$). У пациенток I подгруппы с клинической беременностью в фолликулярной жидкости достоверно выше концентрация магния ($0,97 \pm 0,02$) и цинка ($12,8 \pm 0,7$).

При сниженной концентрации магния ($0,78\pm 0,02$) и цинка ($6,8\pm 0,5$) в фолликулярной жидкости, нормальном уровне магния ($0,86\pm 0,03$) и сниженной концентрации цинка ($7,2\pm 0,3$) в сыворотке крови замедляется дробление, происходит отставание в развитии эмбрионов, что дает отрицательный результат программы ЭКО ($p<0,01$). Нормальная концентрация магния $0,84\pm 0,02$ ммоль/л и цинка $12,0\pm 0,2$ мкмоль/л в сыворотке крови и соответственно $0,93\pm 0,03$ ммоль/л и $11,0\pm 0,4$ мкмоль/л в фолликулярной жидкости дает биохимическую беременность. Уровень магния $0,85\pm 0,02$ ммоль/л и цинка $13,2\pm 0,5$ мкмоль/л в сыворотке крови и соответственно $0,97\pm 0,05$ ммоль/л и цинка $12,8\pm 0,7$ мкмоль/л в фолликулярной жидкости дает клиническую беременность.

Выявлена корреляционная зависимость концентрации магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости от степени тяжести НДСТ. Между НДСТ I степени и уровнем магния в сыворотке крови ($R= 0,31$ $p<0,05$); между НДСТ II степени и концентрацией магния в сыворотке крови ($R= 0,65$ $p<0,05$). Имеется корреляция НДСТ I степени и концентрацией цинка в сыворотке крови ($R = 0,13$ $p<0,05$); корреляция НДСТ II степени и уровнем цинка в сыворотке крови ($R = -0,525$ $p<0,05$). Выявлена корреляционная зависимость между НДСТ I степени и концентрацией магния в фолликулярной жидкости ($R = 0,32$ $p<0,05$); между НДСТ II степени и концентрацией магния в фолликулярной жидкости ($R = 0,27$ $p<0,05$). Имеется корреляция НДСТ I степени и уровнем цинка в фолликулярной жидкости ($R = 0,48$ $p<0,05$); между НДСТ II степени и концентрацией цинка в фолликулярной жидкости ($R = -0,53$ $p<0,05$).

Нами разработан патент № 2648839 Российской Федерации, МПК G01N 33/50, «Способ прогнозирования наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения» для прогнозирования наступления беременности в программе ЭКО при селективном переносе эмбрионов путем оценки качества ооцитов и эмбрионов, включающий проведение трансвагинальной пункции фолликулов с последующим исследованием

полученной фолликулярной жидкости, содержащей ооцит-кумуляный комплекс, и сыворотки крови, полученную из венозной крови в день проведения пункции, с последующим измерением концентрации магния и цинка, вычислением значения канонической линейной дискриминантной функции по формуле:

$$\text{КЛДФ} = 23,44 * \text{Mg}^{2+} \text{СК} + 3,45 * \text{Zn}^{2+} \text{СК} + 49,94 * \text{Mg}^{2+} \text{ФЖ} + 5,65 * \text{Zn}^{2+} \text{ФЖ}$$

Установлено, что значение КЛДФ равное 140,94 и выше позволяет сделать заключение о благоприятном прогнозе наступления беременности. На положительный результат программы ЭКО и ПЭ имеют влияние концентрация цинка и магния в фолликулярной жидкости.

Выводы:

1. Наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани и бесплодия в супружеской паре сопровождается высокой частотой соматической патологии (заболевания системы кровообращения, болезни костно-мышечной системы, пищеварения и нервной) ($p < 0,001$). Психоэмоциональные изменения наиболее выражены у женщин, проявляющиеся в высоком уровне личностной и ситуативной тревожности ($p < 0,001$), у мужчин высокий уровень ситуативной тревожности, при умеренной личностной тревожности ($p < 0,001$). Качество жизни у супругов снижено по физическому и психологическому компоненту здоровья ($p < 0,001$). В структуре гинекологических заболеваний у женщин лидируют воспалительные заболевания органов малого таза ($p < 0,001$), сопровождающиеся первичным бесплодием.
2. При недифференцированной дисплазии соединительной ткани I - II степени среди висцеральных признаков у женщин преобладали мягкие уши, миопия, астеническое телосложение, у мужчин – астеническое телосложение, мягкие уши, гипермобильность суставов; из локомоторных соответственно сколиоз и плоскостопие, из кожных – повышенная растяжимость кожи и грыжи в детстве.

