

ВЛИЯНИЕ ИЗЫТКА МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

© М.Р. Махмадалиева, И.Ю. Коган, Д.А. Ниаури, И.Д. Мекина, А.М. Гзгзян

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Махмадалиева М.Р., Коган И.Ю., Ниаури Д.А., и др. Влияние избытка массы тела и ожирения на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 2. — С. 32–39. doi: 10.17816/JOWD67232-39

Поступила в редакцию: 16.02.2018

Принята к печати: 02.04.2018

▪ **Цель исследования** — определить основные показатели эффективности программ ЭКО у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы. На базе ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» МЗ РФ был проведен анализ женщин в возрасте 18–39 лет, прошедших лечение по программе ЭКО в отделении вспомогательных технологий по поводу лечения бесплодия. В исследование были включены 97 пациенток, удовлетворяющих критериям отбора. Все пациентки были разделены на три группы: I группа — 33 женщины с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $\geq 30,8$ кг/м²), II группа — 34 женщины с избыточной массой тела (ИМТ = 25–29,9 кг/м²) и контрольная группа — 30 пациенток с нормальной массой тела (ИМТ = 18–24,9 кг/м²).

Результаты и обсуждение. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) достоверно снижается у женщин I группы вследствие более слабого ответа яичников на стимуляцию суперовуляции: повышается потребность в препаратах гонадотропинов для стимуляции овуляции ($p < 0,0001$), увеличивается продолжительность стимуляции суперовуляции ($p < 0,0001$). Количество эмбрионов хорошего качества достоверно ниже у женщин с ожирением, чем у женщин с нормальной массой тела и избыточной массой тела ($p < 0,0001$). Частота наступления клинической беременности у женщин с нормальной массой тела была достоверно выше, чем у женщин с избыточной массой тела/ожирением ($p < 0,05$).

Заключение. У женщин с избыточной массой тела и ожирением отмечается более низкая эффективность лечения в программе ЭКО, чем у женщин с нормальной массой тела. Для таких пациенток перед использованием методов ВРТ необходима предварительная подготовка, направленная на нормализацию веса.

▪ **Ключевые слова:** ожирение; избыточная масса тела; нарушение репродуктивной функции; вспомогательные репродуктивные технологии; бесплодие; фертильность; ИМТ.

THE EFFECT OF EXCESS BODY WEIGHT AND OBESITY ON THE EFFECTIVENESS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES PROGRAMS

© M.R. Makhmalieva, I.Yu. Kogan, D.A. Niauri, I.D. Mekina, A.M. Gzgzian

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia

For citation: Makhmalieva MR, Kogan IY, Niauri DA, et al. The effect of excess body weight and obesity on the effectiveness of assisted reproductive technologies programs. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):32-39. doi: 10.17816/JOWD67232-39

Received: 16.02.2018

Accepted: 02.04.2018

▪ **The purpose of the study.** To determine the main indicators of the effectiveness of IVF programs in over-weight and obese patients. Based on the Research Institute of obstetrics, gynecology, and reproductology D.O. Ott, we conducted an analysis involving women aged 18–39 years who were treated in the IVF program in the department of assistive technologies in infertility treatment. The study included 97 patients who met the selection criteria. The patients were categorized into three groups: group I, 33 obese women (body mass index (BMI) ≥ 30.8 kg/m²); group II, 34 over-weight women (BMI = 25 to 29.9 kg/m²); and the control group, 30 normal weight patients (BMI = 18 to 24.9 kg/m²).

As a result, the efficiency of ART programs decreased significantly in women of group I, owing to the weaker response of the ovaries to the stimulation of superovulation, which causes an increased gonadotropin demand to stimulate ovulation.

■ **Keywords:** obesity; excessive body weight; reproductive disorders; assisted reproductive technologies; infertility; fertility; BMI.

