

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ

Вакарева В.В.¹, Авдеева М.В.^{1,2}, Щеглова Л.В.¹, Ивлева О.В.³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: Lensk69@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, e-mail: kardiolya@mail.ru

Обследованы 80 женщин в возрасте от 25 до 38 лет (средний возраст 32,3±3,6 года), которые проходили экстракорпоральное оплодотворение в центре репродуктивных технологий Городской Мариинской больницы. Суточное мониторирование артериального давления (АД) проводилось дважды: перед индукцией супероувляции при экстракорпоральном оплодотворении и в первые сутки после данной манипуляции. Исследование показало, что в первые сутки после стимуляции супероувляции у 97,5% женщин наблюдалось повышение среднедневных и/или средненочных показателей АД, из них в 52,5% случаев повышение АД носило патологический характер ($\geq 135/85$ мм рт. ст. днем и $\geq 120/70$ мм рт. ст. ночью). При сравнении показателей суточного профиля АД до и после индукции супероувляции получены данные о том, что в ответ на манипуляцию происходит повышение систолического АД, диастолического АД и среднего АД в дневное время ($p < 0,01$) и в ночное время ($p < 0,01$). После индукции супероувляции повысились вариабельность систолического АД ($p < 0,01$) и среднего АД ($p < 0,01$) в дневное время суток, а также величина утреннего подъема систолического и диастолического АД ($p < 0,01$). У 30,0% женщин после стимуляции супероувляции наблюдалось изменение циркадной динамики по типу «Non-dipper». Относительный риск повышения систолического АД под влиянием индукции супероувляции при экстракорпоральном оплодотворении составил 1,28 (95%-ный ДИ 0,73–2,56), а относительный риск повышения диастолического АД – 2,0 (95%-ный ДИ 1,59–2,51). У большинства женщин без сердечно-сосудистой патологии в первые сутки после стимуляции супероувляции происходят повышение среднедневных и/или средненочных показателей АД, увеличение дневной вариабельности систолического и среднего АД, ухудшение утренней динамики АД, а у 30% женщин изменяется циркадная динамика по типу «Non-dipper». Индукция супероувляции ассоциирована с риском повышения АД.

Ключевые слова: здоровье женщин, артериальная гипертензия, индукция супероувляции, экстракорпоральное оплодотворение, артериальная гипертензия у женщин

THE 24-HOUR PROFILE OF BLOOD PRESSURE IN WOMEN AFTER INDUCTION OF SUPEROVULATION FOR IN EXTRACORPOREAL FERTILIZATION

Vakareva V.V.¹, Avdeeva M.V.^{1,2}, Scheglova L.V.¹, Ivleva O.V.³

¹FGBOU VO «St. Petersburg State Pediatric Medical University», Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, e-mail: Lensk69@mail.ru;

²FGBOU VO «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

³Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation», Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: kardiolya@mail.ru

We examined 80 women aged 25 to 38 years (average age 32,3±3,6 years) who underwent in vitro fertilization at the reproductive technology center of the City Mariinsky Hospital. 24-hour monitoring of blood pressure was carried out twice: before induction of superovulation during in vitro fertilization and on the first day after this manipulation. The study showed that on the first day after stimulation of superovulation in 97,5% of women there was an increase in the average daily and/or average nightly blood pressure, of which in 52,5% of cases the increase in blood pressure was pathological ($\geq 135/85$ mm Hg during the day and $\geq 120/70$ mmHg at night). When comparing the indicators of the 24-hour blood pressure before and after the induction of superovulation, data were obtained that, in response to manipulation, there is an increase in systolic blood pressure, diastolic blood pressure and average blood pressure in the daytime ($p < 0,01$) and at night ($p < 0,01$). After the induction of superovulation, the variability of systolic blood pressure ($p < 0,01$) and average blood pressure ($p < 0,01$) in the

daytime, as well as the magnitude of the morning rise in systolic and diastolic blood pressure ($p < 0,01$), increased. In 30,0% of women, after stimulation of hyperovulation, there was a change in circadian dynamics of the type «Non-dipper». The relative risk of increasing systolic blood pressure due to the induction of superovulation during in vitro fertilization was 1,28 (95% CI 0,73–2,56), and the relative risk of increasing diastolic blood pressure was 2,0 (95% CI 1,59–2,51). In the majority of women without cardiovascular pathology, on the first day after stimulation of superovulation, there is an increase in the average daily and/or average nightly indicators of blood pressure, an increase in the daily variability of systolic and mean blood pressure, a deterioration in the morning dynamics of blood pressure, and in 30% women the circadian dynamics of the type «Non-dipper». **Superovulation induction is associated with a risk of increased blood pressure.**