3. Концентрация магния и цинка в сыворотке крови ($0,82 \pm 0,06$) и ($9,6 \pm 0,2$) и фолликулярной жидкости ($0,83 \pm 0,02$) и ($7,2 \pm 0,2$) ($p < 0,001$) у женщин с бесплодием находится в прямой корреляционной зависимости от степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Установлена прямая корреляционная зависимость умеренной связи ($R = 0,65$ $p < 0,05$) между концентрацией магния, цинка и степенью тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани ($R = 0,48$ $p < 0,05$).

4. Применение препаратов магния и цинка в прегравидарном периоде способствует увеличению в среднем концентрации магния в сыворотке крови до $0,83 \pm 0,02$ ммоль/л, в фолликулярной жидкости до $0,96 \pm 0,03$ ммоль/л, цинка до $12,9 \pm 0,8$ мкмоль/л и $11,8 \pm 0,2$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,001$). Оптимальная концентрация магния $0,96 \pm 0,03$ ммоль/л и цинка $11,8 \pm 0,2$ мкмоль/л в фолликулярной жидкости в овуляторную фазу цикла, позволила увеличить количество зрелых ооцитов в 1,4 раза, раннего дробления в 1,6 раз, высококачественных эмбрионов в 8 раз и в 2 раза чаще наступление клинической беременности.

5. По оценке шансов наиболее выраженное влияние на возникновение бесплодия у обследуемых женщин оказывают: дорсопатии, болезни глаз, артериальная гипотония, хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит, эндометриоз; у мужчин - дорсопатия, заболевания системы пищеварения, болезни глаз. Для прогнозирования наступления беременности в супружеской паре с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в программе экстракорпорального оплодотворения значение канонической линейной дискриминантной функции должно соответствовать $\geq 140,94$.

Практические рекомендации:

1. В прегравидарном периоде совместно с терапевтом следует:
 - а) Выявить наличие фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, изучить концентрацию магния и цинка в сыворотке крови;

б) Выделить группу женщин с недифференцированной дисплазии соединительной ткани, имеющих наибольший шанс бесплодия: дорсопатии (ОШ = 23,75, ДИ 95% 7,83 -71,96, S=0,56), болезни глаз (ОШ = 3,37, ДИ 95% 1,38-8,22, S=0,45), артериальная гипотония и пурпура (ОШ = 1,39, ДИ 95% 0,29-6,52, S=0,78); мужчин с наибольшим шансом развития соединительнотканной дисплазией: дорсопатии (ОШ = 9,67, ДИ 95% 1,27-73,34, S=1,03), болезни органов пищеварения (ОШ = 3,13 ДИ 95% 1,42-6,90, S=0,40), болезни глаз (ОШ = 2,37, ДИ 95% 0,67-8,31, S=0,64).

в) Уделить внимание тому, что наибольший шанс иметь бесплодие у женщин, страдающих хроническим сальпингоофоритом (ОШ 1,95, ДИ 95%, 0,85 – 4,48, S=0,42), хроническим эндометритом (ОШ 1,43, ДИ 95%, 0,60 – 3,41, S=0,44) и эндометриозом (ОШ 1,21, ДИ 95%, 0,48 – 3,03, S=0,46).

2. Значение канонической линейной дискриминантной функции равное 140,94 или выше позволяет сделать заключение о благоприятном прогнозе наступления беременности.

3. Для наступления клинической беременности наиболее оптимальной является средняя концентрация магния $0,96 \pm 0,03$ ммоль/л и цинка $11,8 \pm 0,2$ мкмоль/л в фолликулярной жидкости в овуляторную фазу цикла.

4. Всем пациенткам с НДСТ в прегравидарном периоде при планировании самостоятельной беременности, особенно в программе ЭКО и ПЭ, необходимо назначать органическую соль магния (Магнерот) в дозе 1500 мг/сутки и цинк, содержащий препарат (Цинкит) 20 мг/сутки в течение от 3 до 6 месяцев до планируемой беременности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

Статьи в научных журналах, включенных в перечень изданий, утвержденных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований

1. Шестакова, О.В. Качество жизни и особенности психоэмоционального состояния в супружеской паре при бесплодном браке [электронный ресурс] / Шестакова О.В., Тетелютина Ф.К. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/130-23337>
2. Шестакова, О.В. Репродуктивное здоровье супружеской пары при бесплодии на фоне недифференцированной дисплазии соединительной

- ткани [текст] / Тетелютина Ф.К., Шестакова О.В. // «Практическая медицина» № 3 – Казань, 2016 – С. 108-113
3. Шестакова, О.В. Дефицит магния и цинка в проблеме зачатия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [текст] / Тетелютина Ф.К., Шестакова О.В., Аветян Л.Т., Лагутко Н.Н. // «Лечащий врач» № 4 – Москва, 2017 – С. 64-68
 4. Шестакова, О.В. Сравнительная оценка состояния здоровья супружеских пар с бесплодием на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани [текст] / Шестакова О.В., Тетелютина Ф.К. // «Проблемы репродукции» № 4 - Москва, 2018 - С. 41- 47

Патент

5. Шестакова, О.В. Пат. № 2648839 Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ прогнозирования наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения. Опубл. 28.03.2018. Бюл. № 10.

