© Коллектив авторов, 2020
УДК: 618.11:618.177+618.179-053.9
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-14-20

Яичниковый фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста

К.В. Урюпина, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, П.А. Гаврюченко

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Цель: осветить проблему снижения фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста. **Материалы и методы:** при написании статьи осуществлялся поиск литературы по базам данных MedLine, Pubmed, РИНЦ и др. **Результаты:** анализ литературных данных показывает, что снижение фертильности определяется совокупностью физиологических, молекулярных и генетических факторов, которые по мере старения играют все большую роль. **Заключение:** развитие современных технологий позволяет решить проблему бесплодия в подавляющем большинстве случаев. Однако недостаточная эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для женщин старше 35 лет требует оптимизации стратегии помощи этим женщинам.

Ключевые слова: бесплодие, ВРТ, ооциты, обзор.

Для цитирования: Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Гаврюченко П.А. Яичниковый фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):14-20. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-14-20

Контактное лицо: Урюпина Кристина Владимировна, dddd.jjjj@bk.ru.

Ovarian infertility factor in patients of late reproductive age

K.V. Uryupina, I.I. Kutsenko, E.I. Kravtsova, P.A. Gavryuchenko

Kuban state medical University, Krasnodar, Russian Federation

Objective: in women over 35 years of age, there is a progressive and age-related decline in fertility, which is due to multiple consequences, including a decrease in follicular reserve. Cytokines play a role, mediating the interaction between oocytes and other cells. In addition, there is a change in the expression of mRNA of a number of genes, leading to a decrease in the ability to bear children. The goal is to highlight the problem of reducing fertility in women of older reproductive age. **Materials and methods:** medLine, Pubmed, RISC, etc. **Results:** analysis of literature data shows that fertility decline is determined by a combination of physiological, molecular and genetic factors that play an increasing role as we age. **Conclusion:** the development of modern technology can solve the problem of infertility in the vast majority of cases. However, the lack of effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) for women over 35 years of age requires optimizing a care strategy for these women.

For citation: Uryupina K.V., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Gavryuchenko P.A. Ovarian infertility factor in patients of late reproductive age. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):14-20. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-14-20

Key words: infertility, ART, oocytes, review

Corresponding author: Uryupina Kristina Vladimirova, dddd.jjjj@bk.ru.

Введение

Согласно данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology — ESHRE) в человеческой популяции одна из шести пар страдает бесплодием. Больше половины подобных пар не могут решить проблему с зачатием без применения репродуктивных технологий. У 9 % женщин в актив-

ном репродуктивном возрасте (20–44 года) отмечается нарушение фертильности. Тенденцией последних лет стало увеличение возраста женщин в супружеских парах, обращающихся за помощью из-за невозможности зачать ребенка¹.

В Российской Федерации указанные проблемы занимают четвертую позицию в списке основных нарушений репродуктивного здоровья. Для отдельных регионов РФ эта патология особенно актуальна и может наблюдаться

¹ European Society of Human Reproduction and Embryology. Available at: <https://www.eshre.eu>. Accessed on September 5, 2017.

у 10–20 % женатых пар [1,2]. По данным Росстата, за последние десятилетия показатели бесплодия резко возросли и в 2016 г. 92.800 женщинам 18–49 лет (278,8 на 100 тыс. женщин) был поставлен диагноз бесплодие, что почти в 2 раза превышает аналогичные значения для 2005 г., когда подобный диагноз был установлен у 52500 женщин (146,6 на 100 тыс. женщин)².

Последние десятилетия отмечены массовым изменением репродуктивного поведения, характерной чертой которого стало отложенное на более поздние сроки материнство. Это привело к снижению показателей деторождения и увеличило распространенность женского бесплодия [3].

К когорте позднего репродуктивного возраста относят женщин >35 лет [4]. Такие женщины имеют возрастные ограничения в деторождении, что определяется естественными биологическими механизмами, постепенно приводящими к снижению фертильности и в конечном итоге к бесплодию. Попытки деторождения в позднем репродуктивном возрасте требуют восстановления способности к зачатию, что невозможно без использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Оценки частоты наступления беременности для данной категории женщин варьируют у разных авторов, но в среднем не превышают 15 % [5,6]. Столь низкая вероятность связана с возрастным отключением яичников, в которых общее содержание яйцеклеток критически снижается [7]. Кроме того, увеличивается число ооцитов с хромосомными аномалиями, что сопряжено с риском уменьшения возможности оплодотворения [3, 8].