Keywords: women's health, arterial hypertension, induction of superovulation, extracorporeal fertilization, arterial hypertension in women

Актуальность. Неспособность к зачатию часто связана с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку у многих пациенток имеются метаболические нарушения, которые могут потенциально влиять как на фертильность, так и на риск развития сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Гормональная терапия бесплодия может еще больше предрасполагать субфертильных женщин к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [3]. В частности, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с применением гормональных схем для лечения бесплодия способствует более частому развитию артериальной гипертензии во время беременности, гестационного сахарного диабета, эндотелиальной дисфункции и неблагоприятных перинатальных исходов по сравнению с естественным зачатием [4–6]. Систематический обзор 50 когортных исследований, охватывающий 161 370 беременных с ЭКО и 228 0241 беременную без ЭКО, показал, что применение вспомогательных репродуктивных технологий на 30% увеличивает риск развития гестационной артериальной гипертензии (OR=1,31; 95%-ный ДИ 1,04–1,62) и на 31% – риск гестационного сахарного диабета (OR=1,31; 95%-ный ДИ 1,13–1,53) [7]. После применения вспомогательных репродуктивных технологий отмечается тенденция более высокого риска инсульта (OR=1,25; 95%-ный ДИ 0,96–1,63) [8]. Многоплодная беременность и значительный возраст матери еще больше увеличивают риск гипертензивных осложнений во время индуцированной беременности [9]. Прессорное влияние может вызывать изменение уровня эстрадиола, а также других гормонов и вазоактивных веществ [10–12]. При процедуре ЭКО, осуществляемой без образования желтого тела, наблюдается относительный дефицит релаксина, что отрицательно влияет на вазодилатацию и вызывает сосудистую дисфункцию. Кроме того, при изъятии гамет включаются генетические и иммунные вазопрессорные факторы [13]. Механизмы повышения артериального давления могут быть связаны с активацией ренин-ангиотензиновой системы [14]. Вместе с тем небольшое количество исследований и их высокая гетерогенность не позволяют сделать окончательных выводов о безопасности вспомогательных репродуктивных технологий для сердечно-сосудистой системы [15]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Цель исследования – изучить влияние индукции суперовуляции, проводимой

женщинам перед экстракорпоральным оплодотворением, на динамику суточного профиля артериального давления (АД) и оценить риски его повышения после манипуляции.

Материал и методы исследования. Обследованы 80 женщин в возрасте от 18 до 43 лет (средний возраст $32,31 \pm 35,7$ года), которые проходили ЭКО в центре репродуктивных технологий СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, подходящий для проведения процедуры ЭКО (от 18 до 43 лет); первичное или вторичное женское/мужское бесплодие в анамнезе; отсутствие противопоказаний к проведению ЭКО; добровольное согласие на участие в исследовании. *Критерии невключения в исследование:* отказ от участия в исследовании; нерепродуктивный возраст; обострение хронических заболеваний; наличие противопоказаний к процедуре ЭКО, наличие сердечно-сосудистой и эндокринной патологии.

Женщины, включенные в исследование, обследовались дважды: непосредственно перед индукцией суперовуляции при ЭКО и в первые сутки после индукции суперовуляции при ЭКО. Проводилось клинико-лабораторное обследование (общий анализ крови, определялись АСТ, АЛТ, общий белок, креатинин, мочевины, глюкоза, общий холестерин, тиреотропный гормон, эстрадиол) и суточное мониторирование АД. Критерии повышенного АД: среднесуточный уровень АД $\geq 135/85$ мм рт. ст.; средненочный уровень АД $\geq 120/70$ мм рт. ст.