За последние 30 лет распространенность ожирения увеличилась более чем в 2 раза. Что касается скорости распространения ожирения, следует отметить, что наиболее высокие темпы во всех странах отмечаются среди подрастающего поколения. Высокий процент распространения этого феномена обусловлен сложным взаимодействием таких факторов, как генетическая предрасположенность, окружающая среда и социальное поведение человека [1]. Если в 1980 г. ожирением страдали 857 млн человек, то уже в 2014 г. их количество возросло до 2 млрд. Россия находится на 4-м месте среди самых «тучных» стран в мире. В среднем по популяции в России избыточный вес имеют 30–35 % людей, а ожирение определяется у 20–25 % [2]. В различных возрастных группах данные показатели могут варьировать. Наиболее часто избыточный вес и ожирение встречаются в возрастной группе от 35 до 55 лет [3]. Так, в США у женщин данной возрастной категории избыток веса регистрируется у 75 %, а ожирение — примерно у 50 %. У женщин с алиментарным ожирением в 6,1 раза чаще отмечаются явления нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще первичное бесплодие [4–7]. У таких пациенток даже при наличии нормального овуляторного цикла наблюдается снижение фертильности [6–9]. Бесплодие среди супружеских пар достигает 10–15 % и является одной из основных проблем современной медицины [10]. Существует прямая зависимость между степенью ожирения и тяжестью овариальных нарушений: ановуляция, неполноценность лютеиновой фазы, также снижается кратность беременностей [11–13]. Снижение массы тела может приводить к восстановлению спонтанных овуляторных циклов, увеличивается частота беременностей примерно на 29 %, происходит восстановление менструальной функции в среднем у 80 % женщин [14–17]. Слабость родовой деятельности отмечается у 10–35 % женщин с ожирением, чаще встречаются такие патологии, как клинически узкий таз, преэклампсия, аномалии родовой деятельности, крупные размеры плода влияют на увеличение частоты асфиксии плода и новорожденного, а также родового травматизма как

матери, так и новорожденного [18, 19]. Частота наступления беременности в цикле ЭКО без преждевременного снижения массы тела составляет 20–25 %, что в целом на 10–15 % ниже, чем в популяции.

Целью исследования было определение основных показателей эффективности программ ЭКО у пациентов с избытком массы тела и ожирением.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 94 пациентки, соответствующие следующим критериям:

- 1) возраст от 18 до 39 лет;
- 2) мужской или трубно-перитонеальный фактор бесплодия.

Критериями исключения являлись следующие параметры:

- 1) наружный генитальный эндометриоз в настоящий момент либо в анамнезе;
- 2) миома матки или миомэктомия в анамнезе;
- 3) различные нарушения углеводного обмена (сахарный диабет I и II типов, нарушение толерантности к глюкозе);
- 4) нарушение функции щитовидной железы;
- 5) снижение уровня антимюллерова гормона менее 1,0 нг/мл;
- 6) иная эндокринная патология.

Исходя из значения индекса массы тела, женщины с бесплодием были распределены на группы. Индекс массы тела рассчитывали по стандартной формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. При этом нормальной масса тела считалась в интервале от 18 до 24,9 кг/м², избыточной — свыше 25 и до 29,9 кг/м². Диагноз ожирения устанавливался женщинам, чей индекс массы тела превышал отметку в 30 кг/м². Данные, полученные в ходе исследования, позволили сформировать три группы сравнения: основную группу (I) составили 32 пациентки с ожирением (средний ИМТ = 33,8 ± 0,7), группу сравнения (II) — 33 пациентки с избыточной массой тела (средний ИМТ = 26,9 ± 0,3) и в контрольную группу вошли 30 женщин с нормальной массой тела (средний ИМТ = 20,6 ± 0,3).

ЭКО проводили по стандартной технологии с использованием протокола с антагонистами ГнРГ. Стимуляцию овуляции выполняли

с использованием фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) (Гонал-Ф, Пурегон, Фоллитроп, Перговерис) или человеческих мочевых гонадотропинов (чМГ) (Менопур, Хумог). Рекомбинантный ХГЧ (Прегнил, Овитрель) применяли в качестве триггера овуляции, когда хотя бы два фолликула достигали диаметра 18 мм. Пункцию фолликулов осуществляли трансвагинально через 34–36 часов после введения ХГЧ. Эмбрионы в матку переносили через 4–5 дней, при этом количество переносимых эмбрионов не превышало двух. При наличии избыточного числа эмбрионов хорошего качества эмбрионы криоконсервировали. На 14–15-й день после переноса эмбрионов контролировали уровень β -ХГЧ сыворотки крови. При положительном результате β -ХГЧ в крови выполняли УЗИ-исследование для диагностики наличия плодного яйца в полости матки.

Статистическую обработку данных, полученных во время исследования, осуществляли при помощи пакета прикладных программ для статистического анализа R-studio.