В когорте женщин с пониженной способностью к зачатию, особенно в старших возрастных группах, отмечается относительно высокая частота генетической (в т.ч. хромосомной) патологии, что может приводить к рождению больных детей. Опасность состоит в том, что существующие в настоящее время морфологические критерии описания полученных эмбрионов не дают уверенности в отсутствии у них генетической аномалии: так, около 36 % положительно охарактеризованных эмбрионов содержат патологию генов и/или хромосом [9]. Пары с нарушениями в геноме имеют повышенные риски рождения нездорового потомства, однако, до сих пор мало известно о влиянии родительской патологии на результаты применения ВРТ.

Патогенетические особенности утраты овариального звена фертильной функции в позднем репродуктивном возрасте рождают дополнительные экономические затраты на ее преодоление. В то же время комплексное их изучение с целью разработки методов прогнозирования и вероятной оптимизации возможностей реабилитации репродуктивной функции и определило выбор темы настоящего обзора.

Морфологические и функциональные изменения яичников в позднем репродуктивном возрасте

Примерно после 30 лет в организме женщины запускаются процессы, приводящие к снижению фертильности: меняется морфология яичников, снижается их

функция. В основной ткани яичника увеличивается содержание коллагена, фиброзируется наружный слой. Часть артерий, питающих яичник, может облитерироваться из-за гиалиноза. При этом вены остаются интактными [10]. Белочная капсула ооцита с возрастом утолщается, сосуды и строма склерозируются, число яйцеклеток (преимущественно в наружном слое) сокращается [10]. Все это приводит к снижению способности женщины к зачатию.

Величина фолликулярного пула коррелирует со способностью яичников реагировать на стимуляцию: при этом фолликулы (с яйцеклетками внутри) начинают расти. Максимальная потеря фолликулярного резерва в результате запрограммированного апоптоза приходится на возраст 37–38 лет с известными колебаниями [4].

У пациенток старше 35 лет при отсутствии других, не менее значимых причин, связанных с гинекологическим и акушерским анамнезом, ведущей причиной снижения вероятности зачатия может быть обусловленные возрастом процессы, включая дрейф овуляции с дефицитом лютеиновой фазы (70,2 %) на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении. Достаточно часто регистрируют дисфункциональные нарушения связанные с гиперандрогенией, однако, падение содержания андрогенов тоже может быть признаком возрастного снижения фертильности [11]. Отклонение уровня андрогенов от нормальных значений нередко сопровождается преждевременными менструациями, уменьшением размеров яичников, падением концентрации гормонов, регулирующих цикл (ФСГ, АМГ, ингибин-бета) [2,12].

Интенсивность кровотока в яичниках может зависеть от характера нарушений овуляции и наличия гинекологических заболеваний. Исследователи выявили корреляцию между концентрацией эстрадиола в сыворотке и уровнем кровоснабжения яичников, которое определялось доплерографически, и сопоставлялось с процессами фолликулогенеза и стероидогенеза [13]: это может быть показателем для инфертильных женщин в позднем репродуктивном периоде.

Цитокиновый баланс фолликулярной жидкости у пациенток с бесплодием

Известно, что гормональная функция яичников, фолликулогенез и созревание ооцитов непосредственно связаны с системой цитокинов. Оптимальным направлением такой регуляции является сдвиг баланса в сторону цитокинов с иммуносупрессорной и противовоспалительной активностью. Дисбаланс цитокинов в фолликулярной жидкости является патогенетическим звеном бесплодия и может быть причиной неэффективных циклов экстракорпорального оплодотворения [14]. Выявлено, что наиболее значимым в процессах воздействие на развитие эмбриона является фактор LIF (Leukemia Inhibiting Factor), относящийся к семейству интерлейкина-6. Этот белок регулирует синтез эстрогенов, созревание фолликулов и начальное развитие зародыша, опосредуя размножение и дифференцировку стволовых клеток. Уровень LIF растет вместе с уровнем половых гормонов и согласуется с чис-

² Здравоохранение в России, 2017. Статистический сборник. - Москва. - 2017.

