ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор Т.Л. Боташева
доктор медицинских наук, профессор В.А. Линде

Ростов-на-Дону
2014

Содержание

Список сокращений …….. 4

Введение ……..…. 5

Глава 1 - Литературный обзор …….... 15

1.1 Морфофункциональные асимметрии женского организма и репродуктивной системы. Влияние гормонов на характер стереофункциональных процессов в организме женщины ……. 15

1.2 Современные представления о фертильности и их клиническое значение 21

1.3 Механизмы регуляции репродуктивным резервом женщин при использовании вспомогательных репродуктивных технологий ……. 23

1.4 Особенности адаптационных возможностей женщин при проведении экстракорпорального оплодотворения …….. 29

Глава 2 - Материал и методы исследования ……...…. 34

2.1 Организация исследования ……...…… 34

2.2 Характеристика женщин, включенных в выборку ……. 36

2.3 Методы исследования ……... 40

2.4 Методы статистической обработки данных ……... 49

Глава 3 - Результаты собственных исследований ……..…… 51

3.1 Морфо-функциональные особенности женщин с нормальной и сниженной фертильностью в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий ……... 51

3.1.1 Особенности репродуктивного статуса …… 53

3.1.2 Особенности гормонального статуса …….. 55

3.1.3 Особенности функциональной активности системы крови …….. 66

3.2 Морфо - функциональные особенности женского организма в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий при применении вспомогательных репродуктивных технологий ……. 74

3.2.1 Особенности овариального ответа …… 74

3.2.2 Особенности межсистемной организации процессов в организме

женщин …… 78
3.3 Морфо - функциональные особенности репродуктивной системы в зависимости от вида гормональной стимуляции с учетом стереоизомерии женского организма …… 87
3.3.1 Овариальный ответ после стимуляции суперовуляции с применением гормонального моно-препарата …… 88
3.3.2 Овариальный ответ после стимуляции суперовуляции с применением гормонального комбинированного препарата …… 97
3.4 Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от стереоизомерии женского организма и вида гормональной индукции суперовуляции …… 107
Заключение …… 110
Выводы …… 120
Практические рекомендации …….. 122
Список литературы …….. 124
Приложение …… 164

Список сокращений

АМГ	Антимюллеров (-ый) гормон
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ИКСИ	Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит
ИМТ	Индекс массы тела
ИППП	Инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	Иммуноферментный анализ
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ЛППА	Латеральный поведенческий профиль асимметрий
МНО	Международное нормализованное отношение
ОАК	Общий анализ крови
ПТВ	Протромбиновое время
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПЭ	Перенос эмбриона (-ов) в матку
РФМК	Растворимые фибрин мономерные комплексы
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
$Т_4$	Тироксин
ТВ	Тромбиновое время
ТТГ	Тиреотропный гормон
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
чМГ	Человеческий менопаузальный гонадотропин
$Э_2$	Эстрадиол
ЭКО	Экстракорпоральное оплодотворение
ESHRE	Европейское общество репродукции человека и эмбриологии
ICMART	Международный комитет по исследованию вспомогательных репродуктивных технологий

Введение

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; Баринова 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 антимюллерова 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 имееют 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 антимюллерова 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 асимметрия, 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.

Литературный обзор

Морфофункциональные асимметрии женского организма и репродуктивной системы. Влияние гормонов на характер стереофункциональных процессов в организме женщины

Теория функциональной асимметрии полушарий головного мозга за последние десятилетия получила широкое распространение, активное развитие, и внедрение в различных областях науки и медицины, накоплен значительный теоретический и практический материал.

Усложнение механизмов межполушарного взаимодействия непрерывно происходит в течение всех этапов развития человеческого организма. Выделяют три основных типа организации мозга: левополушарный, правополушарный и амбидекстральный.

Начало представлений об асимметрии живых организмов заложены в учениях Ибн Сина А. А. и Пастера Л. Особую актуальность морфо-функциональных асимметрий в акушерстве и гинекологии доказывал Беккер С.М. (1965).

Термин «латеральный фенотип» широко используется нейрофизиологами и психоневрологами и отражает степень выраженности морфофункциональных асимметрий сомато-висцеральной сферы и нервной системы, является при этом коррелятом мозговой активности.

Совокупность отдельных латеральных поведенческих признаков которые определяются с помощью специальных тестов, характеризует наличие, направленность и степень выраженности функциональной асимметрии головного мозга.

В настоящее время представляет значительный интерес развитие такого направления как функциональная асимметрология всвязи с большим ростом поведенческих, нейрофизиологических, нейрохимических аспектов этой области.

Проблема функциональной межполушарной асимметрии имеет вековую историю. В 1885 году Брок П. произнес фразу «Мы говорим левым полушарием». Это стало основой концепции «доминирования» левого полушария у людей правшей, причем не только в отношении речи, но и определенных типов моторной деятельности, мышления, восприятия внешних сигналов и т.д. (Marie P. 1906; Head H., 1926 и др.).

Так происходило вплоть до середины XX столетия, в науке господствовала концепция тотального доминирования левого полушария у человека. Однако, результаты исследований на людях с расщепленным мозгом (Gazzaniga M.S. 1963, Sperry R.W. 1966), и на животных (Мосидзе В.М. с соавт., 1972), позволили усомниться в том, что левое полушарие является лидирующим в функциональной активности мозга, а правое полушарие представляет собой лишь только поддерживающий аппарат для работы контрлатерального полушария (Eccles J.C. 1965). Начала формироваться теория парциального доминирования, предусматривающая сложную функциональную дискриминацию и специализацию полушарий в пространственном и временном анализе (Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1981; Bradshaw J.L., Nettleton N., 1981).

Нараставший объем клинических данных, нуждавшихся в механизменной интерпретации, заставил, в конце концов, уделить серьезное внимание эволюционным аспектам проблемы. По выражению В.Л. Бианки (1985) «... настоящий период разработки вопросов асимметрии мозга специфичен с точки зрения эволюционной физиологии. Мы знаем сегодня в этом плане неизмеримо больше о человеке, нежели о животных. Поэтому в процессе познания мы вынуждены идти не от простого к сложному, а наоборот, с тем, чтобы в дальнейших исследованиях более полно понять это сложное».

Активный исследовательский интерес на эволюционные основы функциональной межполушарной асимметрии мозга принес ощутимые плоды, но вместе с тем, породил много новых вопросов.

Приведенные факты подчеркивают универсальность асимметричной организации систем организма и, в этом смысле, функциональная асимметрия

биполушарного мозга - важнейшая (учитывая место и роль нервной системы в организме), но, тем не менее, лишь составная часть иерархического комплекса морфофункциональных асимметрий. Поэтому, рассматривать ее необходимо во взаимосвязи с асимметриями других систем организма. Однако, несмотря на то, что подобная взаимосвязь ни у кого не вызывает сомнения, конкретных данных для того, чтобы осмыслить ее механизмы явно недостаточно.

Несмотря на очевидную генетическую детерминацию функциональной межполушарной асимметрии, ее выраженность и направленность существенно меняется в онтогенезе. Такие факторы, как окружающая среда, обучение, тренировки влияют на характер поведенческой асимметрии (Фокин В.Ф., Федан В.А., 1978; Коган А.Б. с соавт., 1980). Изменения межполушарных отношений при выработке условных рефлексов были изучены на механизменном уровне в электрофизиологических исследованиях Кураева Г.А. (1982).

Известно, что даже весьма слабые и кратковременные латеральные воздействия на кожу, внутренние органы, нервные проводники, не говоря уже о сильных источниках раздражения, таких как местное воспаление, местный феномен Шварцмана и т.д., существенно изменяют характеристики вызванных ответов и медленного потенциала, соответствующих проекционных зон коры и подкорковых ядер контрлатерального полушария, могут привести к формированию в нем доминанты.

Весьма показательно в этом отношении одностороннее опустошение нейросекреторных гранул супраоптических ядер гипоталамуса в ответ на повышение гидравлического давления в контрлатеральной маточной трубе (Алешин Б.В., 1971). Длительная стимуляция одного из яичников, как и односторонняя овариэктомия, также сопровождается структурно - функциональной асимметрией парных гипоталамических структур в виде аналогичных изменений в контрлатеральном супраоптическом ядре (Лисогор О.П., 1970).

Тем не менее, даже представленные данные позволяют вести речь о влиянии эндогенных асимметрий на мозг как условия, а, возможно, и как одного

из определяющих механизмов его асимметризации и центро - периферической интеграции с «висцеральными» асимметриями. В этом плане чрезвычайный интерес представляют изменения межполушарных отношений в динамике экстремальных состояний. В норме у животных и человека имеются существенные межполушарные отличия по содержанию белка, активности ферментов, нейрогормонов, спонтанному и вызванному электрогенезу (Баллонов Л.Я. с соавт., 1976; Starr M., Kilpatrick J., 1981; Amaducci Z. et al., 1981; Vaides J. et al., 1981; Gainotti G. et al., 1982; Rainer S. et al., 1987).

В то же время, судя по имеющимся литературным данным, при экстремальных воздействиях характер межполушарных взаимоотношений существенно изменяется. Так, стресс у животных, вызванный иммобилизацией, характеризуется «выравниванием» содержания катехоламинов в полушариях (Попай М. с соавт., 1984). При экспериментальной церебро-ишемической гипертензии полушария симметризуются по общему содержанию белка и нуклеиновых кислот (Насибулин Б.А., Бровина Н.Н., 1982). При тяжелой гипероксии у кошек наблюдается симметризация биоэлектрических показателей и напряжения кислорода в гомотопических участках височно-теменной коры (Фейгман Э.Э. с соавт., 1982). Своеобразные переливы веретенообразной быстроволновой активности из одного полушария в другое обнаружены в симметричных отделах коры мозга в динамике травматического шока у крыс (Лебедева Л.И., 1982). Стресс-факторы ослабляют пространственно-ориентационную асимметрию, сформированную у крыс выработкой условных рефлексов (Рябинская Е.А., Валуйская Т.С., 1983). Замечено, что и у человека при отрицательных эмоциональных состояниях исчезают признаки биоэлектрической симметрии (Ведяев Ф.П., Каталевская Л.Г., 1982).

К сожалению, ни в одной из перечисленных работ не проведено четкого сопоставления описанных изменений с фоновыми показателями ФМА. Лишь в единичных исследованиях просматривается феноменологическая связь функциональной амбивалентности полушарий в фоне с низкой устойчивостью к экстремальным воздействиям (Глумов Г.М., Кателевская Л.Г., 1985).

В последние годы отмечается рост хронических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста, снижение качества воспроизводимого потомства (Прилепская В.Н., Лобова Т.А., 1991; Серов В.Н., Манухин И.Б., 1991; Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., 1993; Манухин И.Б., 1997). Одним из эффективных подходов к решению проблем репродуктивного здоровья является комплексное изучение пространственно-временных вариаций медицинских показателей, которое позволяет получить наиболее полное представление о процессах, протекающих в организме беременной в норме и при акушерской патологии, а также расширить наше представление о механизмах резистентности, адаптивности и реактивности женского организма в условиях стресса.

Сходные по механизму возникновения (торможение гонадотропной функции гипофиза) «включение» половой функции при повышенных требованиях к организму широко известны и для женщин: гипоовариальные расстройства предшествовали развитию профессиональных заболеваний.

Одним из существенных факторов, влияющих на неспецифическую резистентность женского организма можно признать функциональную асимметрию мозга (Порошенко А.Б., Орлов В.И., Логачев В.В., 1989; Черноситов А.В., 1994).

То, что женский организм «считается» с изменениями окружающей среды и реагирует на них, свидетельствует о его подчиненности этой среде. Однако, несмотря на это, основные принципы его строения и функции остаются незыблемыми. Это дает право рассматривать организм как систему не только подчиненную, но и как обособленную, автономную. Независимость, точнее постоянное «стремление» к независимости, организм обеспечивает с помощью разнообразных и весьма сложных реакций. Так, система терморегуляции гарантирует независимость от температурных колебаний внешней среды, реакции нервной, эндокринной, кроветворной и других систем обеспечивают стабильность уровня насыщения крови кислородом при перепадах его содержания во вдыхаемом воздухе, аппарат иммунитета предохраняет организм от многих факторов биологической природы.

О морфологической и функциональной неравнозначности структур женской репродуктивной системы говорят многочисленные данные.

Об анатомо-морфологической асимметрии яичников свидетельствуют работы таких исследователей, как Гуркин Ю.А. (1968), Семендяева М.В. (1971), Бенедиктов Д.И. (1988), Edwards (1977), Franchi (1977), Стыгар А.М. (1984), которые обращают внимание на тот факт, что несмотря на парность яичников и возможность множественных овуляций в них, как правило, в пределах одного менструального цикла созревает только один фолликул в одном из яичников, причем чаще в правом.

Исследования, проведенные Орловым В.И. с соавт. (1986, 1988) и Порошенко А.Б. с соавт. (1987) позволили авторам сделать вывод о том, что правосторонняя локализация плаценты при возникновении гестационной доминанты в левом полушарии мозга является благоприятным фактором для нормального ее развития, в то же время левосторонняя локализация плаценты при формировании гестационной доминантны в правом полушарии расценивается авторами как фактор риска по формированию акушерской патологии.

Позже, продолжая собственные исследования Орлов В.И. и соавт. (1998) выявили электрофизиологические признаки существования фолликуло-овуляторной доминанты. Было показано, что появление электрофизиологических признаков фолликуло-овуляторной доминанты в полушарии мозга, контрлатеральном доминантному фолликулу, является важным прогностическим и диагностическим показателем нормальной овуляции, и необходимым условием для успешного зачатия (Орлов В.И., Черноситов А.В., Кузьмин А.В., Кутьин Е.И., Дубровина С.О., Орлов А.В., 1998). Однако, авторами не учитывалось, что асимметрия матки и придатков является лишь частным случаем всей совокупности морфо-функциональных асимметрий женского организма и эффективность программ ЭКО в зависимости от нее ранее не исследовалась.

Современные представления о фертильности и их клиническое значение

Бесплодие определено как неспособность супружеских пар к зачатию после 1 и более лет сексуально активной жизни без применения средств контрацепции (ВОЗ, 2002). Бесплодный брак - важная и весьма сложная медико-социальная проблема, занимающая особое место в современной медицине (Кулаков В.И., Леонов Б.В., 2000).

Увеличение количества бесплодных супружеских пар является одной из самых важных социальных проблем, поскольку устойчивость демографического развития влияет на жизнеспособность и развитие страны. По данным Всероссийской переписи населения в 2010 году естественная убыль населения незначительно, но неуклонно растет. Из ежегодного доклада Фонда ООН по народонаселению (UNFPA) следует, что численность населения в России к 2050 году сократится на 34 миллиона человек.

Причины бесплодия могут быть разделены на три больших категории: женский фактор бесплодия (в том числе повреждение маточных труб, эндометриоз и т.д.), мужской фактор (например, нарушения сперматогенеза), и комбинация мужских и женских факторов, составляющая приблизительно одну треть всех причин (Gottlieb, 2001).

Согласно «Руководству Всемирной организации здравоохранения по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар» существует 22 причины бесплодия у женщин. Известно, что 47% случаев бесплодного брака связаны с мужским фактором. Все большее значение приобретает сочетание 2-х и больше факторов в генезе бесплодия. К ним относятся отягощенный гинекологический анамнез, хронические заболевания инфекционной природы, эндокринные нарушения, пороки развития половых органов, неправильный образ жизни, напряженная экологическая обстановка окружающей среды.

Демографическую ситуацию усугубляет положение об осуществлении женщиной генеративной функции в более поздние сроки репродуктивного

возраста. Исследователи Rahman M.M. с соавторами (2006) сообщают о значительном влиянии уровня образования женщины и доступности к информации о методах планирования семьи на снижение. С тех пор, как в 1960 годах благодаря появлению эффективной контрацепции женщине представилась возможность регулирования детородной функции, отмечается увеличение материнского возраста, а вслед за этим и снижение рождаемости. Таким образом, изменение ценностных ориентаций отрицательно отражается на динамике уровня рождаемости.

Большая роль в перечне причин бесплодия принадлежит социальным факторам, а также факторам окружающей среды. Экологически неблагоприятные факторы могут сократить овариальный запас женщины.

В настоящее время существует ряд исследовательских работ по влиянию психоэмоционального статуса пациентки на исход программ ЭКО и ПЭ, в связи с этим рекомендовано психологическое консультирование в качестве подготовки женщины перед проведением программой ЭКО.

Распространенность проблемы бесплодия в мире варьирует в различных пределах. Например, в индустриальных странах первичное и вторичное бесплодие встречается у 10-15 процентов супружеских пар, в то время как в некоторых африканских странах района Сахары распространение вторичного бесплодия находится в пределах 20-25% (Larsen, 2000). Larsen приходит к заключению, что высокая частота встречаемости бесплодия обусловлена общим состоянием здоровья конкретной популяции и уровня развития здравоохранения в этих регионах (Larsen, 2000). Ситуация в России, по данным различных авторов (Пере М., 2007), определена частотой встречаемости бесплодия в пределах 8-17,8%.

Существуют различные методы лечения в преодолении проблемы бесплодия. Например, у женщин с дисфункцией яичников широко используется метод овариальной стимуляции, который относится к гормональной терапии (Gottlieb, 2001). К методам вспомогательных репродуктивных технологий относят инсеминацию спермой, а также метод экстракорпорального оплодотворения.

Супружеские пары могут использовать как собственные гаметы, так и донорские. В настоящее время на территории Российской Федерации пациенты имеют возможность применения донорского материала для оплодотворения (яйцеклеток, сперматозоидов, эмбрионов), а также возможность применения программы «Суррогатное материнство». Однако, законодательство РФ запрещает донору ооцитов быть суррогатной матерью в рамках одной лечебной программы. В ряде стран, например в Швеции, ребенок, появившийся на свет благодаря использованию методов ВРТ, имеет право на получение информации о своем генетическом происхождении (Socialstyrelsen, 2002).

Таким образом, благодаря активному развитию, внедрению и использованию методов вспомогательных репродуктивных технологий в клинической практике тысячи бесплодных супружеских пар приобрели реальную возможность иметь детей. Однако, несмотря на внушительные достижения в сфере репродуктивных технологий, актуальной остается задача увеличения частоты наступления беременности на перенос эмбриона в программе ЭКО и ПЭ.

Механизмы регуляции репродуктивным резервом женщин при использовании вспомогательных репродуктивных технологий

Революционным событием XX века в решении проблемы бесплодия по праву можно считать внедрение метода вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) - экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ).

История ВРТ начинается с первого исследования спермы под микроскопом Антони ван Левенгуком в 1677 году. На основании открытия появилась теория преморфизма, согласно которой сперматозоиды являлись зародышем, который попадая в женский организм, начинает развиваться в нем.

Первый метод ВРТ, а именно интравагинальную инсеминацию пациентке впервые произвел врач из Шотландии Джон Хантер в 1790 году. Несмотря на

отсутствие в то время знаний о регуляции менструального цикла, процедура оказалась эффективной в плане наступления беременности. Однако, свое широкое применение искусственная инсеминация нативной спермой мужа и донора находит на период 1920-1940 года. В настоящее время показания к проведению искусственной инсеминации несколько ограничены ввиду того, не может использоваться, например, у женщин с непроходимостью маточных труб и субфертильными показателями спермы. Эффективность процедуры составляет около 8-10%.

Легендарный Карл Эрнст фон Бэр, один из основоположников эмбриологии и сравнительной медицины, в 1827 году впервые дал описание яйцеклетки млекопитающего (собаки). С тех пор накопилось достаточное количество знаний о особенностях развития яйцеклетки in vitro. С 1880 года с успехом проводились попытки оплодотворения лабораторных животных, прообразы программ ВРТ (такие как ГИФТ, суррогатное материнство). У истоков стояли такие ученые как Schenk S.L. (1880), Вальтер Хип (1891), Груздев В.С. (1897). В течение многих лет ученые и исследователи предпринимали попытки оплодотворения яйцеклеток человека в культуре Джон Рок и Мириам Минкин (1934-1948 гг), Петров Г.Н. (1955г.). Однако, попытки оплодотворения яйцеклеток человека в культуре оказались безуспешными. Американский биолог китайского происхождения Мин Чуе Чанг в 1951 году начинал разработку сред и условий для культивирования гамет и эмбрионов in vivo, а в 1959 году были получены неопровержимые доказательства возможности искусственного оплодотворения у млекопитающих (Chang M.C., 1958). Он впервые оплодотворил яйцеклетки кролика-донора сперматозоидами, которые предварительно обработал специальным методом (капацитация) с последующим культивированием оплодотворенных яйцеклеток в инкубаторе в течении 4 часов, перенес их в полость матки кролика-реципиента и получил потомство, таким образом открывая новые возможности вспомогательной репродукции. В 1976 году И. Менезо создал первую в мире культуральную среду В2, известную как «французская среда». Эта среда максимально приближена по своему составу к

фолликулярной, трубной и внутриутробной среде овец, кроликов и людей.

В 1958 году французский гинеколог Рауль Палмер впервые получил ооциты лапароскопическим доступом, а в 1961 году в одном из докладов озвучил, что данный метод может вызвать интерес в области эмбриологии человека и генетики, а также послужит методом получения эмбриологического материала для искусственного оплодотворения (Klein R, Raoul R., 1961). Это позволило Патрику Стептоу, а затем и Алексу Лопата получать зрелые яйцеклетки человека лапароскопическим путем вместо применявшейся в то время лапаротомической технологии. В 1979 году появились первые сообщения об использовании ультразвуковой диагностической аппаратуры для определения роста фолликулов в яичниках (Hackeloer B.J., 1977). Группой ученых во главе с Pez J. были получены данные о соответствии ультразвуковой картины яичников с лапароскопическими данными (Pez J.P., Cohen J. et al., 1979).

Ввиду определенных технических сложностей при проведении лапароскопической техники забора ооцитов, а также возможности осложнений, важными явились сообщения Susan Lenz и Jurgen G. Lauritsen в 1982 году о новом способе получения ооцитов путем трансабдоминальной трансвезикальной пункции фолликулов под ультразвуковым контролем и местной анестезией в амбулаторных условиях (Lenz S., Lauritsen J.G., 1982). В 1983 году группа исследователей во главе с Gleicher провели первую трансвагинальную пункцию фолликулов под трансабдоминальным ультразвуковым контролем (Gleicher N., Friberg J., Fullan N., Giglia R.V., Mayden K., Kesky T., Siegel I., 1983). Впоследствие Wikland M. в 1985 году заменил этот способ на широко используемый и в настоящее время трансвагинальный доступ пункции фолликулов и аспирации преовуляторных ооцитов с ультразвуковым сопровождением. В 1986 году появилось первое описание трансвагинального ультразвукового сопровождения чрез влагалищной пункции фолликулов (Feichtinger W., Kemeter P., 1986).

Известно, что вероятность благоприятного исхода повышается с использованием гонадотропных препаратов для стимуляции яичников с целью

получения большего количества зрелых ооцитов в программе ЭКО. История развития эндокринных аспектов регуляции началась с открытия гонадотропной функции гипофиза, благодаря немецкому эндокринологу и гинекологу Zondek B. в 1926-1929 гг., который также описал гормоны яичников. Значительный вклад в историю изучения гормональной регуляции половой функции внес польский физиолог и эндокринолог Андрей Виктор Шалли. Благодаря совместной работе с Роджером Шарль Луи Гийменом выделили и синтезировали рилизинг гормоны, изучая взаимосвязь между последними и эндокринной системой. В 1977 году ученым присудили Нобелевскую премию в области медицины и физиологии за исследование продукции пептидных гормонов в головном мозге. А в 1931 году Devold с соавторами идентифицировали молекулы ФСГ и ЛГ. Молекула эстрадиола была идентифицирована в 1936 году Mac Corqudall и соавторами.

В 1967 году с целью индукции овуляции у пациенток с ановуляторным бесплодием стали применять известный теперь антиэстрогенный препарат - кломифен-цитрат. В 1982 году получены препараты хорионического гонадотропина из мочи беременных и человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) из мочи женщин, находящихся в менопаузе. Тогда же стали использовать препарат кломифен-цитрат в циклах контролируемой гиперстимуляции яичников в программе ЭКО, сочетая его с чМГ. Одним из важных выводов применения кломифен-цитрата группой ученых из Австралии было заключение о повышении частоты имплантации после переноса в полость матки не одного, а большего числа эмбрионов. Уже в 1988 году появились первые сообщения об использовании агонистов ГнРГ в схемах индукции суперовуляции, которые до сих пор используются для сенситизации гипофиза в программе ЭКО.

Благодаря появлению в 1980е годы новой отрасли – биотехнологии, активно разрабатываются и создаются новые эффективные лекарственные средства, созданные методами генной инженерии. Полученные таким способом препараты называют рекомбинантными. Производство рекомбинантных препаратов значительно дешевле, являются чистыми от посторонних биологически активных веществ, оказывают меньше побочных явлений, у них выше специфическая

фармакологическая активность по сравнению с природными препаратами. Учитывая тот факт, что рекомбинатные гормональные препараты состоят из наиболее активных фракций гормона, по-видимому, обусловливает получение существенно большего количества зрелых ооцитов и соответственно эмбрионов высокого качества.

О первой беременности ЭКО в 1973 году сообщила группа исследователей профессоров Карла Вуда и Джона Литона в Мельбурне, Австралия. К сожалению, беременность прервалась на раннем сроке (dDe Kretzer D., Dennis P., Hudson B., Leeton J., Lopata A., Outch K., Talbot J., Wood C., 1973).

В 1975 году Патрик Стептоу и Роберт Эдвардс опубликовали отчет о внематочной беременности, наступившей после переноса эмбриона в ранней стадии бластоцисты (Steptoe P.C., Edwards R.G., 1976). Результатом совместной работы Патрика Кристофера Стептоу и Роберта Джеффри Эдвардса стало рождение первого ребенка «из пробирки» Луизы Браун, после того, как было сделано около 600 переносов эмбрионов в полость матки, прежде чем перенос 8-клеточного эмбриона привел к наступлению долгожданной беременности. Это событие произошло 25 июля 1978 года в Олдеме, Англия (Steptoe P.C., Edwards R.G., 1978). Британский ученый-физиолог Роберт Джеффри Эдвардс (1925-2013), лауреат Ласкеровской премии 2001 года, получил Нобелевскую премию 2010 года по медицине и физиологии за создание технологии искусственного (экстракорпорального) оплодотворения.

Затем родились дети «из пробирки» в Австралии (1980), США (1981), Франции (1982). В 1986 году группа исследователей Бориса Васильевича Леонова сообщила о рождении первого «пробирочного» ребенка СССР Елены Донцовой.

С момента рождения первого ребенка «из пробирки» с помощью метода ЭКО на свет появилось более 5 миллионов детей. Каждый год рождается более 234 детей после программ экстракорпорального оплодотворения по всему миру.

Отечественными первопроходцами, которые в 70-80-х годах первыми в СССР (России, Украине) проводили исследования по оплодотворению яйцеклетки человека in vitro в клинических условиях были четыре независимых друг от друга

группы ученых: Никитин А.И., Китаев Э.М. (г. Санкт-Петербург), Грищенко В.И., Дахно Ф.В. (г. Харьков), Здановский В.М., Аншина М.Б. (г. Москва), Леонов Б.В., Калинина Е.А. (г. Москва). В 1971 году в ИАГ АМН СССР (г. Ленинград), директором которой был академик Михаил Андреевич Петров-Маслаков, была организована группа молодых ученых по исследованию оплодотворения яйцеклеток человека in vitro, в которую вошли Анатолий Илларионович Никитин и Эдуард Михайлович Китаев. С 1980 года создана лаборатория раннего эмбриогенеза человека.

Перспективы развития ЭКО связаны с развитием относительно новых направлений ВРТ, а также разработка новых эффективных лекарственных препаратов, схем индукции суперовуляции, культуральных сред и эмбриологических методик с целью повышения эффективности методик ВРТ.

В процессе подготовки пациенток к программе ЭКО каждая пациентка проходит комплексное клинико-лабораторное обследование согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 года № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», которое включает инфекционное обследование обоих партнеров, гормональное обследование, оценка спермограммы супруга, оценка соматического здоровья и т.д.

При выявлении патологии органов малого таза, требующих хирургического лечения, на этапе оказания специализированной медицинской помощи пациенткам выполняется лапароскопия и гистероскопия. В случае наличия гидросальпинкса выполняется тубэктомия, поскольку на сегодняшний день накопилось достаточно данных о неблагоприятных последствиях воспалительных процессов в маточной трубе на исход программ ЭКО и ПЭ (Hammadieh N. с соавт., 2004; Strandell A., 1999).

Визуально неизмененные яичники не должны подвергаться какой-либо травматизации, включая воздействие моно- и биполярной коагуляции, так как неоправданное вмешательство может снизить овариальный резерв и привести к преждевременному «истощению» яичников, тем самым инвалидизируя женщин и

сокращая период фертильности (Корсак В.С., Парусов В.Н., 1996; Калугина А.С. и др., 2000).

На современном этапе имеется ряд исследований о влиянии психо-эмоционального стресса на исход программ ЭКО и ПЭ. Одни исследователи свидетельствуют о том, что психо-эмоциональный стресс, в основном связанный с переживанием факта бесплодия и напряжением по поводу исхода ВРТ, оказывает отрицательное воздействие на результативность программ ЭКО (Matthiesen S.M.S. с соавт., 2010; Ebbesen S.M.S. с соавт., 2009). Другие авторы не обнаружили доказательства прямого влияния психологического стресса на исход лечения с применением ВРТ (Anderheim L. с соавт., 2005). Однако, во многих клиниках ВРТ введено психологическое консультирование супружеских пар в качестве подготовки к программе ЭКО и на этапе реабилитационного курса после неэффективной в плане наступления беременности программы ЭКО и ПЭ, что может быть оправдано хотя бы тем, что 10-15% занимает бесплодие неуточненного генеза.

Экстракорпоральное оплодотворение стало доступным и все чаще используемым методом лечения бесплодия в индустриальных странах. Согласно XVII отчету Регистра ВРТ Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ) за 2011 год в России насчитывается 120 центров ВРТ, из них 38,8 % являются государственными центрами. С каждым годом количество программ ЭКО и ПЭ увеличивается. Так в 2011 году выполнено 56908 циклов, что на 30 % выше предыдущего года.

Частота наступления беременности в циклах ВРТ за последние 5 лет практически не изменилась, разброс за разные годы составил не более 6%. В программе ЭКО частота наступления беременности в 2011 году составила в расчете на цикл – 32,7% (в 2010 г. – 32,7%), на пункцию – 34,2% (в 2010 г. – 33,8%), на перенос эмбрионов – 37,1% (в 2010 г. – 37,8%). В программе ИКСИ эти показатели составили соответственно 31,4%, 32,0%, 36,2% (в 2010 г. – 32,5%, 33,9%, 38,1%).

Известен исход 14463 беременностей, наступивших в результате ВРТ –

79,9% от известных наступивших беременностей (90,7%), из них: родами (28 недель и более) закончились 10715 (74,1%) беременностей (в 2010 г. - 79,3%), 2886 (20%) - абортами (в 2010 г. – 17,8%), 267 (1,8%) - эктопическими беременностями (в 2010 г. – 2,3%), срок родов неизвестен в 594 случаях (4,1%). Неизвестен исход 3636 (20,1%) беременностей (в 2010 г. – 9,3%). Среди известных исходов частота завершения наступивших беременностей родами в срок 28 недель и более суммарно составила 74,4% (в 2010 г. – 79,8%).

«Параметры высокого качества» (Parameters of excellence). В качестве таких показателей комитет Европейского мониторинга ЭКО ESHRE определил отношение числа полученных беременностей к числу перенесенных эмбрионов (ЧБ/ЧЭ) и отношение числа перенесенных эмбрионов к числу полученных беременностей (ЧЭ/ЧБ). Идеальным значением этих параметров является 1. В российских центрах ЧБ/ЧЭ составило 0,18, а ЧЭ/ЧБ = 5,69 (в 2010 г. – 0,19 и 5,40 соответственно).

Таким образом, в 2011 году по количеству выполненных циклов наша страна вышла на 3 место среди европейских стран.

Учитывая широкое распространение бесплодия, не имеющего тенденции к снижению, а также активное внедрение и применение программ ВРТ, по-прежнему, перед специалистами различных отраслей медицины остро стоят вопросы по оптимизации и повышению эффективности программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов.

Особенности адаптационных возможностей женщин при проведении экстракорпорального оплодотворения

В настоящее время темпы социально-экономического развития приводят к прогрессивному ухудшению окружающей среды обитания, что приводит к истощению адаптивных возможностей человека. Любой патологический процесс

неизбежно нарушает реактивность и снижает резистентность.

Снижение резистентности женской репродуктивной системы проявляется не только гинекологической патологией, снижением фертильности, гестационными осложнениями, но и, возможно, посредством фено- и генокопирования, потенцирует негативные проявления в потомстве.

Сформировавшееся к середине XX века учение о реактивности и резистентности уделяет внимание качественным изменениям этих свойств организма при беременности.

Несмотря на довольно большое фенотипическое разнообразие индивидов, фенотип конкретного индивида может рассматриваться как величина постоянная. Она детерминирована генетически. Вместе с тем реактивность и резистентность в каждый момент жизни может претерпевать весьма существенные колебания. Различия в характере ответа на стандартные стимулы в каждый следующий момент воздействия связаны с изменениями функционального состояния соответствующих систем организма (покой, рабочая активация, перевозбуждение, истощение и т.д.). Эта выявленная биологическая закономерность позволила сформулировать универсальное правило исходного состояния (Селье Г., 1975), суть которого состоит в том, что раздражитель, воздействующий на систему, находящуюся в нормальном функциональном состоянии приводит к ее активации. Такой раздражитель, воздействуя на активную систему, напротив, чаще всего приводит к ее торможению.

Исходное состояние систем организма в свою очередь зависит от ряда факторов. Первую группу таких факторов можно обозначить как переменно-стохастические. Они связаны с перенесенными физическими и психическими нагрузками, болезнями, фазами общего адаптационного синдрома, или предстрессовыми: фаза тренировки, тревоги, напряжения.

Вторую группу факторов можно условно назвать периодическими. Они довольно стабильны, предсказуемы и довольно хорошо выявляемы. К ним относятся индивидуальный хронотип, детерминированный генетически и закрепляемый в онтогенезе ритмическими факторами гео- и гелиомагнитной

природы, чередованием светлого и темного времени суток и т.д..

Бесплодие в браке способствует развитию серьезной дезадаптации обоих супругов в личностной, семейной и социальной среде, приводя к формированию пограничных психических расстройств (Гарганеева А.Э., 2011; Schmidt L., 2005).

На современном этапе имеется ряд исследований о влиянии психо-эмоционального стресса на исход программ ЭКО и ПЭ. Одни исследователи свидетельствуют о том, что психо-эмоциональный стресс, в основном связанный с переживанием факта бесплодия и напряжением по поводу исхода ВРТ, оказывает отрицательное воздействие на результативность программ ЭКО (Matthiesen S.M.S. с соавт., 2010; Ebbesen S.M.S. с соавт., 2009). Другие авторы не обнаружили доказательств прямого влияния психологического стресса на исход лечения с применением ВРТ (Anderheim L. с соавт., 2005). Данные литературы также свидетельствуют о существовании значимых отличий неспецифической резистентности и характера адаптивного ответа по интенсивности, глубине и отдаленных последствиях при стрессогенных воздействиях в зависимости от стереофункциональной организации женского организма: известно, что у левшей и амбидекстров отмечается меньшая устойчивость в условиях хронического стресса на различных этапах онтогенеза (Черноситов А.В., 2001; Боташева Т.Л., 1999-2013). По данным одних исследователей, психологические факторы могут положительно влиять на исход программы ЭКО и ПЭ (Smeenk и др., 2005), по данным других авторов, выявлена отрицательная связь между хроническим стрессом и исходом программ ВРТ (Klonoff-Cohen H. et al., 2001; Petersson et al., 2003, 2006; Throsby et al., 2004; Boivin J., Shmidt L., 2005).

Учитывая определенную длительность бесплодия, вероятно, что психологическое напряжение растет от каждого неудачного эпизода лечения. Среди этих пар распространены социальная изоляция, депрессии, сексуальные расстройства. Однако, в отличие от психологических состояний, вызванных травмирующими стрессогенными факторами общего характера, психологические расстройства на фоне бесплодия могут носить более затяжной характер в случае, когда проблема не разрешена в положительную сторону (Lalos, 1999).

Несмотря на широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий, до настоящего времени многие супружеские пары испытывают сильное психологическое напряжение при выборе методов ЭКО в преодолении бесплодия, описывая состояние после переноса эмбрионов до результата теста на беременность как самый тревожный период (Boivin et al., 2005).

Неэффективность программ ЭКО часто сопровождается депрессией, повышенным уровнем тревожности у бесплодных пар (Slade et al., 2007), а также печалью и гневом (Laffont and Edelmann, 2004).

Работы Domar с соавторами (2000) показали, что женщины, которым проводилось когнитивно-поведенческая терапия, имели более высокие показатели нормально развивающихся беременностей в отличие о тех, кто не получал это лечение. Авторы обсуждают возможность влияния психологических нарушений на репродуктивную систему, предполагая воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, иммунную систему, ось гипоталамус-гипофиз-яичник, таким образом, препятствуя наступлению беременности.

Таким образом, до сих пор остается приоритетным повышение эффективности программ ЭКО и ПЭ на этапе прегравидарной подготовки, стимуляции роста и созревания ооцитов в программе экстракорпорального оплодотворения, прогнозировании количества и качества ооцитов, эмбрионов, разработки критериев в селекции эмбрионов для переноса в матку.

В работе были использованы базы данных: PubMed, PMC, The Cochrane Library, BioMed Central, e-library, BMJ.

Материалы и методы исследования

Организация исследования

Диссертационная работа выполнялась с 2012 по 2014 гг. на базе отделения охраны репродуктивного здоровья и вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России.

Для решения поставленных задач была разработана карта наблюдения, в которой учитывались все данные о состоянии обследуемых, лабораторные и функциональные методы исследования. 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 включало доступную информацию о возможных осложнениях вследствие медицинских обследований для здоровья женщин. Протокол исследования и текст информированного согласия соответствовали 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., приказу 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.).

