

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# акушерство гинекология



## 2 / 2013

■ Момот А.П., Тараненко И.А.,  
Цывкина Л.П. Эволюция пред-  
ставлений о тромбофилии и ее  
роли в проблемах репродукции  
человека

■ Кан Н.Е., Ломова Н.А.,  
Донников А.Е., Зубков В.В.,  
Павлович С.В., Дубровина Н.В.,  
Тютюнник В.Л., Сухих Г.Т. Роль  
генетических факторов в форми-  
ровании дыхательных нарушений  
у новорожденных при плацентар-  
ной недостаточности

Scientifically-practical magazine **AND**  
**OBSTETRICS**  
**GYNECOLOGY**

■ Momot A.P., Taranenko I.A.,  
Tsuykina L.P. Evolution of ideas on  
thrombophilia and its role in human  
reproduction problems

■ Kan N.E., Lomova N.A.,  
Donnikov A.E., Zubkov V.V.,  
Pavlovich S.V., Dubrovina N.V.,  
Tyutyunnik V.L., Sukhikh G.T. Role  
of genetic factors in the development  
of neonatal respiratory disorders in  
placental insufficiency

©Коллектив авторов, 2013

И.В. НАСХЛЕТАШВИЛИ, Е.А. КАЛИНИНА,  
Е.А. КОГАН, А.Е. ДОННИКОВ

## ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ НА ИСХОД ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова  
Минздрава России, Москва, Россия

*Влияние наследственной и приобретенной тромбофилии на результаты программы ЭКО до сих пор изучено недостаточно. Несмотря на многочисленные работы, оценивающие уровень антифосфолипидных антител и генетических маркеров тромбофилии у женщин с бесплодием, единой точки зрения на роль тромбофилии в нарушениях имплантации эмбриона нет. Данные о целесообразности исследования наследственных и приобретенных факторов риска тромбофилии при повторных неэффективных программах ЭКО неоднозначны. Рассмотрены возможные механизмы имплантационных потерь на фоне полиморфизмов генов тромбофилии. Обсуждаются вопросы не только тромботических, но и нетромботических механизмов влияния тромбофилии на репродуктивные потери.*

**Ключевые слова:** бесплодие, имплантация, имплантационные потери, ЭКО, тромбофилии, частота наступления беременности, эндотелиальная дисфункция, полиморфизм генов.

I.V. NASHLETASHVILI, E.A. KALININA,  
E.A. KOGAN, A.E. DONNIKOV

## IMPACT OF HEREDITARY AND ACQUIRED THROMBOPHILIAS ON THE OUTCOME OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,  
Ministry of Health of Russia, Moscow, Moscow, Russia

*The impact of hereditary and acquired thrombophilias on the results of IVF programs has not adequately investigated. Despite numerous trials estimating antiphospholipid antibody levels and genetic markers for thrombophilia in infertile women, there is no consensus of opinion on its role in embryo implantation failure. The data on whether it is expedient to examine hereditary and acquired risk factors for thrombophilia in repeated IVF failures are ambiguous. Possible mechanisms of implantation failure in the presence of thrombophilic gene polymorphisms are considered. The issues of not only thrombotic and non-thrombotic mechanisms of the impact of thrombophilia on reproductive losses are discussed.*

**Key words:** infertility, implantation, implantation failure, IVF, thrombophilia, conception rate, endothelial dysfunction, gene polymorphism.

### Сведения об авторах:

Насхлеташвили Ирина Владимировна, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-25-01, 8 (964) 646-69-69. E-mail: irina.nash@gmail.com

Калинина Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-13-41. E-mail: e\_kalinina@oparina4.ru

Коган Евгения Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая I-м патологоанатомическим отделением ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 439-23-77. E-mail: e\_kogan@oparina4.ru

Донников Андрей Евгеньевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-49-51. E-mail: a\_donnikov@oparina4.ru

**Работа частично поддержанная Государственным контрактом Министерства образования и науки РФ № 16.522.12.2009 от 29.09.2011.**

Несмотря на постоянное совершенствование программ ЭКО, только 30–35% перенесенных эмбрионов успешно имплантируются для развития беременности и рождения здорового ребенка [1], у 30% супружеских пар отмечают повторные неудачи ЭКО [2]. В случае переноса в полость матки эмбрионов хорошего качества и устранения причин, снижающих эффективность программы, неудачу расценивают как нарушения на этапе имплантации эмбриона. За последние годы в медицине появился термин «привычные» или «повторные имплантационные потери» [3] – неудача 3 циклов ЭКО при переносе в полость матки 1 или 2 эмбрионов хорошего качества [4]. Одной из потенциальных причин имплантационных потерь является тромбофилия [5].