лом ооцитов и эмбрионов в женском организме. Адекватные уровни TGF- β 1, GDF-9 и BMP-15 и ростовых факторов (IGF-2, IGFBP-3 и IGFBP-4, G-CSF) в ФЖ сопряжены с эффективными результатами оплодотворения и улучшенным качеством эмбрионов, что приводит в итоге к успешными циклами ЭКО [15]. Некоторые исследователи утверждают, что повышенные концентрации VEGF могут быть причиной снижения вероятности оплодотворения, ранней лютеинизации фолликула, который не прошел через процесс овуляции. Р. Monteleone и соавт. [16], напротив, связывают высокий уровень VEGF с успешным оплодотворением, хорошими характеристиками эмбрионов и повышенной вероятностью забеременеть.

Для стимуляции размножения клеток гранулезы, активации апоптоза и обратного развития фолликулов необходимо присутствие в фолликулярной жидкости определенного количества цитокинов воспаления [17]. В то же время провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6 и др.) могут пагубно воздействовать на разные этапы зародышевого развития. Т. Gaafar и соавт. [18] в своих работах показали, что существует связь между повышенной концентрацией TNF- α и снижением эффективности оплодотворения яйцеклеток в ходе ЭКО. Было отмечено, что TNF- α замедляет созревание яйцеклеток и провоцирует возникновение хромосомной патологии. IFN- γ в высоких концентрациях способен подавлять овуляцию и провоцировать преждевременное прерывание беременности [19]. Вышесказанное приводит к выводу о том, что интерлейкины являются медиаторами, обуславливающими взаимодействие между яйцеклетками в процессе их развития и другими клетками организма, усиливая или подавляя разные стадии созревания фолликулов и воздействуя на эмбриогенез. Уровни цитокинов в фолликулярной жидкости, особенно у пациенток позднего репродуктивного возраста, могут явиться прогностическим маркером успешного эмбриогенеза, переноса и развития эмбриона.

Молекулярно-генетические механизмы снижения фертильности

Генетические механизмы как причины, определяющие пониженную способность к зачатию у пациенток в возрасте старше 35 лет, связаны с процессами, протекающими в ооцитах, и реализуются по мере старения ооцитов. Усиленная транскрипция мРНК генов спонтанного хетчинга CTSL2 и GATA3 была обнаружена в человеческих бластоцистах, осуществивших хетчинг, при сравнении с бластоцистами, локализованными в блестящей оболочке. Повышенная экспрессия мРНК гена CGB в клетках бластоцист, совершивших спонтанный хетчинг, была выявлена только у эмбрионов отличного качества по клеткам трофобласта³. Исследованиями подтверждено, что увеличение экспрессии мРНК генов AREG, EREG, LIFR ассоциировано с ранними репродуктивными потерями в программе ЭКО [14].

Данные отечественных авторов свидетельствуют о том, что по мере старения яйцеклеток в них меняется

спектр транскрипции и свойства протеома, что ведет к нарушениям расхождения хромосомного материала и возникновению дефектов веретена деления в ходе мейоза. Это, в свою очередь, провоцирует появление хромосомных аномалий и создает риски для зачатия [20]. Известно, что у женщин старшего репродуктивного возраста при небольшом числе продуцируемых ооцитов до 80 % доимплантационных эмбрионов анеуплоидны. Патология кариотипа доминирует среди причин неразвивающейся беременности на ранних стадиях, которая возникла естественным способом или как результат ВРТ у женщин старше 35 лет. Изучение «абортусов» при таких беременностях обнаружило, что кариотипы в 70 % случаев содержали разные виды хромосомных аномалий, включая моносомии, трисомии, полиплоидии и др. [21]. Было показано, что у женщин после 35 лет преобладают полисомии (в 1,6 раз чаще) по сравнению с моносомиями, а у молодых эти хромосомные нарушения распределены в соотношении близком 1:1. К тому же, у молодых женщин анеуплоидии по большинству хромосом встречаются реже. Не выявлено достоверных различий по анеуплоидиям только в 13-й, 18-й, 21-й и половых хромосомах [22].