Статьи и тезисы в научных журналах по результатам диссертационного исследования

6. Шестакова, О.В. Эффективность программ ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом после оперативного лечения на яичниках [текст] / Кузнецова Е. П., Серебренникова К. Г., Шестакова О.В., Лисицына Н. Г. // Сборник тезисов VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине, Москва, 2014г. - С. 369-370.
7. Шестакова, О.В. Психоэмоциональное состояние супружеских пар в бесплодном браке [текст] / Шестакова О.В., Полякова М.А., Вотякова В.П. // Сборник тезисов XXV Международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» - Дагомыс, 2015 – С.189-194.
8. Шестакова, О.В. Психоэмоциональное состояние мужчин в бесплодном браке [текст] / Шестакова О.В., Тетелютина Ф.К. // Сборник тезисов XXV Международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» - Дагомыс, 2015 – С. 186-189.
9. Шестакова, О.В. Течение беременности и ее исходы после экстракорпорального оплодотворения [текст]/ Шестакова О.В., Тетелютина Ф.К., Бушуева Т.Л. // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». - 10 выпуск. – Киров, 2015. – С. 146-149.
10. Шестакова, О.В. Особенности программы ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом после оперативного лечения на яичниках [текст] / Шестакова О.В. // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». - 10 выпуск. – Киров, 2015. – С. 141-146
11. Шестакова О.В. Соматическое и репродуктивное здоровье женщин [текст]/ Шестакова О.В. // Сборник тезисов X Международного конгресса по репродуктивной медицине, Москва 2016 г. – С. 296
12. Шестакова, О.В. Актуальные аспекты лечения эндометриоза перед программой ЭКО [текст] / Шестакова О.В., Полякова М.А. // Сборник

- тезисов XXVI Международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» - Москва, 2016 г. – С. 68-69
13. Шестакова, О.В. Эффективность программы ЭКО после лечения эндометриоза [текст] / Шестакова О.В., Тетелютина Ф.К. // Сборник тезисов XI Международного конгресса по репродуктивной медицине, Москва 2017 г. – С. 425-427
 14. Шестакова, О.В. Современные аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани на фоне дефицита нутриентов при бесплодии [текст]: обзор / Тетелютина Ф.К., Шестакова О.В., Аветян Л.Т., Лагутко Н.Н. // «Ремедиум Приволжье» № 3 - Нижний Новгород, 2017 – С. 16-20
 15. Шестакова, О.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани в супружеской паре при бесплодии [текст] / Тетелютина Ф.К., Шестакова О.В., Аветян Л.Т. // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей – Ижевск, 2017 – С. 111-114
 16. Шестакова, О.В. Беременность и ее исходы после экстракорпорального оплодотворения у женщин старшего репродуктивного возраста [текст] / Тетелютина Ф.К., Шестакова О.В., Бушуева Т.Л. // «Здоровье, демография, экология финно-угорских народов» № 1 - Ижевск, 2018 - С.31-34
 17. Шестакова, О.В. Состояние здоровья супружеских пар с бесплодием на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани перед экстракорпоральным оплодотворением [текст] / Шестакова О.В., Тетелютина Ф.К., Аветян Л.Т. // Сборник тезисов XII Международного конгресса по репродуктивной медицине – Москва, 2018 – С. 451-453
 18. Шестакова, О.В. Влияние макро- и микроэлементов на эффективность программы экстракорпорального оплодотворения [текст] / Шестакова О.В., Тетелютина Ф.К., Аветян Л.Т., Василькова Е.В. // Сборник тезисов IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» - Санкт-Петербург, 2018г. – С. 28-29
 19. Шестакова, О.В. Исходы беременности у женщин старшего репродуктивного возраста после экстракорпорального оплодотворения [текст] / Тетелютина Ф.К., Шестакова О.В., Аветян Л.Т., Бушуева Т.Л., Василькова Е.В. // Сборник тезисов IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» - Санкт-Петербург, 2018г.– С. 23-24

Список сокращений

ЭКО и ПЭ	- экстракорпоральное оплодотворение ооцитов и перенос эмбрионов в полость матки
НДСТ	- недифференцированная дисплазия соединительной ткани
Mg ²⁺ СК	- концентрация ионов магния в сыворотке крови
Zn ²⁺ СК	- концентрация ионов цинка в сыворотке крови
Mg ²⁺ ФЖ	- концентрация ионов магния в фолликулярной жидкости
Zn ²⁺ ФЖ	- концентрация ионов цинка в фолликулярной жидкости
КЛДФ	- каноническая линейная дискриминантная функция