Расчет необходимого числа наблюдений производился исходя из данных «Общей теории статистики» (Боярский А.Я., Громыко Г.Л., 1985). Объем выборки

в настоящей работе полностью соответствовал диапазону: получение доверительного интервала вероятности 0,95 и точности расчета статистических показателей 0,05, число пациенток в группе было не менее 20.

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. Всем пациенткам было показано проведение программы ЭКО с применением метода ИКСИ на основании заключения по результатам спермограммы супругов.

Критериями исключения из групп явились эндометриоз органов малого таза, эндокринные нарушения, синдром «истощения» яичников, биопсия, диатермокаутеризация, резекция яичников, тубэктомии.

Этапы исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования на **первом этапе** с помощью теста Аннет для определения латерального профиля асимметрий были обследованы 247 женщин, планирующих проведение программы экстракорпорального оплодотворения, из них 110 женщин с нормальной фертильностью (основная группа) и 137 женщин со сниженной фертильностью (контрольная группа).

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 стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения: с применением моно-препарата или комбинированной схемы с использованием двух гонадотропных препаратов.

Четвертый этап предусматривал оценку исхода программы ЭКО в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий.

Характеристика женщин, включенных в выборку

Возраст

Возраст женщин в обеих группах колебался от 21 до 38 лет. Распределение обследуемых женщин по возрасту представлено в таблице 1**.** Средний возраст женщин обеих групп составил 33 года.

Таблица 1 - Возраст женщин, включенных в выборку

Возраст (лет)	Клинические группы				Всего (n=247)	
	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)		Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 35	102*	74,5	76*	69	179*	72,5
Старше 35	35	25,5	34	31	69	27,5
Всего	137	100	110	100	247	100

Условные обозначения статистически значимых отличий ($p<0,05$): *- количество женщин до 35 лет было больше количества женщин страше 35 лет в обеих клинических групах.

Таким образом, выборка обследуемых женщин оказалась однородной по возрастному критерию. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе только 31% (34 женщины) были старше 35 лет, тогда как младше

35 лет - 69% (76 женщин). В контрольной группе – 25,5% (35 женщин) и 74,5% (102 женщины) соответственно.

Менструальная функция

Менструальную функцию женщин оценивали по таким параметрам, как возраст наступления менархе, продолжительность цикла, длительность менструаций, объем менструальной крови.

Средний возраст начала менструаций у женщин контрольной группы составил 12,8±1,12 лет, основной группы – 13,3±1,11 лет. В таблице 3 продемонстрировано, что в обеих группах наступление менархе приходилось в основном на возраст 11-14 лет.

Таблица 2 - Возраст менархе у женщин у женщин с нормальной и сниженной фертильностью

Возраст (лет)	Клинические группы				Всего (n=247)	
	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)		Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
11-14	133*	97	104*	95	237*	96
15 и более	4	3	6	5	10	4
Всего	137	100	110	100	247	100

Условные обозначения статистически значимых отличий ($p<0,05$): *- количество женщин с менархе в 11-14 лет превышало количество женщин с менархе в 15 лет и старше в обеих клинических группах.

Данные опроса свидетельствуют о том, что у подавляющего большинства обследуемых женщин продолжительность менструального цикла составила 27 - 30 дней - у 196 человек (80%): у 110 женщин - в контрольной группе и у 86 женщин – в основной группе. Продолжительность менструального цикла отражена в таблице 3.

Таблица 3 - Продолжительность менструального цикла у женщин с нормальной и сниженной фертильностью

Продолжительность (дни)	Клинические группы				Всего (n=247)	
	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)		Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
24-26	11	8	14	13	25	9
27-30	110*	80	86*	78	196*	80
31-35	16	12	10	9	26	11
Всего	137	100	110	100	247	100

Условные обозначения статистически значимых отличий (p<0,05): *- количество женщин с продолжительностью менструального цикла 27-30 дней превосходило женщин с продолжительностью 24-26 и 31-35 дней.

Продолжительность менструации (табл. 4) у женщин в контрольной группе составила 3-5 дней у 132 женщин (96%), более 5 дней - у 5 женщин (4%); в основной группе - длительностью 3-5 дней встречались у 108 женщин (98%), более 5 дней - у 2 женщин (2%). Средняя продолжительность менструаций составила 4,5±0,21 дня в контрольной и 4,7±0,24 дня в основной группе.

Таблица 4 - Продолжительность менструации у женщин с нормальной и сниженной фертильностью

Продолжительность (дни)	Клинические группы				Всего (n=247)	
	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)		Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
3-5	132*	96	108*	98	240*	97
Более 5	5	4	2	2	7	3
Всего	137	100	110	100	247	100

Условные обозначения статистически значимых отличий (p<0,05): *- количество женщин с продолжительностью ментсруальных кровотечений 3-5 дней было выше, чем женщин с продолжиетльностью более 5 дней.

Учитывая вышеперечисленные результаты опроса, статистически значимых отличий в становлении и характере менструальной функции у бесплодных и фертильных женщин не было выявлено.

Детородная функция

Средняя продолжительность бесплодия у обследованных пациенток контрольной группы составила 7 лет, основной группы – 5 лет.

В контрольную группу вошли женщины с отсутствием беременности в анамнезе, тогда как в основную группу вошли женщины, имевшие в анамнезе искусственное прерывание беременности в сроке до 12 недель (табл. 5).

Было выявлено, что в контрольной группе количественное соотношение женщин с одним эпизодом прерывания беременности в анамнезе составило 52,73% (58 женщин), 2-3 медицинских аборта было в анамнезе у 47,27% (52 женщины) (табл. 5).

Таблица 5 - Репродуктивная функция женщин контрольной группы

Беременности (число)	Женщины с нормальной фертильностью (n=110)	
	Абс.	%
Медицинский аборт (1)	58	52,73
Медицинский аборт (2-3)	52	47,27

Примечание: статистически значимых отличий между количеством абортов в анамнезе не выявлено.

Перенесенные заболевания

Для анализа перенесенных заболеваний у женщин контрольной группы патология была разделена на генитальную и экстрагенитальную. Заболевания, характерные для детского возраста не учитывали, поскольку в каждой из групп частота и структура перенесенных детских инфекций были практически одинаковы.

Структура гинекологических заболеваний по данным анамнеза (инфекции, передающиеся половым путем, дисбиотические состояния вагинальной микрофлоры, диспластические процессы шейки матки, патология эндометрия) у женщин обеих клинических групп представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Перенесенные гинекологические заболевания

	Клинические группы				Всего (n=247)	
	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)		Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хламидиоз	49**	36	6	6	55	22
Гонорея	2	1,5	0	0	2	0,8
Сифилис	1	0,7	1	1	2	0,8
Трихомониаз	13**	10	4	3,6	17	6,9
Кандидоз	34	25	21	19	55	22,3
Дисбиотические изменения флоры	56**	41	25	23	81	32,8
Вирус папилломы человека (ВПЧ) (16, 18, 31, 33 тип)	16**	12	4	3,6	20	8
Дисплазия шейки матки (LSIL)	17**	12	2	1,8	19	7,7
Дисплазия шейки матки (HSIL)	7**	5	0	0	7	2,8
Доброкачественные опухоли матки	17	12	16	14,5	33	13
Гиперплазия, полип эндометрия	19**	14	4	3,6	23	11

Условные обозначения статистически значимых отличий ($p<0,05$): *- число хронических воспалительных процессов органов малого таза больше у женщин контрольной группы по сравнению с основной; **- число выявленной хламидийной инфекции, трихомониаза, дисбиотических процессов, ВПЧ, дисплазии шейки матки, патологии эндометрия больше у женщин контрольной группы.

Анализ ее структуры позволил выявить больший удельный вес хронических воспалительных заболеваний матки и придатков, инфекционных процессов (в анамнезе), а также патологии шейки матки и эндометрия у женщин в контрольной группе по сравнению с основной группой. Так, воспалительные заболевания матки и придатков у женщин в контрольной группе встречались у 90 женщин (62%), в основной группе - у 10 женщин (9%); частота хламидийной инфекции в анамнезе (36% в контрольной группе против 6% в основной группе), трихомониаза (10 и 3,6% соответственно), дисбиотических процессов в шейке матки (41 и 23%), ВПЧ (12 и 3,6 %), дисплазии шейки матки низкой степени (12 и 1,8%) и высокой степени (5% в контрольной группе), полипы и гиперплазия эндометрия - у 19 женщин (14%) - в контрольной группе, у 4 женщин (3,6%) – в основной группе. Частота встречаемости доброкачественных образований матки в обеих группах статистически значимо не отличалась.

Таким образом, сравнительный анализ позволил сопоставить пациенток двух групп по возрасту и менструальной функции перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения, однако, в контрольную группу вошли пациентки с нормальной фертильностью, имевшие в анамнезе от 1-3 медикаментозных абортов, в основную группу вошли пациентки с первичным бесплодием продолжительностью от 1 до 20 лет.

Методы исследования

Клиническое обследование пациенток

При обследовании пациенток в каждой группе использовали клинические и лабораторные методы исследования. Сбор анамнестических данных обследуемых женщин осуществлялся по общепринятой схеме и включал жалобы, данные о перенесенных и хронических заболеваниях, а также сведения о медикаментозной компенсации сопутствующей патологии, наследственный, аллергологический

анамнез, данные о выявленных ранее ИППП и их лечении, результатов проведенных оперативных вмешательств и гемотрансфузиях.

Подробно изучалась менструальная функция пациенток, начиная с менархе, период становления, регулярность, их продолжительность. Половая функция оценивалась по дебюту сексуальной жизни, либидо, количеству половых партнеров в течение жизни.

При обследовании применялись традиционные методы: общий осмотр, гинекологический осмотр (бимануальное исследование, осмотр в зеркалах). Особое внимание уделялось телосложению, состоянию кожи, волос, ногтей, характеру и степени оволосения, развитию жировой ткани и особенностям ее отложения, наличию послеоперационных рубцов.

Обязательным являлся осмотр молочных желез, наличие или отсутствие отделяемого из них, его характер.

Гинекологическое исследование включало бимануальное исследование женских половых органов и осмотр с помощью гинекологических зеркал. Бимануальное исследование половых органов проводилось по общепринятой методике с целью определения расположения, размеров, консистенции и подвижности матки и придатков, наличия и степени выраженности спаечного процесса органов малого таза. Осмотр шейки матки и влагалища предусматривал исключение патологических процессов в виде эктопии цилиндрического эпителия, признаков воспалительных заболеваний шейки и влагалища, рубцовых деформаций шейки матки.

Учитывая высокую частоту экстрагенитальной патологии, женщинам в плане прегравидарной подготовки назначали предварительное обследование и лечение у смежных специалистов с целью исключения противопоказаний к применению стероидных и гонадотропных препаратов, а также вынашиванию беременности и родам.

С помощью теста Аннет (Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1988) каждой пациентке определяли латеральный поведенческий профиль асимметрий (приложение А).

Клинико-лабораторные методы исследования

Перед проведением программы ВРТ производилось определение показателей общего анализа крови (гемоглобин, эритроциты, скорость оседания эритроцитов, лейкоциты, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, время свертывания) с помощью гематологического анализатора «CellacF» МЕК – 8222 J/K (Япония, регистрационный № МЗ РФ №2004/365). Время забора крови из локтевой вены производилось натощак с 8 до 10 часов утра. Время свертывания крови оценивалось по методу Сухарева. С целью изучения состояния свертывающей системы крови осуществлялся забор крови из локтевой вены, затем в течение 15 минут после забора материала кровь центрифугировали. С помощью коагулометра ACL – 9000 (США, регистрационный №2002/656) и Тромбо–теста (Россия) проводили оценку показателей свертывающей системы крови. Для оценки тромбинового времени (ТВ) использовали разведение концентрированного буфера и тромбина. Нормативное время составляет 14–17 с.

Оценка протромбинового времени свертывания проводилась с использованием такой же методики с использованием Техпластина и контрольной плазмы. Нормативное время составляет 11–16 с. Протромбиновый индекс (ПТИ) рассчитывали по формуле: протромбиновое время больного / протромбиновое время контрольной плазмы × k, где k- нормализованный коэффициент. При контроле за непрямыми коагулянтами определяли международное нормализованное отношение (МНО), исходя из протромбинового индекса и международного индекса чувствительности (МИЧ). Последовательность расчета: МНО = ПТИ $^{\text{МИЧ}}$. Нормализованное МНО близко к 1,0. Определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) использовалось для выявления гипер- и гипокоагуляционного сдвига. Определялось время свертывания плазмы крови в условиях стандартизированной контактной фазы (эллаговой кислотой) и фосфолипидами (кефалином) процесса коагуляции в присутствии ионов кальция. АЧТВ в нормальной плазме составляет 24–38 с. Определение растворимых фибрин мономерных комплексов (РФМК) заключается в появлении в плазме, содержащей РФМК, зерен фибрина после

добавления к ней раствора фенантролина. Определение проводили при комнатной температуре смешиваемых реагентов. К 0,1 мл исследуемой плазмы крови, взятой в пробирку, добавляют 0,1 мл раствора фенантролина. С помощью секундомера и при периодическом покачивании пробирки в проходящем свете в течение 60 секунд отмечалось появление зерен паракоагулята (в случае положительного результата) или их отсутствие (отрицательный результат). В нормальной плазме крови результат отрицательный (3,38 мг. %). Определение концентрации фибриногена заключается в оценке времени свертывания разбавленной цитратной плазмы избытком тромбина. Время свертывания прямо пропорционально концентрации фибриногена, которую определяют по калибровочному графику. Обычно время свертывания разведенной исследуемой плазмы составляет 4–40 с. По калибровочной кривой находили концентрацию фибриногена в исследуемом образце (0,8–6,0 г/л).

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование органов малого таза всем женщинам проводили в амбулаторном кабинете с помощью УЗ-сканера ALOKA (Japan) с использованием трансвагинального датчика с частотой 50/60 Hz.

В процессе исследования определяли положение, размеры матки и яичников, производилась оценка фолликулярного аппарата на 1-3 дни менструального цикла, толщина и структура эндометрия, миометрия.

Условиями для проведения программы ЭКО по данным УЗИ яичников и матки являлись: отсутствие кист в яичниках, М-эхо не более 5 мм.

Для оценки эффективности индукции суперовуляции УЗ-мониторинг роста и созревания фолликулов в программе ЭКО проводился на 7-8-9 дни менструального цикла, а затем через 2 дня до момента введения триггера овуляции.

Клиническая диагностика беременности с определением сердцебиения плода (-ов) проводилась на 28 день после переноса эмбриона (-ов) в матку.

Обследование половых партнеров проводилось в отделении Охраны репродуктивного здоровья и ВРТ врачами-андрологами. На основании заключения проводилась программа ВРТ с применением методики ИКСИ в случае нарушенной активности, количественных и качественных (морфологии) характеристик по данным спермограммы.

Программа экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов

Программа ВРТ (ЭКО и ПЭ) проводилась в несколько стадий, которые включали стимуляцию роста и созревания фолликулов (или стимуляцию/индукцию суперовуляции), трансвагинальную пункцию фолликулов с аспирацией содержимого, эмбриологический этап, состоящий из оплодотворения полученных ооцитов женщины подготовленными сперматозоидами супруга, раздельное культивирование эмбрионов, перенос эмбриона (-ов) в матку, посттрансферный период.

Схемы стимуляции суперовуляции

Для стимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения применяли «короткий» протокол с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона («Диферелин», Ипсен, Франция) по двум схемам:

1) схема с использованием монопрепарата - рекомбинатного ФСГ («Гонал-Ф», Мерк-Сероно, Италия);

2) комбинированная схема с использованием двух гонадотропных препаратов: рекомбинантных ФСГ и ЛГ («Гонал-Ф», Мерк Сероно, Италия и «Луверис», Сероно, Италия).

Использование схемы с монопрепаратом.

Со 2-3 дня менструального цикла на фоне применения препарата «Диферелин» (Ипсен, Франция) 0,1 мг/сутки пациентке было назначено подкожное введение препарата «Гонал-Ф» (Мерк-Сероно, Италия) в дозировке 75-175 МЕ ежедневно до 9-10 дня менструального цикла, после ультразвукового мониторинга роста и созревания фолликулов дозировка корректировалась в

диапазоне 75-112,5 МЕ в зависимости от показателей овариального ответа. Назначался триггер овуляции («Прегнил», Органон, Нидерланды) в дозировке 8-10 тысяч МЕ внутримышечно при достижении лидирующим (-и) фолликулом (-ами) преовуляторных размеров от 18 до 20 мм и М-эхо от 8 мм.

Использование комбинированной схемы с использованием двух препаратов.

Со 2-3 дня менструального цикла на фоне применения препарата «Диферелин» (Ипсен, Франция) 0,1 мг/сутки пациентке было назначено подкожное введение препаратов «Гонал-Ф» (Мерк-Сероно, Италия) в дозировке 75-175 МЕ, «Луверис» (Сероно, Италия) в дозировке 37,5-75МЕ ежедневно до 9-10 дня менструального цикла, после ультразвукового мониторинга роста и созревания фолликулов дозировки корректировались в диапазоне 37,5-112,5 МЕ в зависимости от показателей овариального ответа. Назначался триггер овуляции («Прегнил», Органон, Нидерланды) в дозировке 8-10 тысяч МЕ внутримышечно при достижении лидирующим (-и) фолликулом (-ами) преовуляторных размеров от 18 до 20 мм и М-эхо от 8 мм.

Пункция фолликулов с аспирацией их содержимого

Пункция фолликулов проводилась через 36 часов после введения овуляторной дозы триггера овуляции («Прегнил», Органон, Нидерланды) под внутривенной анестезией и трансвагинальным ультразуковым контролем с применением адаптера для крепления пункционной иглы. С помощью специального вакуумного отсоса под отрицательным давлением 130-150 мм водного столба аспирировалась фолликулярная жидкость, которую во время пункции отбирали в стерильные одноразовые пробирки раздельно из правого и левого яичников.

Пробирки с аспирированной фолликулярной средой передавали эмбриологу для определения наличия, количества и оценки зрелости ооцитов из каждого яичника и последующего раздельного культивирования клеток в условиях лаборатории ЭКО.

Эмбриологический этап

Фолликулярную жидкость помещали под поток проходящего света на рабочий столик бинокулярного микроскопа (Цейс, Германия). Морфологические характеристики комплекса ооцит-кумулюс-лучистый венец (рыхлость и размеры кумулюса, размер ооцита) оценивали на предмет зрелости и переносили в индивидуальные лунки культуральных четырехлуночных планшетов (Нунк, Дания), где помещали не более 5 ооцитов в лунку с универсальной средой для ЭКО и предварительной отмывкой в среде Флашинг (Ориджио, Дания).

Ооцит с хорошей морфологией имеет следующие признаки: правильная (сферическая) форма, с однородной, равномерно гранулированной цитоплазмой, с маленьким перивителлиновым пространством, с интактным первым полярным телом и бесцветной зоной пеллюцида.

Полученные ооциты культивировали в питательной среде (Ориджио, Дания) системы последовательного культивирования в каплях под слоем минерального масла (Ориджио, Дания) в специальных инкубаторах при температуре 37^0 С, концентрации CO_2 5-6% и влажности газовой среды - 98-100%.

Полученную сперму после разжижения (30 минут), центрифугировали в градиенте плотности силановых частиц 80/40 (Супрасперм, Ориджио, Дания). После удаления надосадочной жидкости на осадок наслаивали культуральную среду Сперм Препарэйшн Медиум (Ориджио, Дания). Данный этап повторялся дважды, затем пробирки с осадком сперматозоидов помещали в инкубатор для проведения активации. Оплодотворение проводили активированными сперматозоидами. Через 4 часа после пункции фолликулов (40 часов после введения триггера овуляции) проводилась методика ИКСИ.

Оценка оплодотворения проводилась на основании оценки морфологии пронуклеусов, проядрышек и полярного тела через 16-18 часов после оплодотворения, после этого зиготы переносили в чашки с каплями под слоем минерального масла для индивидуального культивирования. Оплодотворение оценивали по наличию 2-х пронуклеусов. Развивающиеся эмбрионы

культивировались до стадии бластоцисты в системе последовательных сред (Бластассист, Ориджио, Дания) 3-5 дней. Оценка качества эмбрионов проводилась по степени фрагментации (Van Steiterghem A. et al., 1995): тип A — эмбрион отличного качества без ануклеарных (безъядерных) фрагментов (4A); тип B — эмбрион хорошего качества с содержанием ануклеарных фрагментов до 20% (4B); тип C — эмбрион удовлетворительного качества с содержанием ануклеарных фрагментов от 21% до 50% (4C); тип D — эмбрион неудовлетворительного качества с содержанием ануклеарных фрагментов более 50% (4D).

Перенос эмбрионов в матку и поддержка лютеиновой фазы

Перед проведением процедуры переноса эмбрионов в матку пациентке выполнялось ультразвуковое исследование для контрольной оценки состояния матки (цервикального канала, эндометрия) и яичников. Критерием допуска к процедуре являлось отсутствие признаков синдрома гиперстимуляции яичников, патологических образований эндометрия. Методика проведения завершающего этапа программы ЭКО заключалась в переносе эмбрионов в матку через цервикальный канал после соответствующей обработки наружных половых органов с использованием одноразовой стерильной системы катетеров (Кук, Нидерланды). Количество перенесенных эмбрионов (один или два) определялось с учетом данных эмбриологического протокола, а также пожеланий пациентки и особенностей наследственного анамнеза.

Для ежедневной поддержки лютеиновой фазы цикла назначался натуральный микронизированный гестагенный препарат («Утрожестан», Безен, Франция) в дозировке 400-600 мг вагинально со следующего дня после пункции фолликулов.

Методы статистической обработки данных

На первом этапе обработки полученных результатов осуществлялась проверка распределения на нормальность. Данные литературы свидетельствуют о том, что для результатов медико-биологических наблюдений нормальность распределения, как правило, требует основательной проверки. С этой целью существует множество статистических критериев. Для достаточно надежного установления нормальности требуется весьма большое число наблюдений. Так, для гарантии, что функция распределения результатов наблюдений отличается от некоторой нормальной не более чем на 0,01 (при любом значении аргумента), требуется порядка 2500 наблюдений. В большинстве медико-биологических исследований число наблюдений существенно меньше. Есть и одна общая причина отклонений от нормальности: любой результат наблюдения записывается конечным (обычно 2–5) количеством цифр, а с математической точки зрения вероятность такого события равна 0. Из этого следует, что распределение результатов медико-биологических наблюдений, в том числе и в рамках проводимых исследований, всегда более или менее отличается от нормального. 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”, 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.

Результаты собственных исследований

Морфо-функциональные особенности женского организма в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения

Латеральный поведенческий профиль отражает морфофункциональную активность доминантного полушария и акцентирует внимание на усилении контура правой или левой стороны организма, в зависимости от этого выделяют правый, левый и амбидекстральный с преобладанием правых и левых признаков.

Ранее уже были исследованы морфо-функциональные асимметрии репродуктивного аппарата женщин: доказана целесообразность раздельной аспирации ооцитов из фолликулов правого и левого яичников, их раздельное культивирование и соответствующий этому перенос эмбрионов в матку, выявлены различия в интенсивности яичникового и маточного кровотоков в доминантном и недоминантном яичниково-маточном контурах в спонтанных и стимулированных менструальных циклах. Однако, не был изучен характер стереоизомерии женского организма и ее соотношение с периферическими асимметриями.

На первом этапе исследования были изучены особенности латерального поведенческого профиля асимметрий у женщин основной и контрольной групп по результатам теста Аннет. 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. В зависимости от латерального поведенческого профиля пациентки каждой группы были определены в соответствующие подгруппы: с левым, правым и амбидекстральным с преобладанием левого или правого контура. Было выявлено, что у женщин в основной группе значительно

чаще регистрировался амбидекстральный профиль с преобладанием правых признаков, тогда как у женщин основной группы чаще выявлялся правый фенотип. У женщин в контрольной группе было выявлено преобладающее большинство женщин с амбидекстральным ЛППА с преобладанием правых признаков (57%; p=0,013), далее распределение превалировало в сторону амбидестрального ЛППА с преобладанием левых признаков (31,5%; p=0,015), тогда как группы с левым и правым ЛППА составили 8% (p=0,024) и 3,5% (p=0,023) женщин.

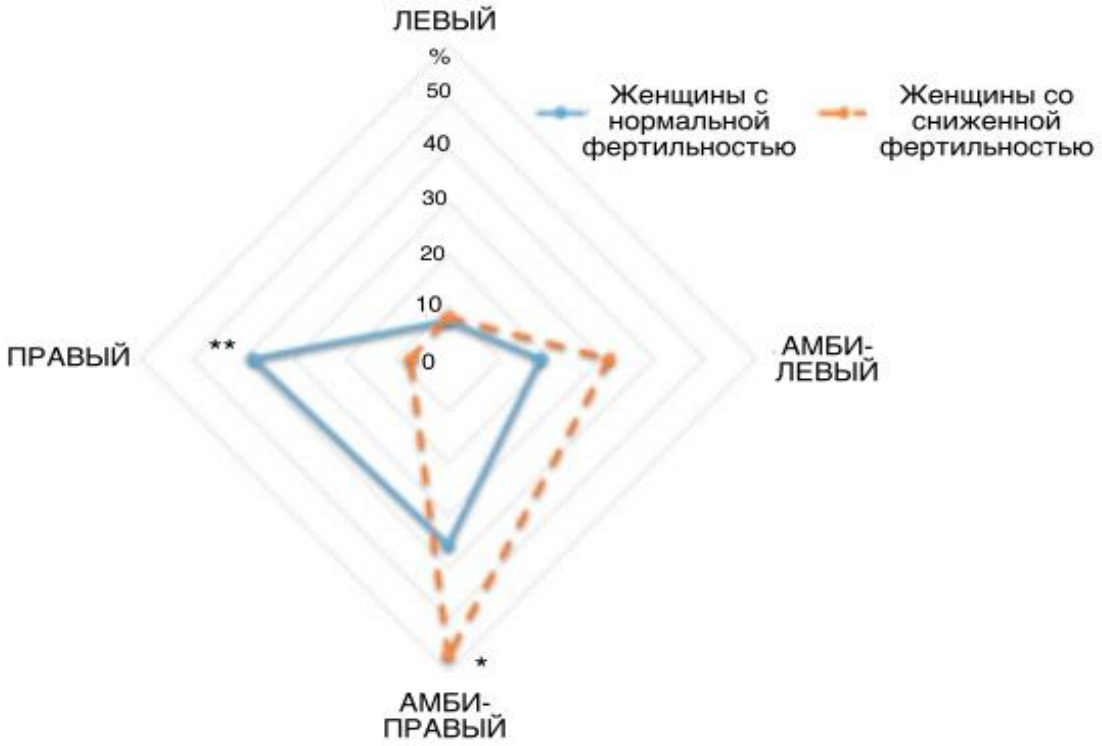


Рисунок 1 - Характеристика латерального поведенческого профиля асимметрий у женщин основной и контрольной групп

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.

При оценке характера распределения женщин в основной группе в зависимости от латерального профиля было выявлено, что наибольшее количество женщин вошли в группу с правым ЛППА (38%; p=0,012), амбидекстры с преобладанием левых признаков составили 18% (p=0,014), группу

с амбидекстральным правым ЛППА составили 35,6% (p=0,01), остальные женщины вошли в наименьшую по численности группу с левым ЛППА - 7,4 % (p=0,005) (рис. 1).

Таким образом, было выявлено, что у женщин с нормальной фертильностью чаще регистрировался правый латеральный поведенческий профиль асимметрий, тогда как у женщин со сниженной фертильностью – амбидекстральный профиль.

Особенности репродуктивного статуса

Как известно, эффективность программы ЭКО и ПЭ во многом определяется исходным состоянием репродуктивного аппарата женщины. В настоящее время имеется ряд прогностических критериев, позволяющих адекватно оценить функциональную активность и статус репродуктивной системы женщин, таким образом, оценить шансы на благоприятный исход лечения и построить оптимальный алгоритм ведения пациентки.

Одним из методов оценки репродуктивного потенциала женщин перед проведением программы ЭКО является ультразвуковое исследование яичников с определением овариального объема и количества антральных фолликулов в каждом яичнике. Было обнаружено, что у женщин в контрольной и основной группах исследуемые показатели статистически значимо не отличались между собой, однако, в зависимости от латерального фенотипа показатели овариального резерва (объем яичников, количество фолликулов) правого и левого яичников имели существенные отличия (табл. 7).

Таблица 7 - 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, см3	5,6 [4,8-6,2]	4,7 [3,9-5,4]	7,5 [6-7,8]	9* [8-9,7]	6,7 [6,3-7,4]	5,5 [4,7-5,8]	7,8 [6,6-8,2]	8,7* [8,1-9]
-антральные фолликулы	3** [3,1-4,5]	4,7 [4-5,3]	5 [4,7-5,7]	6 [5,4-7]	3** [2,6-4,5]	4,5 [4-5,3]	6 [5,1-7,4]	6 [4,7-8]
Объем левого яичника, см3	7,6 [6,8-8]	6 [5,4-7,1]	5,6 [5-6,2]	6,5 [6,1-7,3]	7,2 [6,8-7,8]	6,7 [6,5-7,4]	5,2 [4,7-6,5]	6 [5,3-6,9]
-антральные фолликулы	5 [4-5,7]	5,4 [4,8-5,7]	4 [3,7-5]	3■ [2,7-3,3]	5 [4,4-5,6]	5,1 [4,7-5,5]	4,2 [3,8-4,7]	3■ [2,8-3,7]

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 у женщин обеих клинических групп; ** - число антральных фолликулов в правом яичнике меньше у женщин с левым ЛППА по сравнению с правым и амби-правым в обеих клинических группах; ■ - число антральных фолликулов в левом яичнике меньше у женщин с правым ЛППА по сравнению с левым и амби-левым ЛППА в обеих клинических группах.

Таким образом, согласно результатам ультразвукового исследования яичников статистически значимые отличия овариального резерва у женщин обеих клинических групп не были выявлены. Однако, в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий уставлено, что объем правого яичника был статистически значимо больше у женщин обеих групп с правым ЛППА по сравнению с амби-левым и левым ЛППА, что свидетельствует о преобладании правого контура у этих женщин. Число антральных фолликулов в правом яичнике было статистически значимо выше у женщин с правым и амби-правым ЛППА по сравнению с женщинами с левым и амби-левым ЛППА, тогда как число антральных фолликулов в левом яичнике было статистически значимо выше у женщин с левым и амби-левым ЛППА по сравнению с правым. Следовательно, можно сделать вывод о том, что объем яичников статистически значимо больше справа только у женщин с полярным правым ЛППА по сравнению с левым и

амби-левым профилем, однако, количество антральных фолликулов в яичниках преобладает на стороне, ипсилатеральной ЛППА.

Особенности гормонального статуса

Гормональный фон пациентки является определяющим фактором в выборе протокола стимуляции роста и созревания фолликулов в программе экстракорпорального оплодотворения. Уровень эндогенных гормонов определяет функциональное состояние репродуктивной системы женщины. Известно, что высокий базальный уровень фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови на 2-3 день менструального цикла свидетельствует о нарушении выработки стероидных гормонов в периферических органах (яичниках), что требует проведения дополнительного обследования с целью исключения пременопаузального состояния женщины перед проведением программы ЭКО. Такими исследованиями является не только ультразвуковое исследование яичников, но и определение уровня АМГ, а также эстрадиола в сыворотке крови которые также являются маркерами овариального резерва. Помимо оценки состояния гипофизарно-яичниковой оси интересным представлялось исследование щитовидной железы, уровня кортизола, пролактина, тестостерона, влияющих на функционирование репродуктивной системы (табл. 8).

Таблица 8 - Гормональный статус женщин с нормальной и сниженной фертильностью

Клинические группы	ФСГ (МЕ/л)	АМГ (нг/мл)	Э2 (нмоль/л)	Тесто-стерон (нмоль/л)	Корти-зол (нмоль/л)	ТТГ (мМЕ/л)	Т4 (мМЕ/л)	Пролактин (мМЕ/л)
Женщины с нормальной фертильностью (n=110)	7,3 [5,83-8.3]	2,34 [1,29-4]	55,5 [32-100]	1 [0,7-2,44]	389 [292-470]	1,4 [1-2,2]	14 [12,4-16,8]	296,45 [204-416]
Женщины со сниженной фертильностью (n=137)	6,51 [5,64-8,6]	2,68 [1,59-3,7]	49,5 [27-84]	1,6 [0,9-2,7]	428,5 [254-521]	1,55 [1-2,3]	14 [12-17]	279,5 [202-380]

Статистически значимых отличий уровней исследуемых гормонов в сыворотке крови у женщин обеих клинических групп не были выявлены.

В последнее время, исследование уровня АМГ в сыворотке крови приобрело определяющее значение в установлении ряда состояний женского организма. Так, например, АМГ – это один из маркеров овариального резерва, а в некоторых случаях, является более чувствительным показателем при обследовании пациенток с подозрением на синдром «истощения» яичников, чем уровень ФСГ.

Многочисленные исследования показывают прямую связь между уровнем АМГ и количеством, а также качеством ооцитов. Так, например, низкий уровень АМГ является неблагоприятным фактором в плане эффективности программы ЭКО и может свидетельствовать об «истощении» яичников. В свою очередь, у женщин с синдромом поликистозных яичников предельно высокий уровень АМГ свидетельствует в пользу данного диагноза, когда вероятность развития такого осложнения как синдром гиперстимуляции яичников в программе ЭКО является крайне высокой.

Однако, до сих пор уровень АМГ не изучался с позиции асимметрологических представлений о строении и функционировании женского организма.

Представляют значительный интерес полученные данные о том, что у женщин обеих групп уровень АМГ был статистически значимо выше в сыворотке крови женщин с амбидекстральным профилем по сравнению с левым и правым профилем. Разница значений превосходила показатели примерно в 1,7 раза ($p=0,0001$). Это может служить вероятным признаком высокого потенциала яичников у данной категории пациенток, возможно, обусловленное амбилатеральностью, приводящей к двусторонней активности яичников и их повышенной готовности к выполнению овуляторной функции. Данное состояние относится к женщинам обеих клинических групп (табл. 9).

Таблица 9 - Показатели гормонального статуса в зависимости от стереоизомерии женского организма

Гормоны	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)				ОСНОВНАЯ ГРУППА			
	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА	Левый ЛППА	Амби-левый ЛППА
ФСГ	6,22 [5,64-6,79]	7,91 [6,54-9,9]	6,26 [5,2-8,85]	6,01 [4,04-6,3]	7,96 [6,4-10,1]	7,36 [6-8,03]	6,9 [5,4-8,42]	8,1 [7,3-9,4]
Эстрадиол	58,7 [35,9-81,5]	39 [26-84]	51 [28,96-80]	67 [24-178]	36 [23-62,7]	72 [39-113]	55 [30-94,4]	65 [18-110]
АМГ	1 [1-1]	3 * [1,98-3,92]	2,79* [1,62-4]	1,5 [1,16-1,77]	1,98 [0,66-4,14]	2,97 * [2-4]	2,48 * [1,5-3,57]	1 [0,3-3,9]
Тестостерон	1,01 [0,4-1,62]	1,72 [1-2,84]	1,7 [1-2,8]	0,66 [0,6-1,8]	2,5 [1,3-3,1]	1,5 [0,7-3]	1 [0,6-2]	1 [0,7-2]
Пролактин	233, 49 [225,97--241]	276 [200-380]	283 [203,35--398]	239,25 [145,61-401]	345 [231-450]	276 [176-450]	287 [214-357]	425 [298-462]
Кортизол	244,17 [240,34--248]	420,53 [215-480]	456 [312-552]	345,5 [221,5-476]	479 [291-511]	425 [312-513]	387 [288-452]	342 [262-429]
ТТГ	1,04 [0,99-1,1]	1,76 [1,2-2]	1,24 [0,8-2,6]	1,8 [1,4-2]	2,4 [1,3-3,1]	1,26 [1-2]	1,5 [1-2,2]	1,6 [1-2,9]
Т4	13,4 [12-14,8]	14,8 [10-17,08]	15 [13-17]	12,4 [11,2-14]	13 [11-18]	15 [13-17]	14 [12-16]	15 [11-19]

Условное обозначение статистически значимых отличий ($p<0,05$): *- уровни АМГ выше у женщин с амбидекстральным ЛППА по сравнению с правым и левым профилем.

Однако, несмотря на отсутствие статистически значимых отличий гормонального статуса пациенток в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий, представляли интерес полученные данные корреляционного анализа.

У женщин контрольной группы с левым ЛППА выявлена корреляционая связь между эстрадиолом и числом ооцитов (в том числе зрелых) контрлатерального профилю яичника ($r=0,7$; $p=0,013$) и с числом незрелых ооцитов ипсилатерального профилю яичника ($r=0,6$; $p=0,022$) (табл. 10). Данный

фрагмент исследования позволяет предположить, что влияние определенного уровня эстрадиола у женщин со сниженной фертильностью может неблагоприятно воздействовать на овариальный ответ в программе экстракорпорального оплодотворения. Также были обнаружены корреляционные связи между уровнем ТТГ и количеством фолликулов в правом яичнике, числом ооцитов (зрелых и незрелых) из левого яичника и эмбрионов класса А из левого яичника. Таким образом, была устанавлена связь между показателями гормонального профиля женщин с левым ЛППА в контрольной группе с овариальным ответом в программе ЭКО (количество доминантных фолликулов, полученных ооцитов как зрелых, так и незрелых, эмбрионов класса А) ($p<0,05$).

Таблица 10 – Корреляции между гормональным профилем и овариальным ответом у женщин с левым профилем в контрольной группе (при $p<0,05$)

	Ооциты (левый яичник)	Зрелые ооциты (левый яичник)	Незрелые ооциты (левый яичник)	Эмбрионы класса А (левый яичник)
Э2			0,6	
ТТГ	0,7	0,6	0,7	0,7

Примечание: $r>0,6$ - корреляционные связи средней силы; $r>0,8$ - сильные корреляции.