Распределения количественных данных выборки были проверены на нормальность с помощью теста Шапиро – Уилка (во всех случаях $p < 0,0001$). Для проверки на гомоскедастичность были проведены тесты Левене и Флигнера (во всех случаях $p > 0,1$).

Для оценки влияния ИМТ на числовые переменные (суммарная дозировка препаратов гонадотропина, количество полученных яйцеклеток, эффективная доза гонадотропинов, количество эмбрионов хорошего качества, доза гонадотропинов, требующаяся для получения одного эмбриона хорошего качества, длитель-

ность стимуляции суперовуляции) использовали непараметрический тест Краскела – Уоллиса (во всех случаях $p < 0,0001$).

При выявлении достоверного влияния ИМТ на вышеуказанные характеристики проводили парные сравнения с помощью критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Влияние ожирения на частоту наступления биохимической, клинической беременности, частоту рожденных живых детей, беременностей, завершившихся родами, а также на частоту оперативного родоразрешения путем кесарева сечения оценивали при помощи метода отношения шансов.

При попарном сравнении групп по такому параметру, как суммарная доза гонадотропинов, были выявлены значимые различия между основной группой, группой сравнения и контрольной группой ($p < 0,05$). При этом потребность в препаратах гонадотропинов для стимуляции овуляции в циклах ЭКО в основной группе была гораздо выше (рис. 1), чем у женщин из группы сравнения (в 1,3 раза) и пациенток группы контроля (в 1,5 раза).

При попарном сравнении групп между собой были выявлены статистически значимые различия между количеством полученных ооцитов у женщин из разных групп сравнения ($p < 0,01$). У женщин, страдающих ожирением, количество полученных ооцитов было в 1,5 раза меньше, чем у женщин с нормальным весом, и в 1,1 раза меньше, чем у женщин с избыточным весом (рис. 2).

Для оценки выраженности ответа яичников на стимуляцию препаратами гонадотропинов используется понятие «эффективная доза». Эффективная доза — это отношение суммарной

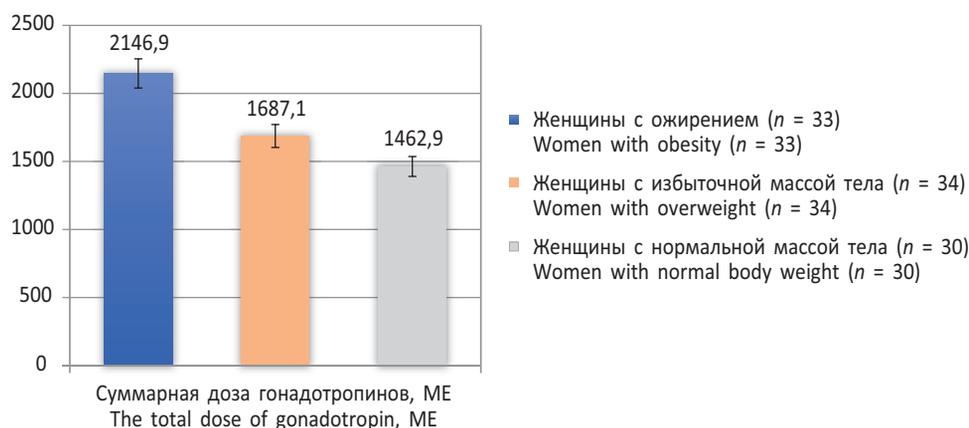


Рис. 1. Потребность в препаратах гонадотропинов для стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО у женщин с ожирением, избыточной и нормальной массой тела ($p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$)

Fig. 1. The need for medicines of gonadotrophins for stimulation of a superovulation in cycles IVF at women with obesity, excess and normal body weight ($p_{1,2} < 0.01$; $p_{1,3} < 0.01$)



Рис. 2. Количество полученных ооцитов в циклах ЭКО у женщин с ожирением, избыточной и нормальной массой тела ($p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$)

Fig. 2. Quantity of the received oocytes in cycles IVF at women with obesity, excess and normal body weight ($p_{1,2} < 0.01$; $p_{1,3} < 0.01$)

дозы гонадотропинов к количеству полученных зрелых ооцитов. Этот показатель условно отражает то количество гонадотропинов, которое необходимо потратить для созревания одного ооцита. Следовательно, чем выше эффективная доза, тем ниже ответ яичников на стимуляцию.