Стимуляцию суперовуляции проводили по схеме согласно протоколам, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 года № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического, стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) или доверительного интервала (ДИ). Категориальные переменные представлены в процентах. Статистическая обработка проводилась в программе Statistica (10.0). Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных производилась с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Оценка связей между двумя количественными признаками проводилась по коэффициенту парной корреляции Пирсона (r). Методом четырехпольной таблицы рассчитывался относительный риск неблагоприятных событий (ОР) после индукции суперовуляции:
$$ОР = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

где: a – фактор риска есть, неблагоприятный исход есть; b – фактора риска нет, неблагоприятный исход есть; c – фактор риска есть, неблагоприятного исхода нет; d –

фактора риска нет, неблагоприятного исхода нет

Результаты исследования и их обсуждение. Сравнение показателей суточного профиля АД до и после индукции суперовуляции показало, что в первые сутки после манипуляции происходит повышение систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и среднего АД (Ср.АД) в дневное и в ночное время, но в пределах референсных значений (табл. 1).

Таблица 1

Профиль АД в дневное и ночное время суток до и после стимуляции суперовуляции при ЭКО

Время суток	Показатели АД (мм рт. ст.)	До стимуляции суперовуляции M±σ	После стимуляции суперовуляции M±σ	Разница M±σ	p
Дневное время	САД	117,4±6,1	124,9±5,3	7,5±4,8	p<0,01
	ДАД	74,2±8,0	82,5±6,3	8,3±6,0	p<0,01
	Ср. АД	84,7±5,5	91,1±7,2	6,5±5,6	p<0,01
	Вар. САД	11,0±5,3	13,8±4,8	2,8±1,9	p<0,01
	Вар. ДАД	9,3±3,3	9,5±2,7	0,2±1,8	p>0,05
	Вар. Ср.АД	8,9±3,4	11,5±2,4	2,6±1,2	p<0,01
Ночное время	САД	97,8±5,7	102,8±4,4	4,9±3,6	p<0,01
	ДАД	58,8±7,7	64,1±6,5	5,4±2,8	p<0,01
	Ср.АД	73,0±8,2	78,8±6,1	5,8±3,2	p<0,01
	Вар. САД	7,0±1,8	7,0±4,2	0,0±0,5	p>0,05
	Вар. ДАД	4,9±1,6	4,6±1,2	0,3±0,9	p>0,05
	Вар. Ср.АД	5,4±1,6	5,3±2,0	0,1±0,5	p>0,05

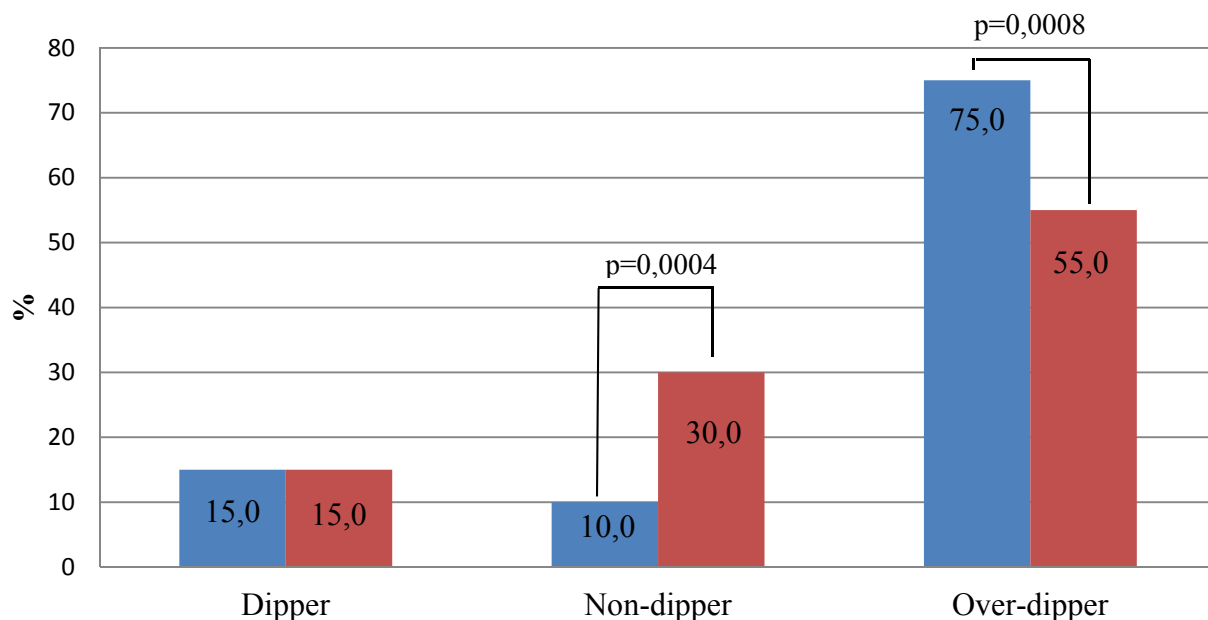
Примечание: Вар. – вариабельность артериального давления