Применение гормональных препаратов, развитие синдрома гиперстимуляции, беременность и последующие роды провоцируют факторы наследственных или приобретенных дефектов гемостаза. В результате может развиться гиперкоагуляция и тромбоз [6, 7, 8]. Частые осложнения беременности, связанные с неадекватной инвазией хориона на фоне тромбофилии, вероятно, свидетельствуют о причинно-следственной связи между ранними имплантационными потерями и тромбофилией в программе ЭКО [9, 10].

При этом особую роль играют наследственные или генетически обусловленные тромбофилии. Сложность изучения данной проблемы заключается в том, что к наследственным факторам риска тромбофилии относят различные клинические состояния, зачастую имеющие разные молекулярно-генетические причины и обуславливающие различные патогенетические процессы.

Одним из первых обнаруженных генетических маркеров тромбофилии был полиморфизм гена V фактора свертывания крови (F5: 1691 G>A; Arg506Gln), получивший название «лейденской мутации». В ряде исследований [11] показан существенный вклад этого полиморфизма в возникновение венозных тромбозов вследствие формирования резистентности к активированному протеину С. Относительный риск тромбоза при наличии дефектного гена колеблется от 3,8 [12] до 9,45 [13]. Показано, что наибольшее значение данный генетический дефект приобретает при сочетании с негенетическими факторами риска (например, приемом оральных контрацептивов) [12, 13]. Другим серьезным фактором риска венозного тромбоза является мутация гена протромбина (F2: 20210G>A). Для носителей аллеля 20210A относительный риск венозного тромбоза составляет 2,5–3,8 [12, 13], а на фоне приема оральных контрацептивов – 7 [12]. При сочетании мутации протромбина с дефектами генов ферментов фолатного цикла и/или лейденской мутацией, относительный риск венозных тромбозов возрастает до 20 [12] по сравнению с риском в популяции.

В связи с этим широко обсуждается необходимость скрининга на генетические факторы риска тромбофилии в ситуациях высокого тромботического риска. Большинство экспертов предлагают проводить генетический скрининг только среди лиц, имеющих тромботический анамнез [11]. Одной из причин такой позиции является низкая распространенность лейденской мутации и мутации гена протромбина: гетерозиготными носителями аллелей риска среди европейцев являются 2–7% населения [14]. Гомозиготные варианты встречаются крайне редко.

Среди полиморфизма генов системы гемостаза особое место занимает полиморфизм гена SERPINE1: -675 5G>4G, приводящий к изменению уровня белка PAI-1. Наряду с регуляцией фибринолиза PAI-1 участвует в протеолитическом каскаде, вовлеченному в физиологические и патологические процессы инвазии и ремоделирования тканей [15]. Чрезмерно высокий уровень белка PAI-1 в эндометрии связывают со снижением глубины инвазии трофобlasta и нарушением имплантации [16]. У гомозигот 4G/4G наблюдается снижение вероятности имплантации эмбриона при ЭКО, однако данный эффект связан, по-видимому, не с тромбофилией, а с изменением экспрессии матриксных металлопротеиназ, обеспечивающих инвазию [17].

Фолиевая кислота и ее производные играют важную роль в оплодотворении и эмбриональном развитии. Дефицит фолатов и гипергомоцистеинемию связывают с нарушением деления клеток, увеличением продукции воспалительных цитокинов, усилением реакций оксидативного стресса и апоптоза, что может влиять на развитие ооцитов, формирование рецептивности эндометрия и имплантации [18]. В ряде исследований выявлена взаимосвязь гипергомоцистеинемии и полиморфизма MTHFR C677T со сниженным ответом на стимуляцию овуляции и более плохим качеством ооцитов у пациенток программы ЭКО [19]. В работе Boxmeeg и соавт. при высоком уровне гомоцистеина в фолликулярной жидкости наблюдалось более низкое качество эмбрионов и снижение частоты имплантации в программах ЭКО [20]. Сочетание аллеля 677T с другими факторами риска приводит к повышению риска раннего выкидыша. Отмечено повышение риска привычного невынашивания беременности при гомозиготном генотипе 677T/T. Несмотря на то что дефекты генов ферментов фолатного цикла не имеют изолированного влияния на возникновение венозных тромбозов [21], при наличии мутации Лейдена и протромбина дефект MTHFR многократно усиливает их действие.