У женщин с амби-левым ЛППА в контрольной группе было выявлено значительное число корреляционных связей между показателями гормонального профиля и овариального ответа в программе ЭКО. Обнаружена корреляционная связь между уровнем АМГ и количеством доминантных фолликулов, числом ооцитов в обоих яичниках (и правом, и левом): положительные средние связи с количеством доминантных фолликулов в правом и левом яичниках ($r=0,5$; $p=0,003$), положительные средние связи с общим количеством фолликулов и ооцитов, числом ооцитов из левого яичника ($r=0,4$; $p=0,022$) и числом незрелых ооцитов из левого яичника ($r=0,3$; $p=0,012$). Также была обнаружена связь уровня

ФСГ и количества фолликулов и ооцитов, числа эмбрионов класса В; уровня эстрадиола и числа эмбрионов класса В; уровня кортизола и числа эмбрионов класса А; уровня ТТГ и числа доминантных фолликулов в правом яичнике, числа ооцитов из обоих яичников. Таким образом, обнаружено больше интегративных связей между гормональным состоянием и ответом яичников в программе ЭКО у женщин с амбидекстральным латеральным поведенческим профилем с преобладанием левых признаков в контрольной группе (табл. 11).

Таблица 11– Корреляции между гормональным профилем и овариальным ответом у женщин с амби-левым профилем в контрольной группе (при $p<0,05$)

	Фолликулы (оба яичника)	Фолликулы (правый яичник)	Фолликулы (левый яичник)	Ооциты (оба яичника)	Ооциты (правый яичник)	Зрелые ооциты (правый яичник)	Ооциты (левый яичник)	Зрелые ооциты (левый яичник)	Незрелые ооциты (левый яичник)	Эмбрионы класса А (левый яичник)	Эмбрионы класса В (правый яичник)
ФСГ	-0,3	-0,4	-0,5	-0,3							0,4
Э2											-0,3
АМГ	0,4	0,5	0,5	0,4			0,4		0,3		
Кортизол										-0,4	
ТТГ		-0,3		-0,4	-0,5	-0,4	-0,3	-0,3			

Примечание: r>0,6 - корреляционные связи средней силы; r>0,8 - сильные корреляции; отрицательные корреляционные связи – значения со знаком «-» (минус).

Однако, в отличие от женщин с амби-левым ЛППА у пациенток с амби-правым ЛППА между уровнем АМГ были обнаружены положительные связи не только с количеством ооцитов из правого яичника (r=0,6; p=0,012), но и общим количеством доминантных фолликулов в обоих яичниках, числом фолликулов в правом (r=0,4; p=0,023) и левом (r=0,3; p=0,011) яичниках, средняя связь с общим

количеством ооцитов (r=0,5; p=0,022), числом ооцитов из правого яичника (r=0,6; p=0,012), числом ооцитов из левого яичника (r=0,4; p=0,02), числом зрелых и незрелых ооцитов (r=0,3; p=0,011) и числом эмбрионов класса А из правого яичника (r=0,3; p=0,022) (табл. 12).

Таблица 12 - Корреляции между гормональным профилем и овариальным ответом у женщин с амби-правым профилем в контрольной группе (при p<0,05)

	Фолликулы (оба яичника)	Фолликулы (правый яичник)	Фолликулы (левый яичник)	Ооциты (правый яичник)	Ооциты (левый яичник)	Зрелые ооциты (левый яичник)	Незрелые ооциты (левый яичник)	Эмбрионы класса А (правый яичник)
ФСГ					0,2			
Э2			-0,3		-0,3	-0,3		
АМГ	0,3	0,4	0,3	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3
Кортизол							-0,3	

Примечание: r>0,6 - корреляционные связи средней силы; r>0,8 - сильные корреляции; отрицательные корреляционные связи – значения со знаком «-» (минус).

В основной группе уровень АМГ коррелировал не только с количеством фолликулов в правом яичнике (r=0,6; p=0,012), но и числом доминантных фолликулов в обоих яичниках (r=0,8; p=0,011). Обращает на себя внимание корреляционная связь между уровнем ФСГ и числом эмбрионов класса А, культивированных из ооцитов, полученных из правого яичника (r=-0,7; p=0,024). Уровень ТТГ коррелировал с числом доминантных фолликулов в правом яичнике (r=-0,6; p=0,01) (табл. 13).

Таблица 13 - Корреляции между гормональным профилем и овариальным ответом у женщин с правым профилем в контрольной группе (при p<0,05)

	Фолликулы (оба яичника)	Фолликулы (правый яичник)	Фолликулы (левый яичник)	Эмбрионы класса А (правый яичник)
ФСГ			-0,6	-0,7
АМГ	0,8	0,6		
ТТГ		-0,6		

Примечание: r>0,6 - корреляционные связи средней силы; r>0,8 - сильные корреляции; отрицательные корреляционные связи – значения со знаком «-» (минус).

Таким образом, при сравнении корреляционых связей у женщин с амбидекстральным ЛППА в контрольной группе были выявлены отличия в зависимости от преобладания правого либо левого контура: с амби-правым ЛППА выявлены сильные связи уровня АМГ с числом ооцитов из правого яичника, а также, что представляет большой интерес, с числом эмбрионов класса А из правого яичника, тогда как у женщин с амби-левым ЛППА эти связи были слабыми, и все же отражали связь уровня АМГ с овариальным ответом ипсилатерального профилю яичника.

Представляют интерес корреляционные связи эстрадиола: так у женщин с амби-правым ЛППА прослеживается отрицательная связь эстрадиола с овариальным ответом левого яичника (несмотря на слабую силу), тогда как в группе с правым ЛППА отмечается сильная связь с ответом на стимуляцию суперовуляции со стороны правого яичника.

Примечательно, что уровень ТТГ коррелировал с овариальным ответом ипсилатерального яичника у женщин с левым и правым ЛППА, с обоими яичниками – у женщин с амби-левым ЛППА.

У женщин основной группы межсистемные корреляционые связи выявлены в

меньшем количестве и отсутствовали у женщин с левым и амби-левым ЛППА.

Так, выявлена положительная сильная связь АМГ не только с доминантными фолликулами (r=0,97; p=0,002), но и с числом ооцитов (а также числом зрелых ооцитов) в правом яичнике (r=0,8; p=0,022 и r=0,9; p=0,013). Также как и в контрольной группе выявлена корреляционная связь между уровнем ФСГ и числом эмбрионов класса А, культивированных из ооцитов, полученных из правого яичника (r=0,8; p=0,011), кроме того, выявлена корреляционная связь с эмбрионами класса Б (r=-0,9; p=0,022). Сильные связи выявлены между уровнем тестостерона и числом доминантных фолликулов в правом яичнике (r=0,9; p=0,011), между уровнем кортизола и числом доминатных фолликулов (r=0,9; p=0,02) и зрелых ооцитов из правого яичника (r=0,8; p=0,012) (табл. 14).

Таблица 14 - Корреляции между гормональным профилем и овариальным ответом у женщин с правым профилем в основной группе (при p<0,05)

	Фолликулы (правый яичник)	Ооциты	Ооциты (правый яичник)	Зрелые ооциты (правый яичник)	Эмбрионы класса А (правый яичник)	Эмбрионы класса В (правый яичник)
ФСГ					0,8	-0,9
АМГ	0,97	0,8	0,8	0,9		
Тестостерон	0,9					
Кортизол	0,9			0,8		

Примечание: r>0,6 - корреляционные связи средней силы; r>0,8 - сильные корреляции; отрицательные корреляционные связи – значения со знаком «-» (минус).

Представляет значительный интерес корреляционная связь уровня эстрадиола с ответом обоих яичников на стимуляцию суперовуляции у женщин с

амби-правым ЛППА в основной группе (табл. 15).

Таблица 15 - Корреляционные связи у женщин с амби-правым профилем в основной группе (при p<0,05)

	Фолликулы (правый яичник)	Фолликулы (левый яичник)	Ооциты	Ооциты (правый яичник)	Зрелые ооциты (правый яичник)	Ооциты (левый яичник)	Зрелые ооциты (левый яичник)
Э2	-0,4	-0,4	-0,4	-0,5	-0,4	-0,4	
АМГ						0,4	0,4
Т4			0,4			0,4	

Примечание: r>0,6 - корреляционные связи средней силы; r>0,8 - сильные корреляции; отрицательные корреляционные связи – значения со знаком «-» (минус).

Так, была выявлена отрицательная связь между уровнем эстрадиола и числом фолликулов, ооцитов и зрелых ооцитов из обоих яичников (r=-0,4; p=0,013). Уровень АМГ и ТТГ коррелировал с числом ооцитов из левого яичника (r=0,4; p=0,012).

Таким образом, корреляционный анализ показал наличие связей у женщин с правым и амби-правым ЛППА в основной группе: при правом профиле отмечалась связь с показателями овариального ответа со стороны, ипсилатеральной профилю, тогда как при амби-правом – с ипси- и контрлатеральной стороны.

При проведении корреляционного анализа данных было обнаружено, что у женщин с правым ЛППА обеих клинических групп существовала взаимосвязь различной силы между уровнем АМГ и количеством доминантных фолликулов из правого яичника после стимуляции роста и созревания фолликулов в программе ЭКО (p<0,05).

Особый интерес представляли данные проведенного многофакторного анализа, по результатам которого было обнаружено, что у женщин в основной

группе нормализованная важность выявлена у показателя тестостерона, а у женщин контрольной группы - у АМГ (рис. 2,3).

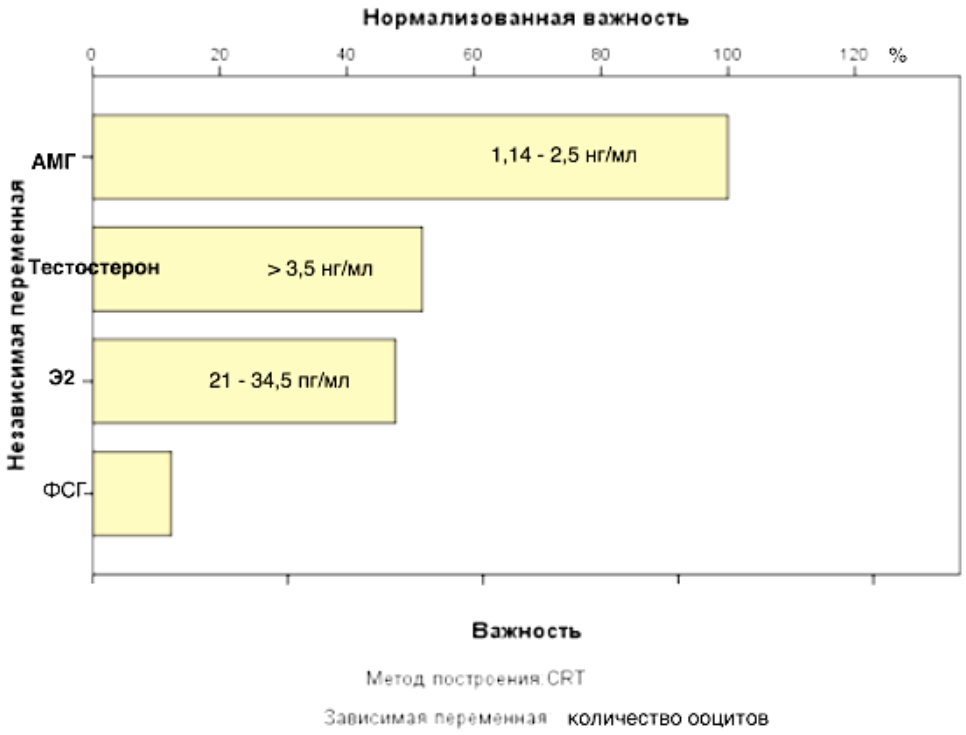


Рисунок 2 - Нормализованная важность показателей гормонального профиля у женщин контрольной группы (при $p<0,05$)

После проведения многофакторного анализа было выявлено, что у женщин контрольной группы (приложение 2) вероятность получения оптимального количества ооцитов (4 – 7 ооцита) с большой вероятностью встречается при уровне АМГ от 1,14 до 2,5 нг/мл ($p=0,006$) и при уровне эстрадиола в диапазоне от 21 до 34,5 пг/мл ($p=0,009$).

Получение 8 и более ооцитов с высокой вероятностью возможно, если уровень АМГ равен 1,12 - 2,6 нг/мл ($p=0,012$), тогда как неудовлетворительный овариальный ответ в программе ЭКО с высокой долей вероятности встречается при уровне АМГ менее 1,13 нг/мл ($p=0,008$), тестостерона менее 3,5 нг/мл ($p=0,013$).

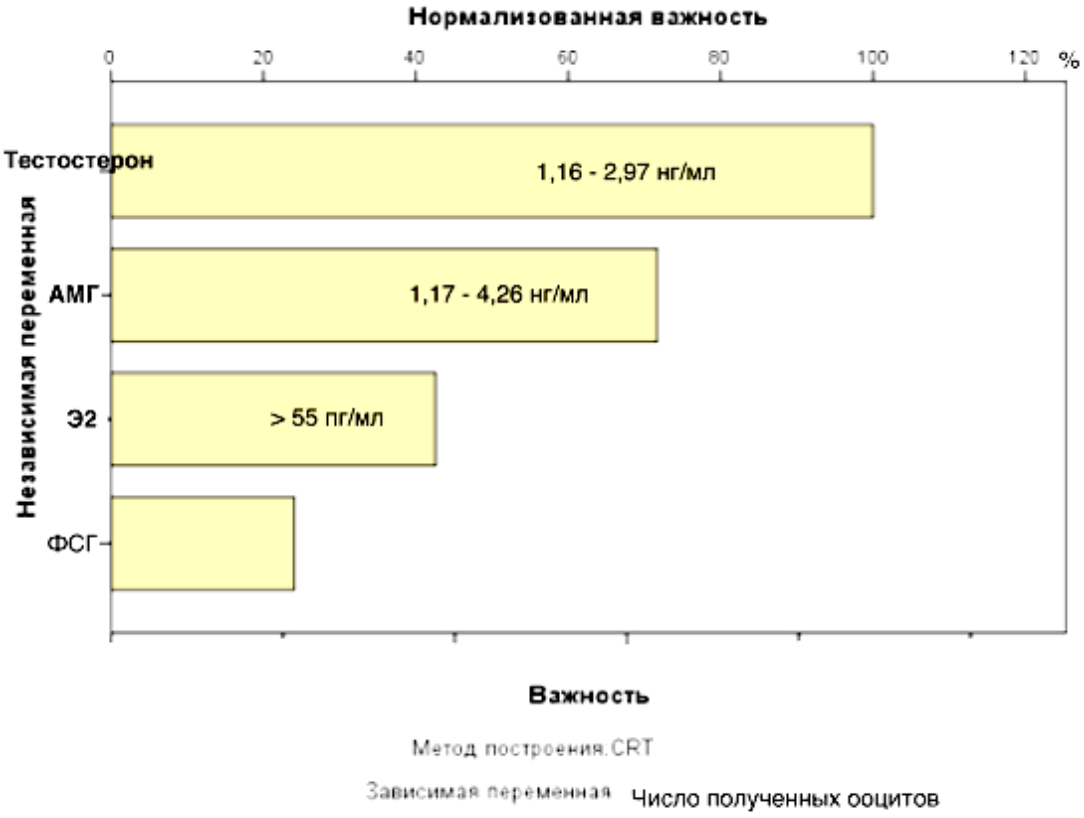


Рисунок 3 - Нормализованная важность показателей гормонального профиля у женщин основной группы (при $p<0,05$)

У женщин основной группы вероятность получения оптимального количества ооцитов (4-7 ооцитов) высока при построении следующей иерархии показателей: уровень тестостерона 1,16 – 2,97 пг/мл ($p=0,012$), АМГ 1,17-4,26 нг/мл ($p=0,02$). Высокая вероятность получения большего количества ооцитов (≥ 8) у этих женщин, а следовательно, и риска развития синдрома гиперстимуляции можно ожидать, если уровень АМГ > 1,17 нг/мл ($p=0,012$) при этом уровень тестостерона ≤ 1,16 пг/мл ($p=0,012$).

Слабый «ответ» яичников на стимуляцию роста и созревания фолликулов в программе ЭКО выражается в получении небольшого количества яйцеклеток и может являться прогностическим критерием низкой эффективности программы ЭКО и ПЭ. Представляет интерес, что у женщин основной группы вероятность получения 1-3 яйцеклеток высока при условии, если уровень АМГ ≤ 1,17 нг/мл ($p=0,012$) или если уровени АМГ > 1,17 нг/мл и эстрадиола ≤ 55 нг/мл ($p=0,03$) .

Таким образом, были определены диапазоны значений АМГ для прогнозирования характера овариального ответа в программе экстракорпорального оплодотворения.

Особенности функциональной активности системы крови

Известно, что функциональное состояние крови, а именно коагуляционный гемостаз в случае тромбофилических состояний может неблагоприятно отразиться на исход программы ЭКО в плане имплантации плодного яйца и вынашивания беременности. Однако, при оценке состояния системы белой и красной крови, гемостаза статистически значимых отличий у женщин с различным латеральным поведенческим профилем асимметрий не выявлено (табл. 16).

Таблица 16 - Исходные показатели системы крови у женщин перед началом индукции суперовуляции

Показатели системы крови	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)	Женщины с нормальной фертильностью (n=110)
Гемоглобин, г/л	128 [123-135]	129 [123-135]
Эритроциты, 10*12/л	4,28 [3,98-4,64]	4,34 [4,03-4,7]
Лейкоциты, 10*9 /л	6,8 [5,6-7,8]	6,8 [5,54-7,9]
Нейтрофилы, %	61 [56,9-67]	60,5 [53-66]
Лимфоциты, %	30,35 [25,9-36]	30,99 [26,8-37]
Моноциты, %	6 [4-7,4]	5,95 [4-8,5]

Продолжение таблицы 16

Показатели системы крови	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)	Женщины с нормальной фертильностью (n=110)
Эозинофилы, %	1,8 [1-2]	1,35 [1-2,3]
Базофилы, %	0 [0-0,4]	0 [0-0,3]
СОЭ, мм/час	7,5 [6-10]	8,5 [6-12]
АЧТВ, с	32 [28,8-35,7]	31,1 [28-35]
Протромбиновое время (ПТВ), с	15 [12-16,7]	14 [11,4-16,1]
Тромбиновое время (ТВ), с	16 [15-17]	16,3 [15,2-18]
Фибриноген, г/л	2,95 [2,5-3,2]	2,97 [2,54-3,2]
РФМК-тест, мг%	3,57 [3-4]	3,5 [3-3,87]
МНО	0,98 [0,89-1]	0,99 [0,91-1,04]
Протромбиновый индекс (ПТИ)	107 [99-115]	101 [93-113]

Примечание: статистически значимых отличий в показателях белой и красной крови у женщин в основной и контрольной группах не выявлено.

Тем не менее, результаты корреляционного анализа данных выявили межсистемные связи между показателями функционального состояния системы крови и овариального ответа на стимуляцию суперовуляции в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий.

Так, у женщин с левым ЛППА в основной группе были обнаружены положительные сильные связи между лейкоцитами и общим количеством доминантных фолликулов (r=0,8; p=0,013), и с количеством фолликулов левого

яичника (r=0,9; p=0,01), а также отрицательные связи между МНО и общим количеством доминантных фолликулов, количеством фолликулов правого яичника (r=0,7; p=0,022), общим числом ооцитов, количеством ооцитов (а также зрелых ооцитов) левого яичника (r=0,6; p=0,01); между ТВ и числом незрелых ооцитов левого яичника (r=0,6; p=0,015); между ПТВ и числом ооцитов (а также зрелых ооцитов) правого яичника (r=0,6; p=0,03) (табл. 17).

Таблица 17 - Корреляционные связи у женщин с левым профилем в основной группе (при p<0,05)

	Фолликулы (оба яичника)	Фолликулы (правый яичник)	Фолликулы (левый яичник)	Ооциты (оба яичника)	Ооциты (правый яичник)	Зрелые ооциты (правый яичник)	Ооциты (левый яичник)	Зрелые ооциты (левый яичник)	Незрелые ооциты (левый яичник)
Лейкоциты	0,8		0,9						
ПТВ					-0,6	-0,6			
ТВ									-0,6
МНО	-0,7	-0,7		-0,6			-0,6	-0,6	

Примечание: r>0,6 - корреляционные связи средней силы; r>0,8 - сильные корреляции; отрицательные корреляционные связи – значения со знаком «-» (минус).

У женщин с амби-левым ЛППА в основной группе число межсистемных связей было наибольшим, за счет связей не только с показателями коагуляционного звена гемостаза, но и с показателями белой крови. Таким образом, было обнаружено, что между числом нейтрофилов, базофилов и числом эмбрионов класса В из левого яичника имеется положительная связь (r=0,4; p=0,023 и r=0,3; p=0,011), а с количеством эмбрионов класса А из правого яичника выявлена отрицательная связь (r=-0,4; p=0,021) (табл. 18).

Таблица 18 - Корреляционные связи у женщин с амби-левым профилем в основной группе (при p<0,05)

	Фолликулы (оба яичника)	Фолликулы (правый яичник)	Фолликулы (левый яичник)	Ооциты	Ооциты (левый яичник)	Зрелые ооциты (левый яичник)	Эмбрионы класса А (правый яичник)	Эмбрионы класса А (левый яичник)	Эмбрионы класса В (левый яичник)
Нейтрофилы							-0,4		0,4
Лимфоциты								0,3	-0,3
Моноциты	-0,4		-0,4						
Базофилы			-0,3					-0,5	0,3
ПТВ				0,4	0,4	0,4			
ТВ					-0,4	-0,4			
РФМК						0,3			
ПТИ	-0,4	-0,3							

Примечание: r>0,6 - корреляционные связи средней силы; r>0,8 - сильные корреляции; отрицательные корреляционные связи – значения со знаком «-» (минус).

Распределение межсистемных корреляционных связей в организме женщин с амби-правым ЛППА имеет слабую и среднюю силу, однако, обращает на себя внимание взаимодействие параметров крови, отличных от тех, которые были обнаружены у женщин других групп. Например, положительная связь обнаружена между лейкоцитами и количеством ооцитов (а также зрелых ооцитов) левого яичника (r=0,3; p=0,011 и r=0,2; p=0,023 соответственно), между нейтрофилами и количеством фолликулов правого яичника (r=0,2; p=0,021), эмбрионами класса А из правого яичника (r=0,3; p=0,011), АЧТВ и количеством эмбрионов класса В из левого яичника (r=0,4; p=0,02), ПТИ и Т4 (r=0,3; p=0,025). По данным анализа крови женщин с амби-правым ЛППА были также обнаружены

отрицательные связи между нейтрофилами и количеством эмбрионов класса В из левого яичника (r=-0,3; p=0,022) (табл. 19).

Таблица 19 - Корреляционные связи у женщин с амби-правым профилем в контрольной группе (при p<0,05)

	Фолликулы (правый яичник)	Ооциты (левый яичник)	Зрелые ооциты (левый яичник)	Эмбрионы класса А (правый яичник)	Эмбрионы класса В (левый яичник)
Лейкоциты		0,3	0,2		
Нейтрофилы					-0,3
Лимфоциты				-0,3	
Моноциты	0,2			0,3	
АЧТВ					0,4

Примечание: r>0,6 - корреляционные связи средней силы; r>0,8 - сильные корреляции; отрицательные корреляционные связи – значения со знаком «-» (минус).

Корреляционный анализ данных у женщин с правым ЛППА в контрольной группе выявил межсистемные связи средней силы и сильные связи в отличие от амбидекстрального профиля. Таким образом, характеристика латеральной организации женского организма позволяет выявить различия во взаимодействиях между системами крови и репродуктивным аппаратом. У женщин с полярным профилем асимметрий (правым и левым ЛППА) сила межсистемных связей была больше. Так, при анализе данных у женщин с правым ЛППА в контрольной группе были выявлены сильные отрицательные связи (r=0,8; p=0,011) между количеством моноцитов и количеством доминантных фолликулов в левом яичнике, а также сильные положительные связи между количеством моноцитов и числом эмбрионов класса В из правого яичника. Средние отрицательные связи были обнаружены между количеством лимфоцитов

и числом эмбрионов класса В из правого яичника (r=0,6; p=0,022), количеством эозинофилов и числом эмбрионов класса А из правого яичника (r=0,6; p=0,014), показателем ПТИ и числом эмбрионов класса В (r=0,7; p=0,032). В этой же группе обнаружены средние положительные связи: между количеством эритроцитов и числом зрелых ооцитов из правого яичника (r=0,7; p=0,02), между количеством лимфоцитов и количеством доминантных фолликулов в левом яичнике (r=0,6; p=0,008), между показателем МНО и числом ооцитов (а также зрелых ооцитов) из правого яичника (r=0,6; p=0,012) (табл. 20).

Таблица 20 - Корреляционные связи у женщин с правым профилем в контрольной группе (при p<0,05)

	Фолликулы (левый яичник)	Ооциты (правый яичник)	Зрелые ооциты (правый яичник)	Эмбрионы класса А (правый яичник)	Эмбрионы класса Б (правый яичник)
Эритроциты			0,7		
Лимфоциты	0,6				-0,6
Моноциты	-0,8				0,8
Эозинофилы				-0,6	
МНО		0,6	0,6		
ПТИ					-0,7

Примечание: r>0,6 - корреляционные связи средней силы; r>0,8 - сильные корреляции; отрицательные корреляционные связи – значения со знаком «-» (минус).

Таким образом, было обнаружено большее число корреляционных связей у женщин в контрольной группе при полярном (правом и левом ЛППА) профиле между показателями белой крови, гемостаза и овариальным ответом в программе экстракорпорального оплоотворения.

Принцип распределения межсистемных связей у женщин в основной группе имел тот же характер, что и в контрольной, но в случае с полярным левым

профилем. Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых отличий между показателями функционального состояния системы крови и овариальным ответом у женщин с левым ЛППА в основной группе.

Таким образом, в зависимости от ЛППА сильные межсистемные связи у женщин с правым ЛППА в основной группе были выявлены: между количеством лимфоцитов и числом незрелых ооцитов правого яичника, количеством моноцитов и числом эмбрионов класса А из правого яичника, показателем ПТВ и числом эмбрионов класса В из правого яичника; количеством нейтрофилов и числом незрелых ооцитов из правого яичника, количеством моноцитов и числом эмбрионов класса В из правого яичника, показателями ПТВ и числом эмбрионов класса А из правого яичника (табл. 21).

Таблица 21 - Межсистемные корреляционные связи у женщин с правым ЛППА в основной группе (при $p<0,05$)

	Фолликулы (оба яичника)	Фолликулы (левый яичник)	Незрелые ооциты (правый яичник)	Эмбрионы класа А (правый яичник)	Эмбрионы класса В (правый яичник)
Нейтрофилы			-0,9		
Лимфоциты			0,8		
Моноциты				0,96	-0,9
АЧТВ				-0,8	
ПТВ				-0,8	0,9
МНО	-0,8	-0,9			

Примечание: r>0,6 - корреляционные связи средней силы; r>0,8 - сильные корреляции; отрицательные корреляционные связи – значения со знаком «-» (минус).

Многофакторный анализ с применением метода «Деревья решений» позволил определить, что у женщин с правым и амби-левым ЛППА в основной

группе определяется уровень ПТИ > 91,85, эозинофилы > 3,1 %, однако, уровень гемоглобина отличался: > 133 (при правом профиле) и ≤ 133 г/л (при амби-левом профиле); тогда как у женщин с амби-правым ЛППА наблюдались следующие особенности функционального состояния крови: РФМК-тест, в отличии от правого и амби-левого ЛППА, ≤ 3,84 мг%, фибриноген ≤ 3,58 г/л, эритроциты > 4,63 $*10^{12}$ г/л, АЧТВ ≤ 37,6 с (при $p<0,05$) (приложение Б).

Таким образом, обнаружены корреляционные межсистемные связи между показателями свертывающей системы крови и овариальным ответом яичников в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий.

Морфо - функциональные особенности женского организма в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий при применении вспомогательных репродуктивных технологий

Латеральный поведенческий фенотип как коррелят мозговой активности имеет отражение в функциональной активности яичников, и выражается в интенсификации процессов роста и созревания фолликулов, увеличения количества и качества ооцитов и эмбрионов в яичниках, ипсилатеральных поведенческому профилю.

Особенности овариального ответа

Учитывая асимметрологические концепции, представляет интерес изучение овариального ответа в программе экстракорпорального оплодотворения у женщин с различным латеральным поведенческим профилем асимметрий.

Было обнаружено, что более выраженный овариальный ответ происходит в правом яичнике у женщин с правым и амбидекстральном ЛППА с преобладанием правых признаков, в левом яичнике - с левым и амбидекстральном ЛППА с преобладанием левых признаков.

Необходимо отметить, что ответная реакция в виде роста и созревания фолликулов на стимуляцию суперовуляции со стороны правого яичника обнаружена во всех латеральных группах, однако, отличалась по выраженности в зависимости от стереоизомерии женского организма. По всей видимости, это обусловлено тем, что правый контур имеет доминирующее и регулирующее влияние на репродуктивную функцию женского организма.

Таким образом, обнаружено, что наибольшее число фолликулов регистрировалось в правом яичнике по сравнению с левым яичником (69 % и 31%

соответственно). В зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий число фолликулов в правом яичнике также преобладало во всех латеральных подгруппах, однако, у женщин с левым и амби-левым профилем число фолликулов в левом яичнике было больше: в правом яичнике количество фолликулов у женщин с правым ЛППА - 42 %, с амби правым – 47%, амби-левым - 8% и левом - 3%; в левом яичнике соответственно с правым ЛППА - 9%, амби-правым - 15%, амби-левым - 35% и левом - 41% ($p<0,05$).

При анализе количества фолликулов у женщин с различным латеральным профилем асимметрий было установлено, что общее количество доминантных фолликулов после стимуляции суперовуляции в программе ЭКО было достоверно больше в группах с амбилатеральным поведенческим профилем.

В зависимости от характера ЛППА было обнаружено преобладание числа фолликулов в яичнике, ипсилатеральном по отношению к ЛППА: у женщин с правым и амбидекстральным-правым ЛППА - в правом яичнике, у женщин с левым и амбидекстральным-левым ЛППА - в левом яичнике.

Таблица 22 - Овариальный ответ 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
Фолликулы (всего)	4 [3,4-5,1]	9 ■ [8,2-9,1]	8 ■ [7,6-8,5]	5 [5-6]	5 [4,3-5,5]	10 ■ [9,1-10,3]	11 ■ [10-11,2]	6 [5,7-6,8]
Фолликулы в правом яичнике	3 [2,5-3,4]	4 [3,2-4,3]	4 [3,7-4,6]	4 [3,8-5,1]	3 [3-3,8]	5 [4,1-5,3]	5 [4,8-5,6]	4 [3,7-4,6]
Фолликулы в левом яичнике	2 [2-2,5]	4 [3,5-4,8]	3 [2,7-4]	2 [2-2,6]	3 [2,7-3,5]	6 [5,2-6,5]	5 [4,2-5,1]	2 [1,6-2,4]
Ооциты (всего)	3 [3-3,7]	6* [5,3-6,7]	7 * [5,7-7,4]	4 [3,5-4,7]	4 [3,5-4,2]	6* [5-6,3]	7 * [6,2-7,6]	5 [4,7-5,7]
Ооциты из правого яичника	0	1 [1-2]	3 ▲ [2,6-4]	2 [2-2,7]]	0	1 [1-1,2]	4 ▲ [3,7-4,3]	2 [2-2,7]
- зрелые ооциты	0	1 [1-1,7]	3 © [2,1-3,4]	2 [2-2,4]	0	1 [0,8-1,1]	4 © [3,5-4,1]	2 [2-2,4]

Продолжение таблицы 22

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
Ооциты из левого яичника	2 [2-2,4]	3 ** [3,1-4]	2 [2,1-3]	1 [1-1,5]	4 [3,8-4,2]	5 ** [4,6-5,8]	3 [2,4-3]	1 [1-1,3]
- зрелые ооциты	2 [2-2,1]	2,5 [2-3,2]	2 [1,4-2,3]	0	3 [3-3,5]	3,5 [3,2-4,1]	2 [1,7-2,2]	0

Условное обозначение статистически значимых отличий ($p<0,05$): ■ – число доминантных фолликулов больше у женщин с амбидекстральным ЛППА в отличии 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.

Оценка овариального ответа на стимуляцию роста и созревания фолликулов производилась по количеству полученных ооцитов. Было обнаружено, что распределение количественных показателей ооцитов между латеральными группами отличалось от распределения доминантных фолликулов в тех же группах. Представляет интерес, что наличие ооцита из правого яичника характерно только для правого и амбидекстрального ЛППА, тогда как наличие фолликула (-ов) в правом яичнике сопровождало каждую латеральную группу. Общее количество ооцитов превалировало в группе с амбидекстральным ЛППА, а в группе с полярным латеральным профилем количество яйцеклеток было меньше. Вектор асимметрий существенным образом отразился на латерализации овариального ответа в программе ЭКО: у женщин с амби-правым и правым ЛППА регистрировалось большее число ооцитов в правом яичнике, тогда как с левым и амби-левым ЛППА - в одноименном левом яичнике.

Завершающим этапом эмбриологического протокола в программе ЭКО является перенос эмбрионов в матку. Клинический интерес представляют данные о процессе оплодотворения ооцитов и их дальнейшего развития в условиях инкубатора в течение последующих 3-5 дней после аспирации ооцитов. Качество эмбрионов определяется общим потенциалом половых клеток партнеров, а также

отражает способность к выживанию в условиях in vitro и имплантационные свойства при попадании в полость матки (табл. 23).

Таблица 23 – Количественно-качественные показатели эмбрионов в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий

Количество эмбрионов	Женщины со сниженной фертильностью (n=137)				Женщины с нормальной фертильностью (n=110)			
	Левый	Амби-Левый	Амби-правый	Правый	Левый	Амби-Левый	Амби-правый	Правый
Общее количество эмбрионов	2 [1,00-3,6]	5 [4,00-6,5]	7 [5,00-8,7] *	2 [1,00-3,4]	2 [1,5-3,9]	6 [4,3-6,5]	8 * [5,00-8,7]	2 [1,50-4,7]
Эмбрионы из правого яичника	0	1 [1,00-2,00]	3 ▲ [3,00-3,00]	2 [1,00-3,98]	0	1 [1,00-2,00]	4 ▲ [3,00-4,42]	2 [2,00-4,1]
- класса А	0	0	2 [2,00-3,00]	2 [1,00-3,00]	0	0	2 [2,42-3,81]	2 [1,7-3,5]
- класса В	0	0	1 [1,00-2,00]	0	0	0	1 [1,00-3,00]	0
Эмбрионы из левого яичника	2 [1,00-3,5]	3 © [2,00-3,7]	1 [1,00-2,5]	0	2 [1,00-3,5]	3 © [2,00-3,7]	2 [1,56-2,72]	0
- класса А	2 [1,00-4,00]	2,5 [2,00-3,00]	1 [1,00-2,00]	0	2 [1,00-4,00]	2,5 [2,00-3,00]	1 [1,00-2,51]	0
- класса В	0	1 [1,00-2,00]	0	0	0	1 [1,00-2,00]	0	0

Условное обозначение статистически значимых отличий ($p<0,05$): * - 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.

Представляют интерес полученные данные, свидетельствующие о статистически значимых отличиях между количеством и качеством эмбрионов на 5 сутки после оплодотворения в различных латеральных группах. Эти данные

перекликаются с вышеописанными показателями овариального ответа, который по интенсивности преобладал в яичнике, ипсилатеральном поведенческому профилю. У женщин с правым и амби-правым ЛППА отмечено большее число эмбрионов из яйцеклеток правого яичника, тогда как с левым и амби-левый ЛППА - из яйцеклеток левого яичника.

Особенности межсистемной организации процессов в организме женщин

В настоящее время накоплено достаточно знаний относительно адаптационных механизмов в зависимости от стереоизомерии организма. Рассматривая процедуру экстракорпорального оплодотворения как стрессорное воздействие как на этапе стимуляции суперовуляции, требующей от пациентки сосредоточенных усилий, внимания и своеобразной дисциплины в плане ежедневного регулярного строгого приема лекарственных препаратов, контролируемой ультразвуковыми исследованиями в течение двух недель, процедуры пункции фолликулов под внутривенной анестезий с риском развития осложнений, процедуры переноса эмбрионов, а также ожидание пациенткой результата, можно предположить, что реакция организма на стрессорное, а также интенсивное гормональное воздействия будет отличаться в зависимости от стереоизомерии женского организма.

Корреляционный анализ позволил выявить у женщин с правым ЛППА отрицательную взаимосвязь средней силы ($r=0,6$; $p=0,011$) между количеством фолликулов из левого яичника и количеством эмбрионов класса В из правого яичника. По-видимому, интенсивные импульсы со стороны противоположной стороны в случае с правым ЛППА приводят к снижению адекватной реакции яичника, ипсилатерального ЛППА.

Таким образом, следует отметить, что отражение вектора асимметрий в овариальном ответе (количество ооцитов) в процессе стимуляции роста и

созревания фолликулов в программе ЭКО, а также развитии эмбрионов, имеет характерную направленность, которая показывает, что латерализация репродуктивных процессов в яичниках совпадает с латеральным профилем женского организма. Также представляет интерес, что реагирование правого яичника в виде роста фолликула (-ов) на экзогенное гормональное воздействие в программе ЭКО наблюдается у каждой женщины, независимо от латерального поведенческого профиля.

С помощью корреляционного анализа данных репродуктивного статуса в программе ЭКО и ПЭ у женщин обеих групп были выявлены достоверные внутрисистемные связи различной силы. Отличительным моментом явилось то, что у женщин с левым ЛППА основной группы достоверных внутрисистемных связей не обнаружено, тогда как у женщин с амби-правым ЛППА наблюдались многочисленные внутрисистемные связи в отличии от женщин с амби-левым ЛППА.

Так, у женщин основной группы с амби-левым ЛППА была обнаружена положительная сильная связь между количеством ооцитов левого яичника и числом ооцитов правого яичника (r=0,8; p=0,022). Между числом зрелых (и незрелых) ооцитов противоположных яичников также существовала положительная связь, но средней силы (r=0,7; p=0,011). Была обнаружена отрицательная средняя связь между числом эмбрионов класса В из левого яичника и числом эмбрионов класса А из правого яичника (r= -0,6; p=0,013) (рис. 4).