Наиболее значимый подъем наблюдался в дневное время суток со стороны ДАД (до 74,2±8,0 мм рт. ст.; после 82,5±6,3 мм рт. ст.; прирост 8,3±6,0 мм рт. ст.; p<0,01). Однако, несмотря на повышение ДАД, его средние значения находились в пределах целевых параметров (не более 85 мм рт. ст.). В нашем исследовании средние значения показателей суточной вариабельности АД до и после стимуляции суперовуляции не превышали предельно допустимых значений (САД день/ночь – 15/15 мм рт. ст.; ДАД день/ночь – 14/12 мм рт. ст.). Достоверное повышение вариабельности наблюдалось только со стороны САД в

дневное время (до $11,0 \pm 5,3$ мм рт. ст.; после $13,8 \pm 4,8$ мм рт. ст.; $p < 0,01$) и Ср.АД в дневное время (до $8,9 \pm 3,4$ мм рт. ст.; после $11,5 \pm 2,4$ мм рт. ст.; $p < 0,01$).

Исследование выявило изменение утренней динамики САД у пациенток, прошедших стимуляцию суперовуляции. До стимуляции величина утреннего подъема САД была на более низком уровне, чем после данной манипуляции (до $33,9 \pm 16,6$ мм рт. ст.; после $40,7 \pm 15,2$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). Однако величина утреннего подъема САД не превышала допустимых пределов (до 56 мм рт. ст.). После стимуляции суперовуляции у женщин повысилась величина утреннего подъема ДАД (до $28,4 \pm 19,31$ мм рт. ст.; после $38,59 \pm 26,6$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), при этом повышение показателя носило патологический характер (более 36 мм рт. ст.).

Анализ циркадной динамики АД показал, что после стимуляции суперовуляции суточный индекс САД существенно не менялся (до $13,6 \pm 5,0\%$; после $13,5 \pm 4,6\%$; $p > 0,05$). Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении суточного индекса ДАД (до $21,8 \pm 6,0\%$; после $20,3 \pm 6,7\%$; $p > 0,05$). В зависимости от величины суточного индекса были выделены следующие группы: «Dipper», «Non-dipper», «Over-dipper». Доли женщин, имевших суточный ритм АД «Dipper», до и после стимуляции существенно не отличались (до 15,0%; после 15,0%; $p > 0,05$). Доля женщин с суточным ритмом «Non-dipper» возросла с 10,0% до 30,0% ($\chi^2 = 12,5$; $p < 0,01$). При этом доля женщин с суточным ритмом «Over-dipper» уменьшалась с 75,0% до 55,0% ($\chi^2 = 8,7$; $p < 0,01$) (рис.).