В современной литературе указывается на более частое выявление тромбофилии при неэффективных попытках ЭКО. В исследовании случай-контроль F. Azem и соавт. частота наследственных тромбофилий в 1,6 раз выше в группе пациенток с «привычными имплантационными потерями» (17,8%) по сравнению с группой fertильных женщин (8,9%) [22]. Сходные данные были получены

у E. Grandone и соавт. в исследовании случай-контроль с меньшей выборкой (18 пациенток с «привычными имплантационными потерями» и 216 фертильных женщин). Результаты этих исследований указывают на взаимосвязь тромбофилии с неудачами имплантации, однако однозначного подтверждения не получают [23].

В исследовании H. Qublan и соавт., включившего женщин с тремя и более неудачными попытками ЭКО, наследственные тромбофилии выявлены в 68,9% случаев; у пациенток, забеременевших после первой попытки ЭКО, — лишь в 25% случаев [24]. Напротив, в исследовании Martinelli и соавт. наличие наследственных тромбофилий не ассоциировалось с неудачами имплантации. В исследование были включены 234 пациентки с бесплодием и 234 фертильные женщины. К сожалению, отдельную группу пациенток с «привычными имплантационными потерями» не выделяли [25]. Vaquero и соавт. оценили 59 женщин с неудачами имплантации и 20 фертильных женщин. При этом выявить более высокий уровень врожденных тромбофилий у пациенток с бесплодием не удалось. Однако возрастание уровней антифосфолипидных антител (АФА) и антител к щитовидной железе среди бесплодных женщин отчетливо прослеживается [26]. В ряде работ была показана более высокая распространенность лейденской мутации у пациенток с бесплодием и неэффективными попытками ЭКО [24, 27]. Вместе с тем статистически значимой ассоциации между лейденской мутацией и неудачами ЭКО не установлено. Возможно, это объясняется малым количеством наблюдений в связи с низкой распространностью мутации в популяции [28]. В группе пациенток с тремя и более неудачными попытками ЭКО статистически значимого повышения частоты лейденской мутаций и MTHFR также выявлено не было [29]. Интересны результаты исследования Goppel и соавт., установивших, что при лейденской мутации частота имплантации вдвое выше [27]. По мнению авторов, парадоксальный «протективный» эффект генетических дефектов гемостаза при успехе беременности связан с физиологически необходимой гипоксией на ранних сроках, так как избыточное поступление кислорода может оказывать повреждающее влияние на эмбриональном этапе развития [8]. Другой причиной может быть необходимость гиперкоагуляции непосредственно в момент инвазии. Эффективное тромбирование сосудов в месте имплантации может быть важным условием успеха самых первых этапов взаимодействия зародыша со слизистой оболочкой матки. Именно поэтому избыточная гипокоагуляция не рекомендуется в дни переноса зародышей и в предполагаемые дни имплантации при лечении нарушений репродуктивной функции, связанных с тромбофилией [7].

По мнению большинства ученых, единичные генетические маркеры предрасположенности к тромбофилии не так значительны для нарушения имплантации. Более важно сочетание нескольких факторов при проведении программы ЭКО

[9, 30]. По данным Ж.Г. Джанджава, оценка роли наследственных и приобретенных тромбофилий в программе ЭКО показала, что помимо генетических факторов риска у 34,5% пациенток с неудачами ЭКО была выявлена циркуляция АФА [9]. Многочисленные исследования посвящены попыткам установления связи между уровнями АФА и неудачами ЭКО. Показано, что АФА напрямую или опосредованно влияют на процесс имплантации и ранние эмбриональные потери. Сегодня значительную часть репродуктивных потерь связывают с продукцией АФА. Гибель эмбриона или плода у женщин с АФА без лечения составляет 80–95%. [9, 31, 32]. Положительные антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт наиболее часто выявляются у пациенток с «привычными имплантационными потерями» [33]. M. Di Nisio и соавт. провели систематический обзор и мета-анализ 33 исследований, с выборкой 6092 пациенток. В 29 исследованиях оценивали наличие АФА у женщин с бесплодием перед проведением программы ЭКО. У пациенток с бесплодием и неудачным попытками ЭКО наиболее часто выявляются АФА (ОШ=3,33; 95% ДИ, 1,77–6,26) [34]. Активно изучаются не только тромботические, но и «нетромботические» механизмы АФА в структуре репродуктивных потерь — повреждение клеток, индукция апоптоза, ингибирование пролиферации, супрессия хорионического гонадотропина, препятствие инвазии трофобласта, дефекты дифференциации эндометрия [32]. В то же время в современной литературе нет однозначного мнения о влиянии присутствия АФА на исходы программ ВРТ.