У женщин с амби-правым ЛППА количество этих связей было самым многочисленным в основной группе. Так, были обнаружены положительные сильные связи и связи средней силы между количеством фолликулов правого яичника и количеством фолликулов левого яичника (r=0,8; p=0,011), а также общим числом полученных ооцитов (r=0,7; p=0,022), ооцитов (и зрелых) из левого яичника (r=0,6; p=0,01). Обнаружены положительные и отрицательные связи между показателями овариального ответа правого яичника (общее число полученных ооцитов, число ооцитов (и зрелых) (r=0,7; p=0,024), числом

эмбрионов класса А (r=0,4; p=0,021), числом эмбрионов класса В из правого яичника (r=-0,4; p=0,04) и левого яичника (количество фолликулов).

Рисунок 4 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-левым профилем в основной группе (при p<0,05)

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/В; непрерывная линия – положительная корреляционная связь, пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь.

Также внутрисистемные связи были отмечены между ооцитами правого яичника и показателями овариального отклика левого яичника, ввиде положительной связи с числом полученных ооцитов (r=0,7; p=0,002), числом зрелых ооцитов (r=0,8; p=0,011) и числом эмбрионов класса А (r=0,4; p=0,025). Такая же тенденция наблюдалась в виде положительной средней силой между числом незрелых ооцитов обоих яичников (r=0,6; p=0,032) и между числом незрелых ооцитов правого яичника и числом эмбрионов класса В левого яичника (r=0,5; p=0,016). Число эмбрионов класса А из правого яичника имело положительную слабую связь с числом зрелых ооцитов левого яичника (r=0,4; p=0,014), но отрицательную среднюю связь с числом незрелых ооцитов левого яичника (r=-0,6; p=0,022). Между числом эмбрионов класса В из правого яичника наблюдалась противоположная зависимость: с числом зрелых ооцитов левого

яичника отрицательная связь (r=-0,4; p=0,03), а незрелых - положительная слабая связь (r=0,4; p=0,011) (рис. 5).

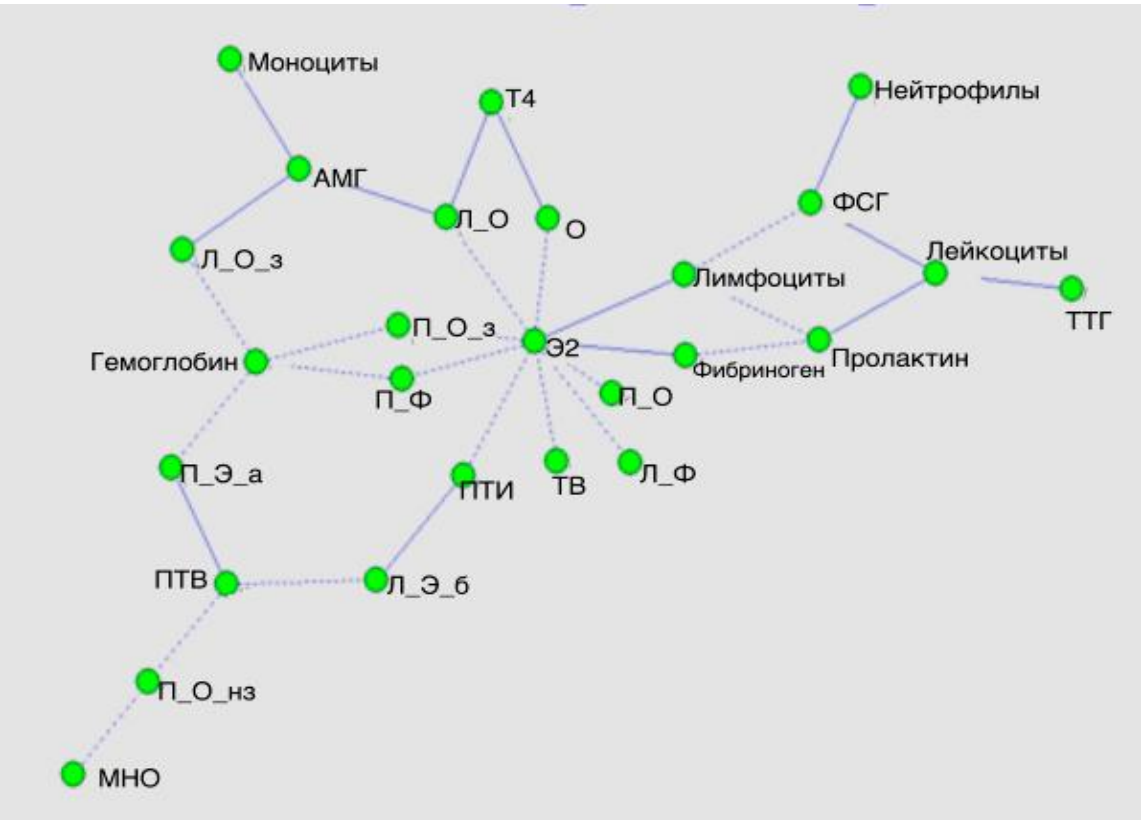


Рисунок 5 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-правым профилем в основной группе (при p<0,05)

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/В; непрерывная линия – положительная корреляционная связь, пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь.

По-видимому, наличие внутрисистемных связей в организме женщин с амби-правым и амби-левым ЛППА можно объяснить попытками системы амбидекстральной организации адаптироваться в условиях интенсивного гормонального воздействия на организм, ввиде программы ЭКО и ПЭ, с помощью установления различных сильных и средней силы связей внутри системы.

У женщин с правым ЛППА в основной группе при проведении корреляционного анализа были выявлены положительная сильная связь между

уровнем кортизола и количеством доминантных фолликулов слева (r=0,9; p=0,002), отрицательные сильные связи между уровнем ТТГ и числом эмбрионов класса В из левого яичника (r=-0,9; p=0,019), между уровнем T_4 и общим количеством доминантных фолликулов (r=-0,97; p=0,018) (рис. 6).

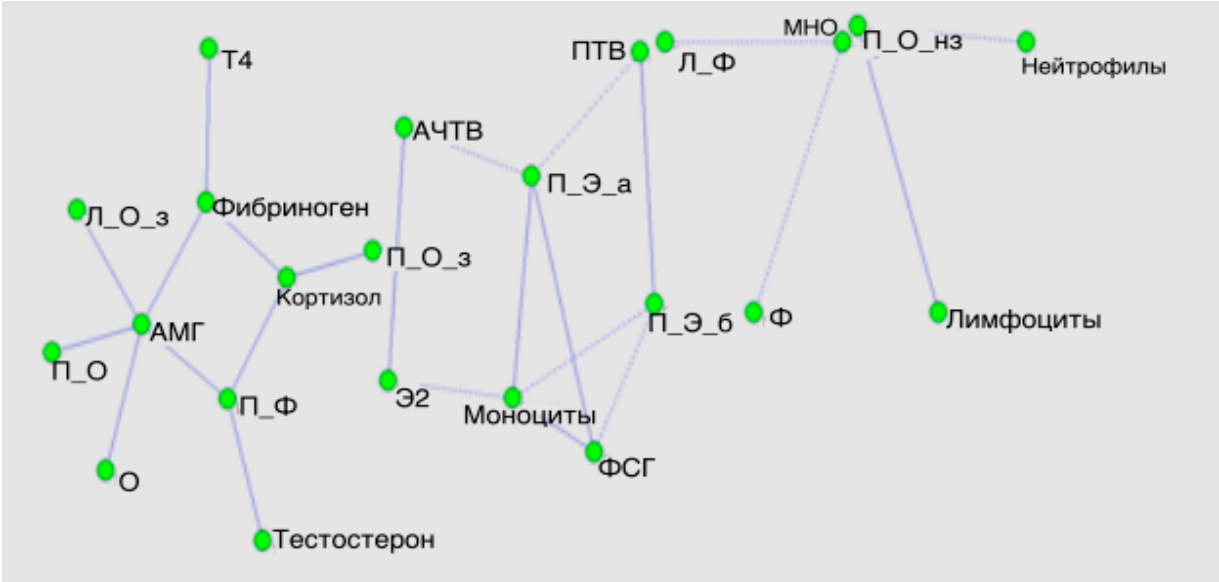


Рисунок 6 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с правым профилем в основной группе (при p<0,05)

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/В; непрерывная линия – положительная корреляционная связь, пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь.

Таким образом, женщины основной группы в ответ на стимуляцию суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ наибольшее число и сила корреляционных связей выявлены у женщин с амби-правым ЛППА, что свидетельствует о том, что женщины с амбидекстральным профилем менее устойчивы к интенсивному гомональному воздействию в программе экстракорпорального оплодотворения, тогда как у женщин с левым профилем корреляционные связи не выявлены.

У женщин с левым ЛППА в контрольной группе присутствовали положительные средние связи между числом ооцитов левого яичника и количеством доминантных фолликулов правого яичника (r=0,7; p=0,022), между числом незрелых ооцитов обоих яичников (r=0,7; p=0,012). Также обнаружены

положительные сильные связи между числом зрелых ооцитов левого яичника, числом эмбрионов класса А из левого яичника и количеством доминантных фолликулов правого яичника (r=0,8; p=0,024) (рис. 7).

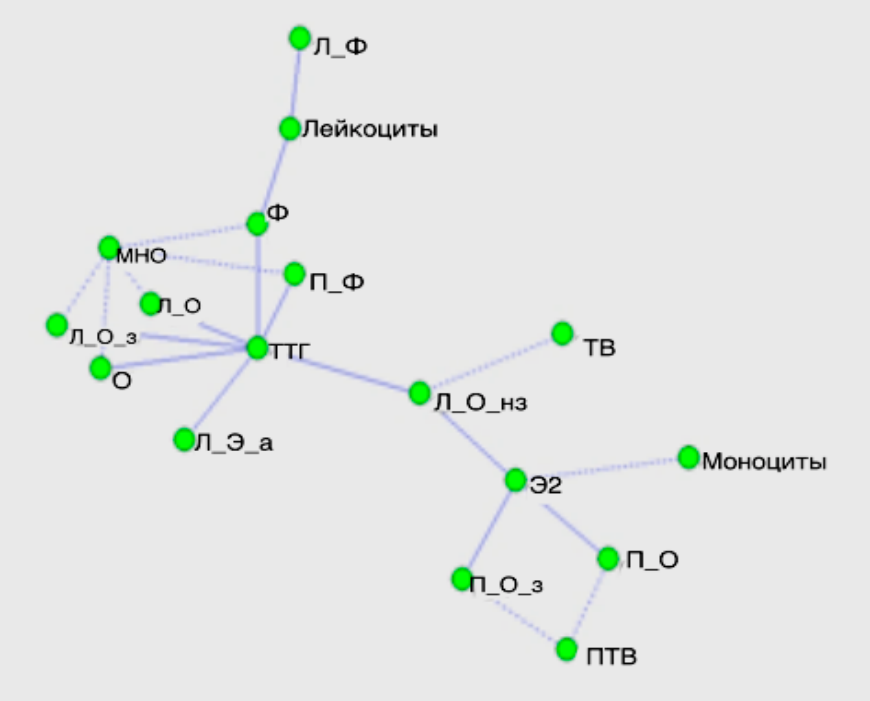


Рисунок 7 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с левым профилем в контрольной группе (при p<0,05)

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/В; непрерывная линия – положительная корреляционная связь, пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь.

У женщин с амби-левым ЛППА в контрольной группе было обнаружено: между количеством доминантных фолликулов левого яичника положительные связи с числом ооцитов (зрелых, незрелых) из правого яичника (r=0,7; p=0,012), отрицательная связь с количеством эмбрионов класса В из правого яичника (r = 0,4; p=0,03); между числом ооцитов из левого яичника и количеством доминантных фолликулов в правом яичнике (r= -0,6; p=0,01), числом ооцитов (и незрелых ооцитов) из правого яичника (r=0,7; p=0,012 и r= 0,5; p=0,026), числом эмбрионов класса А (r=0,4; p=0,024), класса В (r= -0,3; p=0,012) из правого яичника. Количественные показатели зрелых ооцитов из левого яичника были связаны с количеством доминантных фолликулов (r=0,5; p=0,015), числом

ооцитов (r=0,5; p=0,013) из правого яичника (рис. 8).

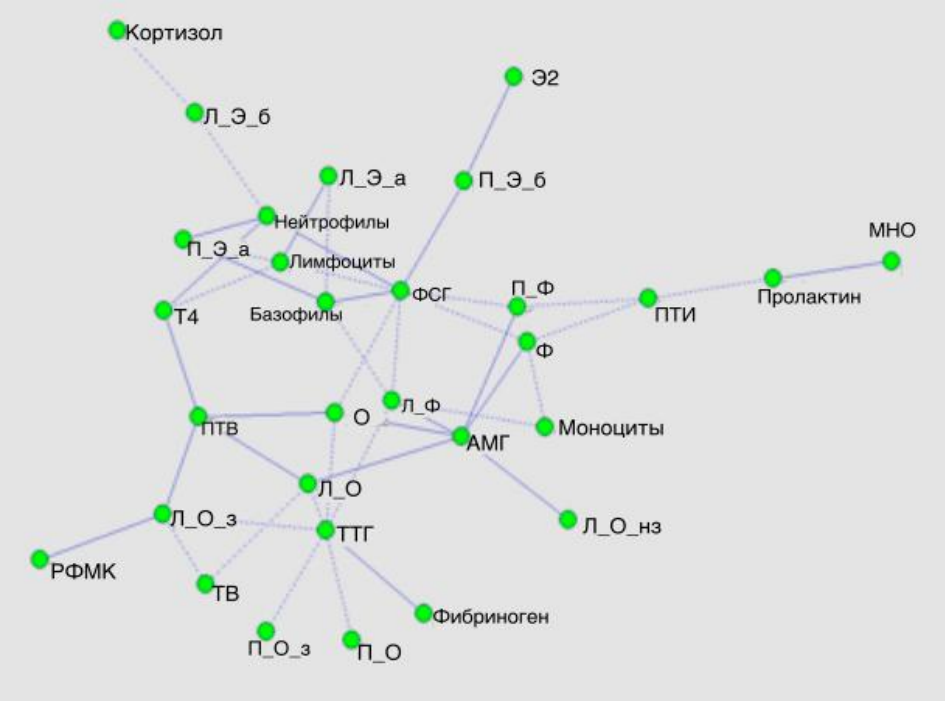


Рисунок 8 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-левым профилем в контрольной группе (при p<0,05)

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/В; непрерывная линия – положительная корреляционная связь, пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь.

Обращает внимание наличие положительных связей между числом незрелых ооцитов левого яичника и количеством фолликулов, числом ооцитов (r=0,5; p=0,037), числом незрелых ооцитов (r=0,8; p=0,028) в правом яичнике, а также числом эмбрионов класса А из правого яичника (r=0,4; p=0,015). Со слабой положительной связью были обнаружены взаимодействия между эмбрионами класса А одного яичника и эмбрионами класса В противоположного яичника (r=0,4; p=0,024). Отмечена положительная связь между числом эмбрионов класса А из левого яичника и количеством доминантных фолликулов правого яичника (r= 0,4; p=0,016).

У женщин с амби-правым ЛППА в контрольной группе были обнаружены практически те же связи, что и у женщин с амби-левым ЛППА, однако,

отличались наличием связей между эмбрионами класса А из правого яичника и ооцитами (и зрелыми) из левого яичника (r= 0,3; p=0,032 и r = 0,4; p=0,022); отрицательные слабые связи между эмбрионами класса В из правого яичника и ооцитами (и зрелыми) из левого яичника (r= -0,3; p=0,014) (рис. 9).

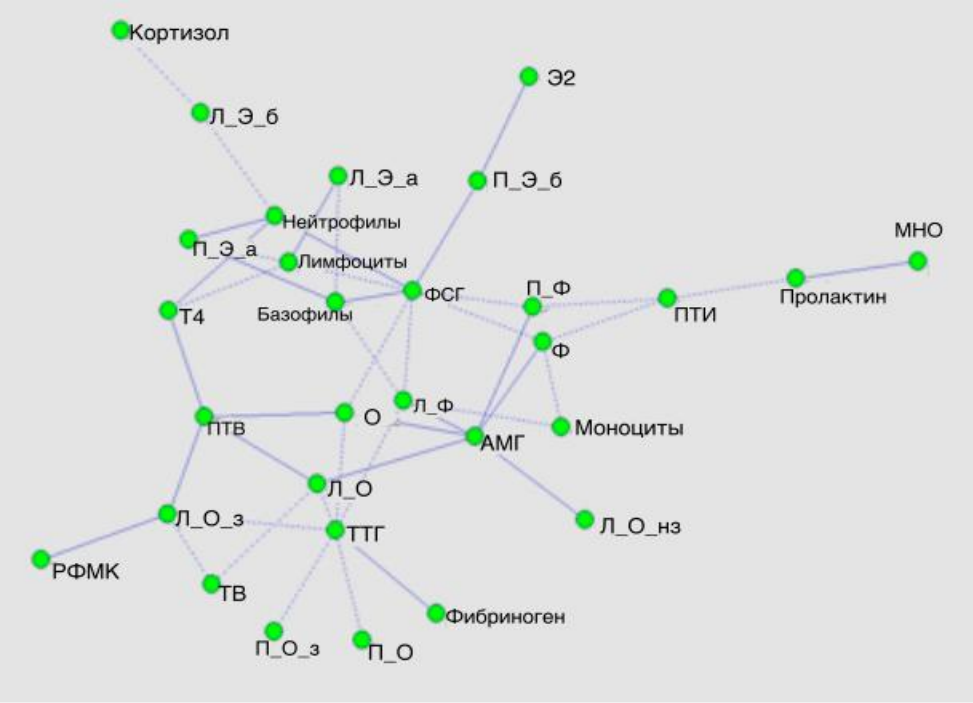


Рисунок 9 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-правым профилем в контрольной группе (при p<0,05)

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/В; непрерывная линия – положительная корреляционная связь, пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь.

Правый профиль асимметрий отличался наличием положительной связи между количеством доминантных фолликулов в левом яичнике (r=0,7; p=0,022) и отрицательной связи между эмбрионами класса В из правого яичника и количеством доминантных фолликулов в левом яичнике (r=-0,8; p=0,013). Вероятно, что для того, чтобы система работала на уровне достижения эффективных результатов необходимо подключение противоположно полярных сил (рис. 10).

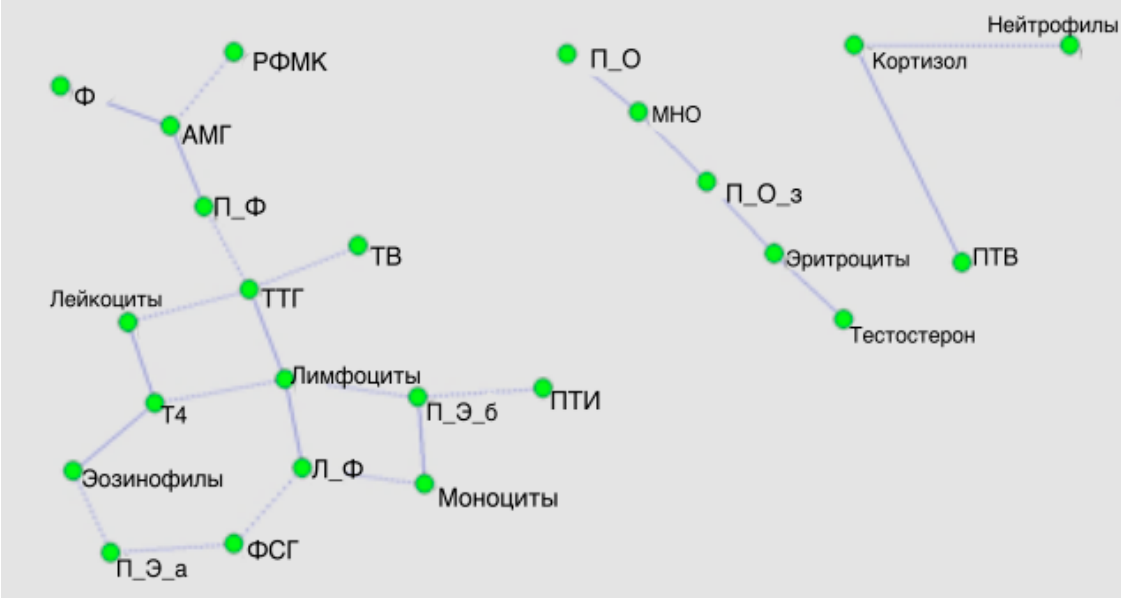


Рисунок 10 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с правым профилем в контрольной группе (при $p<0,05$)

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/В; непрерывная линия – положительная корреляционная связь, пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь.

Следует сделать вывод о том, что женщины контрольной группы в отличии от основной в ответ на интенсивное гормональное воздействие в рамках программы ЭКО и ПЭ будут требовать усиления адаптационных механизмов системы, однако, наибольшее напряжение системы наблюдается в группе женщин с амбидекстральным профилем асимметрий (с преобладанием и правого, и левого контура) по сравнению с правым и левым профилем, что может свидетельствовать о неустойчивости системы адаптационных механизмов у женщин со сниженной фертильностью.

Морфо - функциональные особенности репродуктивной системы в зависимости от вида гормональной стимуляции с учетом стереоизомерии женского организма

Значительный интерес представляет системная реакция на экзогенное гормональное воздействие у женщин с различным латеральным поведенческим профилем асимметрий. Так, выявлено большее число интегративных связей при использовании моно-препарата по сравнению с комбинированной схемой стимуляции суперовуляции в обеих клинических группах. Однако, распределение внутрисистемных связей в организме женщины в процессе стимуляции роста и созревания фолликулов в программе ЭКО имело отличия в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий. Так, не было выявлено внутрисистемных связей у женщин с правым и левым ЛППА в основной группе при использовании моно-препарата (рФСГ) для стимуляции роста и созревания фолликулов. Однако, при использовании в программе ЭКО комбинированной схемы с двумя препаратами (рФСГ и рЛГ) у женщин основной группы наличие связей обнаружено только у женщин с амбидекстральным (правым и левым) ЛППА, тогда как у женщин контрольной группы во всех латеральных подгруппах с преобладанием корреляционных связей при правом профиле.

Использование гонадотропных препаратов для роста и созревания фолликулов подразумевает получение оптимального количества и зрелости ооцитов в программе ЭКО. ФСГ вызывает рост и развитие фолликулов за счет связывания с рецепторами гранулезных клеток, ответственных за выработку эстрогенов, рецепторы которых, как известно, имеются и в головном мозге, а именно в левом полушарии. В свою очередь, ЛГ за счет влияния на тека-клетки приводит к повышению уровня андрогенов в фолликулярной жидкости, из которых путем ароматизации синтезируются эстрогены. В настоящее время для стимуляции роста и созревания фолликулов широкое применение получили рекомбинантные препараты ФСГ и ЛГ. Схемы использования в протоколе стимуляции могут быть как с применением одного препарата рФСГ, так и

комбинации препаратов рФСГ и рЛГ. Однако, вопрос о том, какие из вышеуказанных препаратов являются более эффективными в программе ЭКО до сих пор остается открытым.

С помощью корреляционного анализа данных по применению различных препаратов для стимуляции роста и созревания фолликулов были выявлены различные межсистемные и внутрисистемные взаимосвязи у женщин обеих групп. Представляет интерес полученные данные анализа внутрисистемных связей у женщин при использовании только одного гонадотропного препарата (рФСГ), а также комбинированной схемы с применением двух гонадотропных препаратов (рФСГ и рЛГ).

Овариальный ответ после стимуляции суперовуляции с применением гормонального моно-препарата

Использование рекомбинантных препаратов для стимуляции роста и созревания фолликулов в программах ВРТ позволяет добиться получения большего числа ооцитов для повышения эффективности и благоприятных исходов в плане наступления беременности. Однако, ранее не изучался вопрос выбора схема стимуляции в зависимости от стереоизомерии женского организма.

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. 24).

Таблица 24 – 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 отличии от женщин с правым и амби-правым профилем; * - число полученных ооцитов у женщин с левым и амби-левым ЛППА больше в отличии от женщин с правым и амби-правым профилем.

Таким образом, были выявлены статистически значимые отличия между количеством доминантных фолликулов и числом полученных ооцитов у женщин с левым и амби-левым ЛППА независимо от уровня фертильности.

При проведении корреляционного анализа обнаружено, что при использовании одного препарата рФСГ у женщин были выявлены различные меж- и внутрисистемные корреляционные связи в зависимости от латерального поведенческого профиля в обеих клинических группах.

У женщин основной группы при использовании моно-препарата рФСГ в программе ЭКО были обнаружены корреляции между уровнем ФСГ и ооцитами (и зрелыми ооцитами) из правого яичника (r=-0,3; p=0,017), эмбрионами класса А из правого яичника (r=-0,4; p=0,012), эмбрионами класса В из левого яичника (r=0,4; p=0,022); между уровнем эстрадиола и общим количеством доминантных фолликулов, фолликулами в правом и левом яичниках (r=-0,3; p=0,03); между уровнем АМГ и количеством доминантных фолликулов, ооцитов из обоих яичников (r=0,4; p=0,007), фолликулами в правом и левом яичниках (r=0,3; p=0,013), ооцитами (и зрелыми ооцитами) из левого яичника (r=0,4; p=0,03); между кортизолом и общим количеством доминантных фолликулов (r=0,4; p=0,028), фолликулами в правом яичнике (r=0,3; p=0,005). Были выявлены внутрисистемные связи между эмбрионами класса В из правого яичника и числом

фолликулов в левом яичнике, числом ооцитов (и зрелых ооцитов) из левого яичника (r=-0,4; p=0,012), между числом эмбрионов класса В из левого яичника и числом ооцитов (и зрелых ооцитов), эмбрионов класса А из правого яичника, числом незрелых ооцитов правого и левого яичников (r=-0,5; p=0,025), а также положительные средние связи между фолликулами первого и левого яичников (r=0,4; p=0,016), между числом ооцитов из правого яичника и количеством фолликулов в левом яичнике (r=0,3; p=0,022) (рис. 11).

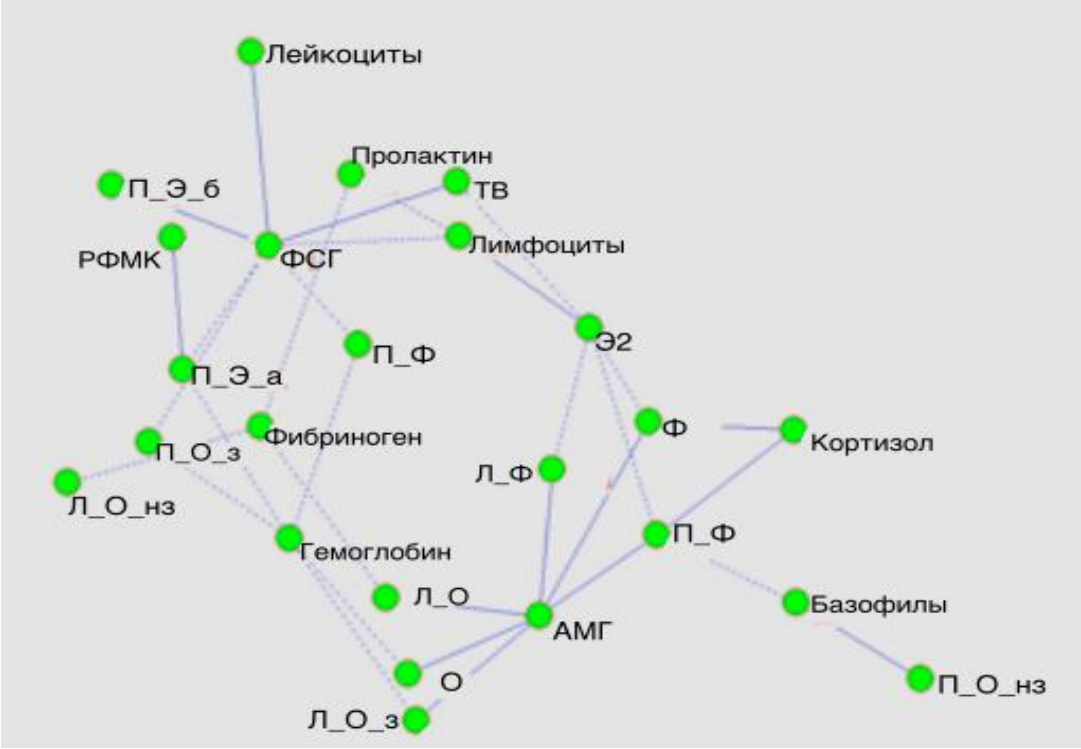


Рисунок 11 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови при использовании моно-препарата у женщин основной группы (при p<0,05)

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/В; непрерывная линия – положительная корреляционная связь, пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь.

В зависимости от латерального поведенческого профиля у женщин основной группы при применении моно-препарата для стимуляции суперовуляции были обнаружены различные корреляционные связи Так, при проведении корреляционного анализа положительные связи в большем количестве были выявлены у женщин с амбидекстральным ЛППА: между числом ооцитов из

правого яичника и числом ооцитов из левого яичника у женщин с амби-левым ЛППА, так и с амби-правым ЛППА, где также наблюдались отрицательная средняя связь между числом незрелых ооцитов из левого яичника с числом эмбрионов класса А из правого яичника (рис. 12-14).

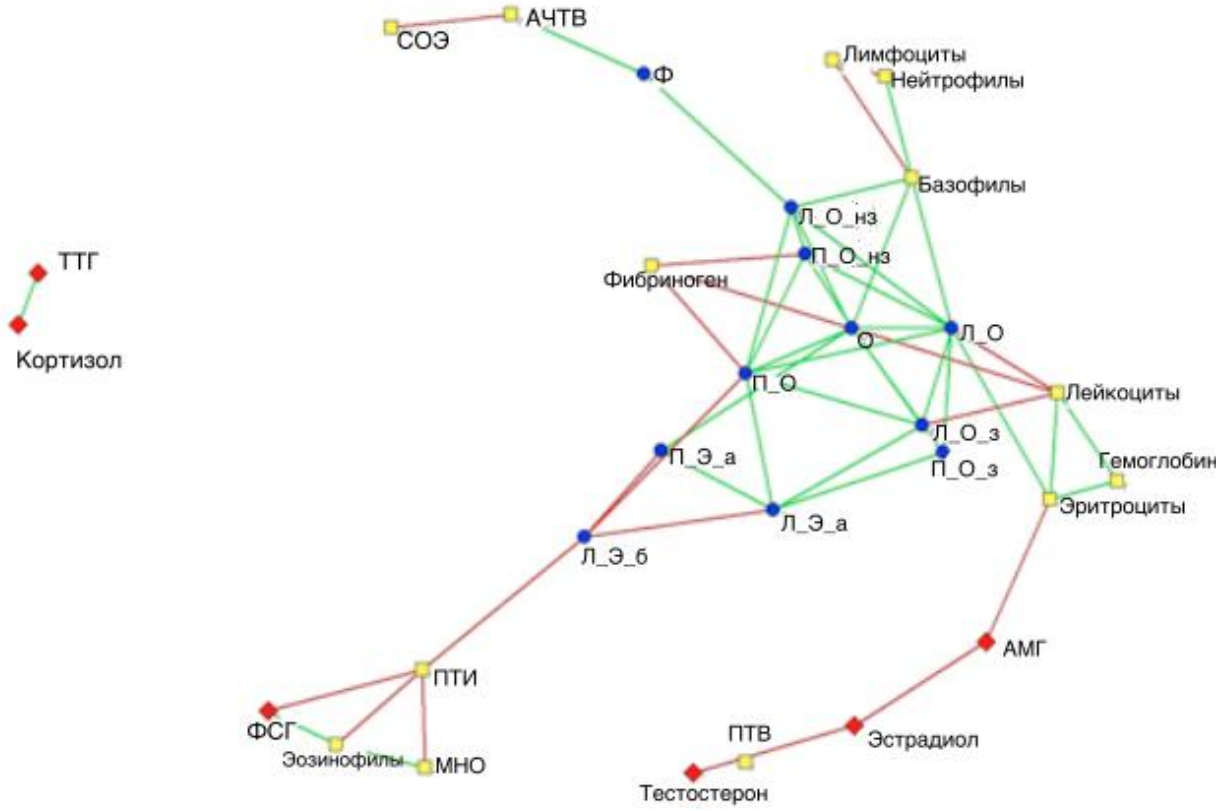


Рисунок 12 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-левым профилем в основной группе при использовании моно-препарата (при $p<0,05$)

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/В; линия зеленого цвета – положительная корреляционная связь, линия красного цвета – отрицательная корреляционная связь.

У женщин с амби-правым ЛППА число межсистемных связей было больше, чем при амби-левом профиле.

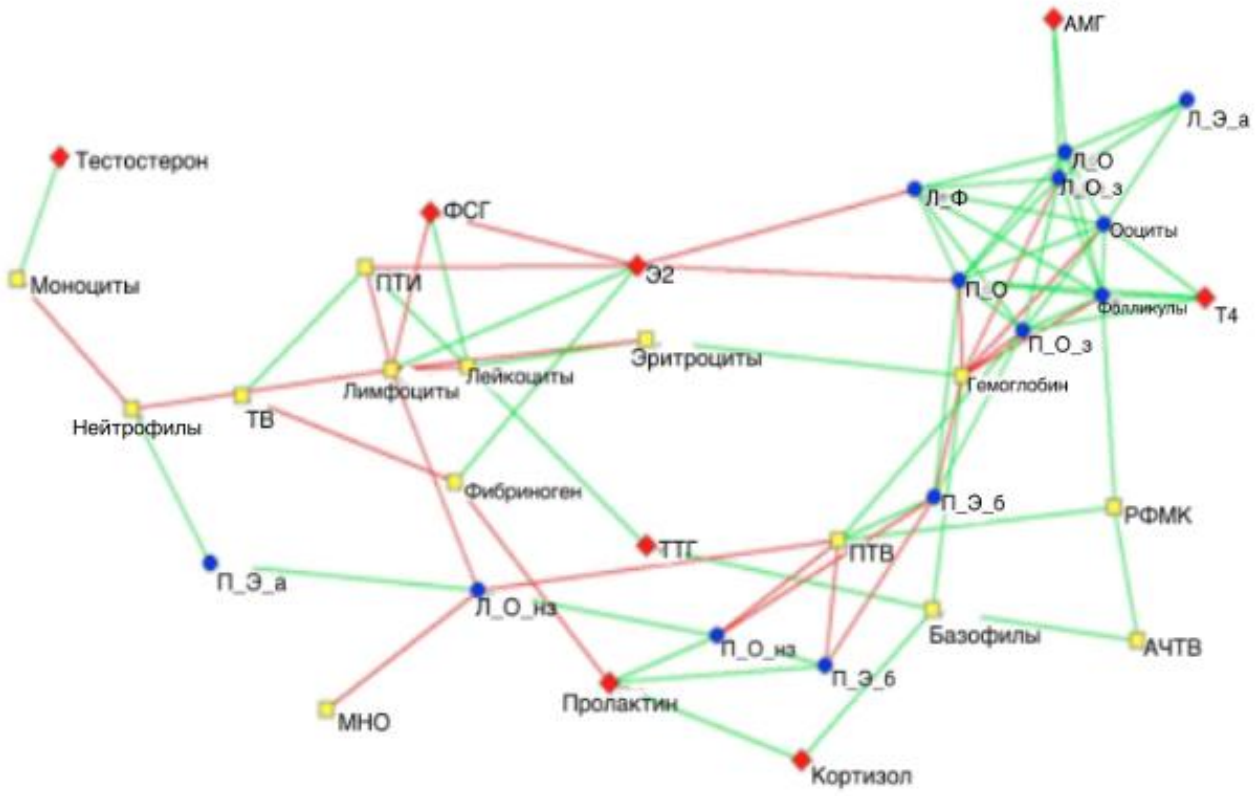


Рисунок 13 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-правым профилем в основной группе при использовании моно-препарата (при $p<0,05$)

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/В; линия зеленого цвета – положительная корреляционная связь, линия красного цвета – отрицательная корреляционная связь.

У пациенток с левым ЛППА в основной группе при использовании схемы стимуляции с моно-препаратом, внутрисистемные корреляционные связи не выявлены. Отмечается меньшее число и сила корреляционных связей у женщин с амбидекстральным левым профилем по сравнению с правым и амби-правым ЛППА ($p<0,005$), что может свидельствовать о преимуществе использования для стимуляции суперовуляции у левоориентированных женщин в основной группе моно-препарата, содержащего только один гонадотропный препарат рФСГ.

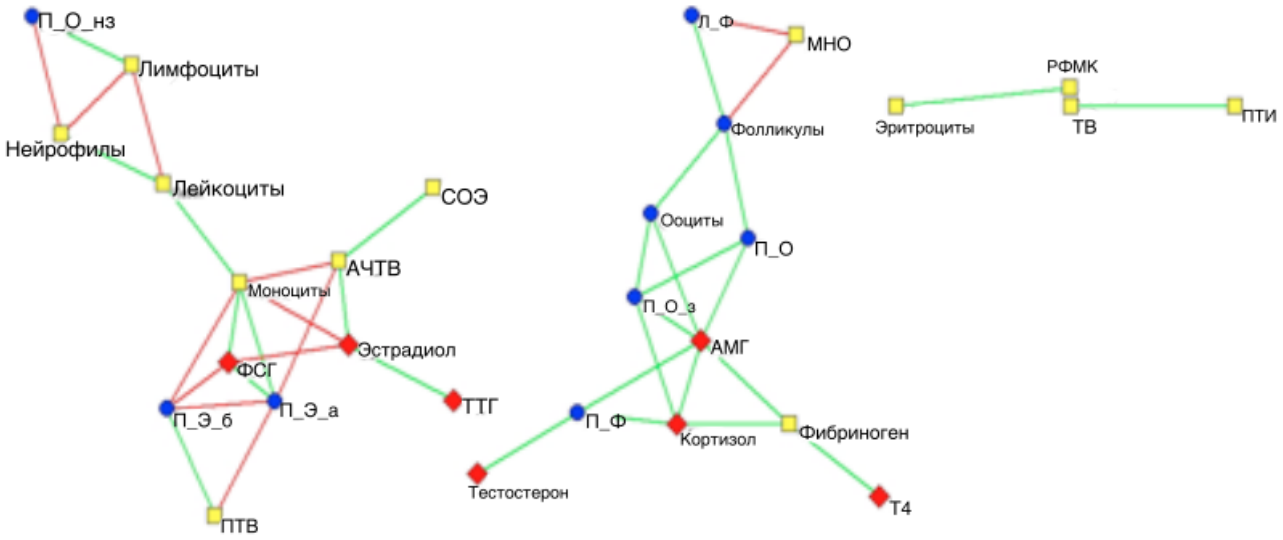


Рисунок 14 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с правым профилем в основной группе при использовании моно-препарата (при $p<0,05$)

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/В; линия зеленого цвета – положительная корреляционная связь, линия красного цвета – отрицательная корреляционная связь.