Циркадная динамика суточного профиля АД до и после стимуляции суперовуляции

Примечание: ЦИ – циркадный индекс артериального давления

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика амплитуды циркадного

ритма до и после стимуляции суперовуляции при ЭКО. Установлено, что после стимуляции суперовуляции произошло повышение 12-часовой амплитуды САД (до $3,78 \pm 1,56$ мм рт. ст.; после $4,14 \pm 0,97$ мм рт. ст.; $p < 0,05$); 12-часовой амплитуды ДАД (до $4,21 \pm 2,19$ мм рт. ст.; после $5,58 \pm 1,33$ мм рт. ст.; $p < 0,01$), а также 12-часовой амплитуды Ср.АД (до $3,85 \pm 1,72$ мм рт. ст.; после $4,79 \pm 1,45$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). Схожая динамика наблюдалась и в отношении 24-часовой амплитуды САД (до $9,59 \pm 3,12$ мм рт. ст.; после $11,44 \pm 3,45$ мм рт. ст.; $p < 0,01$), ДАД (до $8,71 \pm 2,61$ мм рт. ст.; после $10,31 \pm 2,92$ мм рт. ст.; $p < 0,01$) и Ср.АД (до $8,96 \pm 2,96$ мм рт. ст.; после $10,25 \pm 2,84$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). После стимуляции суперовуляции среднее значение месора САД увеличилось с $106,46 \pm 7,40$ мм рт. ст. до $110,19 \pm 7,35$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), а месора ДАД – с $65,00 \pm 8,66$ мм рт. ст. до $69,52 \pm 7,04$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Среднее значение месора Ср.АД также возросло (до $78,19 \pm 7,58$ мм рт. ст.; после $83,50 \pm 7,48$ мм рт. ст.; $p < 0,01$).

Таблица 2

Характеристика амплитуды и месора циркадного ритма АД у женщин до и после стимуляции суперовуляции при ЭКО

Показатели циркадного ритма (мм рт. ст.)	До стимуляции суперовуляции M±σ	После стимуляции суперовуляции M±σ	p
Амплитуда 12 ч САД	$3,78 \pm 1,56$	$4,14 \pm 0,97$	$< 0,05$
Амплитуда 12 ч ДАД	$4,21 \pm 2,19$	$5,58 \pm 1,33$	$< 0,01$
Амплитуда 12 ч Ср. АД	$3,85 \pm 1,72$	$4,79 \pm 1,45$	$< 0,01$
Амплитуда 24 ч САД	$9,59 \pm 3,12$	$11,44 \pm 3,45$	$< 0,01$
Амплитуда 24 ч ДАД	$8,71 \pm 2,61$	$10,31 \pm 2,92$	$< 0,01$
Амплитуда 24 ч Ср. АД	$8,96 \pm 2,96$	$10,25 \pm 2,84$	$< 0,01$
Месор САД	$106,46 \pm 7,40$	$110,19 \pm 7,35$	$< 0,01$
Месор ДАД	$65,00 \pm 8,66$	$69,52 \pm 7,04$	$< 0,01$
Месор Ср.АД	$78,19 \pm 7,58$	$83,50 \pm 7,48$	$< 0,01$

После индукции суперовуляции у 97,5% пациенток наблюдалась отрицательная динамика в виде повышения среднедневного АД, а у 87,5% – отрицательная динамика в виде повышения средненочного АД по сравнению с исходным уровнем. При этом у 52,5% женщин цифры среднедневного АД превысили 135/85 мм рт. ст., а у 13,8% женщин цифры средненочного АД превысили 120/70 мм рт. ст. Относительный риск повышения САД в первые сутки после индукции суперовуляции при ЭКО составил 1,28 (95%-ный ДИ 0,73–2,56), а относительный риск повышения ДАД – 2,0 (95%-ный ДИ 1,59–2,51). Установлена

прямая корреляционная связь между концентрацией эстрадиола и средним уровнем Ср. АД в дневное время суток после индукции суперовуляции ($r=0,36$; $p<0,05$). Также установлена корреляционная связь между концентрацией эстрадиола и средним уровнем Ср.АД в ночное время суток после индукции суперовуляции ($r=0,29$; $p<0,05$), вариабельностью Ср.АД после индукции суперовуляции ($r=0,43$; $p<0,05$), величиной утреннего подъема САД после индукции суперовуляции ($r=0,30$; $p<0,05$), 12-часовой амплитудой Ср.АД после индукции суперовуляции ($r=0,30$; $p<0,05$), суточным индексом АД после индукции суперовуляции ($r=0,30$; $p<0,05$).

Заключение. В первые сутки после стимуляции суперовуляции наблюдается повышение среднедневных и средненочных показателей САД, ДАД и Ср.АД; изменение хронобиологических параметров циркадного ритма АД, особенно со стороны 24-часовой амплитуды САД и 24-часовой амплитуды ДАД; увеличение дневной вариабельности САД и Ср.АД, но некритическое. Исключение составляет величина утреннего подъема ДАД, повысившаяся до патологического уровня. У 30,0% женщин изменяется циркадная динамика по типу «Non-dipper».