Учитывая имеющиеся разноречивые данные литературы, в клинической практике возникает ряд вопросов:

- Стоит ли рутинно обследовать всех женщин на наличие тромбофилии перед программой ЭКО?
- Какие факторы риска тромбофилии являются клинически наиболее значимыми в нарушениях имплантации?
- Следует ли рутинно применять низкомолекулярные гепарины (НМГ) в программе ЭКО для возможного повышения успеха имплантации и профилактики венозного тромбоза?

Единого мнения по данным вопросам пока нет. Некоторые эксперты предлагают проводить скрининговые исследования на выявление тромбофилии и применять антикоагулянтную терапию после трех неудачных попыток ЭКО [35]. В то же время Американская ассоциация по репродуктивной медицине (ASRM, 2008) не считает целесообразным обследование на тромбофилию женщин, проходящих лечение по программе ЭКО [36]. При этом мнение американской ассоциации по репродуктивной иммунологии (American Society for Reproductive Immunology – ASRI) абсолютно противоположно [37]. В России считается, что обследованию на предмет тромбофилии подлежат пациентки с синдромом потери плода, а также женщины с осложненным индивидуальным и семейным тромботическим анамнезом [31, 32].

Появляется все больше доказательств того, что беременность, наступившая в программе ЭКО, находится в группе риска по неблагоприятным перинатальным исходам (преждевременные роды, внутриутробная задержка развития плода, пре-экклампсия, гестационный сахарный диабет). Большинство этих осложнений начинаются в I триместре беременности как следствие неадекватной инвазии трофобласта и нарушения развития ворсин хориона [9, 33]. В такой ситуации применение НМГ в программах ЭКО преследует несколько целей: профилактика и лечение гиперкоагуляции и тромбообразования, повышение эффективности программы ЭКО за счет улучшения имплантации, профилактика осложнений беременности.

На сегодняшний день не существует достоверных проспективных рандомизированных исследований, изучающих эффективность и длительность применения НМГ при высоком риске тромбозов. Как правило, применение НМГ является эмпирическим, основанном на интуиции врача [38]. В исследованиях однородных по дизайну и когорте пациенток эффективность НМГ в программах ЭКО не подтверждена [38]. Неоднозначность результатов может быть объяснена несколькими причинами. Отсутствием четкого разделения на группы пациенток: с наследственными, приобретенными тромбофилиями, а также с неудачными попытками ЭКО у пациенток с бесплодием и без тромбофилии. Кроме того, не указывается начало введения НМГ и длительность лечения. В то же время вопрос о назначении НМГ отдельно или в комбинации с аспирином дискутирует. C.S. Siristatidis и соавт. провели систематический обзор и мета-анализ 13 исследований, посвященных эффективности применения аспирина во время стимуляции суперовуляции [39]. Общее число пациенток, включенных в исследование составило 2653. Никаких существенных различий между группами лечения и контроля обнаружено не было: ни по коэффициенту рождаемости ( $\text{ОШ}=0,91$ , 95% ДИ от 0,72 до 1,15 – три исследования, 1053 участницы), ни по частоте наступления беременности ( $\text{ОШ}=1,03$ , 95% ДИ от 0,91 до 1,17 – 10 исследований, 2142 участницы), ни по количеству внemаточных беременностей ( $\text{ОШ}=1,86$ , 95% ДИ от 0,75 до 4,63 – три исследования, 1135 женщин) и выкидышей ( $\text{ОШ}=1,10$ , 95% ДИ от 0,68 до 1,77 – пять исследований, 1497 участниц). В отечественной литературе, по данным В.О. Бицадзе и соавт., НМГ и аспирин рекомендованы пациенткам с тромбофилией в программе ЭКО с целью как возможного влияния на имплантацию, так и профилактики венозного тромбоза и тромбоэмболии [32].