При использовании моно-препарата (рФСГ) у женщин с правым ЛППА в контрольной группе было отмечено значительно больше межсистемных связей: преимущественно между уровнем АМГ и общим количеством доминантных фолликулов в обоих яичниках ($r=0,3$; $p=0,022$), фолликулами в правом яичнике ($r=0,4$; $p=0,014$), в левом яичнике ($r=0,2$; $p=0,012$), числом ооцитов из правого яичника ($r=0,4$; $p=0,005$), числом зрелых и незрелых ооцитов из правого яичника ($r=0,3$; $p=0,002$), ооцитов (и зрелых) левого яичников ($r=0,3$; $p=0,016$), незрелых ооцитов левого яичника ($r=0,4$; $p=0,017$); а также между уровнем тестостерона и количеством фолликулов в левом яичнике ($r=0,3$; $p=0,032$), ооцитами ($r=-0,4$; $p=0,005$) правого яичника (рис. 15).

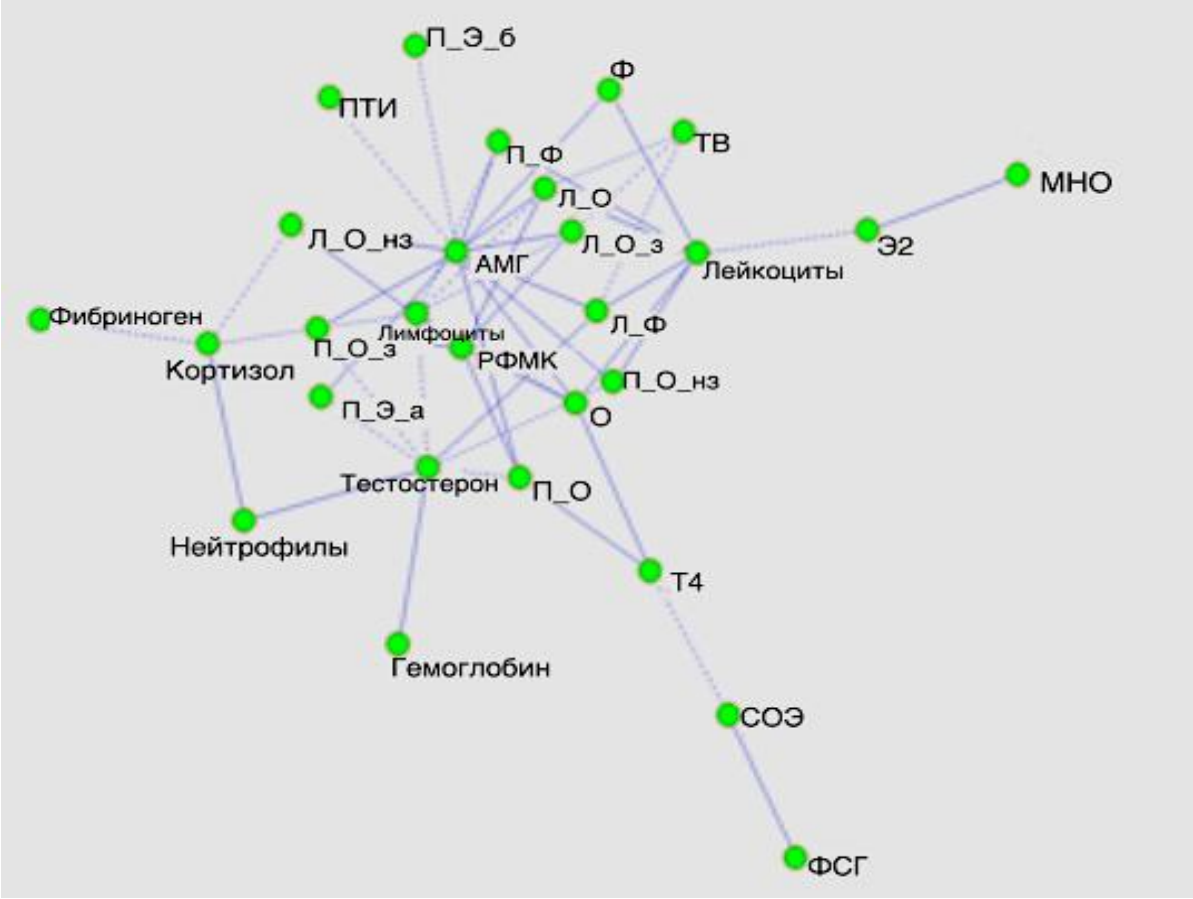


Рисунок 15 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин контрольной группы при использовании моно-препарата (при $p<0,05$)

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/В; непрерывная линия – положительная корреляционная связь, пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь.

Внутрисистемные корреляционные связи у женщин контрольной группы при использовании моно-препарата (рФСГ) также были выявлены связи средней силы между числом доминантных фолликулов в правом и левом яичниках ($r=0,4$; $p=0,012$), между количеством фолликулов в правом яичнике и числом ооцитов ($r=0,6$; $p=0,015$), зрелых и незрелых ооцитов ($r=0,6$; $p=0,01$) левого яичника, между числом ооцитов правого яичника и левого яичника ($r=0,5$; $p=0,018$), зрелых и незрелых ооцитов ($r=0,4$; $p=0,02$) левого яичника, зрелых ооцитов правого яичника и ооцитов (и зрелых ооцитов) левого яичника ($r=0,4$; $p=0,005$), числом незрелых ооцитов правого яичника и ооцитами левого яичника ($r=0,4$; $p=0,031$), числом эмбрионов класса В из правого яичника и числом эмбрионов

класса А из левого яичника (r=-0,4; p=0,01).

Корреляционный анализ данных женщин в зависимости от стереоизомерии женского организма у женщин с амбидекстральным латеральным поведенческим профилем асимметрий в основной группе показал множество меж- и внутрисистемных связей. Интересным представились данные о наличии положительной связи средней силы между числом ооцитов из правого яичника и числом зрелых ооцитов из левого яичника у женщин с амби-левым ЛППА и отрицательной слабой связи между эмбрионами класса А из правого (и левого) яичника и эмбрионами класса Б из левого (и правого) яичника (p<0,05) (рис. 16).

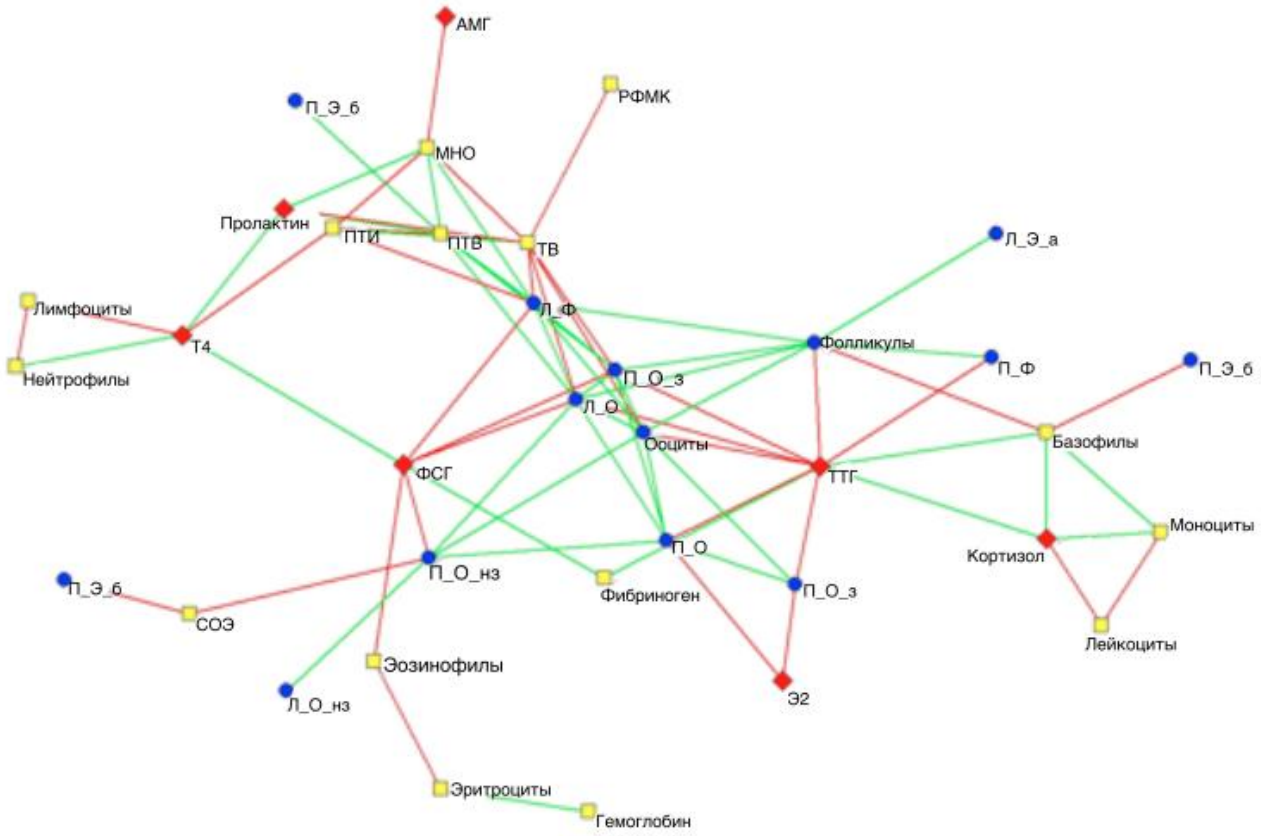


Рисунок 16 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-левым профилем в контрольной группе при использовании моно-препарата (при p<0,05)

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/В; линия зеленого цвета – положительная корреляционная связь, линия красного цвета – отрицательная корреляционная связь.

При анализе межсистемных связей у женщин с амби-левым ЛППА в контрольной группе были выявлены корреляционные связи между уровнем нейтрофилов, базофилов и числом эмбрионов класса В из левого яичника, ПТВ, РФМК с числом ооцитов из левого яичника.

Представляет интерес анализ данных у женщин с амби-правым ЛППА. Число корреляционных связей в организме женщины с амби-правым ЛППА практически сопоставим с данными внутрисистемных связей, однако, отличались силой связи; а также силой и числом межсистемных связей.

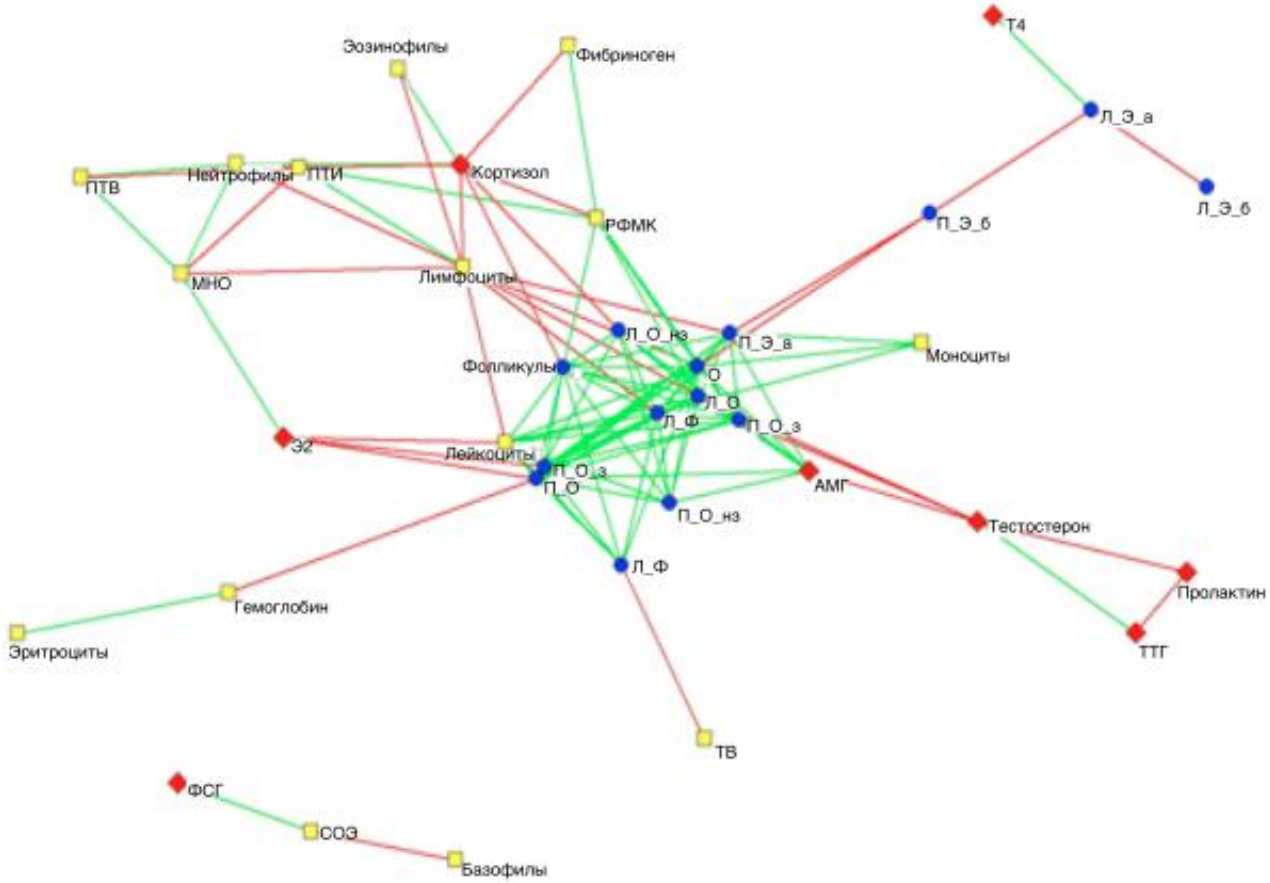


Рисунок 17 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-правым профилем в контрольной группе при использовании моно-препарата (при $p<0,05$)

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/В; линия зеленого цвета – положительная корреляционная связь, линия красного цвета – отрицательная корреляционная связь.

Выявлена отрицательная связь между уровнем лимфоцитов, тестостерона и показателями овариального ответа со стороны правого яичника, отрицательная слабая связь между уровнем эстрадиола, кортизола и овариальным ответом со стороны левого яичника. При этом более сильные корреляционные связи при применении моно-препарата выявлены женщин с амби-правым ЛППА по сравнению с амби-левым профилем (рис. 17).

Учитывая отсутствие корреляционных связей у женщин с полярным (правым и левым) профилем, а также более слабую силу внутри- и межсистемных интеграций у женщин с амби-левым ЛППА, более эффективное применение моно-препарата следует ожидать в случае левоориентированного профиля у женщин как основной, так и контрольной групп.

Овариальный ответ после стимуляции суперовуляции с применением гормонального комбинированного препарата

В настоящее время использование более одного гонадотропного препарата для роста и созревания фолликулов является рутинной схемой. До сих пор не определены четкие критерии выбора той или иной схемы индукции суперовуляции, а также не существует данных об эффективности этих схем в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий.

В результате исследования были обнаружены статистически значимые отличия в овариальном ответе при стимуляции роста и созревания фолликулов при использовании комбинации двух гонадотропных препаратов (рФСГ и рЛГ). Так, количество доминантных фолликулов и число полученных ооцитов преобладало у женщин с правоориентированным профилем по сравнению с женщинами с левоориентированным профилем асимметрий (табл. 25).

Таблица 25 – 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 отличии от женщин с левым и амби-левым ЛППА; * - число полученных ооцитов у женщин с правым и амби-правым профилем больше в отличии от женщин с левым и амби-левым ЛППА.

Использование для стимуляции роста и созревания ооцитов в программе ЭКО комбинации двух препаратов (рФСГ и рЛГ) у женщин обеих групп позволило обнаружить меньшее число корреляций, однако, более сильных в отличие от тех, которые были выявлены при использовании препаратов, содержащих только один рФСГ.

Так, у женщин в основной группе выявлены отрицательные межсистемные средние связи между уровнем тестостерона и числом эмбрионов класса А из левого яичника (r=-0,6; p=0,002), уровнем кортизола и эмбрионами класса А из правого яичника (r=-0,5; p=0,001), уровнем ТТГ и числом ооцитов из правого яичника (r=-0,5; p=0,005), зрелых ооцитов (r=-0,6; p=0,013), числом эмбрионов класса А из правого яичника (r=-0,6; p=0,025) и положительная средняя связь с числом незрелых ооцитов из левого яичника (r=0,6; p=0,002).

Проведение корреляционного анализа применении комбинированной схемы стимуляции суперовуляции гонадотропными препаратами рФСГ и рЛГ в основной группе выявило связи между количеством доминантных фолликулов обоих яичников (r=0,7; p=0,01), между фолликулами правого яичника и ооцитами

(r=0,6; p=0,005), зрелыми ооцитами (r=0,7; p=0,001) левого яичника, между числом ооцитов из обоих яичниках (r=0,5; p=0,015), числом зрелых ооцитов из левого яичника и ооцитами (изрелыми ооцитами) правого яичника (r=0,5; p=0,011), между незрелыми ооцитами из обоих яичников (r=0,6; p=0,024), между числом эмбрионов класса А из правого яичника и числом эмбрионов класса В из левого яичника (r=-0,6; p=0,001) (рис.18).

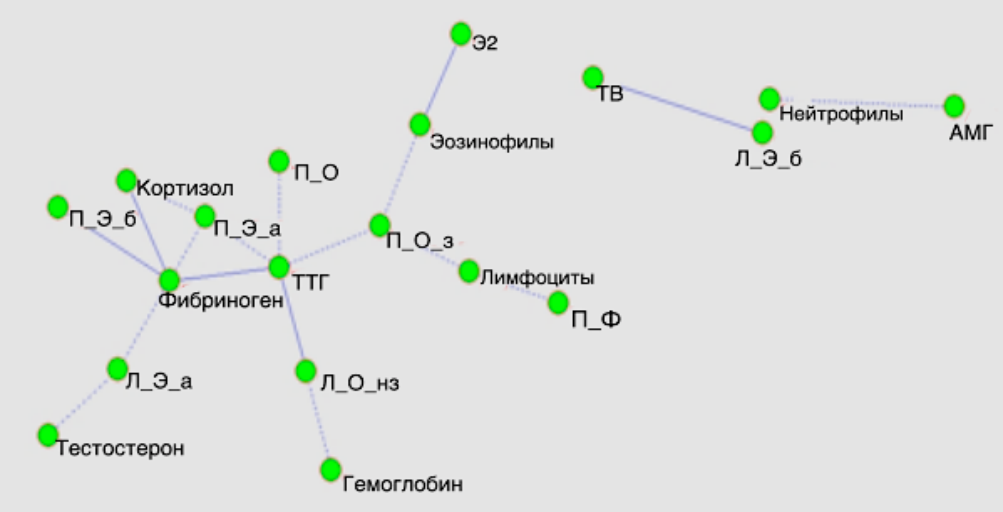


Рисунок 18 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин основной группы при использовании комбинированной схемы стимуляции (при p<0,05)

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/В; непрерывная линия – положительная корреляционная связь, пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь.

В зависимости от латерального поведенческого профиля после корреляционного анализа данных у женщин с амби-левым ЛППА по сравнению с амби-правым профилем в основной группе были выявлены более сильные отрицательные связи между уровнем эозинофилов и числом ооцитов в каждом из яичников, уровнем ТТГ и числом эмбрионов класса В из левого яичника, положительная сильная связь между уровнем нейтрофилов, Т4 и числом доминантных фолликулов (рис. 19).

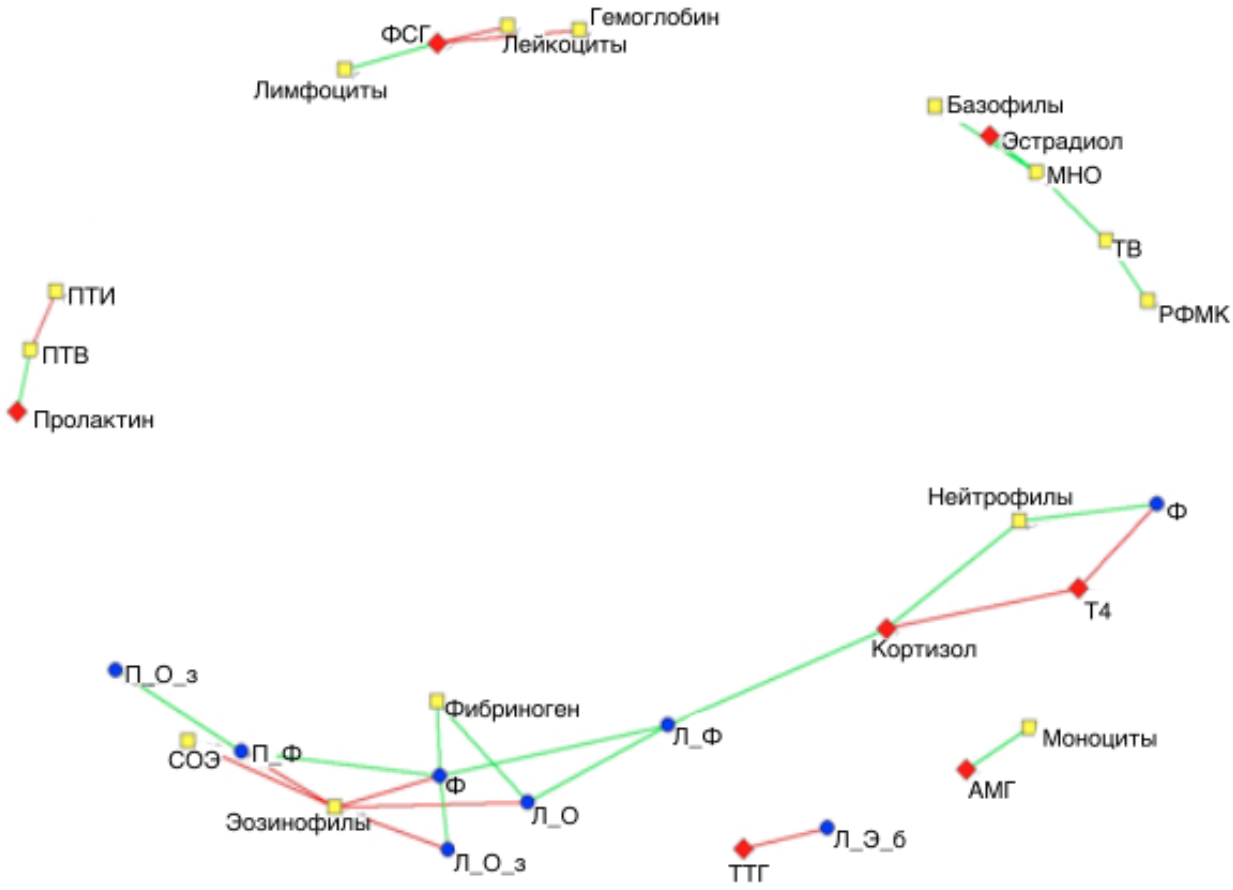


Рисунок 19 – Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-левым профлем в основной группе при использовании комбинированной схемы стимуляции (при $p<0,05$)

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/В; линия зеленого цвета – положительная корреляционная связь, линия красного цвета – отрицательная корреляционная связь.

У женщин с амби-правым ЛППА в основной группе в отличии от амбидекстрального левого ЛППА выявлены сильные положительные внутрисистемные связи между числом ооцитов в правом и левом яичнике в процессе стимуляции суперовуляции двумя видами лекарственных препаратов (рФСГ и рЛГ) (рис. 20).

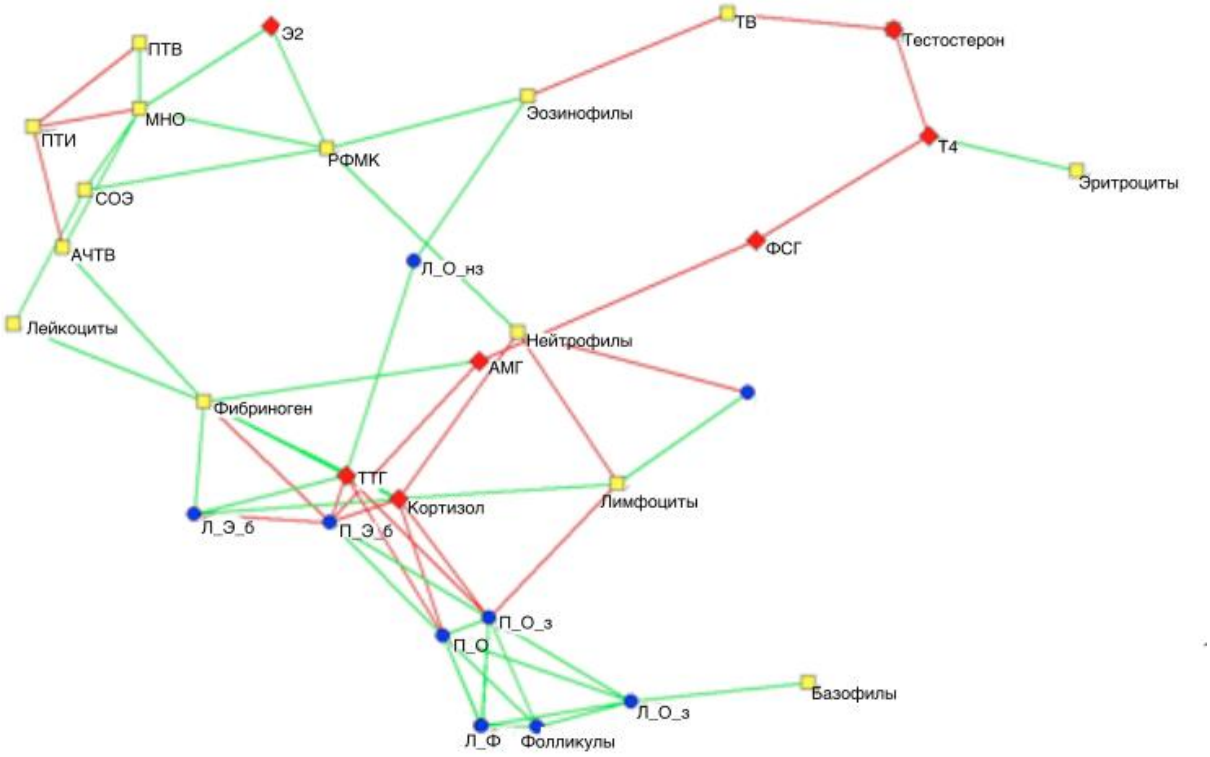


Рисунок 20 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-правым профилем в основной группе при использовании комбинированной схемы стимуляции (при $p<0,05$)

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/В; линия зеленого цвета – положительная корреляционная связь, линия красного цвета – отрицательная корреляционная связь.

У женщин контрольной группы также были выявлены межсистемные связи между уровнем ТТГ и общим количеством доминантных фолликулов ($r=0,3$; $p=0,012$) и числом фолликулов из левого яичника ($r=0,3$; $p=0,017$). В этой же группе, в отличии от основной, обнаружены связи между уровнем АМГ и общим числом фолликулов и ооцитов, а также фолликулов правого яичника ($r=0,5$; $p=0,001$), числом фолликулов и ооцитов из левого яичника ($r=0,4$; $p=0,005$), числом ооцитов (и зрелых ооцитов) из правого яичника, зрелых ооцитов из левого яичника ($r=0,3$; $p=0,025$).

У женщин в контрольной группе было выявлено больше внутрисистемных корреляций, но их сила была слабее: между числом фолликулов в обоих яичниках ($r=0,3$; $p=0,02$), между ооцитами из левого яичника и фолликулами, зрелыми и

незрелыми ооцитами (r=0,3; p=0,005) и общим числом ооцитов (r=0,4; p=0,012) в правом яичнике, между зрелыми ооцитами из левого яичника и числом фолликулов, зрелых ооцитов и общим числом ооцитов в правом яичнике (r=0,4; p=0,025), числом эмбрионов класса В из правого яичника(r=0,5; p=0,005) (рис. 21).

Учитывая, что сила интегративных связей у женщин с амби-левым ЛППА была больше по сравнению с амби-правым профилем, вероятнее всего, наиболее оптимальной для женщин данной категории является комбинированная схема стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения.

Таким образом, применение комбинированной схемы оказывало меньшую нагрузку на системные механизмы, однако, прослеживалась та же закономерность как и при применении моно-прапарата.

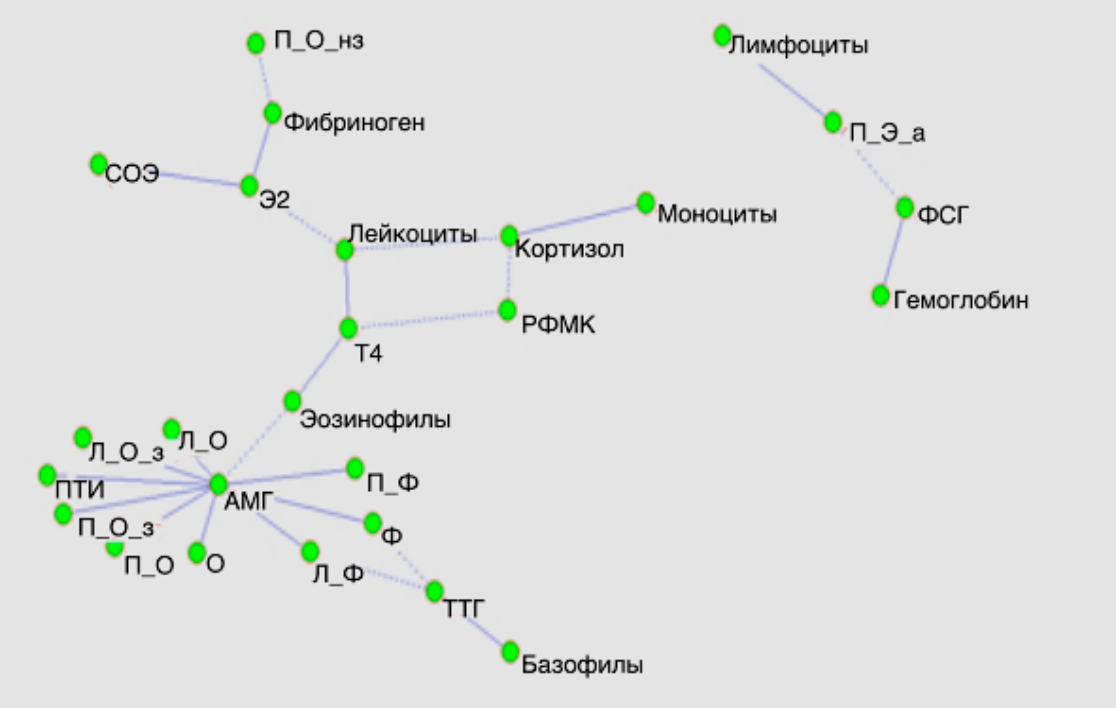


Рисунок 21 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин в контрольной группе при использовании комбинированной схемы стимуляции (при p<0,05)

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/В; непрерывная линия – положительная корреляционная связь, пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь.

Проведение корреляционного анализа данных у женщин основной группы после применения комбинированной схемы стимуляции суперовуляции в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий помогло обнаружить, что при использовании данной схемы стимуляции все женщины отреагировали путем напряжения системных механизмов ввиде меж- и внутрисистемных связей.

Так, у женщин с левым профилем ЛППА обнаружены сильные положительные связи между уровнем лейкоцитов и числом фолликулов в левом яичнике, моноцитами и числом эмбрионов класса В из левого яичника, отрицательная сильная связь между СОЭ и числом зрелых ооцитов из левого яичника, МНО и числом ооцитов из левого яичника, пролактина и числом фолликулов в правом яичнике, положительная сильная связь между уровнем АМГ, Т4 и числом фолликулов в левом яичнике (приложение Г).

Женщины с амби-левым ЛППА в контрольной группе представляют интерес в связи с наличием не только межсистемных связей: отрицательная средняя связь между уровнем базофилов и числом фолликулов, эмбрионов класса А из левого яичника, СОЭ с числом незрелых ооцитов и эмбрионов класса Б из правого яичника, ТВ и ПТИ с овариальным ответом левого яичника, отрицательные средние связи между уровнем ФСГ, эстрадиола, ТТГ с овариальным ответом обоих яичников, но и внутрисистемных связей: положительные средние связи между ооцитами левого и правого яичников (рис. 22)

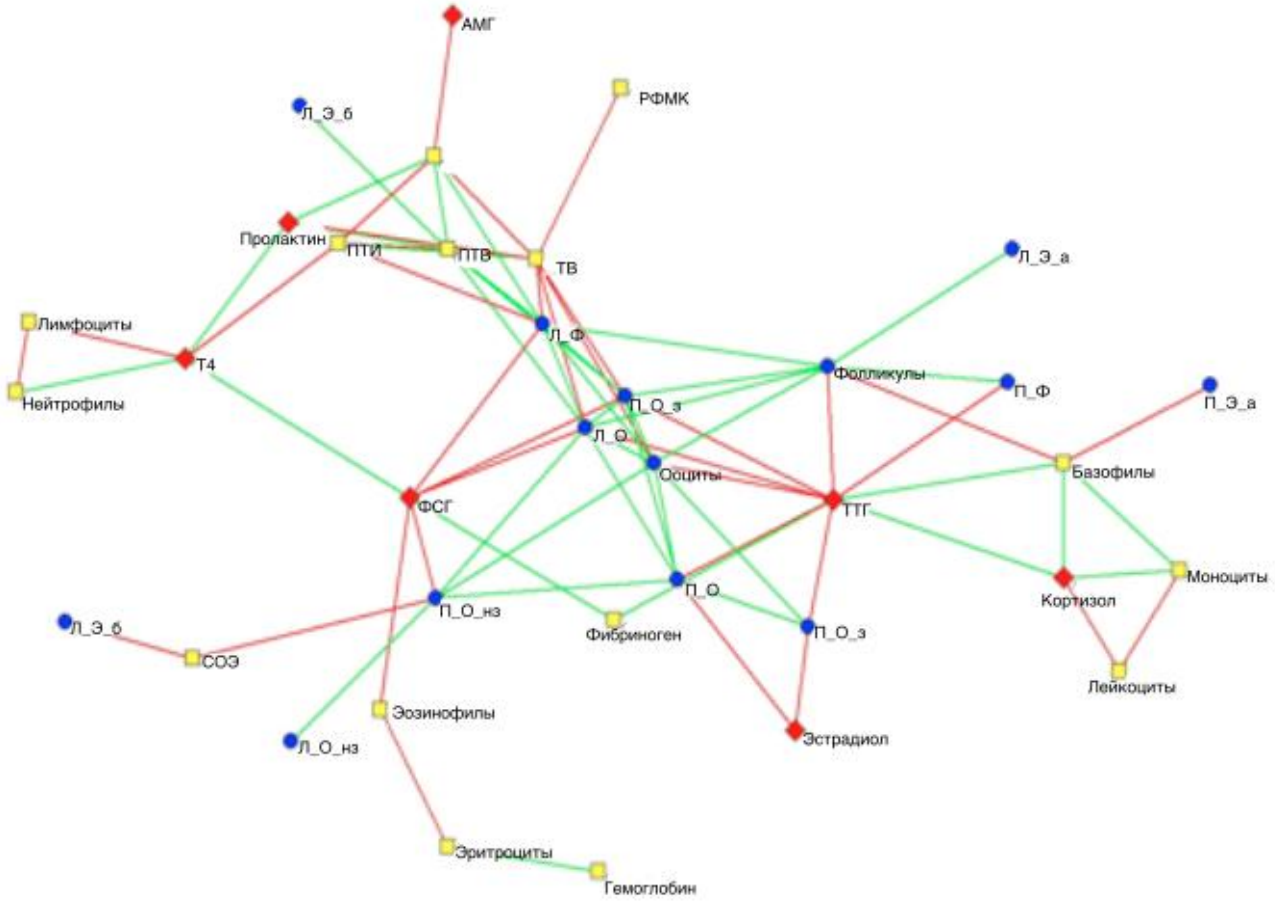


Рисунок 22 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-левым профилем в контрольной группе при использовании комбинированной схемы стимуляции (при $p<0,05$)

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/В; линия зеленого цвета – положительная корреляционная связь, линия красного цвета – отрицательная корреляционная связь.

При анализе данных корреляционного анализа у женщин с амби-правым ЛППА были выявлены отличия от амби-левых в результатах межсистемной интеграции, где отмечается отрицательная слабая связь между лейкоцитами, моноцитами, фибриногеном и числом незрелых ооцитов из правого яичника, числом нейтрофилов, АЧТВ, РФМК и эмбрионами из левого яичника, уровнем эстрадиола и числом эмбрионов класса А из правого яичника; АМГ и числом фоликулов и зрелых ооцитов из правого яичника. Внутрисистемные интерации совпадали с таковыми у женщин с амби-левым ЛППА (рис.23).

Таким образом, организм женщин, относящихся к амбидекстральному

профилю асимметрий, отличается от полярного ЛППА наличием большего числа и силы интеграций как внутри системы, так и межсистемной организации.