После индукции суперовуляции у 52,5% женщин зафиксировано повышение среднедневного уровня АД $\geq 135/85$ мм рт. ст., а у 13,8% – повышение средненочного уровня АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. Относительный риск повышения САД после индукции суперовуляции при ЭКО составил 1,28 (95%-ный ДИ 0,73–2,56), а относительный риск повышения ДАД – 2,0 (95%-ный ДИ 1,59–2,51).

В связи с неблагоприятным влиянием индукции суперовуляции на суточный профиль АД всем женщинам в период планирования ЭКО необходимо проводить клинко-инструментальное обследование, направленное на выявление факторов риска, способствующих повышению АД после индукции суперовуляции. Это позволит своевременно провести коррекцию модифицируемых факторов риска, заблаговременно подготовить женщину к предстоящей процедуре и избежать неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы в ответ на проведение стимуляции суперовуляции при ЭКО.

Список литературы

1. Park K., Wei J., Minissian M., Bairey Merz C.N., Pepine C.J. Adverse pregnancy conditions, infertility, and future cardiovascular risk: implications for mother and child. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015. vol. 29. no 4. P. 391-401.
2. Балабан И.В., Пятибрат Е.Д., Прошин С.Н., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Механизм

нарушения фертильности у женщин-военнослужащих в экстремальных условиях локальных конфликтов и патогенетические методы их коррекции // Педиатр. 2015. Т. 6. № 4. С. 39-44.

3. Udell J.A., Lu H., Redelmeier D.A. Long-term cardiovascular risk in women prescribed fertility therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. vol. 62. no 18. P. 1704-1712.

4. Rossberg N., Stangl K., Stangl V. Pregnancy and cardiovascular risk: A review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment. *European journal of preventive cardiology.* 2016. vol. 23. no 18. P. 1953-1961.

5. Thomopoulos C., Tsioufis C., Michalopoulou H., Makris T., Papademetriou V., Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *J. Hum. Hypertens.* 2013. vol. 27. no 3. P. 148-157.

6. Lamminpää R., Vehviläinen-Julkunen K., Gissler M., Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012. vol. 12. no 47. DOI: 10.1186/1471-2393-12-47.

7. Qin J., Liu X., Sheng X. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: A meta-analysis of cohort studies. *Fertil. Steril.* 2016. vol. 105. P. 73-85.

8. Dayan N., Filion K.B., Okano M., Kilmartin C., Reinblatt S., Landry T., Basso O., Udell J.A. Cardiovascular risk following fertility therapy: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. vol. 70. no 10. P. 1203-1213. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.753.

9. Opdahl S., Henningsen A.A., Tiitinen A., Bergh C., Pinborg A., Romundstad P.R. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum. Reprod.* 2015. vol. 30. no 7. P. 1724-1731.

10. Chasan-Taber L., Willett W.C., Manson J.E., Spiegelman D., Hunter D.J., Curhan G. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation.* 1996. vol. 94. no 3. P. 483-489.

11. Imudia A.N., Awonuga A.O., Doyle J.O. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2012. vol. 97. P. 1374-1379.

12. Dubey R.K., Oparil S., Imthurn B., Jackson E.K. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res.* 2002. vol. 53. no 3. P. 688-708.

13. Toshimitsu M., Nagamatsu T., Nagasaka T., Iwasawa-Kawai Y., Komatsu A., Yamashita T. Increased risk of pregnancy-induced hypertension and operative delivery after conception induced by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women aged 40 years and older. *Fertil. Steril.* 2014. vol. 102. no 4. P. 1065-1070.

14. Sealey J.E., Itskovitz-Eldor J., Rubattu S., James G.D., August P., Thaler I. Estradiol and

progesterone-related increases in the renin-aldosterone system: studies during ovarian stimulation and early pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. vol. 79. no 1. P. 258-264.

15. Kamath M.S., Kirubakaran R., Mascarenhas M., Sunkara S.K. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2018. vol. 36. no 1. P. 94-101. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.09.009.