Кроме сниженного количества полученных ооцитов у женщин с ожирением наблюдалось увеличение эффективной дозы гонадотропинов. Было отмечено достоверное повышение дозы гонадотропинов, требующейся для получения одного ооцита ($p < 0,003$) у женщин с ожирением, по сравнению с группой сравнения (в 1,3 раза) и группой контроля (в 2,4 раза) (рис. 3).

При оценке длительности стимуляции были получены следующие данные: с увеличением индекса массы тела у женщины увеличивалась длительность стимуляции суперовуляции. При попарном сравнении у женщин с ожирением от-

мечалось увеличение длительности стимуляции суперовуляции в 1,1 раза по сравнению с группой контроля и в 1,07 раза по сравнению с женщинами с избыточной массой тела ($p < 0,0001$).

Кроме сниженного ответа на стимуляцию гонадотропинами отмечалось снижение количества эмбрионов хорошего качества ($p < 0,0001$), а также возрастание дозы гонадотропинов, затраченных на один полученный эмбрион хорошего качества ($p < 0,0001$). У женщин с ожирением отмечается уменьшение (в 1,76 раза) количества эмбрионов хорошего качества по сравнению с женщинами из контрольной группы и по сравнению с пациентками с избыточной массой тела (в 1,14 раза) (рис. 4).

При попарном сравнении групп доза гонадотропинов, затраченная на один эмбрион хорошего качества, у пациенток основной группы оказалась в 2,8 раза выше, чем у пациенток из группы



Рис. 3. Величина эффективной дозы в циклах ЭКО у женщин с ожирением, избыточной и нормальной массой тела ($p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$)

Fig. 3. The size of an effective dose in cycles EKO at women with obesity, excess and normal body weight ($p_{1,2} < 0.01$; $p_{1,3} < 0.01$)



Рис. 4. Количество эмбрионов хорошего качества у женщин с ожирением, избыточной и нормальной массой тела ($p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$)

Fig. 4. Quantity of embryos of high quality at women with obesity, excess and normal body weight ($p_{1,2} < 0.0001$; $p_{1,3} < 0.0001$)

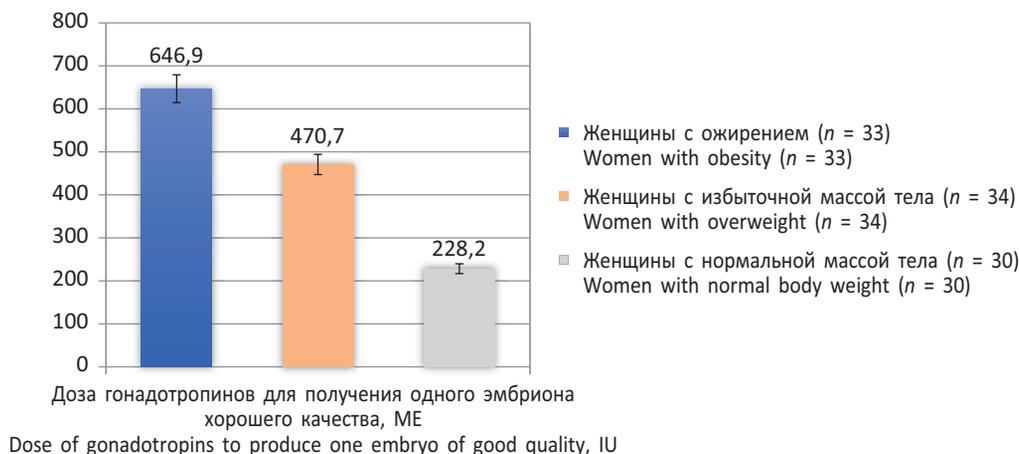


Рис. 5. Доза, затраченная на один эмбрион хорошего качества, у женщин с ожирением, избыточной и нормальной массой тела ($p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$)

Fig. 5. The dose spent for one embryo of high quality at women with obesity, excess and normal body weight ($p_{1,2} < 0.0001$; $p_{1,3} < 0.0001$)

контроля, и в 1,4 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела ($p < 0,0001$) (рис. 5).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе женщин с ожирением ответ на стимуляцию гонадотропинами снижен в сравнении с женщинами с избыточной массой тела и женщинами из группы контроля.