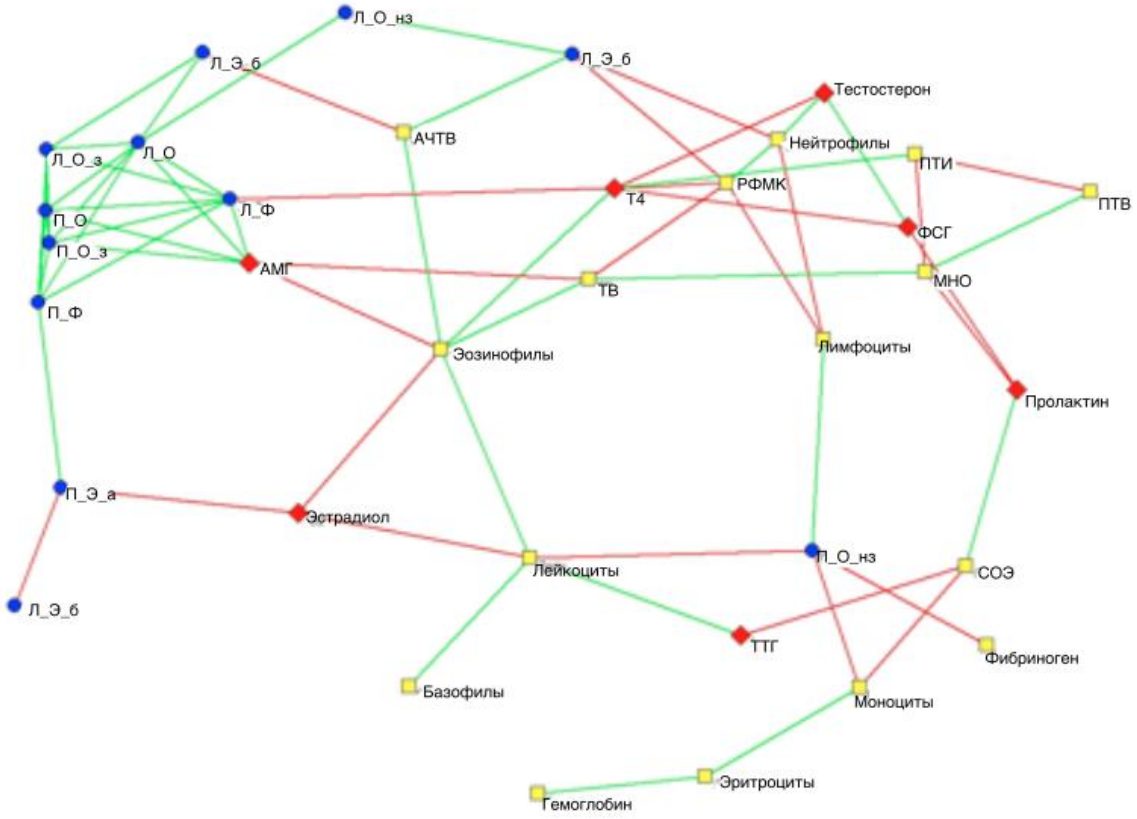


Рисунок 23 - Корреляции между овариальным резервом, гормональным статусом и показателями крови у женщин с амби-правым профилем в контрольной группе при использовании комбинированной схемы стимуляции (при $p<0,05$)

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/В; линия зеленого цвета – положительная корреляционная связь, линия красного цвета – отрицательная корреляционная связь.

Корреляционный анализ данных у женщин с правым ЛППА в контрольной группе позволил обнаружить сильную положительную связь между уровнем эритроцитов и числом зрелых ооцитов справа, СОЭ, ФСГ и числом эмбрионов класса А из правого яичника, ПТВ, фибриноген, МНО и числом ооцитов из правого яичника, числом фолликулов из левого яичника и числом эмбрионов класса А из правого яичника (рис. 24).

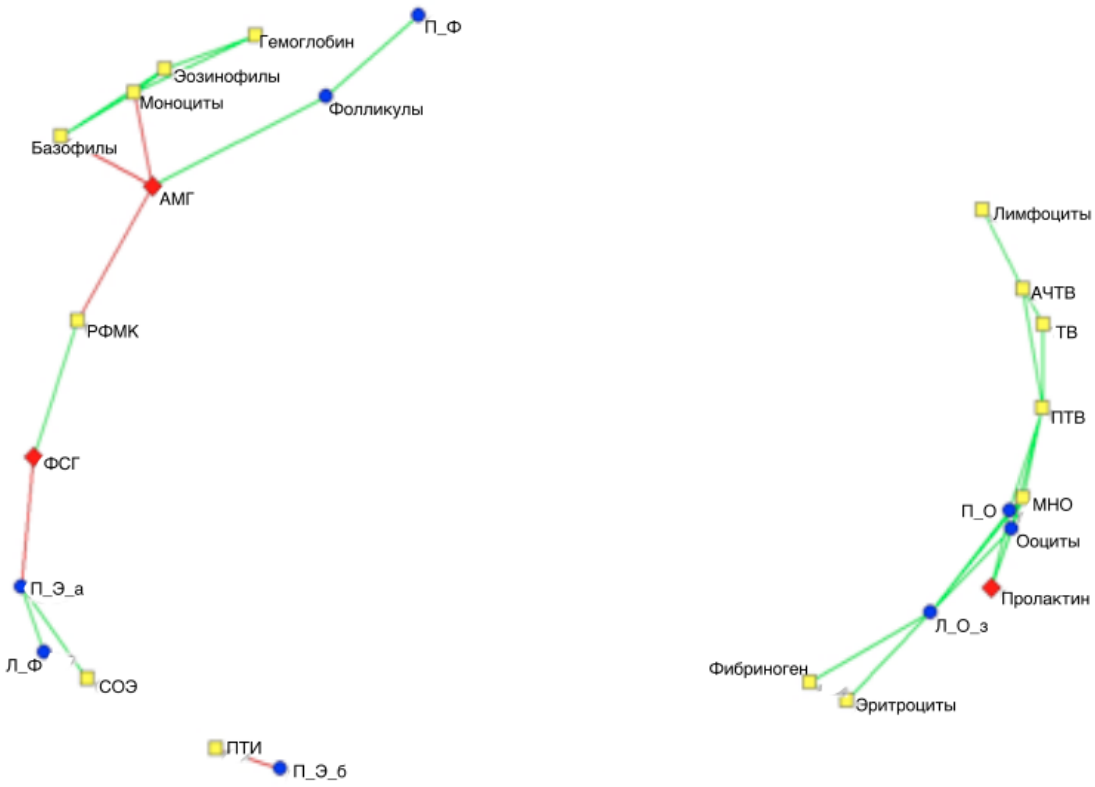


Рисунок 24 - Корреляционные связи у женщин с правым профилем в основной группе при использовании комбинированной схемы стимуляции (при p<0,05)

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/В; линия зеленого цвета – положительная корреляционная связь, линия красного цвета – отрицательная корреляционная связь.

Применение комбинированной схемы в программе ЭКО представляет значительный интерес, поскольку выявил многообразие состояний женщины в зависимости от латерального поведенческого профиля по сравнению с применением моно-препарата. Представляют важность данные о том, что у женщин с правым ЛППА в контрольной группе наблюдалось меньшее напряжение адаптационных механизмов по сравнению с амбидекстральным поведенческим профилем асимметрий. Однако, при амби-правом ЛППА сила корреляционных связей была меньше, чем при амби-левом профиле. Следовательно, применение комбинированной схемы стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения более благоприятно для женщин с правоориентированным профилем.

Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от стереоизомерии женского организма и вида гормональной индукции суперовуляции

Эффективность программы ВРТ (ЭКО и ПЭ) определяется с помощью диагностических методов на 14 и 28 дни после переноса эмбриона (-ов) в матку. Имплантация плодного яйца сопровождается повышением уровня хорионического гонадотропина в сыворотке крови, однако, не всегда завершается прогрессированием беременности, ввиду чего результат программы ЭКО оценивается по результатам ультразвукового исследования органов малого таза.

На основании полученных данных о частоте имплантации эмбрионов, числе клинических беременностей можно сделать вывод о том, что прогрессирование беременности после проведения программы ВРТ (ЭКО и ПЭ) имеет более благоприятное течение у женщин с правоориентированным профилем.

Большой интерес в проведенной работе представляли исходы программы ЭКО на этапе получения ооцитов, качества эмбрионов и частоты наступления беременности. Для этого был проведен многофакторный анализ по методу “Деревья 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), при правоориентированном поведенческом профиле необходимо было получение не менее 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 (по данным уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови и ультразвукового исследования) 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 26 - Частота наступления беременности на перенос 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 правым фенотипом.

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 (рис. 29).

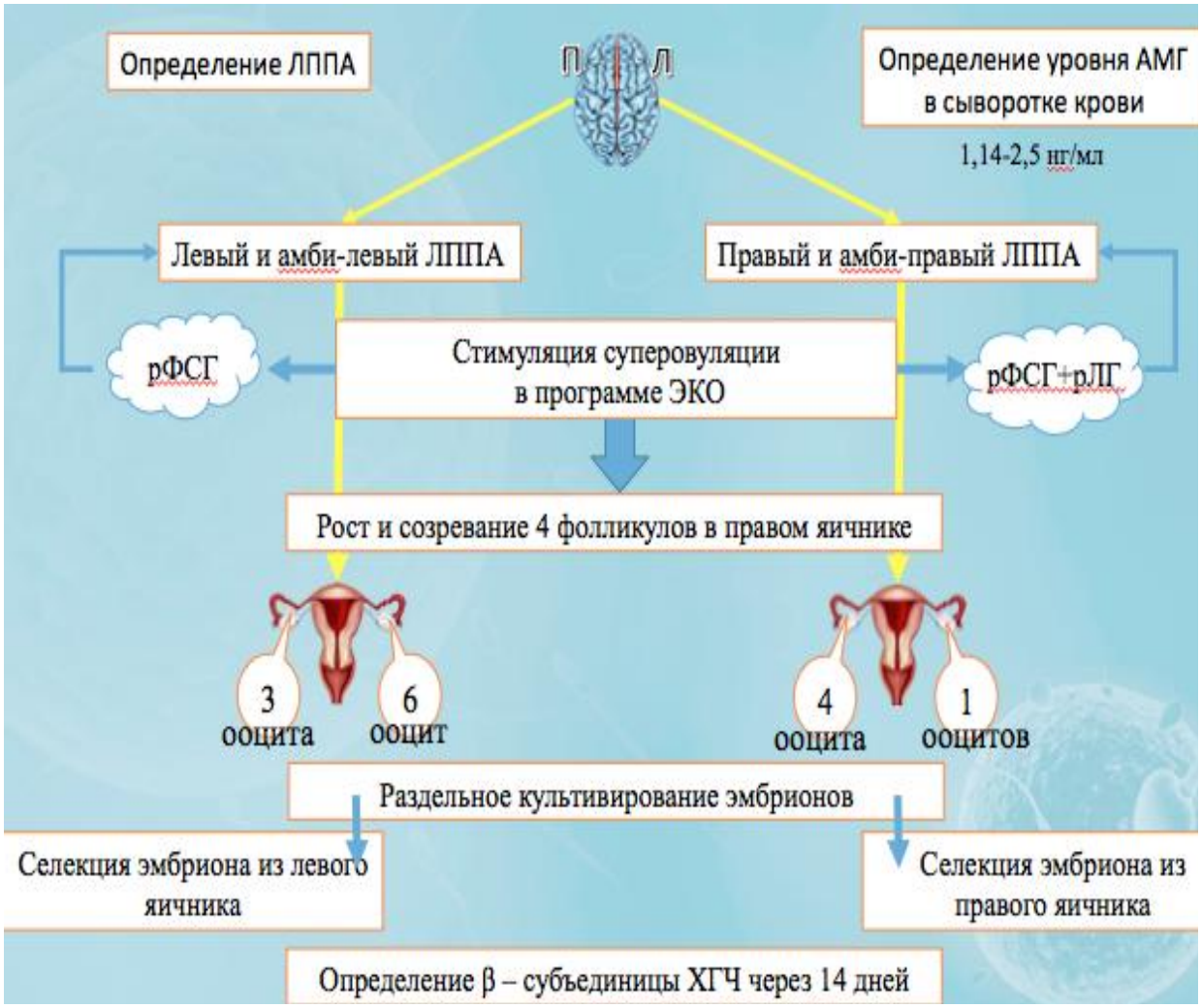


Рисунок 25 - Алгоритм ведения пациенток со сниженной фертильностью в зависимости от стереоизомерии женского организма

Заключение

Для решения проблемы бесплодного брака в последние годы широкое распространение получили репродуктивные технологии, к числу которых необходимо отнести программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. Одним из наиболее важных этапов программы является гормональная стимуляция суперовуляции и получение полноценных яйцеклеток, из которых, после оплодотворения сперматозоидами, культивируют эмбрионы. До сих пор в большинстве центров экстракорпорального оплодотворения пункцию фолликулов и аспирацию ооцитов принято осуществлять без учета фактора латерализации овуляции и критериями отбора являются ультразвуковые параметры фолликулов. На этапе селекции эмбриона (-ов) для переноса в матку учитывают, как правило, только его качественные характеристики. При этом эффективность программы ЭКО и ПЭ колеблется в пределах 26-33%.

Данные литературы свидетельствуют о парной и ритмической морфофункциональной организации аппарата женской репродукции и преобладании активности правого яичника в спонтанных овуляторных циклах у большинства женщин. В 2001 г. Работами Орлова В.И. и Сагамоновой К.Ю. было показано, что эффективность программы ЭКО и ПЭ повышается при переносе эмбрионов на ипсилатеральную половину матки по отношению к яичнику, из которого пунктирован ооцит. Однако авторы не учитывали в своей работе, что периферические асимметрии матки и придатков у многих биологических видов, в том числе и у Человека, находятся в тесном взаимодействии с центральными асимметриями и модулируются ими (Боташева Т.Л., 2014; Черноситов А.В., 2000). Функциональная асимметрия полушарий является одной из причин существования у человека определенного латерального фенотипа, который принято исследовать при помощи специального теста Аннет и который является коррелятом межполушарных асимметрий. За последние годы появились исследования, которые показывают, что функциональная межполушарная асимметрия колеблется на протяжении менструального цикла. Также в своих

исследованиях Sanders и Wenmoth в 1998 году подтвердили, 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.

В связи с вышесказанным представляло значительный интерес изучение характера латерального поведенческого профиля асимметрий у женщин с нормальной и сниженной фертильностью, а также выявление особенностей репродуктивного резерва, гормонального статуса и функциональных особенностей системы крови у них в процессе подготовки к программе экстракорпорального оплодотворения, а также определение эффективности программы с учетом стереоизомерии женского организма. Исходя из этого была сформулирована цель настоящего исследования оценить особенности репродуктивного резерва, гормонального статуса и функциональной активности крови при нормальной и сниженной фертильности в зависимости от стереоизомерии женского организма.

Для проведения исследования было обследовано 137 женщин со сниженной фертильностью, составившим контрольную группу. 110 женщин с нормальной фертильностью, которые вошли в основную группу. Всем женщинам показано проведение программы экстракорпорального оплодотворения. В работе были использованы современные методы исследования. Для изучения репродуктивного резерва оценивали количество антральных фолликулов на 2-3 дни менструального цикла, размеры доминантных фолликулов в обоих яичниках на 8-10 дни менструального цикла в программе ЭКО, изучали морфологические характеристики ооцитов (степень зрелости), оценка оплодотворения проводилась на основании морфологии пронуклеусов, проядрышек и полярного тела и оценка качества эмбрионов проводилась по степени фрагментации (A. Van Steiterghem et al., 1995). Для определения гормонального статуса (уровня ФСГ, АМГ, эстрадиола, тестостерона, пролактина, кортизола, ТТГ, Т4 в сыворотке крови) использовали иммуноферментный анализ. Для исследования функционального

состояния крови оценивали показатели белой и красной крови, коагуляционные свойства крови с помощью автоматического гематологического анализатора, коагулометра.

Исследования проходили в несколько этапов: 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 (количество доминантных фолликулов, число и качество ооцитов, эмбрионов) в зависимости от схемы стимуляции суперовуляции с применением моно-препарата или комбинированной схемы у пациенток с различным латеральным поведенческим профилем асимметрий. Четвертый этап предусматривал оценку исхода программы ЭКО в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий. Обработка полученных в процессе исследования данных проводилась с помощью описательной статистики (параметрическая и непараметрическая статистика, критерии Краскала-Уоллиса), корреляционного анализа и многофакторного анализа с помощью метода «Деревья решений».

На первом этапе исследования при изучении характера латерального поведенческого профиля асимметрий было выявлено, что в контрольной группе преобладали женщины с амбидекстральным ЛППА, в основной группе установлено, что наибольшее количество женщин вошли в группу с правым профилем. Таким образом, было установлено преобладание латерального фенотипа «амбидекстры с преобладанием правых признаков» у женщин со сниженной фертильностью, тогда как у женщин с нормальной фертильностью доминировал правый фенотип.

Особое значение при проведении программы ЭКО имеет изучение овариального резерва яичников, которое проводят в процессе ультразвукового исследования. 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. Данные литературы свидетельствуют о том, 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. Согласно полученным результатам, у женщин в контрольной и основной группах исследуемые показатели статистически значимо не отличались между собой, однако, в зависимости от латерального фенотипа показатели овариального резерва имели существенные отличия: объем правого яичника был статистически значимо больше у женщин обеих групп с правым ЛППА. Однако, число антральных фолликулов в правом яичнике было статистически значимо выше у женщин с правым и амби-правым ЛППА, тогда как число антральных фолликулов в левом яичнике было статистически значимо выше у женщин с левым и амби-левым ЛППА.

Факторы, инициирующие рост примордиальных фолликулов, до сих пор остаются неизвестными. Однако, существуют данные о положительной корреляции между уровнями АМГ, качеством ооцита (Guerif F., 2009; Ebner и др., 2006; Revelli и др., 2009) и связи с морфологией эмбриона (Sills и др., 2011). Такие гормоны, как гонадотропные и антимюллеров, играют важную роль в рекрутировании фолликулов и ингибировании процессов апоптоза (A. La Marca с соавт., 2005). Учитывая то, что более 99% примордиальных фолликулов подвергаются атрезии, антиапоптотическое действие экзогенно введенного ФСГ в процессе контролируемой стимуляции в программе экстракорпорального оплодотворения приводит к росту и созреванию нескольких доминантных фолликулов в одном лечебном цикле. 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 АМГ, следует ожидать, что его уровень будет различаться в зависимости от стереоизомерии женского организма.

В связи с этим представляло значительный интерес исследование гормонального статуса у женщин обследуемых групп. Особое внимание было уделено антимюллеровому гормону. Данные литературы о том, что АМГ является одним из маркеров овариального резерва. Многочисленные исследования показывают прямую связь между уровнем АМГ и количеством, а также качеством ооцитов. Так, например, согласно данным литературы у женщин с СПКЯ предельно высокий уровень АМГ свидетельствует в пользу данного диагноза, а также может определять высокую вероятность развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщины в программе ЭКО, то есть является прогностическим критерием развития данного осложнения. В свою очередь, низкий уровень АМГ является неблагоприятным фактором в плане результативности программы ЭКО и может свидетельствовать об истощении яичников. Однако, до сих пор уровень АМГ не изучался с позиции асимметрологических представлений о строении и функционировании женского организма. Представляют значительный интерес полученные данные о том, что у женщин обеих групп уровень АМГ был статистически значимо выше в сыворотке крови женщин с амбидекстральным профилем по сравнению с женщинами с левым и правым латеральным профилем. Разница значений превосходила показатели примерно в 1,7 раза ($p=0,001$). Это может являться вероятным признаком высокого репродуктивного потенциала данной категории пациенток, возможно, обусловленное амбилатеральностью, приводящей к двусторонней активности яичников и их повышенной готовности к выполнению овуляторной функции. Данное состояние относится к женщинам обеих исследуемых групп.

При проведении корреляционного анализа данных у женщин с амбидекстральным ЛППА в контрольной группе были выявлены отличия в

зависимости от преобладания правого либо левого контура: с амби-правым ЛППА выявлены сильные связи уровня АМГ с числом ооцитов из правого яичника, а также, что представляет большой интерес, с числом эмбрионов класса А из правого яичника, тогда как у женщин с амби-левым ЛППА эти связи были слабыми, и все же отражали связь уровня АМГ с овариальным ответом ипсилатерального профилю яичника.

Представляют интерес корреляционные связи эстрадиола: так у женщин с амби-правым ЛППА прослеживается отрицательная связь эстрадиола с овариальным ответом левого яичника (несмотря на слабую силу), тогда как в группе с правым ЛППА отмечается сильная связь с ответом на стимуляцию суперовуляции со стороны правого яичника. Примечательно, что уровень ТТГ коррелировал с овариальным ответом ипсилатерального яичника у женщин с левым и правым ЛППА, с обоими яичниками – у женщин с амби-левым ЛППА.У женщин основной группы межсистемные корреляционые связи выявлены в меньшем количестве и отсутствовали у женщин с левым и амби-левым ЛППА.

Корреляционный анализ показал наличие связей у женщин с правым и амби-правым ЛППА в основной группе: при правом профиле отмечалась связь показателей гормонального профиля с показателями овариального ответа со стороны, ипсилатеральной профилю, тогда как при амби-правом – с ипси- и контрлатеральной стороны.

Функциональное состояние системы крови является важным аспектом при рассмотрении программы ЭКО и ПЭ, поскольку от него существенно зависят процессы инвазии и последующих межсистемных взаимоотношений между матерью и плодом. При оценке состояния системы белой и красной крови, гемостаза статистически значимых отличий у женщин с различным латеральным поведенческим профилем асимметрий выявлено не было. Однако, согласно результатам корреляционного анализа, были выявлены тесные межсистемные связи между функциональным состоянием системы крови и овариальным ответом на стимуляцию суперовуляции в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий. При анализе коагуляционного звена гемостаза у женщин с

правым ЛППА в контрольной группе были обнаружены сильные и средней силы корреляции, в отличие женщин с амбидекстральным профилем. Таким образом, особенности латеральной организации женского организма свидетельствуют о существовании определенных различий в характере межсистемного взаимодействий между системой гемостаза и овариальным резервом: в случае более латерализованного ЛЛППА (правый и левый ЛППА) эта интеграция была выражена больше. Принцип распределения межсистемных связей по своему характеру у женщин в основной группе имели ту же направленность, что и в контрольной группе. Однако, обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых отличий и взаимосвязей между системой крови и овариальным аппаратом у женщин с левым ЛППА в основной группе. Результаты корреляционного анализа показали положительную сильную связь между уровнем лейкоцитов, показателем МНО, ТВ и числом доминантных фолликулов в левом яичнике у женщин с левым ЛППА в контрольной группе, числом моноцитов и числом эмбрионов класса В из правого яичника – с правым ЛППА. У пациенток с амбидекстральным ЛППА обнаружена корреляционная связь между уровнем нейтрофилов и числом эмбрионов из левого яичника у женщин с преобладанием левого контура и из правого яичника у женщин с преобладанием правого контура. У женщин основной группы распределение в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий носило тот же характер, что и у женщин контрольной группы, однако, женщины с левым ЛППА основной группы статистически значимых связей между показателями системы крови и овариальным ответом не имели.

Необходимо отметить, что ответная реакция на стимуляцию роста и созревания фолликулов со стороны правого яичника обнаружена во всех латеральных группах, однако, отличалась по выраженности в зависимости от стереоизомерии женского организма. По всей видимости, это обусловлено тем, что правый контур имеет доминирующее и регулирующее влияние на репродуктивную функцию женского организма, что было показано в работах ряда исследователей (Порошенко А.Б., 1985; Орлов В,И., 1989; Боташева Т.Л.,

Черноситов А.В., 2014; Сагамонова К.Ю., 2001; Линде В.А., Романова О.А., 2012).

После проведения гормональной стимуляции суперовуляции было установлено, что в обследуемой выборке объем правого яичника также был статистически значимо больше в обеих клинических группах. В зависимости от характера ЛППА было обнаружено преобладание числа фолликулов в яичнике, ипсилатеральном по отношению к ЛППА: у женщин с правым и амбидекстральным-правым ЛППА - в правом яичнике, у женщин с левым и амбидекстральным-левым ЛППА - в левом яичнике. Формирование фолликулов в ответ на стимуляцию суперовуляции регистрировалось в правом яичнике независимо от латерального поведенческого профиля; в левом - в зависимости от характера ЛППА. Однако, наличие ооцита в фолликуле из правого яичника наблюдалось у женщин с правоориентированным фенотипом. Эти данные имеют большое прикладное значение, т.к. позволяют оптимизировать процесс забора ооцитов. Представляют также значительный интерес данные, свидетельствующие о статистически значимых отличиях между количеством и качеством эмбрионов на 5 сутки после оплодотворения в различных латеральных группах. Эти данные перекликаются с вышеописанными данными по латерализации процесса преобладания ооцитов в яичнике, ипсилатеральном поведенческому профилю. Таким образом, было показано, что наиболее выраженный овариальный ответ в процессе стимуляции роста и созревания фолликулов, а также развитии эмбрионов в программе ЭКО наблюдается в яичнике, ипсилатеральном по отношению к ЛППА. Очевидно также, что женщины со сниженной фертильностью в отличии от группы контроля в ответ интенсивное гормональное воздействие в рамках программы ЭКО и ПЭ имеют большее напряжение адаптационных механизмов, однако, наиболее неблагоприятные показатели адаптивности отмечалось у женщин с амбидекстральным профилем асимметрий.

Следует коснуться особенностей репродуктивного резерва в обследуемой выборке в зависимости от выбора препарата, используемого для стимуляции суперовуляции. Корреляционный анализ данных в обеих группах позволил

выявить более сильные и многочисленные межсистемные связи при применении моно-препарата для индукции суперовуляции по сравнению с комбинированной схемой стимуляции суперовуляции у женщин обеих групп, однако, у женщин основной группы эти связи были малочисленней и слабее по силе. Таким образом, применение комбинированной схемы оказывала меньшую нагрузку на системные механизмы, однако, прослеживалась та же закономерность как и при применении моно-прапарата. Однако, при использовании в программе ЭКО комбинации двух препаратов (рФСГ, рЛГ) распределение межсистемных связей было иным: у женщин основной группы наличие связей обнаружено только у женщин с амби-правым ЛППА, тогда как у женщин в контрольной группе отсутствие связей обнаружено у женщин с левым ЛППА. Применение моно-препарата в программе ЭКО находит отражение в напряжении системного состояния женщин с амбидекстральным профилем асимметрий, причем большее у женщин со сниженной фертильностью. В зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий было обнаружено, что у женщин с правым и амби-правым профилем предпочтительнее использование комбинированной схемы стимуляции суперовуляции с использованием двух гонадотропных лекарственных препаратов (рФСГ+рЛГ) в программе экстракорпорального оплодотворения, тогда как использование монопрепарата (рФСГ) у женщин с амби-левым профилем. Данный вывод основывался на более эффективном прогнозе исходов на этапе гормональной стимуляции суперовуляции и переноса эмбрионов.

На основании проведенных исследований был разработан алгоритм оптимизации программы ЭКО и ПЭ, который заключался в определении латерального поведенческого профиля асимметрий с помощью теста Аннет, с последующей оценкой гормонального фона, где наиболее валидным из всей группы являлся АМГ, поскольку при уровне АМГ выше 1,14 нг/мл у женщин независимо от уровня фертильности наблюдается оптимальный ответ яичников на индукцию суперовуляции в программе ЭКО. Морфофункциональное состояние системы крови, включая коагуляционное звено гемостаза, позволит оценить прогноз благоприятного исхода при уровне лейкоцитов $< 3{,}8\times10^{9}$ /л и

фибриногена < 2,45 г/л.

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), при правоориентированном поведенческом профиле необходимо было получение не менее 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 (по данным уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови и ультразвукового исследования) 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. 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.

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 гормонального 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 гормононов 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 раздельным 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 литературы

1. Абрамченко, В. В. Беременность и роды высокого риска: Руководство для врачей / В. В. Абрамченко. - М.: МИА, 2008. - 400 с.
2. Агаджанян, Н. А. Нормальная физиология: Учебник / Н. А. Агаджанян, В. М. Смирнов. М. - Изд.: МИА. - 2009. - 520 с.
3. Агаджанян, Н. А. Биологические ритмы / Н. А. Агаджанян. - М.: Медицина, 1967. – 120 с.
4. Агаджанян, Н. А. Адаптация и резервы организма / Н. А. Агаджанян. – М.: «Физкультура и спорт», 1983. – 173 с.
5. Агаджанян, Н. А. Ритмы жизни и проблемы адаптации. Циркадные ритмы человека и животных / Н. А. Агаджанян. – Фрунзе. – 1975. - С. 11-13.
6. Агаджанян, Н. А. Хронофизиологический и доминантно-асимметричный принципы организации женской репродуктивной системы и их клиническое значение / Н. А. Агаджанян, В. Е. Радзинский, Т. Л. Боташева, А. В. Черноситов, А. В. Орлов // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». - №6 – 2011.- С. 9-23.
7. Агаджанян, Н. А. Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия / Н. А. Агаджанян, В. И. Петров, И. В. Радыш. – М.; Волгоград, 2005. – 335 с.
8. Агаджанян, Н. А. Хронофизиология, экология человека и адаптация / Н. А. Агаджанян, И. В. Радыш, С. Л. Совершаева // Экология человека. - 1995. - № 1. - С. 9-15.
9. Агаджанян, Н. А. Человек и биосфера / Н. А. Агаджанян. - М.: Знание, 1987. - 93 с.
10. Адрианов, О. С. О принципах структурно-функциональной организации мозга. Избранные научные труды / О. С. Адрианов. - М. – 1999 - 250 с.
11. Айламазян, Э. К. Акушерство: Национальное руководство.

Краткое издание / Э. К. Айламазян, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский, Г. Н. Савельева // – М: ГЭОТАР Медиа, 2012. - 608с.

12. Айламазян, Э. К. Эпидемиология бесплодия в семье / Э. К. Айламазян, Т. И. Устинкина, И. Г. Баласанян // Акуш. и гин. - 1990. - №9. - С.46-49.
13. Акулина, М. В. Функциональная асимметрия мозга и сенсорные асимметрии / М. В. Акулина // Материалы VIII Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации». – М. - 2007. - С. 357-358.
14. Аллахвердов, Ю. А. Ультразвуковая диагностика. Атлас: учебно-практическое пособие / Ю. А. Аллахвердов. – Ростов-на-Дону. - 2013. - 324с.
15. Анохин, П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. - М.: Медицина, 1975.- 447 с.
16. Анохин, П. К. Узловые вопросы теории функциональных систем / П. К. Анохин. - М.: Наука. - 1980. - 197с.
17. Аншина, М. Б. Из истории ЭКО в России / М. Б. Аншина // Журнал "Проблемы репродукции человека". - 2002. - №4. - С. 12-17.
18. Аншина, М. Б. История и эволюция методов лечения бесплодия / М. Б. Аншина // Проб.репрод. - 1995. - №1. - С. 9-14.
19. Аншина, М. Б. Принципы гормонального мониторинга в программе ЭКО / М. Б. Аншина // Проб.репрод. - 1995. - №2. - С. 43.
20. Аршавский, В. В. Межполушарная асимметрия в системе поисковой активности (к проблеме адаптации человека в приполярных регионах Севера-Востока СССР) / В. В. Аршавский. - Владивосток: Изд-во АН СССР, ДВО, 1988. - 136 с.
21. Аршавский, В. В. Межполушарная асимметрия в системе поисковой активности: автореф. дисс. докт. биол. наук / Аршавский Виктор Вульфович. - Л., 1990. - 41с.
22. Аршавский, В. В. Межполушарная асимметрия как фактор адаптации

человека к условиям Севера / В. В. Аршавский, Е. Л. Гельфгат, В. С. Ротенберг, Л. Л. Соловенчук // Физиология человека. - 1989. - Т. 15, №5. - 142 с.

23. Аршавский, В. В. Особенности типов полушарного реагирования и уровень тревоги у правшей и левшей в различных регионах России и Латвии / В.В. Аршавский // Физиология человека. - 1998. - Т. 24, №1. - 134с.

24. Аршавский, И. А. Очерки по возрастной физиологии / И. А. Аршавский. - М.: Медицина, 1967.- 476 с.

25. Аршавский, И. А. Роль гестационной доминанты в качестве фактора, определяющего нормальное или уклоняющееся от нормы развитие зародыша / И. А. Аршавский // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – М.: Медицина, 1957. – С. 320–333.

26. Аршавский, И. А. Физиология кровообращения во внутриутробном периоде / И. А. Аршавский - М.: Медицина, 1960. - 336 с.

27. Асадова, М. С. Межполушарные отношения при стойких изменениях эмоционального состояния / М. С. // Физиология человека. - М. - 1985. Т. 11, № 3. - С. 443-448.

28. Афанасьева, Н. В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н. В. Афанасьева, А. Н. Стрижаков // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2004. – Т.3, №2. – С. 1–13.

29. Афифи, А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен. / Пер: с англ. – М.: Мир, 1982. – 486 с.

30. Афтанас, Л. И. Эмоциональное пространство человека: психофизиологический анализ / Л.И. Афтанас. - Новосибирск: Изд. СО РАМН. - 2000. - 120 с.

31. Ахмеджанов, Э. Р. Психологические тесты / Э. Р. Ахмеджанов. - М. -

1996. - 320 с.

32. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 236 с.

33. Баринова, В. В. Адаптационные особенности сердечно-сосудистой системы плода в зависимости от полового диморфизма при различной стереофункциональной организации маточно-плацентарного комплекса: автореф. дис. … кан. мед. наук: 03.03.01 / Баринова Виктория Владиславовна. – Волгоград., 2012. – 24 с.

34. Батуев, А. С. Психофизиологические основы доминанты материнства / А. С. Батуев // Психофизиология матери и ребенка. – С-Пб. – 1999. - С. 3-27.

35. Беккер, С. М. Проблемы асимметрии в акушерстве / С. М. Беккер // Акуш. и гинек. - 1965. - №1. - С.15-17.

36. Беляев, И. П. Функциональная асимметрия / И. П. Беляев // Легкая атлетика. – 1984. - № 12. – С. 9.

37. Бердичевская, Е. М. Профиль межполушарной асимметрии и двигательные качества / Е. М. Бердичевская // Теория и практика физической культуры. – 1999. – № 9. - С. 43-46.

38. Бердичевская, Е. М. Функциональная асимметрия мозга. Физиология человека: Учебник для магистрантов и аспирантов. Под ред. Е. К. Аганянц / Е. М. Бердичевская. – М. – 2005. – С. 307-328.

39. Бердичевская, Е. М. Функциональная межполушарная асимметрия и спорт / Е. М. Бердичевская // Функциональная межполушарная асимметрии. Хрестоматия. – М.: Научный мир, 2004. – С. 636-671.

40. Бердичевская, Е. М. Функциональные асимметрии и спорт. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии / Е. М. Бердичевская, А. С. Гронская. - М.: Научный мир, 2009. - С. 647-691.

41. Березин, Ф. Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека

/ Ф. Б. Березин. - Л.: Наука, 1988.- 267 с.

42. Бехтерева, Н. П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. - 2-е изд., перераб. и доп. / Н. П. Бехтерева. - Л.: Медицина, 1974. - 151 с.

43. Бианки, В. Л. Асимметрия мозга животных / В. Л. Бианки. - Л.: Наука, 1985. - 295 с.

44. Бианки, В. Л. Доминанта и межполушарные отношения / В. Л. Бианки // Журн. высш. нерв. деятельности. - 1983. - Т. 33. - С. 416-425.

45. Бианки, В. Л. Нейробиология церебральной латерализации / В. Л. Бианки. - Л: ЛГУ, 1989. - 232 с.

46. Боташева, Т. Л. Асимметрия контрактильной активности матки: автореф. дисс. ... кан. мед. наук: 14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна. - Ростов н/Д., 1992. - 20 с.

47. Боташева, Т. Л. Асимметрия маточного кровотока при различной локализации плаценты у беременных во П–Ш триместрах беременности / Т. Л. Боташева, А. Б. Порошенко, Т. А. Заманская // Угрожающие состояния плода и новорожденного. Новые технологии в диагностике и лечении. – Суздаль. - 1994. - С. 18.

48. Боташева, Т. Л. Общая теория систем: живые системы, основные понятия, закономерности функционирования / Т. Л. Боташева, А. В. Черноситов // Медицинский вестник юга России. - Ростов-на-Дону.- 2011. - №2. - С. 51-56.

49. Боташева, Т. Л. Сезонные биоритмы функциональной системы «мать-плацента-плод» в зависимости от ее стереофункциональной организации при физиологической и осложненной беременности / Т. Л. Боташева, Н. А. Рогова, А. В. Черноситов, Л. В. Каушанская, М. Г. Шубитидзе // Таврический медико-биологический вестник.- Т. 16.- №2, ч.1(62). - Судак. - 2013. - С. 32-35.

50. Боташева, Т. Л. Сравнительный анализ влияния полового

диморфизма на адаптационные особенности функциональной системы «мать-плацента-плод» / Т. Л. Боташева, Е. С. Емельяненко, Е. Б. Гудзь, В. В. Баринова, В. С. Гимбут // XXI съезд физиологического общества имени И. П. Павлова. - Москва – Калуга. - 2010. - С. 82.

51. Боташева, Т. Л. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности системы "мать–плацента–плод" при нормальном и осложненном течении беременности: дис. … д-ра мед. наук: 14.00.17; 14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна. – Ростов н/Д, 1999. – 392 с.

52. Боташева, Т. Л. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности системы «мать–плацента–плод» при нормальном и осложненном течении беременности: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 03.00.13; 14.00.0 / Боташева Татьяна Леонидовна. - М., 1999.– 37 с.

53. Бохман, Я. В. Гормонотерапия РЭ / Я. В. Бохман. - СПб.: Гиппократ, 1992. - 163 с.

54. Боярский, А. Я. Общая теория статистики / А. Я. Боярский, Л. Г. Громыко. – М.: Московский университет, 1985. – 376 с.

55. Боярский, К. Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего / К. Ю. Боярский // Проблемы репродукции. - 1997. - №4. - С. 61-68.

56. Боярский, К. Ю. Функциональные тесты, определяющие овариальный резерв и вспомогательные репродуктивные технологии / К. Ю. Боярский // Проб. репрод. - 1998. - №3. - С. 26-31.

57. Брагина, Н. Н. Функциональная асимметрия человека / Н. Н. Брагина, Т. А. Доброхотова. – М.: Медицина, 1981. - 288 с.