Методы преодоления яичникового фактора в циклах ЭКО у пациенток позднего репродуктивного возраста

Среди женщин, проходящих через процедуру ЭКО, 10 % старше 40 лет [2], и в этой группе вероятность наступления беременности заметно ниже, чем у более молодых женщин. По современным данным эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий не превышает 40 %, что предполагает проведение дополнительных процедур (ЭКО, ИКСИ и другое) [17]. Необходимо подчеркнуть, что в группе пациенток позднего репродуктивного возраста эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий не превышает 10 %. Возможность забеременеть падает на 4,7 % каждый год жизни для пациенток после 30 лет [23]. Значение антимюллерова гормона, равное 1,26 нг/мл, является точкой отсечения, при достижении которой можно предполагать удовлетворительную реакцию на гормональную стимуляцию (более 4-х фолликулов), результативность при этом может достигать до 98 % [4]. У женщин позднего репродуктивного возраста наблюдается ухудшение результатов лечения, которое связывают с нарастающей редукцией фолликулярного аппарата, что, в свою очередь, провоцирует учащение случаев ослабленной реакции (бедного ответа) на стимуляторы овуляции. Оптимизация лечения бесплодия с использованием ВРТ включает в себя широко известные и используемые технологии стимулирования яичников, пункцию фолликулов и отбор зрелых ооцитов, процедуру выращивания эмбрионов и их переноса в полость матки. Тем не менее, проблема включения пациенток в последующие протоколы вспомогательных репродуктивных технологий после

³Макарова Н.П. Долгушина Н.В., Бурменская О.В. и др. Способ прогнозирования наличия хромосомных аномалий в эмбрионах удовлетворительного и плохого качества на основании оценки транскрипционного профиля в кумулюсных клетках в программе экстракорпорального оплодотворения. Патент.

ранее неэффективных программ остается дискуссионной.

Промежуток между курсами ВРТ для женщин, перенесших неудачное зачатие, очень важен для успеха следующих попыток забеременеть с использованием репродуктивных технологий. Вероятно, для полноценной функциональной реабилитации матки и яичников у женщин с проведенной гонадотропной стимуляцией необходимо не менее 2 менструальных циклов. В связи с этим наиболее оптимальным периодом для включения пациенток в повторные протоколы вспомогательных репродуктивных технологий, является 2-5 месяцев после предшествующих попыток [24].

Женщинам в позднем репродуктивном периоде чаще предписывают комбинированные средства, содержащие фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны в более высоких суммарных количествах. Также им чаще назначают ХГЧ как триггер овуляции. В ходе осуществления ВРТ у женщин в возрасте от 37 лет и старше определяется значительное снижение суммарного количества яйцеклеток и эмбрионов высокого качества. Вероятность забеременеть в результате применения ВРТ для этой категории женщин в 2,8 раз ниже, чем у молодых (<37 лет). При этом, большое количество современных исследований показывают, что число осложнений со стороны матери, плода и новорожденного выше при беременности у женщин старше 35 лет [25–31].

При выполнении программы ЭКО женщинам в позднем фертильном периоде обязательно учитывают возрастное снижение качества яйцеклеток и вероятность так называемого «бедного» ответа со стороны яичников: эти факторы влияют на подбор схемы стимуляции овуляции.

Одной из важнейших проблем является выбор схемы лечения гонадотропин-рилизинг-гормоном (Гн-РГ). Существует две схемы: с использованием агонистов и антагонистов Гн-РГ. В первом случае речь обычно идет о так называемом длинном протоколе, в результате реализации которого получают большое число яйцеклеток хорошего качества, но при этом стимуляция длится достаточно долго, что может приводить к развитию синдрома гиперстимуляции яичников, стоимость такой процедуры довольно высокая. Пациенткам в возрасте от 40 лет и старше стараются назначать короткие схемы с агонистами или антагонистами Гн-РГ. Для женщин в позднем репродуктивном периоде следует оценивать пул резерв-

ных яйцеклеток, чтобы прогнозировать способность к зачатию с использованием собственного биологического материала. Кулешова Д.А. и соавт. [32] отмечали высокую стоимость длинных схем стимуляции и в своей практике предпочитали короткие протоколы с агонистами Гн-РГ для женщин в позднем фертильном периоде, так как это давало возможность получать качественные яйцеклетки в достаточном количестве.

Заключение

Подводя итоги, следует отметить, что возможность реализации репродуктивной функции у женщин позднего репродуктивного периода является одной из актуальных проблем современной науки. Особенности репродуктивного поведения в современном мире, откладывание реализации репродуктивной функции на более поздний возраст, возможности применения вспомогательных репродуктивных технологий сформировали определенный пул пациенток, обращающихся в клиники репродукции в возрасте поздней фертильности.