Необходимо отметить, что для правильного понимания влияния тромбофилии на исход программы ВРТ крайне важными являются исследования на уровне клеточных структур и эндотелия сосудов эндометрия [10, 40]. Локальные механизмы, лежащие в основе имплантационных потерь, до сих пор недостаточно изучены. Общим считается чрез-

мерная активация свертывания крови, вызванная дисбалансом между свертывающей и противосвертывающей системами крови, эндотелиопатия, локальные геморрагии и микротромбоз в области инвазии бластоциты [22, 41]. Разные формы тромбофилии приводят к нарушениям на различных этапах коагуляционного каскада и системы фибринолиза [40, 42]. Неизменным при всех формах тромбофилии остается представление, что механизмы нарушений закладываются на ранних этапах развития беременности и реализируются через нарушение микроциркуляции, гемостаза и эндотелиальную дисфункцию [32]. Подводя итог вышеизказанному, необходимо подчеркнуть, что, несмотря на многочисленные работы, оценивающие уровень АФА и генетических маркеров тромбофилии у женщин с бесплодием и неудачными попытками ЭКО, единой точки зрения на роль тромбофилии в нарушениях имплантации нет. Данные литературы о целесообразности обследования наследственных и приобретенных факторов риска тромбофилии у пациенток с повторными неэффективными программами ЭКО неоднозначны. Во многом такая противоречивость взглядов объясняется отсутствием многоцентровых рандомизированных исследований, различными методологическими подходами к диагностике и интерпретации результатов обследования, различной распространностью антисфолипидного синдрома и генетических мутаций в разных этнических группах.

Длительное бесплодие, повторные неудачные попытки ЭКО должны обосновывать детальное обследование на тромбофилии. В настоящее время назрела необходимость более глубокого изучения молекулярно-клеточных взаимодействий на уровне эндометрия в процессе имплантации при различных состояниях, в том числе у пациенток программы ВРТ с наследственными и приобретенными тромбофилиями. Поиск оптимальных критериев готовности эндометрия к имплантации, выделение новых ключевых маркеров рецептивности, в том числе позволяющих оценить влияние тромбофилии на рецептивность эндометрия, является в современной репродукции крайне актуальной задачей, решение которой позволит качественно изменить подходы к диагностике и терапии бесплодия.

## Литература

- Focus on Reproduction. News letter of the European Society of Human Reproduction and Embryology. January, 2011. <http://www.esre.eu>
- Судома И.А., Маслий Ю.В. Алгоритм обследования и лечения пациентов с многократными неудачными программами ВРТ. В кн.: Репродуктивные технологии сегодня и завтра: Материалы XVII международной конференции. Казань, 6-8 сентября 2007 г. Казань; 2007: 20-1.
- Margalioth E.J., Ben-Chetrit A., Gal M., Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. Hum. Reprod. 2006; 21(12): 3036-43.