При проведении регрессионного анализа были получены следующие результаты: достоверная зависимость суммарной дозы препаратов гонадотропинов от ИМТ пациентов ($z = 5,65$; $p < 0,001$), существенная взаимосвязь эффективной дозы гонадотропинов и ИМТ ($z = 4,031$; $p < 0,001$) и достоверная корреляционная связь между дозой гонадотропинов, затраченной на получение одного эмбриона хорошего качества, и ИМТ ($z = 2,76$; $p = 0,006$). При анализе отношения шансов по наступлению клини-

ческой беременности в группах исследования выявлена достоверно более высокая частота наступления беременности у женщин с нормальной массой тела по сравнению с женщинами, имевшими ожирение (ОШ = 0,34; $p < 0,05$).

Выводы

В результате изучения влияния избытка массы тела на показатели эффективности лечения методами ВРТ, включающими количество и качество ооцитов, эмбрионов, динамику их развития и частоту имплантации, было установлено: 1) эффективность программ ВРТ достоверно снижается у женщин с ожирением вследствие более слабого ответа яичников на стимуляцию суперовуляции: повышается потребность в препаратах гонадотропинов для стимуляции суперовуляции у женщин

- с ожирением ($p < 0,0001$), увеличивается продолжительность стимуляции супероуляции ($p < 0,0001$), повышается эффективная доза препаратов гонадотропных гормонов ($p < 0,0001$), снижается количество полученных ооцитов ($p < 0,0001$), увеличивается доза гонадотропинов, необходимая для получения одного эмбриона хорошего качества ($p < 0,0001$);
- 2) количество эмбрионов хорошего качества достоверно ниже у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела и избыточной массой тела ($p < 0,0001$);
 - 3) частота наступления клинической беременности в результате ЭКО у больных с ожирением достоверно ниже, чем у женщин с нормальной массой тела ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

Учитывая рост числа женщин репродуктивного возраста, страдающих избыточной массой тела, все большую актуальность приобретает изучение молекулярных механизмов снижения фертильности у данной когорты женщин. С увеличением числа женщин с избыточной массой растет и доля пациенток с ожирением среди обращающихся для лечения бесплодия при помощи методов ВРТ [20–22]. Перед тем как приступить к лечению женщины в программе ЭКО, врачу необходимо оценить все риски и преимущества начала лечения пациентки сразу же при ее обращении или решить отложить начало лечения с целью снижения веса. В некоторых странах ограничением для начала лечения в программе ЭКО является показатель ИМТ более $35,0 \text{ кг/м}^2$. При принятии решения по отсрочке лечения бесплодия с целью снижения веса нужно учитывать возраст женщины. Ранее было показано, что влияние ИМТ на результативность лечения в программе ЭКО наиболее выражено у женщин до 35 лет [23], далее более негативный эффект на исход терапии оказывает возраст, таким образом, у данной когорты женщин принятие решения об отсрочке лечения на более поздние сроки с целью снижения веса должно быть аргументированным [21, 23]. У женщин с одним и тем же показателем ИМТ могут быть различные метаболические изменения, при этом нужно понимать, в каком случае целесообразно начинать лечение в программе ЭКО, а когда необходимо скорректировать возникшие метаболические нарушения путем снижения веса и терапии. В качестве основных причин неудач лечения в программе ЭКО рассматривают низкое каче-

ство ооцитов и эмбрионов, обусловленное различными генетическими и метаболическими нарушениями, а также нарушение рецептивности эндометрия в связи с молекулярно-клеточными изменениями его структуры [24–28].

В ходе проведения настоящего исследования было выявлено, что в группе женщин, страдающих ожирением, было аспирировано значительно меньшее количество ооцитов, в том числе и зрелых, по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. При этом в группе женщин с избыточной массой тела существенных различий по данному показателю обнаружено не было. Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о нарушении процесса фолликулогенеза и созревания ооцитов у женщин с ожирением и согласуются с результатами исследования D.L. Zander-Fox et al. (2013) [20]. Сравнительный анализ исходов программы ЭКО показал, что частота имплантации эмбрионов была значительно ниже в группе женщин с ожирением, а в группе женщин с избыточной массой наблюдалась тенденция к снижению данного показателя по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Большинство опубликованных работ, а также проведенное нами ретроспективное исследование женщин с различным ИМТ, пролеченных в программе ЭКО, свидетельствует, что частота наступления клинической беременности у женщин с ожирением статистически значительно ниже по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела [21, 22, 27, 29].