Интенсивное развитие науки и технологий, получение новых медикаментозных препаратов и развитие методик (донорство ооцитов, вспомогательных хэтчинг, эмбриональная криоконсервация и др.) позволили достичь такого уровня ВРТ, когда не осталось патологии, при которой рождение потомства было бы невозможным у бесплодных пар. Тем не менее в когорте женщин от 35 лет и старше вероятность успеха программ ВРТ значительно снижается.

Комплексное исследование патогенетических факторов яичникового звена, влияющих на снижение фертильности пациенток в позднем репродуктивном возрасте с целью разработки методов прогнозирования и вероятной оптимизации возможностей реабилитации их репродуктивной функции, в том числе направленная иммунотерапия, корректирующая возможные дисбалансы цитокинового профиля у женщин позднего репродуктивного возраста и предимплантационный генетический скрининг вероятно позволят повысить эффективность циклов ЭКО у данного контингента.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машина М.А. Анализ порядка ведения пациенток с бесплодием: Национальное руководство и практика. // Сборник научных статей и тезисов XII Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке». – 2011. – С. 425-426.
2. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. - М.: МЕДпресс-информ; 2014.
3. Ермоленко К.С., Гагаев Ч.Г., Соловьева А.В., Рапопорт С.И. Новые пути решения проблемы бесплодия в старшем репродуктивном возрасте. // Вестник РУДН. Серия: Медицина. — 2013. — №5 — С. 130-136. eLIBRARY ID: 20710159
4. Абляева Э.Ш. Индукция суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста. Влияние экзогенно-

REFERENCES

1. Machina M.A. Analysis of the management of infertility patients: National guidelines and practices. *Sbornik nauchnykh statey i tezisev XII Mezhdunarodnogo kongressa "Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke"*. 2011:425-426. (In Russ).
2. Nazarenko T.A., Mishieva N.G. *Infertility and age: ways to solve the problem*. Moscow: Medpress-inform; 2014. (In Russ).
3. Ermolenko K.S., Gagaev C.G., Solovyova A.V., Rapoport S.I. New ways to overcome infertility problem in women of advanced reproductive age. *RUDN Journal of medicine*. 2013;(5):130-136. (In Russ). eLIBRARY ID: 20710159
4. Ablyayeva E.Sh. Superovulation induction in assisted reproductive technology programs in older women of reproductive age. The effect of exogenous luteinizing hormone on the