4. Simon A., Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil. Steril.* 2012; 97(5): 1039-43.
5. Лузин А.А., Рудакова Е.Б., Бурова О.М., Пилипенко М.А., Лобода О.А., Полторака Е.В. Влияние патологии эндометрия и нарушений в системе гемостаза на исходы вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник Российского университета дружбы народов.* 2009; 7: 101-6.
6. Сароян Т.Т. Особенности течения беременности у женщин с тяжелой формой синдрома гиперстимуляции яичников: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009. 120с.
7. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2010: 225-7.
8. Ходжаева З.С. Основы профилактики и лечения наследственных тромбофилий . Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010; 4: 26-31.
9. Джанжгава Ж.Г. Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005. 120с.
10. Coulam C.B., Jeyendran R.S. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility. *Fertil. Steril.* 2009; 91(4, Suppl.): 1516-7.
11. Wu O., Robertson L., Twaddle S., Lowe G. D., Clark P., Greaves M. et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol. Assess.* 2006; 10(11): 1-110.
12. Emmerich J., Rosendaal F. R., Cattaneo M., Margaglione M., De Stefano V., Cumming T. et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2001; 86(3): 809-16.
13. Gohil R., Peck G., Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb. Haemost.* 2009; 102(2): 360-70.
14. Ridker P.M., Miletich J.P., Hennekens C.H. Buring J.E. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA.* 1997; 277(16): 1305-7.
15. Wilkins-Port C.E., Freytag J., Higgins S.P., Higgins P.J. PAI-1: A multifunctional SERPIN with complex roles in cell signaling and migration. *Cell Commun. Insights.* 2010; 3: 1-10.
16. Охтырская Т.А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с риском развития тромбофилии: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011. 123с.
17. Goodman C., Jeyendran R.S., Coulam C.B. P53 tumor suppressor factor, plasminogen activator inhibitor, and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and recurrent implantation failure. *Fertil. Steril.* 2009; 92(2): 494-8.
18. Forges T., Monnier-Barbarino P., Alberto J.M., Guéant-Rodriguez R.M., Daval J.L., Guéant J.L. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum. Reprod. Update.* 2007; 13(3): 225-38.
19. Berker B., Kaya C., Aytac R., Satiroglu H. Homocysteine concentrations in follicular fluid are associated with poor oocyte and embryo qualities in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. *Hum. Reprod.* 2009; 24(9): 2293-302.
20. Boxmeer J.C., Macklon N.S., Lindemans J., Beckers N.G., Eijkemans M.J., Laven J.S. et al. IVF outcomes are associated with biomarkers of the homocysteine pathway in monofollicular fluid. *Hum. Reprod.* 2009; 24(5): 1059-66.
21. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. М.: МИА; 2007. 1064с.
22. Azem F., Many A., Ben Ami I., Yovel I., Amit A., Lessing J.B., Kupferminc M.J. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum. Reprod.* 2004; 19(2): 368-70.
23. Grandone E. Infertility and thrombophilia. *Thromb. Res.* 2005; 115 (Suppl.1): 24-7.
24. Qublan H., Amarin Z., Dabbas M., Farraj A.E., Beni-Merei Z., Al-Akash H. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum. Fertil. (Camb.).* 2008; 11(4): 246-53.
25. Martinelli I., Taioli E., Ragni G., Levi-Setti P., Passamonti S.M., Battaglioli T. et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica.* 2003; 88(7): 789-93.
26. Vaquero E., Lazzarin N., Caserta D., Valensise H., Baldi M., Moscarini M., Arduini D. Diagnostic evaluation of women experiencing repeated in vitro fertilization failure. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006; 125(1): 79-84.
27. Göpel W., Ludwig M., Junge A.K., Kohlmann T., Diedrich K., Möller J. Selection pressure for the factor-V-Leiden mutation and embryo implantation. *Lancet.* 2001; 358(9289): 1238-9.
28. Rudick B., Su H.I., Sammel M.D., Kovalevsky G., Shaunik A., Barnhart K. Is factor V Leiden mutation a cause of in vitro fertilization failure? *Fertil. Steril.* 2009; 92(4): 1256-9.
29. Simur A., Ozdemir S., Acar H., Colakoğlu M.C., Görkemli H., Balcı O., Nergis S. Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2009; 67(2): 109-12.
30. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum. Reprod. Update.* 2008; 14(6): 623-45.
31. Джанжгава Ж.Г., Бицадзе В.О. Неудачи ЭКО и материнская тромбофилия. Проблемы репродукции. 2005; 11(5): 41-3.
32. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 5(60): 22-9.
33. Tan B.K., Vandekerckhove P., Kennedy R., Keay S.D. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2005; 112(6): 773-80.
34. Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N., Tiboni G.M., Cuccurullo F., Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011 Sep 8;118(10):2670-8.
35. Nelson S.M. Is placental haemostasis relevant to recurrent implantation failure? *Thromb. Res.* 2011; 127(Suppl.3): S93-5.
36. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil. Steril.* 2008; 90(5, Suppl.): S172-3.

37. American Society for Reproductive Immunology Antiphospholipid Antibody Committee. A rational basis for antiphospholipid antibody testing and selective immunotherapy in assisted reproduction: a rebuttal to the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee Opinion. *Fertil. Steril.* 2000; 74(4): 631-4.
38. Bohlmann M.K. Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction. *J. Reprod. Immunol.* 2011; 90(1): 82-90.
39. Siristatidis C.S., Dodd S.R., Drakeley A.J. Aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (8): CD004832.
40. Bellver J., Soares S.R., Alvarez C., Muñoz E., Ramírez A., Rubio C. et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 2008; 23(2): 278-84.
41. Kuperman A., Di Micco P., Brenner B. Fertility, infertility and thrombophilia. *Womens Health (Lond., Engl.)*. 2011; 7(5): 545-53.
42. Masini S., Ticconi C., Gravina P., Tomassini M., Pietropolli A., ForteV. et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor polymorphisms and recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 2009; 92(2): 694-70.

Поступила 05.12.2012