Полученные в настоящем исследовании данные о существенном увеличении суммарной дозы препаратов, затраченных на стимуляцию супероуляции, а также о достоверном снижении числа полученных ооцитов и эмбрионов, частоты имплантации и живорождения у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела согласуются с результатами большинства работ, посвященных рассматриваемой проблеме [20–22, 27]. Считается, что различного рода метаболические изменения у женщин с ожирением негативно отражаются на качестве ооцитов и эмбрионов и, таким образом, снижают результативность лечения в программе ВРТ [24, 27, 28]. В связи с этим в настоящей работе были изучены особенности раннего эмбриогенеза на основании оценки качества эмбрионов согласно морфологическим критериям на третьи и пятые сутки культивирования после оплодотворения у женщин с различным ИМТ. В ходе анализа было обнаружено,

что в группе женщин, страдающих ожирением, наблюдалось значимое снижение количества эмбрионов хорошего качества по сравнению с женщинами с нормальной массой тела.

По данным исследований, проведенных ранее, в плазме крови женщин, страдающих ожирением, наблюдается более высокий уровень лептина по сравнению с женщинами с нормальным весом [30, 31]. Ранее было показано, что уровень лептина повышается в ответ на стимуляцию суперовуляции [32]. Более выраженный рост уровня лептина при лечении в программе ЭКО отмечался в группе женщин с ожирением, при этом у них наблюдался сниженный ответ яичников на стимуляцию [32, 33]. Эти данные позволяют предположить, что высокие концентрации лептина снижают чувствительность ткани яичников к препаратам гонадотропинов, тем самым частично объясняя потребность в более высоких дозах этих препаратов для стимуляции суперовуляции у женщин с ожирением по сравнению с женщинами, имеющими нормальный вес. Высокий уровень лептина, особенно на фоне избыточной массы тела, может негативно отражаться на фертильности при применении методов ВРТ, снижая количество и качество полученных ооцитов, влияя на раннее эмбриональное развитие.

Таким образом, изучение проблемы нарушения репродуктивной функции у женщин с ожирением поможет лучше понимать патогенез влияния избытка массы тела на различных этапах реализации репродуктивной функции женщины, что увеличит возможности коррекции этих нарушений и повысит эффективность применения программ ВРТ для преодоления бесплодия.

Литература

1. Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(1):1-7. doi: 10.1016/j.gtc.2009.12.014.
2. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Voerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.
3. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA.* 2010;303(3):235-241. doi: 10.1001/jama.2009.2014.
4. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(6):455-460. doi: 10.1097/GCO.0000000000000113.
5. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev.* 1998;10(1):55-63. doi: 10.1071/R98010.
6. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008;23(2):324-328. doi: 10.1093/humrep/dem371.
7. Yilmaz N, Kilic S, Kanat-Pektas M, et al. The relationship between obesity and fecundity. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(5):633-636. doi: 10.1089/jwh.2008.1057.
8. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod.* 2010;25(1):253-264. doi: 10.1093/humrep/dep360.
9. Heslehurst N, Ells LJ, Simpson H, et al. Trends in maternal obesity incidence rates, demographic predictors, and health inequalities in 36,821 women over a 15-year period. *BJOG.* 2007;114(2):187-194. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01199.x.
10. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:66. doi: 10.1186/1477-7827-11-66.
11. Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Fertil Steril.* 1982;38(4):406-409. doi: 10.1016/S0015-0282(16)46571-4.
12. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(2):119-125. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02295.x.
13. Correa H, Jacoby J. Nutrition and fertility: some iconoclastic results. *Am J Clin Nutr.* 1978;31(8):1431-1436. doi: 10.1093/ajcn/31.8.1431.
14. Мишарина Е.В., Боровик Н.В., Потин В.В., и др. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб.: Н-Л, 2010. [Misharina EV, Borovik NV, Potin VV, et al. Obesity and reproductive system of women: a manual for doctors. Ed by E.K. Aylamazyan. Saint Petersburg: N-L; 2010. (In Russ.)]
15. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Патогенетические аспекты ожирения и нарушения репродуктивной функции женщины // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 5. — С. 51–55. [Prilepskaya VN, Tsallagova EV. Pathogenetic aspects of obesity and impaired reproductive function in females. *Akush Ginekol (Mosk).* 2006;(5):51-55. (In Russ.)]
16. Мишарина Е.В., Потин В.В., Тиселько А.В., Боровик Н.В. Ожирение и гормональная функция яичников // Эфферентная терапия. — 2007. — Т. 13. — № 1. — С. 42–45. [Misharina EV, Potin VV, Tisel'ko AV, Borovik NV. Obesity and hormonal function of ovaries. *Efferentnaya terapiya.* 2007;13(1):42-45. (In Russ.)]
17. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Проблема ожирения и здоровье женщины // Consilium medicum. — 2008. — Т. 10. — № 6. — С. 64–68. [Prilepskaya VN, Tsallagova EV. The problem of obesity and women's health. *Consilium medicum.* 2008;10(6):64-68. (In Russ.)]
18. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nul-

- liparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health*. 2007;7:168. doi: 10.1186/1471-2458-7-168.
19. Aly H, Hammad T, Nada A, et al. Maternal obesity, associated complications and risk of prematurity. *J Perinatol*. 2010;30(7):447-451. doi: 10.1038/jp.2009.117.
 20. Zander-Fox DL, Henshaw R, Hamilton H, Lane M. Does obesity really matter? The impact of BMI on embryo quality and pregnancy outcomes after IVF in women aged ≤ 38 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(3):270-276. doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01453.x.
 21. Luke B, Brown MB, Stern JE, et al. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod*. 2011;26(1):245-252. doi: 10.1093/humrep/deq306.
 22. Rittenberg V, Sobaleva S, Ahmad A, et al. Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2642-2650. doi: 10.1093/humrep/der254.
 23. Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, et al. Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Hum Reprod*. 2008;23(8):1835-1839. doi: 10.1093/humrep/den188.
 24. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*. 2015;30(1):122-132. doi: 10.1093/humrep/deu276.
 25. Bellver J, Melo MA, Bosch E, et al. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril*. 2007;88(2):446-451. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.162.
 26. Bellver J, Pellicer A, Garcia-Velasco JA, et al. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril*. 2013;100(4):1050-1058. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.001.
 27. Depalo R, Garruti G, Totaro I, et al. Oocyte morphological abnormalities in overweight women undergoing *in vitro* fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(11):880-884. doi: 10.3109/09513590.2011.569600.
 28. Machtinger R, Combelles CM, Missmer SA, et al. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Hum Reprod*. 2012;27(11):3198-3207. doi: 10.1093/humrep/des308.
 29. Горшинова В.К., Десяткова Н.В., Беляева Н.А., и др. Влияние ожирения на исходы лечения в программе экстракорпорального оплодотворения, ретроспективное исследование за 2013 г. // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 6. — С. 79–83. [Gorshinova VK, Desyatkovna NV, Belyaeva NA, et al. Impact of obesity on treatment outcomes in an *in vitro* fertilization program: retrospective study in 2013. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2015;(6):79-83. (In Russ.)]
 30. Budak E, Fernandez Sanchez M, Bellver J, et al. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1563-1581. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.065.
 31. Carlson JJ, Turpin AA, Wiebke G, et al. Pre- and post-prandial appetite hormone levels in normal weight and severely obese women. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6:32. doi: 10.1186/1743-7075-6-32.
 32. Butzow TL, Moilanen JM, Lehtovirta M, et al. Serum and follicular fluid leptin during *in vitro* fertilization: relationship among leptin increase, body fat mass, and reduced ovarian response. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3135-3139. doi: 10.1210/jcem.84.9.6004.
 33. Caillon H, Freour T, Bach-Ngohou K, et al. Effects of female increased body mass index on *in vitro* fertilization cycles outcome. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(4):382-388. doi: 10.1016/j.orcp.2015.02.009.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Манижа Раджабовна Махмадалиева — аспирант, отделение вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** 2563737@mail.ru.

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, член-корр. РАН, профессор, ученый секретарь ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Дарико Александровна Ниаури — д-р мед. наук, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Ирина Дмитриевна Мекина — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, старший эмбриолог, отделение вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Александр Мкртичевич Гзгзян — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Manizha R. Mahmadaliyeva — Postgraduate Student, Department of Assisted Reproductive Technologies. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** 2563737@mail.ru.

Igor Yu. Kogan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Secretary of the The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Dariko A. Niauri — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction of the Medical Faculty, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Irina D. Mekina — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Senior Embryologist, Department of Assistive Reproductive Technologies. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Alexander M. Gzgzian — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of the Medical Faculty. St. Petersburg State University; Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.