- го лютеинизирующего гормона на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий. // *Российский медицинский журнал*. — 2015. — Т.23, №14 — С. 821-824. eLIBRARY ID: 23940892
5. Ермоленко К.С., Бондаренко К.В., Гагаев Ч.Г., Колесников Д.В., Соловьева А.В. Эффективность ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста. // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. — 2012. - №5. — С. 13-17.
6. Ajlamazian A.C., Serov V.N., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. eds. *Obstetrics: national leadership. Quick Start Guide*. — М.: GEOTAR-media; 2012.
7. Radzinsky V.E. eds. *Reproductive health: Stud. Posob*. — М.: RUDN; 2011.
8. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. // *J. Ovarian Res.* — 2012. — V.5. — P.5. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
9. Fragouli E., Alfarawati S., Daphnis D.D., Goodall N.N., Mania A., et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: scientific data and technical evaluation. // *Human Reproduction*. — 2010. — V.26(2). — P.480-490. doi: 10.1093/humrep/deq344.
10. Обухова Ю.Д. Морфология яичников в различные периоды онтогенеза. Обзор литературы. // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2010. - Т. 17. - №2. - С. 301-305. eLIBRARY ID: 16459675
11. Саидова Р.А., Воробьева Е.В., Монастырская О.А. Значение оценки состояния репродуктивной системы в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста // *Гинекология*. — 2012. - №2 — С. 69-74. eLIBRARY ID: 17961978
12. Кузнецова И.В., Менструальный цикл в позднем репродуктивном периоде: расстройства и разумная коррекция. // *Эффективная фармакотерапия*. — 2013. - №18. — С. 32-41. eLIBRARY ID: 22571279
13. Джемликханова Л.Х. Особенности кровоснабжения яичников у больных с нормогонадотропной овариальной недостаточностью. // *Медицина. XXI век*. — 2006. - №2(2). — С. 52-55. eLIBRARY ID: 19644428
14. Смольникова В.Ю., Калинина Е.А. Мартынова А.Е., Дударова А.Х. ВРТ при эндометриозе и миоме матки. // *XXVI Международная конференция РАРЧ "Репродуктивные технологии сегодня завтра"* - 2016. - С. 103-105. eLIBRARY ID: 26695698
15. Куценко И.И., Авакимян В.А., Кравцова Е.И., Томина О.В. Применение иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО у пациенток с аденомиозом 1-2 степени. // *Медицинский вестник Юга России*. — 2017. — Т.8, №4. — С. 61-67. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-61-67>
16. Monteleone P., Giovanni P., Simi G., Casarova E., Celo V., Genazzani A. Follicular fluid VEGF levels directly correlate with perifollicular blood flow in normoresponder patients undergoing IVF. // *J Assist. Reprod. Genet.* — 2008. — V.25(5). — P.183-186. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9218-1>.
17. Куценко И.И., Кравцова Е.И., Авакимян В.А., Томина О.В., Сторожук П.Г. Гормонопосредованная цитокиновая регуляция имплантационного потенциала эндометрия у пациенток с аденомиозом и неудачными попытками ЭКО. // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2017. - №4. — С.91-95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-91-95>
18. Gaafar T.M., Hanna M.O., Hammady M.R., Amr H.M., Osman O.M., et al. Evaluation of cytokines in follicular fluid and their effect on fertilization and pregnancy outcome. // *Immunology of assisted reproductive technology programs. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;23(14):821-824. (In Russ). eLIBRARY ID: 23940892
5. Ermolenko K.S., Bondarenko K.V., Gagaev Ch.G., Kolesnikov D.V., Solovyova A.V. The effectiveness of IVF in women of older reproductive age. *Byulleten' Rossiyskogo Instituta Druzhby Narodov. Seriya Meditsina*. 2012;(5):13-17. (In Russ).
6. Ajlamazian A.C., Serov V.N., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. eds. *Obstetrics: national leadership. Quick Start Guide*. М.: GEOTAR-media; 2012.
7. Radzinsky V.E. eds. *Reproductive health: Stud. Posob*. М.: RUDN; 2011.
8. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J. Ovarian Res*. 2012;5:5. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
9. Fragouli E., Alfarawati S., Daphnis DD, Goodall NN, Mania A, et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: scientific data and technical evaluation. *Human Reproduction*. 2010;26(2):480-490. doi: 10.1093/humrep/deq344.
10. Obukhova Yu.D. Morphology of the ovaries in different periods of ontogenesis. Literature review. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;17(2):301-305. (In Russ). eLIBRARY ID: 16459675
11. Saidova R.A., Vorobyeva E.V., Monastyrna O.A. The importance of assessing the state of the reproductive system in the treatment of infertility in women of late reproductive age. *Ginekologiya*. 2012;2:69-74. (In Russ). eLIBRARY ID: 17961978
12. Kuznetsova I.V. Menstrual cycle during the late reproductive period: disorders and rational correction. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;(18):32-41. (in Russ.). eLIBRARY ID: 22571279
13. Dzhemlikhanova L.Kh. Features of blood supply to the ovaries in patients with normogonadotropic ovarian failure. *Medicine. XXI century*. 2006;2(2):52-55. (In Russ). eLIBRARY ID: 19644428
14. Smolnikova V.Yu., Kalinina E.A., Martynova A.E., Dudarova A.H. ART for endometriosis and uterine myoma. *Materialy XVII mezhdunarodnoy konferentsii rossiyskoy assotsiatsii reproduktivnoy cheloveka*. 2016:103-105. (In Russ). eLIBRARY ID: 26695698
15. Kucenko I.I., Avakimyan V.A., Kravcova E.I., Tomina O.V. Application of immunocorrection in complex preovulatory preparation for IVF in patients with adenomiosis 1-2 degrees. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(4):61-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-61-67>
16. Monteleone P., Giovanni P., Simi G., Casarova E., Celo V., Genazzani A. Follicular fluid VEGF levels directly correlate with perifollicular blood flow in normoresponder patients undergoing IVF. *J Assist. Reprod. Genet*. 2008;25(5):183-186. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9218-1>.
17. Kucenko I.I., Kravtsova E.I., Avakimyan V.A., Tomina O.V., Storozhuk P.G. Hormonemediated regulation of cytokines in patients with adenomyosis and unsuccessful ivf attempts. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(4):91-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-91-95>
18. Gaafar T.M., Hanna M.O., Hammady M.R., Amr H.M., Osman O.M., et al. Evaluation of cytokines in follicular fluid and their effect on fertilization and pregnancy outcome. *Immunol. Invest*. 2014;43(6):572-584. <https://doi.org/10.3109/08820139.2014.901974>.
19. Motovilova N.O., Kogan I.Y., Syssoev K.A., Buinova A.N., Griaznov A.Y., Totolyan A.A. Impact of some cytokines to efficiency of infertility treatment by means of in vitro fertilization. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(4-5):373-382. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-373-382>