58. Брагина, Н. Н. Функциональные асимметрии человека. 2-е изд. перераб и доп. / Н. Н. Брагина, Т. А. Доброхотова. – М.: Медицина, 1988. – 237 с.

59. Брагинская, Ю. В. Функциональная асимметрия мозга и латерализация индивидуального пространства: автореф. дисс…канд. психол. наук. / Ю.

В. Брагинская. – М., 1989. – 22 с.

60. Буклина, С. Б. Мозолистое тело, межполушарное взаимодействие и функции правого полушария мозга / С. Б. Буклина // Журн. Неврологии и психиатрии. - 2004. - №5. - С. 8-14.

61. Васильев, В. Н. Физиология системы крови: Краткий курс лекций по нормальной физиологии / В. Н. Васильев. - Томск: «Чародей», 2000. - 39с.

62. Васильева, В. В. ЭЭГ-корреляты гестационной межполушарной асимметрии в норме и патологии / В. В. Васильева, А. В.Черноситов, В. И. Орлов, Т. Л. Боташева, Н. Н. Трохимчук, А. В. Орлов // Международная конференция по нейрокибернетике. - Ростов-на-Дону.- 1999. - С. 340.

63. Вдовина, Т. С. Значение функциональной асимметрии в определении методики и прогнозировании рефлексотерапии / Т. С. Вдовина, С. М. Грамматикова, А. В. Юрышева // Сб. науч. тр. Волгоградского мед. института. – Волгоград. - 1981. - Т.34 - Вып.2. - С. 11-13.

64. Ведяев, Ф. П. Характеристика биоэлектрических и соматовегетативных компонентов "стресса ожидания" Эмоциональный стресс и лимбическая система мозга / Ф. П. Ведяев, В. Г. Самохвалов – Харьков. - 1980. - С. 18-21.

65. Вейн, А. М. Заболевания вегетативной нервной системы / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, В. Л. Голубев и соавт.- М., Медицина, 1991. - 622 с.

66. Вейн, А. М. Классификация вегетативных нарушений // Неврология и психиатрия. - 1988. - Т. 88, Вып. 10. - С. 9 -12.

67. Вейн, А. М. Лечение вегетативной дистонии. Традиционные и нетрадиционные подходы. Краткое руководство для врачей / А. М. Вейн , Н. А. Яковлев, Т. К. Каримов, Т. А. Слюсарь - М.: Медицина, 1993. - 237 с.

68. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А. М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агенство, 1998. – 752 с.

69. Вихляева, Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева. - М.: Медицинское информационное издательство. - 1997. -С. 51-68.

70. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 148 с.

71. Волкова, О. В. Функциональная морфология женской репродуктивной системы / О. В. Волкова. - М.: Медицина, 1983. - 224с.

72. Воробьева, О. А. Особенности оплодотворения ооцитов и развития эмбрионов в культуре в зависимости от реакции яичников на стимуляцию суперовуляции / О. А. Воробьева, В. В. Потин, В. С. Корсак, А. А. Кирсанов, В. В. Козлов // Проб. репрод.-1998. - №5. - С. 53-57.

73. Гаркави, Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина. - Ростов-на-Дону: Идз-во РГУ, 1979. - 128 с.

74. Гаркави, Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина с соавт. - М.: «ИМЕДИС», 1998. - 656 с.

75. Гаркави, Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Часть II / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко, А. И. Шихлярова. – Екатеринбург: РИА «Филантроп», 2003. – 335 с.

76. Гармашева, Н. Л. Введение в перинатальную медицину / Н. Л. Гармашева, Н. И. Константинова - М.: Медицина, 1978. - 294 с.

77. Гармашева, Н. Л. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека / Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинова. – Л.: Медицина, 1985. – 159 с.

78. Геодакян, В. А. Эволюционные теории асимметризации организмов, мозга и тела / В. А. Геодакян // Успехи физиологических наук. - 2005. -

Т.25. - № 1. - С. 24-53.

79. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: [пер. с англ.] / С. Гланц. - М.: Практика, 1999. - 459 с.

80. Гоголевский, П.А. Контроль и улучшение системы культивирования / П. А. Гоголевский // Пробл. репрод. - 1998. - №3. - С. 35-36.

81. Гоголевский, П. А. Вспомогательный хэтчинг: показания, применение, результаты / П. А. Гоголевский // Проб. репрод. - 1998. - №1. - С. 10-13.

82. Гоголевский, П. А. Достижение беременности при бесплодии, обусловленном ретроградной эякуляцией с помощью ИКСИ / П. А. Гоголевский, И. Витязева, Е. Буянова и соавт. // Проб.репрод. - 1997. - №2. - С. 47-49.

83. Голод, В. И. Функциональная асимметрия полушарий: норма и патология Функциональная асимметрия мозга при нарушениях речевого и слухового развития / В. И. Голод, Р. И. Мачинская, Н. М. Фишман. - М.: Наука, 1992. - С. 6 - 39.

84. Горизонтов, П. Д. Патологическая физиология экстремальных ситуаций / П. Д. Горизонтов, Н. Н. Сиротинина. - М.: Медицина, 1973. – 53 с.

85. Горизонтов, П. Д. Стресс и система крови / П. Д. Горизонтов. - М., «Медицина», 1983. - 239 с.

86. Гуркин, Ю. А. Об асимметрии фетальных яичников. Становление женской репродуктивной системы и вопросы перинатальной охраны плода / Ю. А. Гуркин. - Л. - 1968. - Т.19. - С. 20-28.

87. Давыдовский, И. В. Проблема причинности в медицине / И. В. Давыдовский. - М. - 1962. – 176 с.

88. Данилова, Н. Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний: Учебное пособие / Н. Н. Данилов. - М.: Изд-во МГУ, 1992. – 192 с.

89. Дахно, Ф. В. Исследование эмоционально-волевой сферы у бесплодных женщин / Ф. В. Дахно, Л. Г. Каталевская, Л. Н. Белоус, В. Е.

Чадаев // Физиологии и патология репродуктивной функции женщины: научные труды - Харьков, 1984. - С. 7-8.

90. Двойрин, В. В. Методика контролируемых клинических испытаний / В. В. Двойрин, А. А. Клименков. – М., 2004. – 143 с.

91. Деглин, В. Л. Функциональная асимметрия уникальная особенность мозга человека / В. Л. Деглин. - М.: Наука и жизнь, 1975. - №1. – С. 104-115.

92. Деглин, В. Л. Лекции о функциональной асимметрии / В. Л. Деглин. - Амстердам Киев: Изд-во Женевская инициатива в психиатрии, 1996. — 151с.

93. Деглин, В. Л. Роль доминантного и недоминантного полушарий мозга в изображении пространства. Нейропсихологический анализ межполушарной асимметрии мозга / В. Л. Деглин, Г.Г. Ивашина, Н.Н. Николаенко. - М.: Наука, 1986. - 58с.

94. Деглин, В. Л. Функциональная асимметрия мозга человека: дис. ... д-ра мед. наук. / В. Л. Деглин. - Л., 1984. - 514 с.

95. Демидова, Е. М. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности / Е. М. Демидова // Акушерство и гинекология. – 2005. - № 6. - С. 11-13.

96. Денева, Ю. Б. Система крови при действии на организм эмоционального стресса и ионизирующей радиации в низких дозах / Ю. Б. Денева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2001. - № 4. - С.18-20.

97. Доброхотова, Т. А. Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга / Т. А. Доброхотова, Н. Н. Брагина. - М., Медицина. - 1977. – 359 с.

98. Дубровина, С. О. Роль интеграции центральных и периферических морфофункциональных асимметрий в генезе нормального менструального цикла, нарушений менструального цикла и ранних

сроков беременности: автореф. дисс… канд.мед.наук. / Дубровина Светлана Олеговна. - Ростов-на-Дону. - 1999. - 23с.

99. Ермаков, П. Н. Психомоторная активность и функциональная асимметрия мозга / П. Н. Ермаков. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1988. – 128 с.

100. Ефимов, В. М. Формальная иерархическая классификация типов билатеральной асимметрии биологических объектов / В. М. Ефимов, И. А. Акимов, Ю. К. Галактионов // Доклады АН УССР. - 1987. - серия Б. - № 3. - С. 64-66.

101. Ефимова, И. В. Амбидекстры (Нейропсихология индивидуальных различий) / И. В. Ефимова. – СПб.: Каро, 2006. - 154 с.

102. Ефимова, И. В. Адаптационные возможности организма студенток в разные фазы овариально-менструального цикла / И. В. Ефимова, Е. В. Будыка // Физиология человека. –1993. -Том 19. - №1. – С. 112-118.

103. Ефимова, И. В. Межполушарная асимметрия мозга и двигательные способности / И. В. Ефимова // Физиология человека. - 1996. - Т. 22, № 1. - С. 35-39.

104. Жаворонкова, Л. А. Особенности межполушарной асимметрии электроэнцефалограммы правшей и левшей как отражение взаимодействия коры и регуляторных систем мозга. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия / Л. А. Жаворонкова. - М.: Научный мир,- 2004.- С. 286- 292.

105. Железнов, Б. И. Принципы гистологической диагностики патологии яичников и маточных труб / Б. И. Железнов // Акуш. и гинек. - 1978. - №10. - С. 67-71.

106. Железнов, Б. И. Репродуктивные органы репродуктивной системы // Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е. М. Вихляевой. / Б. И. Железнов. - М.: ООО « Медицинское информационное агенство», 1998. - С. 33-96.

107. Жигунова, И. А. Оценка неспецифических адаптационных механизмов у женщин в третьем триместре беременности: автореф. дис. … канд. мед. наук: 03.00.13, 14.00.01 / Ирина Анатольевна Жигунова.– Рязань., 2002. – 22 с.

108. Здановский, В. М. Хирургическое лечение трубно-перитонеального бесплодия лапароскопическим доступом / В. М. Здановский, Л. В. Фандеева // Проб. репрод. - 2000. - №3. - С. 48-49.

109. Здановский, В. М. Современные подходы к лечению бесплодного брака: автореф. дис…. докт. мед. наук: 14.00.01 / Здановский Валерий Мстиславович. - М., 2000. – 76 с.

110. Ильин, Е. П. Дифференциальная психофизиология. 2-е издание, дополненное / Е. П. Ильин. – СПб.: Питер, 2001. – 454 с.

111. Йен, С. С. К. Фолликулогенез. // Репродуктивная эндокринология / С. С. К. Йен, Р. Б. Джаффе - М. - 1998.- Том 1. - С. 272-284.

112. Йен, С. С. К. Репродуктивная эндокринология. Пер. с англ. / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. – М: Медицина, 1998. –Т.2. – С. 432.

113. Йен, С. С. К. Хроническая ановуляция, обусловленная дисфункцией ЦНС-гипоталамо-гипофизарной системы / Репродуктивная эндокринология / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. - М.: Медицина, 1998. - Т. 2. - С. 7-80.

114. Йен, С. С. К. Нейроэндокринная регуляция функций гипофиза: физиологические и клинические аспекты / Репродуктивная эндокринология. Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. – Т.1. - М.: Медицина, 1998. - С. 53-109.

115. Казначев, В. П. Современные аспекты адаптации / В. П. Казначев. –Новосибирск: Наука, 1980. – 169 с.

116. Казначеев, В. П. Современное состояние проблемы адаптации / В. П. Казначеев // Вестник АМН СССР. –1975. - №10. – С. 5-15.

117. Казначеев, В. П. Функциональная асимметрия и адаптация

человека / В. П. Казначеев, А. П. Чуприков // Функциональная асимметрия и адаптация человека. - М., МНИИ психиатрии, 1976. - С. 10-16.

118. Калинина, Е. А. Индукция суперовуляции и синдром гиперстимуляции яичников при ЭКО и ПЭ / Е. А. Калинина, Б.В. Леонов // Клиническая фармакология и терапия. - 1996. - №2. - С. 87-90.

119. Калинина, Е. А. Синдром гиперстимуляции яичников при ЭКО и ПЭ / Е. А. Калинина // Акуш. и гинек. - 1998. - №1. - С. 27-29.

120. Калугина, А. С. Эффективность программ ЭКО у пациенток с предшествующими оперативными вмешательствами на яичниках / А. С. Калугина, К. В. Краснопольская // Акуш. и гин. –2000. - № 6. - С. 35-39.

121. Клименко, Л. Л. Многоуровневая организация функциональной межполушарной асимметрии: дисс. докт. биол. наук: 03.00.02; 03.00.13 / Клименко Людмила Леонидовна. - М., 2004. - 38с.

122. Козинец, Г. И. Анализ крови и мочи. Как его интерпретировать? / Под ред. Г. И. Козинца. – М. – 1992. – 76 с.

123. Козинец, Г. И. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г. И. Козинца. - М.: Изд – во «Триада Х», 1997. – 480 с.

124. Козлова, А. Ю. Особенности фолликулогенеза при различных схемах стимуляции суперовуляции с помощью обычного чМГ и рекомбинантного ФСГ у пациенток программы ЭКО и ПЭ: дисс. канд. мед. наук: 14.00.01 / Козлова Антонина Юрьевна. – Москва, 2000. – 107 с.

125. Колодынский, А. А. Роль межполушарных отношений в процессе взаимодействия организма с окружающей средой и методологические проблемы исследования функций мозга. / А. А. Колодынский. - Рига, Зинатне. – 1984. – С. 65-69.

126. Колчин, А. В. Психологические аспекты репродукции человека /

А. В. Колчин // Пробл. репрод. - 2005. - № 1. - С. 33-39.

127. Комиссаренко, В. П. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов / В. П. Комиссаренко, А. Г. Минченко, Н. Д. Тронько. – Киев: Из-во «Здоровье», 1986. - 192с.

128. Кондриков, Н. И. Структурно-функциональные основы гиперпластических изменений эндометрия женщин: автореф. дисс…докт. мед. наук / Н. И. Кондриков. – М., 1991. – 27 с.

129. Констандов, Э. А. Восприятие и эмоции / Э. А. Констандов. - М. - 1977. - 247 с.

130. Корсак, В. С. Экстракорпоральное оплодотворение в терапии бесплодия: дисс…докт. мед. наук / В. С. Корсак. - М., 1999. - 300 с.

131. Корсак, В. С. Влияние резекции яичников на функциональный резерв / В. С. Корсак, В. Н. Парусов, А. А. Кирсанов // Пробл. репр. – 1996. - №4. - С. 63-67.

132. Краснопольская, К. В. Экстракорпоральное оплодотворение в комплексном лечении женского бесплодия: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.01 / Краснопольская Ксения Владиславовна. - М., 2003. - 34 с.

133. Кузьмин, А. В. Локальная эндоскопия в отборе и подготовке пациенток к программе ЭКО и ПЭ // В кн. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова / А. В. Кузьмин, К. Ю. Сагамонова, В. И. Орлов - М. - 2000. - Глава 8. - С.1 78-221.

134. Кузьмин, А. В. Роль инфекции в неудачных результатах ЭКО и ПЭ / А. В. Кузьмин, В. И. Орлов, Б. В. Леонов, К. Ю. Сагамонова и соавт. // Материалы пленума проблемной комиссии «Физиология и патология беременности и родов» Межведомственного Научного Совета по акушерству и гинекологии РАМН. - Ростов. - 2000. - С. 115-120.

135. Кузьмичев, Л. Н. Предварительное инфекционное обследование у

супружеских пар ЭКО и ПЭ // В кн. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова / Л. Н. Кузьмичев, Л. Б. Киндарова / М. - 2000. - Глава 13., С. 318-344.

136. Кузьмичев, Л. Н. Разработка программ отбора, подготовки и лечения больных с бесплодием методом экстракорпорального оплодотворения: дисс… докт. мед. наук / Л. Н. Кузьмичев. - М. - 1998. - 259 с.

137. Кулаков, В. И. Оценка состояния здоровья детей, рожденных в результате ЭКО и искуственной инсеминации / В. И. Кулаков, В. С. Бахтиарова, Ю. И. Барашнев, Б. В. Леонов // Акуш. и гин. - 1995. - №4. - С. 35-38.

138. Кулаков, В. И. Дальнейшее развитие новых направлений программы ЭКО и ПЭ / В. И. Кулаков, Б. В. Леонов В. И. Кулаков, Б. В. Леонов // Материалы пленума проблемной комиссии « Физиология и патология беременности и родов» Межведомственного Научного Совета по акушерству и гинекологии РАМН. - 2000. - Ростов-на-Дону. -С. 5-8.

139. Кулаков, В. И. Значение лапароскопии в клинике бесплодия: структура и частота патологии; эффективность лечения / В. И. Кулаков, Т. В. Овсянникова // Пробл. репрод. - 1996. - № 2. - С. 35-37.

140. Кулаков, В. И. Комплексная перинатальная диагностика / В. И. Кулаков // Мать и дитя: материалы 6–го Рос. Форума. – М. – 2004. – С. 3–6.

141. Кулаков, В. И. Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы / В. И. Кулаков // Пробл. репрод. - 1999. - Т.5. - №2. - С. 3-4.

142. Кулаков, В. И. Состояние репродуктивной системы супружеских пар, включенных в программу ЭКО / В. И. Кулаков, Б. В. Леонов, Н. Д. Фанченко, К. А. Яворовская // Проб. репрод. - 1998. - №3. - С.55-59.

143. Кулаков, В. И. Хирургические аспекты подготовки пациенток к программе ЭКО и ПЭ // В кн. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова. - М. - 2000. - Глава 7. - С. 147-177.

144. Кулаков, В. И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова. – М.: МИА. - 2000. - 781с.

145. Кураев, Г. А. Клинико-нейрофизиологические аспекты межполушарной асимметрии мозга / Г. А. Кураев, В. И. Орлов. – Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1989. – 55с.

146. Кураев, Г. А. Формирование функциональной межполушарной асимметрии мозга в динамике обучения. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. / Г. А. Кураев, Л. Г. Соболева, Л. Г. Сорокалетова. – М.: Научный мир, 2004.– С. 125-162.

147. Курило, Л. Ф. Морфофункциональные характеристики оогенеза млекопитающих и человека: дис. ... д-ра биол. наук / Курило Любовь Федоровна. - М., 1985. - 470 с.

148. Курило, Л. Ф. Развитие эмбриона человека и некоторые морально-этические проблемы методов вспомогательной репродукции / Л. Ф. Курило // Проб. репрод. - 1998. - №3. - С.39-49.

149. Кэтт, К. Дж. Гонадотропные гормоны аденогипофиза. Репродуктивная эндокринология: Пер. с англ. / К. Дж. Кэтт, Д. Дж. Пирс. - М: Медицина, 1998. - С. 109-159.

150. Лебедев, В. М. Динамическая латерализация функций в процессе результативной деятельности человека и животных: автореф. дисс.... докт. биол. наук / В. М. Лебедев. – Минск, 1992. – 50 с.

151. Леви, Д. Взаимодействие гормонов с рецепторами / Д. Леви. - М.: «Мир», 1979. - 432 с.

152. Леонов, Б. В. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

– новый подход к лечению мужского бесплодия / Б. В. Леонов, А. А. Беляева, Л. Н. Кузьмичев, Ю. Е. Масесова // В кн. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова. - М. - 2000. - Глава 9., С. 221-249.

153. Леонов, Б. В. Применение нового рекомбинантного ФСГ – пурегона в программе ЭКО и ПЭ / Б. В. Леонов, О. М. Супряга, Е. Я. Финогенова, А. Ю. Козлова // В кн. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В. И.Кулакова, Б. В.Леонова. - М. - 2000. - Глава 15., С. 373-409.

154. Леонов, Б. В. Разработка альтернативного метода лечения бесплодия – экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов / Б. В. Леонов // Акуш. и гин. - 1994. - №4. - С. 63-64.

155. Леонов, Б. В. Состояние проблемы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) в России / Б. В. Леонов, В. И. Кулаков // Акуш. и гин. - 1998. - №1. - С. 4-5.

156. Леонов, Б. В. Фоллитропин-бета в лечении бесплодия методами вспомогательной репродукции / Б. В. Леонов, Е. Я. Финогенова, А. Ю. Козлова // Проб. репрод. - 1999. - №5. - С. 67-70.

157. Леонтьева, О. А. Прогностическое значение показателей спермограммы в программе оплодотворения ооцитов человека в культуре О. А. Леонтьева, О. А. Воробьева, В. В. Козлов // Проб. репрод. – 2000. - №5. - С. 39-49.

158. Леутин, В. П. Адаптационная доминанта и функциональная асимметрия мозга / В. П. Леутин // Вестник Российской академии медицинских наук. - 1998. - №10. - С. 10-13.

159. Леутин, В. П. Связь гормональных показателей стресса с сенсомоторными асимметриями Северных селькупов / В. П. Леутин, Л.

П. Осипова, С. Г. Кривощеков // Физиология человека. – 1996. - Т. 22. - № 1. - С. 131-133.

160. Леутин, В. П., Николаева Е. И. Психофизиологические механизмы адаптации и функциональная асимметрия мозга / В. П. Леутин, Е. И. Николаева. - Новосибирск: Наука, 1988. - 192 с.

161. Линде, В. А. Эпидемиологические аспекты невынашивания беременности / В. А. Линде, Н. А. Татарова // Проблемы репродукции, 2006. – №6. – С. 89-93.

162. Линде, В. А. Фолликулогенез: от примордиальной зародышевой клетки до белого тела (обзор литературы) / В. А. Линде, А. В. Иванов // Пробл. репрод. — 2007. — №4. — С. 21-25.

163. Литвинов, В. В. Исследования оплодотворения яйцеклетки человека in vitro в 1955 году / В. В. Литвинов // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т.14. - №3, ч. 1 (55). – С. 287-290.

164. Лонтьева, О. А. Сравнительный анализ морфологии сперматозоидов человека: нативный эякулят-прогрессивно подвижная фракция / О. А. Лонтьева, О. В. Воробьева // Проб. репрод. - 1999. -№3. - С. 29-36.

165. Макаренко, Ю. Я. Системная организация эмоционального поведения / Ю. Я. Макаренко. - М. - 1980. - С. 208.

166. Макаров, О. В. Гинекология. Клинические лекции / Учебное пособие под ред. О. В. Макарова. – М. – 2010. – 352 с.

167. Марченко, Л. А. Желтое тело. Механизмы формирования и регресса / Л. А. Марченко // Гинекология. - 2000. - Т.2. - №5. - С. 1-5.

168. Медведев, В. И. Взаимодействие физиологических и психологических механизмов в процессе адаптации / В. И. Медведев // Физиология человека. - 1998. - Т.24, № 4. - С. 7-12.

169. Медведев, В. И. Компоненты адаптационного процесса / В. И. Медведев, А. Т. Марьянович, В. С. Аверьянов. - 1984. – 98 с.

170. Медведев, В. И. Устойчивость физиологических и психологических функций человека при действии экстремальных факторов / В. И. Медведев. - Л. - Наука, 1982. – 102 с.

171. Международный регистр результатов лечения методами вспомогательной репродукции // Проб. репрод. - 1998. - Т.4. - №1. - С. 26-37.

172. Мицкевич, М. С. Гормональная регуляция в онтогенезе животных / М. С. Мицкевич. - М.: Наука, 1979. – 156 с.

173. Моисеева, Н. И. О возможности прогнозирования адаптоспособности по некоторым нейрофизиологическим показателям / Н. И. Моисеева, М. А. Каган // Адаптивные реакции мозга и их прогнозирование. - Л. - 1978. - С. 44-45.

174. Назаренко, Т. А. Женское бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции (клиника, диагностика, лечение): дис…. д-ра мед. наук: 14.00.01 / Назаренко Татьяна Алексеевна. - М., 1998. - 253 с.

175. Назаренко, Т. А. Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг / Т. А. Назаренко , А. А. Смирнова // Пробл. репрод. - 2004. - №1. - С. 36-42.

176. Назаренко, Т. А. Стимуляция функции яичников / Т. А. Назаренко. - М.: МЕДпресс информ, 2008. – 271 с.

177. Назын-оол, М. В. Функциональная асимметрия мозга и обучение: этнические особенности / М. В. Назын-оол, Л. К. Будук-оол. – М: Академия Естествознания, 2010. – 143 с.

178. Нерсесян, Р. А. Вспомогательные репродуктивные технологии у больных с гинекологической патологией / Р. А. Нерсесян // Проб. репрод. - 1998. - №2. – С. 22-28.

179. Никитин, А. И. Нарушение формирования женских гамет и перинатальная патология / А. И. Никитин, Э. М. Китаев, Н. М. Слозина, Е. Г. Неронова // Акуш. и гинек. - 1990. - №1. - С. 45-47.

180. Никитин, А. И. Некоторые вопросы оогенеза, оплодотворения и культивирования ооцитов in vitro у человека / А. И. Никитин // В кн. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В. И.Кулакова, Б. В. Леонова. - М. - 2000. - Глава 2., С.15-36.

181. Никитин, А. И. Первопроходцы. Патрик Стептоу / А. И. Никитин // Журнал "Проблемы репродукции человека". – 1998. - № 3. – С. 5-8.

182. Никитин, А. И. Фолликуло- и оогенез при стимуляции овуляции / А. И. Никитин // Акуш. и гин. - 1981. - №3. - С. 6-9.

183. Никитин, А. И. Фолликуло- и оогенез при стимуляции овуляции / А. И. Никитин // Акуш и гин. -1998. - №1. - С. 41-45.

184. Никитин, А. Т. Эндокринная регуляция фолликуло- и гаметогенеза / А. Т. Никитин, О. А. Воробьева, Э. М. Китаев // Эндокринология репродукции под ред. Шаляпина. - Санкт-Петербург. -1991. - С. 80-118.

185. О Мэлли, В. Рецепторы стероидных гормонов.// В кн. «Молекулы и клетки» / В. О Мэлли, У. Шрадер. - М., «Мир», 1977. -№6. - С. 266-286.

186. Овсянникова, Т. В. Бесплодный брак / Т. В. Овсянникова, Е. И. Корнеева // Акуш. и гин.-1998.-№1.-С.32-40.

187. Овсянникова, Т. В. Диагностика и лечение бесплодия в браке: Практическое руководство / Т. В. Овсянникова, В. В. Степанов, И. Е. Камилов и соавт. - М. - 1996. – 41 с.

188. Овсянникова, Т. В. Проблемы диагностики и лечения бесплодного брака Т. В. Овсянникова // Пути развития современной гинекологии: сб. науч. тр. — М. - 1995. - С. 171-172.

189. Орлов, В. И. Динамика гестационной доминанты как отражение центропериферической интеграции системы «мать-плацента-плод» / В. И. Орлов, А. В. Черноситов, Н. В. Ермолова и соавт. // Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья

женщин. - Ростов-на-Дону. - 1998. - С. 25.

190. Орлов, В. И. Значение допплерометрии в прогнозировании исходов программы ЭКО / В. И. Орлов, К. Ю. Сагамонова и соавт. // ЭКО: беременность и роды. Материалы пленума проблемной комиссии «Физиология и патология беременности и родов» Межведомственного Научного Совета по акушерству и гинекологии РАМН. - 2000. - Ростов-на-Дону. - С. 112-115.

191. Орлов, В. И. Межполушарная асимметрия мозга в системной организации процессов женской репродукции / В. И. Орлов, А. В. Черноситов, К. Ю. Сагамонова, Т. Л. Боташева // Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. - М. - 2004. - С. 316-321.

192. Орлов, В. И. Механизмы формирования функциональных систем в спонтанном менструальном цикле при проведении программ ЭКО.// ЭКО: беременность и роды / В. И. Орлов, К. Ю. Сагамонова, А. В. Черноситов, Т. Н. Погорелова, Т. Л. Боташева и соавт. // Материалы пленума проблемной комиссии «Физиология и патология беременности и родов» Межведомственного Научного Совета по акушерству и гинекологии РАМН. - 2000. - Ростов-на-Дону. - С. 86-101.

193. Орлов, В. И. Овуляторная доминантна, как предшественник доминанты беременных / В. И. Орлов, А. В. Черноситов, К. Ю. Сагамонова, А. В. Кузьмин, С. О. Дубровина, Т. Л. Боташева, А. Ф. Сысоева // Материалы 2 съезда Российской ассоциации врачей акушеров и гинекологов «Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии». - М. - 1997. – С. 87-88.

194. Орлов, В. И. Перинатальные аспекты Здоровья нации / В. И. Орлов, В. В. Авруцкая // Материалы I регионального научного форума «Мать и дитя». – Казань, 2007. – С. 116–117.

195. Орлов, В. И. Репродуктивная система у женщин в аспекте учения о доминанте, морфофункциональных асимметриях и теории П. К.

Анохина / В. И. Орлов, А. В. Черноситов, А. В. Кузьмин, А. В. Кутьин и соавт. // Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов. -1988. - №3. - С. 65-68.

196. Орлов, В. И. Содержание ингибина и эпидермального фактора роста в фолликулярной жидкости у женщин в нормальном менструальном цикле и при индукции суперовуляции / В. И. Орлов, К. Ю. Сагамонова, Т. Н. Погорелова, А. В. Кузьмин и соавт. // Сборник трудов 1 Кубанского конгресса «Актуальные вопросы оперативной гинекологии и репродукции человека». - Анапа. - 2001. - С. 254-255.

197. Орлов, В. И. Спектральные характеристики ЭЭГ у женщин с бесплодием. ЭКО: беременность и роды / Т. В. Овсянникова, В. В. Степанов, И. Е. Камилов и соавт. // Материалы пленума проблемной комиссии «Физиология и патология беременности и родов» Межведомственного Научного Совета по Акушерству и Гинекологии РАМН. - 2000. - С. 107-112.

198. Орлов, В. И. Функциональная активность яичников по данным ультразвукового скрининга женщин-добровольцев / В. И. Орлов, К. Ю. Сагамонова, А. В. Кузьмин и соавт. // Сборник научных трудов 2 съезда акушеров-гинекологов Северного Кавказа. - 1998. - Ростов-на-Дону. - 1998. - С. 31-32.

199. Павлова, А. П. О диагностическом и прогностическом значении гистероскопии / А. П. Павлова, Е. Ф. Мирчева, С. В. Ермашева // Проб. репрод. - 2000. - №1. - С. 34-35.

200. Павлова, Л. П. Системный подход к психофизиологическому исследованию мозга человека / Л. П. Павлова, А. Ф. Романенко. - Л: Наука, 1988. – 214 с.

201. Пасман, Н. М. Клинико-морфологическая характеристика адаптационных реакций при беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Пасман Наталья Михайловна. – Новосибирск, 1996. –

48с.

202. Пастер, Л. Исследования о молекулярной диссимметрии естественных органических соединений / Л. Пастер // Избранные труды - М.: Наука, 1960. – 296 с.

203. Пере, М. Клиническая психология / Под. ред. М. Пере, У. Баумана. - СПб: ПИТЕР, 2007. - С. 230, 235-239, 242-244, 255-257, 273-276.

204. Пересада, О. А. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей. / О. А. Пересада. – М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2009. – 680 с.

205. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин // Пер. с англ.-М. – 2003. – 143 с.

206. Пожарская, Е. Н. Психофизиологические характеристики лиц с разным профилем функциональной межполушарной асимметрии мозга: автореф. дисс... канд. биол. наук: 03.00.13 / Пожарская Елена Николаевна. – Ростов-на-Дону, 1996. – 20 с.

207. Порошенко, А. Б. Модуляция функциональной межполушарной асимметрии электроаккупунктурной биологически активной точки / А. Б. Порошенко, В. И. Орлов, С. Е. Волошенко, Л. Л. Шмакова // Проблемы нейрокибернетики: Тез. докл. VIII Всес. с междунар. уч. конф. по нейрокибернетике. - Ростов-на-Дону. - 1983. - С. 232.

208. Порошенко, А. Б. Нейрофизиологический анализ природы и свойств асимметрии женской репродукции: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Анатолий Борисович Порошенко. - Ростов н/Д., 1985. – 285 с.

209. Радзинский, В. Е. Актуальные проблемы современного акушерства (по материалам XVIII конгресса FIGO. 2006) / В. Е. Радзинский, А. Н. Гордеев // Акуш. и гин. – 2007. – №6. – С. 83–85.

210. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М. – 2012. – 670с.

211. Репина, М. А. Препараты натурального микронизированного

прогестерона для заместительного гормонального лечения в репродуктологии / М. А. Репина, Н. В. Корнилов // Журнал акушерства и женских болезней. - 2000. - №1. - С. 3-11.

212. Рогова, Н. А. Адаптационный статус беременных в предродовом периоде в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса и суточного фотопериодизма в различные сезоны года / Н. А. Рогова, Т. Л. Боташева, А. А. Фролов, Е. А. Капустин, А. В. Черноситов, Н. В. Палиева // Современные проблемы науки и образования – 2013.- № 5. Режим доступа: **www.science-education.ru/** 111-10090 (дата обращения: 13.09.2013).

213. Русалова М.Н. Динамика асимметрии активности коры головного мозга человека при эмоциональных состояниях //Журн. высш. нерв. деят. 1988. Т. 38. № 4. С. 754.

214. Русалова, М. Н. К вопросу о межполушарной организации эмоций. Физиология человека / М. Н. Русалова. - 1987. - Т.13. - №.6. - С. 940–947.

215. Русалова, М. Н. Влияние эмоций на активацию левого и правого полушарий мозга / М. Н. Русалова // Физиология человека. - 1988. - Т. 14. - № 5. - С. 754–761.

216. Рябинская, Е. А. Асимметрия направления движения как тактика пищевого поведения у крыс / Е. А. Рябинская, Т. С. Валуйская // Журн. высш. нервн. деят. – 1983. – Т. 33, № 4. – С. 654–661.

217. Савельева, Г. М. Некоторые актуальные вопросы акушерства / Г. М. Савельева, Е. Я. Караганова, М. А. Курцер и соавт. // Акуш. и гин. – 2006. – №3. – С. 3–7.

218. Савченко, Ю. И. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать-плод / Ю. И. Савченко, К. С. Лобынцев. – М.: Медицина, 1980. – 254 с.

219. Сагамонова, К. Ю. Морфофункциональная асимметрия

эндометрия в спонтанных циклах у женщин / К. Ю. Сагамонова, А. В. Кузьмин, В. В. Волошин, В. В. Эсаулова и соавт. // Вестник Российской ассоциации акушеров- гинекологов. - 1999. - №2. - С. 101-103.

220. Сагамонова, К. Ю. Морфофункциональная асимметрия эндометрия у женщин в спонтанных циклах / К. Ю. Сагамонова, А. В. Кузьмин, В. В. Волошин, В. В. Эсаулова и соавт. // Сборник научных трудов 2-Съезда акушеров-гинекологов Северного Кавказа. - 1998. - Ростов-на-Дону. - С. 38-39.

221. Сагамонова, К. Ю. Пути оптимизации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки: автореф. дис. д-ра мед.наук / Сагамонова Карина Юрьевна. – Ростов н/Д, 2001. –38 с.

222. Светлаков, А. В. Формирование бластоцист и частота наступления имплантации у женщин разных возрастных групп в зависимости от длительности бесплодия в анамнезе / А. В. Светлаков и соавт. // Пробл. репрод. - 2003. - Т.3. - № 4. - С. 59 - 65.

223. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье - М.: Медицина, 1960. - 220с.

224. Сергеев, П. В. Стероидные гормоны / П. В. Сергеев. - М., Из-во «Наука», 1984. - 240с.

225. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов и др. – М.: Медпресс-информ, 2008. – 528 с.

226. Серов, В. Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Н. Серова. – М.: Изд–во: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 345 с.

227. Серов, В. Н. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей / В. Н. Серов, Г. Т.Сухих, И. И. Баранов и соавт. – М.: "ГЭОТАР-Медиа". – 2011. – 784 с.

228. Серов, В. Н. Руководство по практическому акушерству / В. Н. Серов, А. Н. Стрижаков, С. А. Маркин. – М.: МИА, 1997. – 440 с.

229. Сидельникова, В. М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В. М. Сидельникова, Р. Г. Шмаков. – М.: Трида–Х, 2004. – 355 с.

230. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М. – 2010. – 534 с.

231. Сидорова, И. С. Руководство по акушерству / И. С. Сидорова, В. И. Кулаков, И. О. Макаров. – М.: Медицина, 2006. – 848 с.

232. Сидорова, И. С. Течение и ведение беременности по триместрам / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М.: МИА, 2007. – 304 с.

233. Сметник, В. П. Онтогенез и регуляция репродуктивной системы / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович // Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. - Санкт-Петербург. - 1995. - С. 46-64.

234. Сметник, В. П. Онтогенез и регуляция репродуктивной системы / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович // Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. - М. - 1998. - С. 54-117.

235. Сметник, В. П. Структура и функции репродуктивной системы / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович // Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. - М. - 1998. - С. 54-81.

236. Смольникова, В. Ю. Аналоги гонадолиберина в программе ЭКО и ПЭ / В. Ю. Смольникова, Б. В. Леонов // Клиническая фармакология и терапия. - 1996. - №2. – С. 82-87.

237. Смольникова, В. Ю. Применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в программе ЭКО и ПЭ / В. Ю. Смольникова // Акуш. и гинек. - 1998. - №1. - С. 24-27.

238. Смольникова, В. Ю. Схемы стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ / В. Ю. Смольникова, Е. Я. Финогенова // В кн. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В.И.Кулакова, Б. В.Леонова.- М. -2000. -Глава 5., С.91-135.

239. Спрингер, С. Левый мозг, правый мозг / С. Спрингер, Г. Дейч, - М.: Мир, 1983. – 256 с.

240. Стыгар, А.М. Значение эхографии в выявлении фолликула и диагностике овуляции / А. М. Стыгар // Акуш. и гинек. - 1984. - №2.- С. 37-40.

241. Суворов, В. В. Психофизиология стресса / В. В. Суворов. - М. - 1975. - 145 с.

242. Судаков, К. В. Голографический принцип системной организации деятельности мозга / К. В. Судаков // Тезисы докладов XVIII съезда Всероссийского физиологического общества имени И. П. Павлова. - Ростов-на-Дону. - 1998. - С. 365.

243. Сухих, Г. Т. Кокрановское руководство. Беременность и роды / Г. Т. Сухих. – М. – 2010. – 412 с.

244. Теодореску-Эскарку, И. Физиология и патофизиология воспроизводства человека / И. Теодореску-Эскарку. – Мед. изд. Бухарест, 1981. – 846 с.