- nol. Invest.* – 2014. – V.43(6). – P.572-584. <https://doi.org/10.3109/08820139.2014.901974>.
19. Мотовилова Н.О., Коган И.Ю., Сысоев К.А., Буйнова А.Н., Грязнов А.Ю., Тотолян А.А. Роль некоторых цитокинов в эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. // *Медицинская иммунология.* – 2012. – 14(4-5). – С. 373-382. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-373-382>.
 20. Коваль А.П., Краснополянская К.В., Бадалян Г.В., Сударикова Н.М., Сесина Н.И. Влияние возрастных изменений ооцитов на процессы раннего эмбриогенеза и эффективность программ ВРТ. // *Материалы XVII международной конференции российской ассоциации репродукции человека.* – 2016. – С. 123-125.
 21. Федорова Е.М., Шлыкова С.А., Татищева Ю.А., Лапина Е.Н., Янчук Т.В., Калугина А.С. ACGN у пациентов различных возрастных групп: результаты 2015 года. // *Материалы XVII международной конференции российской ассоциации репродукции человека.* – 2016. – С. 160-161.
 22. Чигряева О.Г., Пендина А.А., Тихонова А.В., Ефимова О.А., Петрова Л.И., и др. Сравнительный анализ аномалий кариотипа при неразвивающейся беременности, наступившей естественным путем и с применением вспомогательных репродуктивных технологий. // *Журнал Акушерства и женских болезней.* – 2012. – Т. LXI. – №3. – С. 132-139. eLIBRARY ID: 19038897
 23. Ильина Е.О. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. // *Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых.* – Москва. – 2017. – 308 с.
 24. Сагамонова К.Ю., Ломтева С.В., Савикина К.Г. Оптимальные сроки включения пациенток в протоколы ВРТ после ранее неэффективных программ. // *Материалы XXVI Международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека (7-10 сентября 2016, Москва)* – 214 с.
 25. Harrison B.J., Hilton T.N., Riviere R.N., Ferraro Z.M., Deonandan R., Walker M.C. Advanced maternal age: ethical and medical considerations for assisted reproductive technology. // *Int. J. Womens Health.* – 2017. – V.16(9). – P.561-570. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S139578>
 26. Ekberg M.E. Assisted reproduction for postmenopausal women. // *Hum. Fertil. (Camb.)* 2014;17(3):223–230. <https://doi.org/10.3109/14647273.2014.948080>
 27. Braverman A.M. Old, older and tooold: age limits for medically assisted fatherhood? // *Fertil. Steril.* – 2017. – V.107(2). – P.329–333. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.006>.
 28. Berg L., Rostila M., Hjern A. Parental death during childhood and depression in young adults – a national cohort study. // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 2016. – V.57(9). – P.1092–1098. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12560>.
 29. Morton J.S., Care A.S., Kirschenman R., Cooke C.L., Davidge S.T. Advanced Maternal Age Worsens Postpartum Vascular Function. // *Frontiers in physiology.* – 2017. – V.8. – P.465. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00465>
 30. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Хутиева М.Я. Патологические особенности течения беременности и родов в позднем репродуктивном периоде (обзор литературы). // *Медицинский вестник Юга России.* – 2013. – №3. – С.20-23. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-3-20-23>
 31. Jackson S. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age pregnancies: the impact of assisted reproductive technology. // *Fertility and sterility.* – 2015. – V.103(1). – P.76-80. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.037>.
 20. Koval A.P., Krasnopolskaya K.V., Badalyan G.V., Sudarikova N.M., Sesina N.I. The effect of age-related changes in oocytes on the processes of early embryogenesis and the effectiveness of ART programs. *Materials of the XVII international conference of the Russian association of human reproduction.* 2016:123-125. (In Russ).
 21. Fedorova E.M., Shlykova S.A., Tatishcheva Yu.A., Lapina E.N., Yanchuk T.V., Kalugina A.S. ACGN in Patients of Different Age Groups: 2015 Results. *Materials of the XVII international conference of the Russian association of human reproduction.* 2016:160-161. (In Russ).
 22. Chigryaeva O.G., Pendina A.A., Tikhonova A.V., Efimova O.A., Petrova L.I., et al. Comparative analysis of karyotype abnormalities in an undeveloped pregnancy that occurs naturally and using assisted reproductive technologies. *Zhurnal Akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2012;LXI(3):132-139. (In Russ). eLIBRARY ID: 19038897
 23. Il'ina E.O. Effektivnost' programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii u patsientok pozdnego reproduktivnogo vozrasta. // *Sbornik tezisev XII Mezhdunarodnoi (XXI Vserossiiskoi) Pirogovskoi nauchnoi meditsinskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh.* – Moskva. – 2017. – 308 s. (In Russ).
 24. Sagamonova K.Y., Lomteva S.V., Savikina K.G. Optimal dates for inclusion of patients in ART protocols after previously ineffective programs. *Materialy XXVI Mezhdunarodnoy konferentsii Rossiyskoy Assotsiatsii Reproduktsii Cheloveka (7-10 sentyabrya 2016, Moskva).* Moscow: 2016. (In Russ.)
 25. Harrison BJ, Hilton TN, Riviere RN, Ferraro ZM, Deonandan R, Walker MC. Advanced maternal age: ethical and medical considerations for assisted reproductive technology. *Int. J. Womens Health.* 2017;16(9):561-570. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S139578>
 26. Ekberg ME. Assisted reproduction for postmenopausal women. *Hum. Fertil. (Camb.)* 2014;17(3):223–230. <https://doi.org/10.3109/14647273.2014.948080>
 27. Braverman A.M. Old, older and tooold: age limits for medically assisted fatherhood? *Fertil. Steril.* 2017;107(2):329–333. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.006>.
 28. Berg L, Rostila M, Hjern A. Parental death during childhood and depression in young adults – a national cohort study. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2016;57(9):1092–1098. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12560>.
 29. Morton JS, Care AS, Kirschenman R, Cooke CL, Davidge ST. Advanced Maternal Age Worsens Postpartum Vascular Function. *Frontiers in physiology.* 2017;8:465. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00465>
 30. Chebotareva J.J., Ovsjannikov V.G., Chutieva M.J. Pathophysiological features of pregnancy and childbirth in late reproductive age (literary review). *Medical Herald of the South of Russia.* 2013;(3):20-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-3-20-23>
 31. Jackson S. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age pregnancies: the impact of assisted reproductive technology. *Fertility and sterility.* 2015;103(1):76-80. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.037>.
 32. Kuleshova D.A., Melekhova N.Yu., Gustovarova T.A., Ivanyan A.N., Chernyakova A.L., Kryukovsky S.B. "Short" schemes for ovarian stimulation in assisted reproductive technology (ART) programs for women over 40 years old. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii.* 2017; №2:88-92. (In Russ).

32. Кулешова Д.А., Мелехова Н.Ю., Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Чернякова А.Л., Крюковский С.Б. «Короткие» схемы овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин старше 40 лет // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – №2. – С.88-92. eLIBRARY ID: 29205166

Информация об авторах

Урюпина Кристина Владимировна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-8113-2790, e-mail: dddd.jjjj@bk.ru.

Куценко Ирина Игоревна — д.м.н., проф., заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: iikucenko@mail.ru.

Кравцова Елена Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-8987-7375, e-mail: luzum69@mail.ru.

Гаврюченко Полина Александровна — студентка 6 курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-6846-6531, e-mail: pollyyyy_g@mail.ru.

Information about the authors

Kristina V. Uryupina — Junior Researcher, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8113-2790, e-mail: dddd.jjjj@bk.ru

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., head of the Department of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: iikucenko@mail.ru

Elena I. Kravtsova — Cand. Sci. (Med.), associate Professor of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8987-7375, e-mail: luzum69@mail.ru.

Polina A. Gavryuchenko — student of 6 courses of the medical faculty, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-6846-6531, e-mail: pollyyyy_g@mail.ru.

Получено / Received: 22.11.2019

Принято к печати / Accepted: 19.02.2020