245. Тетруашвили, Н. К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше / Н. К. Тетруашвили // Иммунология. – 2008. – №2. – С. 124-129.

246. Топпермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Под ред. Л. И. Ажипы / Топпермен, Дж., Топпермен, Х.- М.: Мир, 1989. – 637 с.

247. Травянко, Т. Д. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии. - 2-е изд., перераб. и доп. / Т. Д. Травянко, Я. П. Сольский. – К.: Здоровья, 1989. – 224 с.

248. Триша, Г. Основы доказательной медицины / Г. Триша. –М. – 2004.– 240 с.

249. Тумилович, Л. Г. Менструальный цикл / Л. Г. Тумилович // Малая медицинская энциклопедия. Под ред. В. И.Покровского. - М. - 1991. -

Том 2. – С. 404-406.

250. Ухтомский, А. А. Принцип доминанты / А. А. Ухтомский // Собр. сочинений. - Л: ЛГУ, 1950. - 192 с.

251. Ушаков, И. Б. Адаптационный потенциал человека / И. Б. Ушаков, О. Г. Сорокин // Вестник Государственной Академии Медицинских Наук. – М.: Медицина, 2004. – № 3. – С. 8–13.

252. Ушакова, Г. А. Течение беременности и родов, состояние здоровья потомства у первородящих женщин / Г. А. Ушакова, Л. Б. Николаева, А. Г. Тришкин // Акуш. и гин. – 2009. – №2. – С. 3.

253. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. К вопросу о безопасности программы ЭКО и ПЭ / Н. Д. Фанченко, Р. Н. Щедрина // Акуш. и гинек. - 1998. - №1. - С. 5-9.

254. Фанченко, Н. Д. Об эффективности экстракорпорального оплодотворения / Н. Д. Фанченко, Б. В. Леонов, Р. Н. Щедрина, Л. Н. Кузьмичев и соавт. // Проб.репрод. - 2000. - №5. - С. 22-26.

255. Фарбер, Д. А. Онтогенез функциональной межполушарной асимметрии / Д. А. Фарбер, В. В. Алферова, Т. Г. Бетелева // Принципы и механизмы деятельности мозга. - Л.: Наука, 1985. - С. 80-85.

256. Филиппов, О. С. Бесплодный брак в Западной Сибири: автореф. дисс…. д-ра мед. наук / О. С. Филиппов. – М., 1999. – 34 с.

257. Филлипов, О. С. Результаты эпидемиологического исследования распространенности и структуры бесплодного брака в Томске / О. С. Филиппов, А. А. Радионченко // Пути развития современной гинекологии: Тез. докл. Пленума Межведомственного Научного совета и Всероссийск. науч.-практич. конф. - М. - 1995. - С. 183.

258. Филлипова, Е. Б. Влияние фаз эстрального цикла на функциональную межполушарную асимметрию у крыс / Е. Б. Филлипова // Высшая нервная деятельность. - 1996. - Выпуск 4. - Т.46. - С. 753-761.

259. Финогенова, Е. А. Принципы индивидуального подбора схем стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ в полость матки / Е. А. Финогенова // Акуш. и гинек. - 1998. - №1. - С. 19-23.

260. Финогенова, Е. Я. эмбрионов Принципы реализации метода экстракорпорального оплодотворения и переноса (ЭКО и ПЭ) у бесплодных супружеских пар: дисс… канд. мед. наук: 14.00.01 / Финогенова Елена Яковлевна. - М., 1998. – 115 с.

261. Флетчер, Э. Клиническая эпидемиология (Основы доказательной медицины) / Э. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - М.: Медиа Сфера, 1997. - 345 с.

262. Фокин, В. Ф. Энергетическая физиология мозга / В. Ф. Фокин, Н. В. Пономарева. – М.: Антидор, 2003. – 288 с.

263. Фортунатова, Е. И. О преобразовании асимметричного распределения в нормальное / Е. И. Фортунатова // Вопросы антропологии. - 1965. - Выпуск №23. - С. 31-34.

264. Хаснулин, В. И. Дизадаптация, патология и асимметрия мозга / В. И. Хаснулин // Архів психіатрії. – 1997. – № 12-13. – С. 23-26.

265. Хаснулин, В. И. Функциональная активность полушарий головного мозга и ее значение в адаптации // Тез. докл. 4 Всес.конф. «Адаптация человека к климато-географическим условиям и первичная профилактика» / В. И. Хаснулин. – 1986. – Т.2.

266. Хаснулин, В. И. Функциональная активность правого полушария головного мозга и адаптация человека к экстремальным факторам среды // Леворукость, антропоизомерия и латеральная адапатация / В. И. Хаснулин. - М., Ворошиловград. - 1985. - С. 35-36.

267. Хаснулин, В. И. Функциональная асимметрия организма и приспособленность человека к жизни и работе в Заполярье / В. И. Хаснулин, С. И. Шестаков, Ю. М. Степанов // Региональные особенности здоровья жителей Заполярья. – Новосибирск, 1983. – С. 62

– 67.

268. Хилькевич, Л. В. Вспомогательные репродуктивные технологии (PESA и TESA) при лечении бесплодия, обусловленного мужским фактором / Л. В. Хилькевич, В. М. Здановский, А. С. Тогобецкий, П. А. Гоголевский // Проб. репрод. - 1998. - Т.4. - №2. - С. 29-33.

269. Холодов, Ю. А. Мозг в электромагнитных полях / Ю. А. Холодов - М.: Наука, 1982. - 122с.

270. Хомская, Е. Д. Межполушарная организация мозга и субъективная оценка здоровья / Е. Д. Хомская, Е. В. Будыка, И. В. Ефимова // Вестн. Моск. ун-та. - Сер. 14. - Психология. - 1995. - № 2.

271. Хомская, Е. Д. Нейропсихология: 4-е издание / Е. Д. Хомская. — СПб.: Питер, 2005. - 496 с.

272. Хурасева, А. Б. Роль наследственного фактора в формировании массы плода / А. Б. Хурасева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 375-378.

273. Черниговский, В. Н. Прогнозы развития науки. Физиология висцеральных систем и механизмы регулирования их деятельности / В. Н. Черниговский. - М. - 1972. – 159с.

274. Черноситов А. В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга. Медико-биологические, психологические и социально-педагогические аспекты / А. В. Черноситов. – Ростов-на-Дону: «Эверест», 2009. – 184с.

275. Черноситов, А. В. К вопросу о системной инверсии морфо–функциональных асимметрий у беременных / А. В. Черноситов, В. И. Орлов, Т. Л. Боташева и др. // Угрожающие состояния плода и новорожденного: новые технологии в диагностике и лечнии: сб. мат. 1 съезда Рос. ассоц. специалистов перинат. мед. – Суздаль. - 1995. – С. 80.

276. Черноситов, А. В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская репродукция / А. В.

Черноситов. – Ростов н/д: Из-во СКНЦ ВШ, 2000. – 200с.

277. Черноситов, А. В. Функциональная асимметрия мозга и неспецифическая резистентность. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия / А. В. Черноситов, В. И. Орлов. – М.: Научный мир, 2004. – С. 444-480.

278. Черноситов, А. В. Функциональная асимметрия мозга и неспецифическая резистентность / А. В. Черноситов, В. И. Орлов // Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии мозга: тр. ин–та мозга РАМН. – М. - 2001. – С. 29.

279. Черноситов, А. В. Функциональная межполушарная асимметрия – важнейший фактор неспецифической резистентности: (Asymmetry of brain in normal and patologic condition: материалы междунар. конф.) /А. В. Черноситов // Архив психиатрии. – Киев. - 1997. – Вып. 12/13. – С. 15–18.

280. Числовский, К. И. Асимметрия иннервации половых желез человека и ее практическое значение / К. И. Числовский // Акуш. и гинек. - 1958. - №4. - С. 64-66.

281. Шамугия, Л. А. Анастомозы яичников с ветвями воротной вены и их клиническое значение: автореф. дис. кан. мед. наук / Л. А. Шамугия. - М., 1973. – 18 с.

282. Шапкин, С. А. Деятельность в особых условиях: компонентный анализ структуры и стратегий адаптации / С. А. Шапкин, Л. Г. Дикая // Психология. - 1996. - Т.17. - №1. - С. 19-34.

283. Яворовская, К. А. Принципы клинико-лабораторного отбора супружеских пар в программе ЭКО и ПЭ (эндокринные аспекты и коррекция отклонений) // В кн. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова. - М. - 2000. - Глава 12. - С. 291-317.

284. Babior, B. M. Production, distribution, and fate of neutrophils / B. M.

Babior, D. W. Gold // Williams Hematology. 5 th ed. - 1995. - P. 773-779.

285. Bakalkin, G. G. Lateralization of LH-RH in rat hypothalamus / G. G. Bakalkin, V. V. Tsibezov, E. A. Sjutkin, S. P. Veselov, I. D. Novikov, O. G. Krivosheev. - Brain Res. – 1984. - Vol. 296, №2. - P. 361-364.

286. Balen, A. M. The influence of the number of embryos transferred in 1060 in-vitro fertilization pregnancies on miscarriage rates and pregnancy outcome / A. H. Balen, J. MacDougall , S. L. Tan // Hum. Reprod. - 1993. - Vol. 8, №8. - P. 1324-1328.

287. Bassett, R. Continued improvements in quality ana consistence of follitropin alfa? Recombinant human FSH / R. Bassett, R. Driedergen // Reproductive BioMedicine online. – 2005. - Vol. 10. - P. 169-177.

288. Bayer, U. Sex hormonal modulation of hemispheric asymmetry and interhemispheric crosstal / U. Bayer // Durham theses, Durham University, 2009. - 124p.

289. Behiman, H. R. Corpus luteum function and regression / H. R. Behiman, R. F. Endo et al. // Reproductive Medicine Review. - 1993. - №2. - P. 3.

290. Behrman, H. R. Cell-to cell interactions in luteinization and luteolusis / H. R. Behrman, R. F. Aten, J. R. Pepperell // In Hillier S.G. ed. Ovarian Endocrinology.- Boston: Blackwell Scientific Publications. - 1991. - P. 190-225.

291. Ben-Nun, I. Therapeutic maturation of endometrium in vitro fertilization and embryo transfer / I. Ben-Nun, R. Jaffe, M. D. Fergin, Y. Beyth // Fertil. Steril. – 1992. - Vol. 57. - P. 953-962.

292. Beyer, C. Steroid regulation of sexual behavior / C. Beyer, G. Morali, K. Larsson, P. Soderstein // J. Steroid Biochem. – 1986. – Vol. 7, №11-12. – P. 1171-1176.

293. Bovard, E. W. The balance between negative and positive brain system activity / E. W. Bovard // Persp. Biol. and Med. - 1962. - Vol. 6, №1. - P.

127-131.

294. Boxer, L. Neutrophil disorders: gualitative abvormalities of the neutrophil / L. Boxer // Williams Hematology. 5th ed. - 1995. - P. 228-244.

295. Broden, H. Fertilization, cleavage and pregnancy rates of oocytes from large and small follicules / H. Broden, K. Lundin, C. Bergh // Hum. Reprod. – 1997. - V.12, Abstract Book 1. - P. 14.

296. Bulletti, C. The role of leiomyomas in infertility / C. Bulletti et al. // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. - 1999. - Vol. 6. - P. 441-445.

297. Bux, J. Autoimmune neutropenia: Clinical and laboratory studies in 143 patients / J. Bux, K. Kissel, K. Nowak et al. // Ann. Hematol. - 1991. - Vol. 63. - P. 249-253.

298. Caglar, G.S. Recombinant LH in ovarian stimulation / G. S. Caglar, B. Asimakopoulos // RMB Online. - 2005. - Vol.10. - P. 774-785.

299. Carlson, J. N. Cerebral lateralization as a source of interindividual differences in behavior / J. N. Carlson, S. D. Glick // Experientia. - 1989. - Vol. 45. - P. 788 – 798.

300. Chang, M. C. Fertilization of rabbitova in vitro / M. C. Chang. – Nature. – 1959. – Vol. 8. - 184 pp.

301. Chang, M.-Y. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies / M.-Y. Chang et al. // Fertil. Steril. — 1998. - Vol. 69. - P. 505-510.

302. Chapple, W. The lateralization in the nervous system / W. Chapple // New-york-London. - Acad. Press. - 1977. - P. 3.

303. Check, J. H. Evaluation of the mechanism for higher pregnancy rates in donor oocyte recipients by comparison of fresh with frozen embryo transfer pregnancy rates in a shared oocyte programme / J. H. Check et al. // Hum Reprod. - 1995. - Vol. 10. - P. 3022-3027.

304. Check, J. H. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched

control study Text. / J. H. Check et al. // Hum. Reprod. – 2002. - Vol. 17. - P. 1244-8.

305. Chen, L. O. Mechanism of the sex steroid hormones / L. O. Chen, B. W. Malley // N. Engl. J. Med. - 1976. - V. 294. - P.1322.

306. Cohen, J. Advanced laboratory techniques for assisted reproduction / J. Cohen et al. // Infertil. Reprod. Med. –1993. - Vol. 4 – P. 733-759.

307. Cohen, J. Microsurgical fertilization and teratozoospermia / J. Cohen, B. E. Talansky, H. Malter et al. // Hum. Reprod. - 1991. - Vol.6, №1. - P. 118-123.

308. Cook, C. L. Serum mullerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles / C. L. Cook et al. // Fertil. Steril. – 2000. - Vol. 73. - P. 859-861.

309. Coulam, C. B. Ultrasonografic predictors of implantation after assisted reproduction / C. B. Coulam, M. Bustillo, D. M. Soenksen, S. Britten // Fertil. Steril. - 1994. - Vol. 62. - P. 1004-1110.

310. Crosignani, P. Human prolactin releas by FSH, LH, HCG / C. B. Coulam, M. Bustillo, D. M. Soenksen, S. Britten // Hum. Reprod. - 1991. - Vol.6, №8. - P. 1070-1073.

311. Csemickzky, G. Luteal phase oestradiol and progesterone levels are stronger predictors than follicular phase FSH for the outcome for IVF treatment in women with tubal infertility / G. Csemickzky et al. // Hum Reprod. - 1996. - Vol. 11. - P. 2396 - 2399.

312. Dalkin, A. C. Reproduction and Fertility. // In: Endocrinolody. Basic and Clinical Principles. Ed. P.M. Conn, Shlomo Melmed, Human Press, New Jersey. В ст. Фанченко Н.Д. и соавт. « Об эффективности ЭКО» / A. C. Dalkin, J. C. Marshall // Проб. репрод.-2000. - №5. - С. 22-26.

313. Davidson, R. J. Regional brain finction, emotion and disorders of emotion / R. J. Davidson, H. Abercrombie, J. B. Nitschke, K. Putnam // Curr. Opin. Neurobiol. - 1999. - Vol. 9. - P. 228-234.

314. Davidson, R. F. Cerebral asymmetry and emotion: conceptual and methodological conundrums / R. F. Davidson // Cognit. emot. - 1993. - Vol. 7. - P. 115-138.

315. Davidson, R.J. Laterality and emotion: An ectrophysiological approach / R. J. Davidson, A. E. Tomasken // Handbook of neu-ropschology. Amsterdam: Elsevier, 1989. - Vol. 3. - P. 143-154.

316. De Kretzer, D. Transfer of a human zygote / D. De Kretzer, P. Dennis, B. Hudson, J. Leeton, A. Lopata, K. Outch, J. Talbot. - Lancet. - 1973. - Vol.29, №2. – P. 728-9.

317. De Leeuw, R. Structure-function relationship of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) / R. De Leeuw, J. Mulders, G. Voortman et al. // Molec. Hum. Reprod. –1996. - Vol. 2, №5. - P. 361-369.

318. De Vet, A. Anti-mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging / de A. Vet et al. // Fertil Steril. - 2002. - Vol. 77. - P. 357-362.

319. De Vries, J. The oocyte – practice // Laboratory aspects of in vitro fertilization // Eds.: M. Bras, J.W. Lens, M.H. Piederit et al. – 1996. – N.V. Organon. – The Niderlands. – P. 95-110.

320. Diamond, M. C. Hormonal effects on the development of cerebral lateralization / M. C. Diamond // Psychoneuroendocrynology. – 1991. – Vol. 16, № 1-3. – P. 121-129.

321. Diamond, M. C. Morphological cortical asymmetry in male and female rats / M. C. Diamond, G. A. Dowling, R. E. Johnson // Exp. Neurol. – 1981. – Vol. 71. – P. 261-271.

322. Diamond, S. et al. // Differing emotional response from right and left hemispheries / S. Diamond et al. // Nature. - 1976. - Vol. 261. - P. 690-692.

323. Dickey, R. P. Assisted reproduction (letter) / R. P. Dickey, T. T. Olar, S. N. Taylor et al. // Fertil. Steril. - 1989. - Vol.52, №5. - P. 875-876.

324. Dimond, S. Differing emotional response from right and left hemispheries / S. Dimond, L. Fanton, P. Johnson // Nature. - 1976. - Vol.

261. - P. 690-692.

325. Dorrington, J. H. Effects of FSH on gonadal functions / J. H. Dorrington, D. T. Armstrong // Recent Prog. Horm. Res. - 1979. – Vol. 39. - P. 301.

326. Durlinger, A. L. L. Ovarian follicle growth and development: role of anti-mullerian hormone / A. L. L. Durlinger. – Rotterdam. – 2000. – 160p.

327. Edwards, R. G. Early human development from the oocyte to implantation: In Scientifical foundation of Obstetrics and Gynecology // Eds. E. E. Philipp, J. Barnes, M. Newton. – London: Ac. Press. – 1977. – P. 175-252.

328. Edwards, R. G. Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility / R. G. Edwards et al. // J. In Vitro Fert. Embryo Transf. - 1984. - Vol. 1, № 1. – P. 3-23.

329. Edwards, R. G. Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured in vitro / R. G. Edwards, R. P. Donahue, T. A. Baramki, H. W. Jr. Jones // Am J. Obstet Gynecol. – 1966. – Vol. 15, №96. – P. 192-200.

330. Enien, W. M. Human ovarian granulose cells and follicular fluid indices: the relationship to oocyte maturity and fertilization in vitro / W. M. Enien, E. Chantler, M. W. Seif, M. Elstein // Hum. Reprod. - 1998. – Vol. 13. - №5. - P. 1303-6.

331. Eppig, J. Development in vitro of mouse oocytes from primordial follicles / J. Eppig, M. O Brien // Biol. Reprod. – 1996. – Vol. 54. - P. 197-207.

332. Erikson, G. F. Follicular maturation and atresia // In Flamingni C., Givens J.R. (eds.) The Gonadotropins: Basic Science and Clinical Aspects in Females / G. F. Erikson // Academic Press. - New York. - 1982. - P.171-186.

333. ESHRE Campus Course Report / Prevention of twin pregnancies after IVF / ICSI by single embryo transfer // Hum Reprod. – 2001. - Vol. 16. - P. 790-800.

334. Faddy, M. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary / M. Faddy, R. Gosden // Hum. Reprod. – 1995. — Vol. 10. — P. 770 – 775.

335. Fanchin, R. Serum anti-Miillerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol. FSH and LH on day 3 / R. Fanchin et al. // Hum. Reprod. – 2003. - Vol. 18. - P. 323-327.

336. Fanchin, R. Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation / R. Fanchin et al. // Hum. Reprod. 2003. - Vol. 18. - P. 328-332.

337. Farquhar, C. M. Fibroids: Effect on infertility and assisted reproduction / C. M. Farquhar // International Congress Series. - 2004. - Vol. 1266. - P. 191-196.

338. Feichtinger, W. Transvaginal sector scansonography for need leguided transvaginal follicle aspiration and other applications in gynecologic routine and research / W. Feichtinger, P. Kemeter // Fertil. Steril. – 1986. – Vol. 45, №5. – P. 722-5.

339. Ficicioblu, C. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve / C. Ficicioblu, L. Schonauer, R. Fiydman // Fertil. Steril. – 2006. - Vol. 85. - P. 592 - 596.

340. Findlay, J. K. Control of follicular growth //The ovary: regulation, dysfunction and treatment. Editors: Filicori M., Flamigni C. / J. K. Findlay, A. E. Drummond // Excepta Medica. - 1996. - P. - 13-21.

341. Fishel, S. Evaluation of 225 patients undergoing subzonal insemination for the procurement of fertilization in vitro / S. Fishel, J. Timson, F. Lisi, L. Rinaldi // Fertil. Steril. –1992. - Vol. 57. - P. 840-849.

342. Fowler, R. E. Steroidogenesis by cultured granulose cells aspirated from human follicles using pregnenolone and androgens as precursors / R. E. Fowler, N. L. Fox, R. G. Edwards, D. E. Walters, P. C. Steptoe // J. Endocrinol. - 1978. – Vol. 77. - P. 171.

343. Franchi, L. L. The Ovary: development, structure and temporal chandes: In Scientific Foundation of Obstetrics and Gynecolody. Eds. E.E. Philipp, J. Barnes, M. Newton / L. L. Franchi. – London: Ac. Press. –1977. – P. 145-174.

344. Frattarelli, J. L. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles / J. L. Frattarelli et al. // Fertil. Steril. – 2000. - Vol. 74, №3. - P. 518- 524.

345. Freeman, M. R. Granulosa cell co-culture enhances human embryo development and pregnancy rate following in-vitro fertilization / M. R. Freeman, C. M. Whitworth, G. A. Hill // Hum. Reprod. - 1995. - Vol. 10, №2. - P. 408 – 414.

346. Fristhman, G. N. Effect of the ratio of FSH to LH on rat granulose cell proliferation and oestradiol - 17 secretion / G. N. Fristhman, A. A. Luciano, J. J. Peluso // Hum. Reprod. - 1992. - Vol.7, №8. - P. 1073-1079.

347. Gasvani, M. R. Care of the infertile couple / M. R. Gasvani, O. Ozturk, A. Templeton // The 17lh world congress on fertility and sterility. - Melbourne, Australia. - 2001. - P. 107-121.

348. Geschwind, N. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations and pathology / N. Geschwind, A. M. Galaburda // Arch. Neurol. – 1985. – Vol.42, №5. – P. 428-459.

349. Gleicher, N. EGG retrieval for in vitro fertilisation by sonographically controlled vaginal culdocentesis / N. Gleicher, J. Friberg, N. Fullan, R.V. Giglia, K. Mayden, T. Kesky, I. Siegel // Lancet. - 1983. – Vol. 27, №2. – P. 508-9.

350. Gougeon, A. Dinamic of follicle growth in humans. A model of preliminary results / A. Gougeon // Hum. Reprod. - 1986. - №1. - P.81-87.

351. Gougeon, A. Follicular growth to ovulation. // In: Successful establishment of a human pregnancy. Ed.: R. Edwards / A. Gougeon . -Rawen Press. - 1990. - P. 48-59.

352. Gougeon, A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses / A. Gougeon. - II Endocrine Reviews. -1996. - Vol. 17. - P. 121-155.

353. Hammadieh N. A postal survey of hydrosalpinx management prior to IVF in the United Kingdom / N. Hammadieh, M. Afnan, J. Evans, K. Sharif, N. Amso and O.Olufowobi // Human Reproduction. – 2004. - Vol.19, №4. – P. 1009-1012.

354. Hackeloer, B. J. The ultrasonic demonstration of follicular development during the normal menstrual cycle and after hormone stimulation. In Kurjak A (ed) Recent Advances in Ultrasound Diagnosis / B. J. Hackeloer // Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford. - 1977. – P. 122 – 128.

355. Halpern, M. E. Lateralization of the vertebrate brain: talking of the side of model systems / M. E. Halpern, O. Gunturkun, W. D. Hopkins, L. J. Rogers // J. Neurosci. – 2005. – Vol. 25. – P. 10351-10357.

356. Hansen, L. M. Evaluating ovarian reserve: follicle stimulating hormone and oestradiol variability during cycle days 2-5 / L. M. Hansen et al. // Hum. Reprod. – 1996. - Vol. 11, № 3. - P. 486 - 489.

357. Hellige, J. B. Hemispheric asymmetry: What's right and what's left? / J. B. Hellige / - Harvard: Harvard Press, 2001. - 256 p.

358. Hellige, J. Hemispheric asymmetry / J. Hellige // Ann. Rev. Psychol. 1990. - Vol. 41, № 1. – P. 55.

359. Hiller, S. G. Current concepts of the roles of folliclestimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis / S. G. Hiller // Hum. Reprod. - 1994. - Vol. 9, №2. - P. 188-191.

360. Hiller, S. G. Nongonadotrophic regulation of ovarian function: roles of follicular sex steroids / S. G. Hiller // Ovulation Induction. Basic science and clinical advances. - Edited by Filicori M., Flamigni C. - Florida. - USA. - 1994.

361. Hillier, S. G. Sex steroids and their receptors: the rodent model / S. G.

Hillier, M. Tetsuka // International Symposium on Life Cycles of the ovarian Follicle. - Florida. - USA. - 1995. - P.14.

362. Hirobe, S. Anti-mullerian hormone messenger ribonucleic acid expression in granulosa and Sertoli cells coincides with their mitotic activity text. / S. Hirobe et al. // Endocrinology. - 1992. - Vol.13. - P. 854-862.

363. Hulka, J. F. Text book of laparoscopy Philadelphia / J. F. Hulka, H. Reich, W. B. Sounders. – 1998. - 548 p.

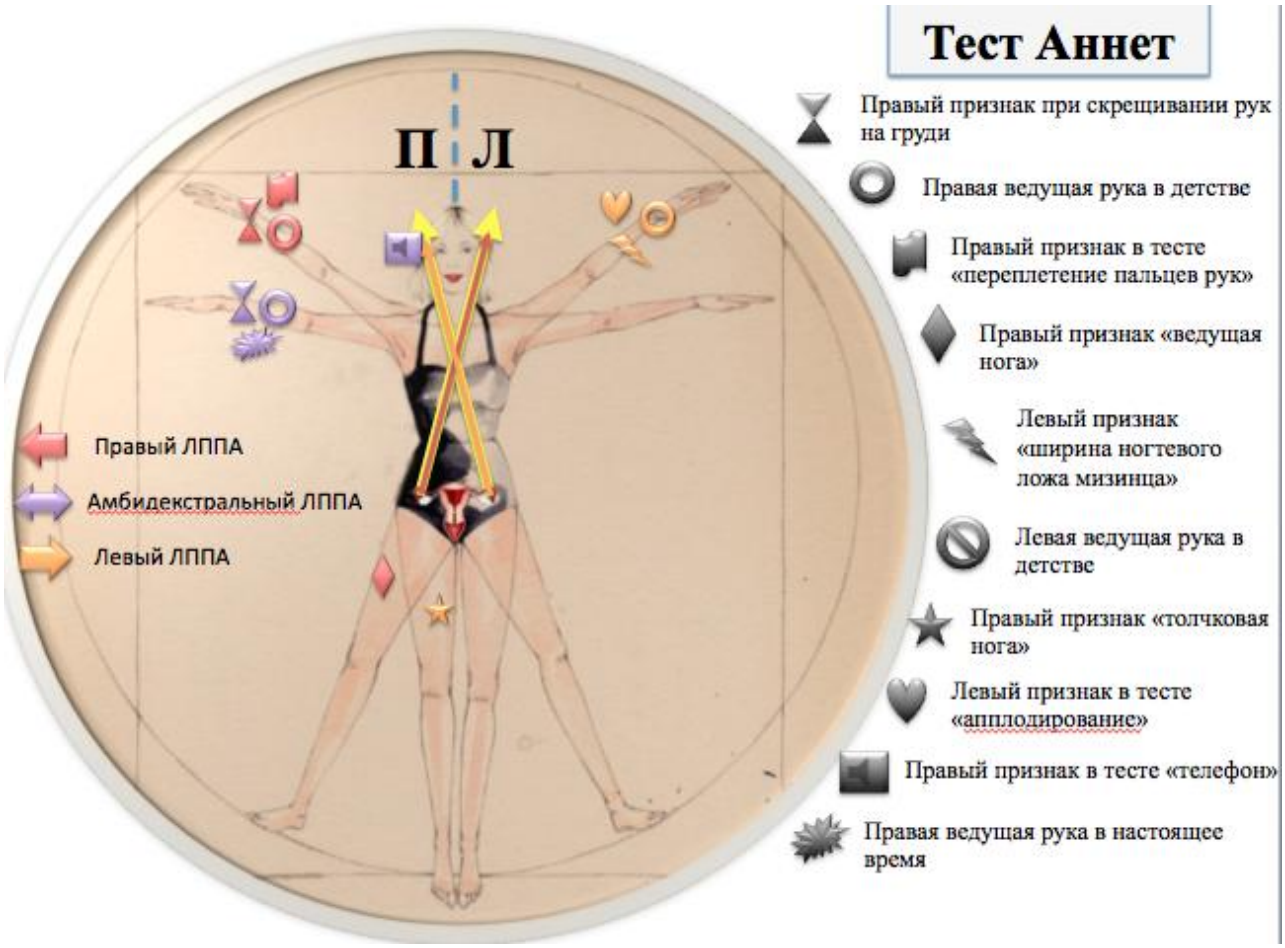
364. Luciano, G. Nardo The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome // Nardo G. Luciano, Yates P. Allen, A. Roberts Stephen, Phil Pemberton and Ian Laing // Human Reproduction. – 2009. - Vol. 24, №.11. – P. 2917–2923.

365. Sanders G1,Verbal and music dichotic listening tasks reveal variations in functional cerebral asymmetry across the menstrual cycle that are phase and task dependent / Sanders G1, Wenmoth D. // Neuropsychologia. 1998 Sep;36(9):869-74.

366. Strandell A. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF/ A. Strandell, A. Lindhard, U. Waldenström, J. Thorburn, P.O. Janson,and L. Hamberger // Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14, №11. – P. 2762-2769.

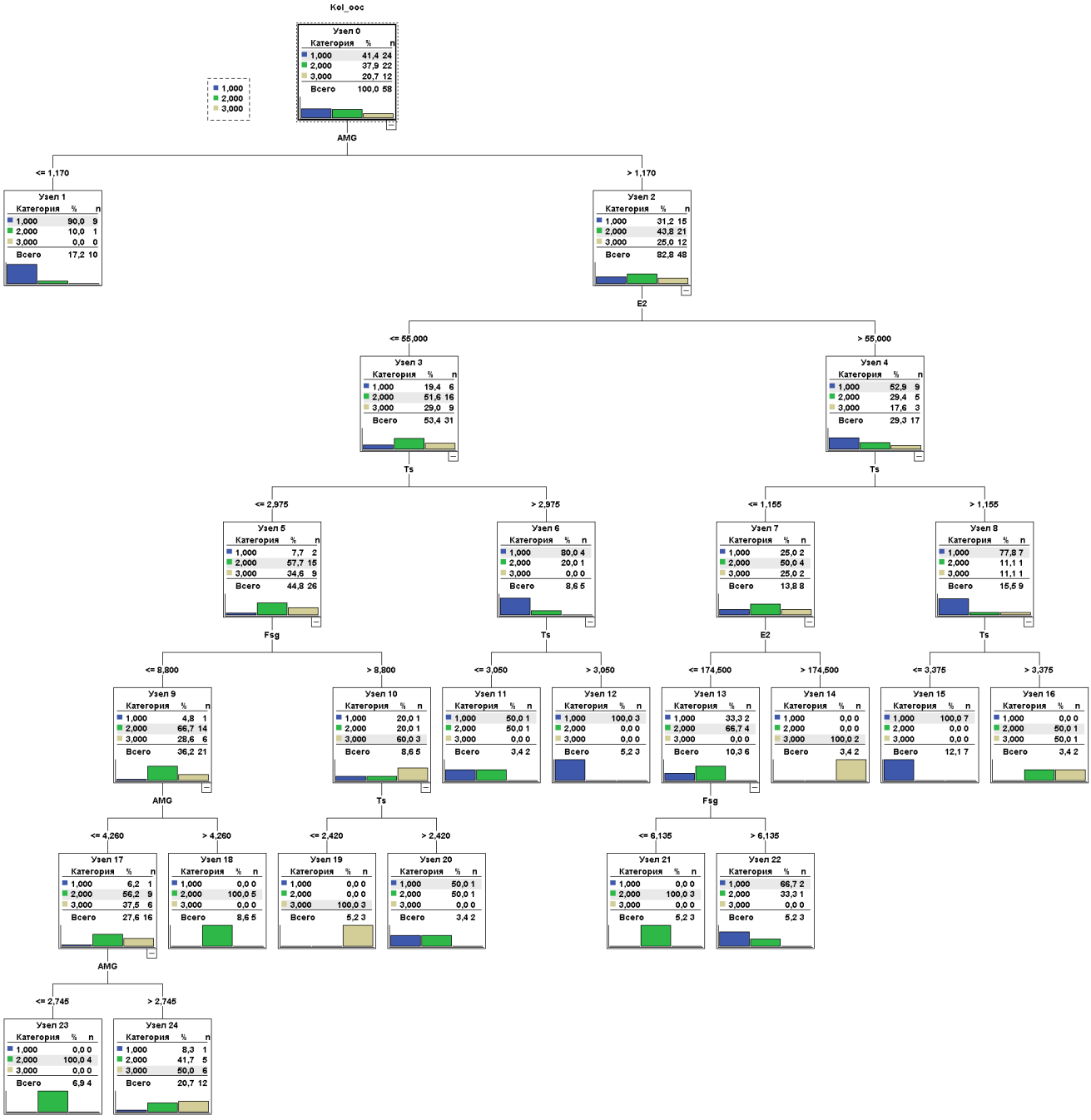
Приложение А

Тест Аннет



Приложение Б

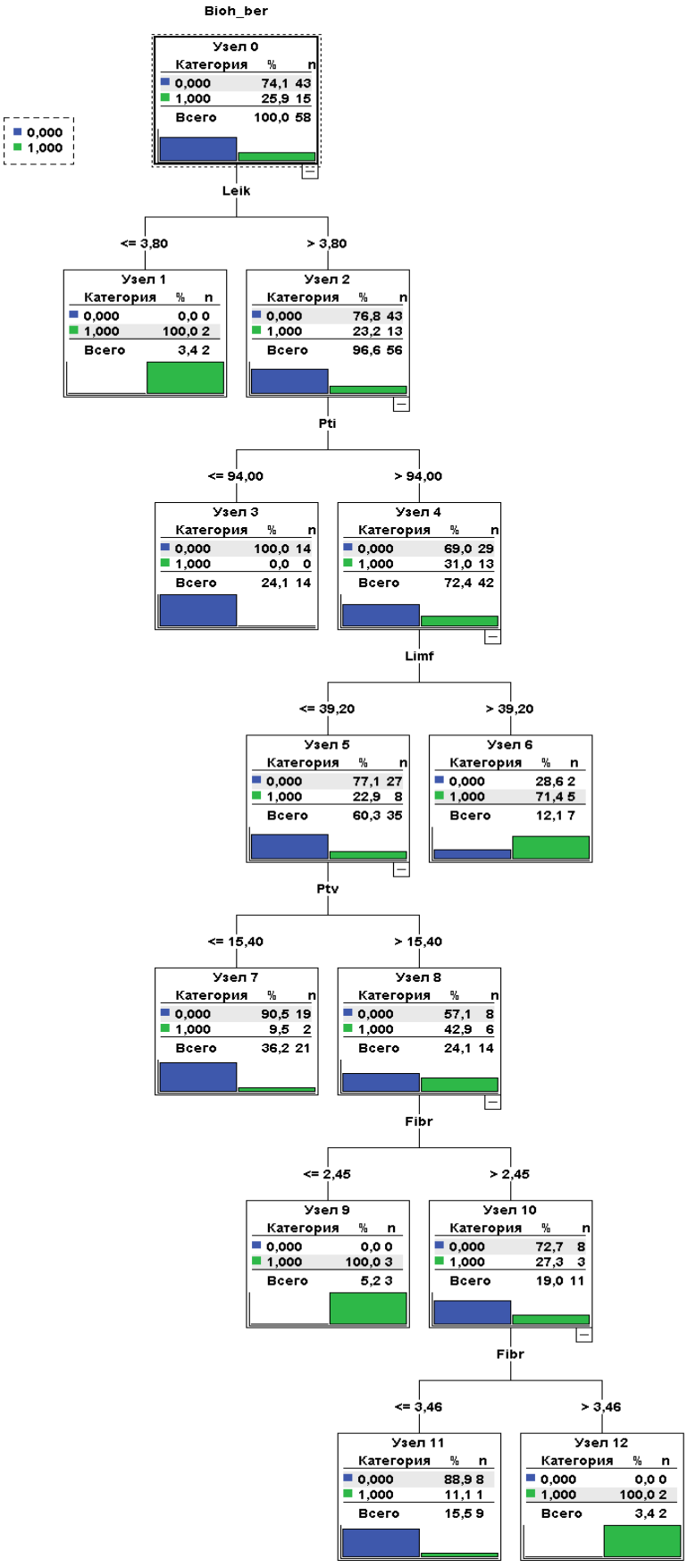
1) Контрольная группа



Приложение Б (продолжение)

2) Основная группа

Приложение В



Приложение Г

Корреляционные связи у женщин с левым профилем в контрольной группе при использовании комбинированной схемы стимуляции (при p<0,05)

	Моноциты	ПТВ	РФМК	МНО	Э2	Кортизол	ТТГ	Фолликулы	Фолликулы	Фолликулы	Ооциты	Ооциты	Зрелые	Эмбрионы	Эмбрионы
Гемоглобин	0,8		-0,9		-0,8										
Лейкоциты										0,9					
Нейтрофилы		0,99		0,9											
Лимфоциты		-0,99		-0,9											
Моноциты					-0,8										0,8
СОЭ													-0,8		
АЧТВ														0,8	
ПТВ				0,9											
МНО											-0,9	-0,8			
АМГ										0,8					
Тестостерон						-0,8									
Пролактин							-0,8		-0,8						
ТТГ									0,8						
Т4								0,99		0,8	0,9	0,9			
Фолликулы (оба яичника)										0,9	0,8	0,9			
Фолликулы (правый яичник)											0,8				
Ооциты (оба яичника)												0,9	0,8		
Ооциты (левый яичник)													0,9		
Эмбрионы класса А (левый яичник)															0,