

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2021

Е.В. КУЛАКОВА, О.С. НЕПША, А.Н. ЕКИМОВ, Ю.С. ДРАПКИНА,
Н.П. МАКАРОВА, Л.К. ИБРАГИМОВА, А.П. СЫСОВА, Е.А. КАЛИНИНА**ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ЭМБРИОНОВ
В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
У ПАЦИЕНТОК С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава, России, Москва, Россия

Согласно данным литературы, наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) приводит к снижению качества/количества ооцитов и эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Ооциты у пациенток с НГЭ могут быть хромосомно нестабильными, что может влиять на частоту анеуплоидий у эмбрионов.

Цель: Оценка частоты получения анеуплоидных эмбрионов у женщин с НГЭ по сравнению с соответствующей возрастной группой пациенток без НГЭ, проходивших лечение бесплодия в программах ВРТ.

Материалы и методы: Группу женщин с НГЭ составили 113 пациенток, группу контроля – 211 женщин. Каждая группа была разделена на подгруппы в зависимости от возраста женщины (<35 лет, 35–37 лет, >37 лет). Оценка эмбриона на анеуплоидии проводилась после биопсии трофобласта с помощью методики высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Результаты: Не было получено статистически значимых различий по показателям эмбриологического этапа, частоты анеуплоидий и исходов программ ВРТ у пациенток с НГЭ и в группе сравнения при сопоставлении одинаковых по возрасту подгрупп.

Заключение: Было показано отсутствие очевидного влияния НГЭ на эффективность программ ВРТ при переносе эуплоидных эмбрионов. Тем не менее потенциальное влияние НГЭ на количество извлеченных МП ооцитов, а также на частоту получения анеуплоидных эмбрионов нельзя игнорировать. Для более подробного изучения влияния стадии НГЭ на частоту анеуплоидии необходимы дополнительные проспективные исследования.

Ключевые слова: анеуплоидии, ПГТ-А, ВРТ, имплантация эмбриона, эндометриоз, НГЭ, высокопроизводительное секвенирование следующего поколения, NGS.

Вклад авторов: Кулакова Е.В. – редактирование рукописи статьи; Непша О.С., Драпкина Ю.С., Сысова А.П., Ибрагимова Л.К. – сбор и анализ литературных данных, написание статьи; Екимов А.Н. – проведение преимплантационного генетического тестирования методом высокопроизводительного секвенирования (NGS); Макарова Н.П. – культивирование эмбрионов, проведение биопсии трофобласта эмбриона, криоконсервация эмбриона, редактирование и утверждение публикации; Калинина Е.А. – редактирование и утверждение публикации.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Кулакова Е.В., Непша О.С., Екимов А.Н., Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Ибрагимова Л.К., Сысова А.П., Калинина Е.А. Реимплантационное генетическое тестирование эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2021; 11: <https://dx.doi.org/10.18565/аig.2021.11>.

©A group of authors, 2021

E.V. KULAKOVA, O.S. NEPSHA, A.N. EKIMOV, YU.S. DRAPKINA,
N.P. MAKAROVA, L.K. IBRAGIMOVA, A.P. SYSOVA, E.A. KALININA**PREIMPLANTATION GENETIC TESTING OF EMBRYOS
IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS
IN PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS**Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

According to published data, external genital endometriosis (EGE) leads to decline of oocyte quality/quantity and the effectiveness of ART programs. In patients with EGE, oocytes may be chromosomally unstable. This may affect the incidence of embryonic aneuploidy.

Aim: To assess the incidence of aneuploid embryos in women with EGE versus women of appropriate age without EGE, who underwent fertility treatment with ART programs.

Materials and methods: The group of women with EGE included 113 women, and the control group included 211 women. The group of women with endometriosis consisted of 113 patients, the control group comprised 211 women. Each group was divided into three subgroups depending on the age (<35 years, 35–37 years, >37 years). To assess whether an embryo was aneuploid, high-resolution next-generation sequencing (NGS) was performed after trophoctoderm.

Results: There were no statistically significant differences in embryonic parameters, aneuploidy rates in embryos, and the outcomes of ART programs in patients with EGE versus the control when comparing the subgroups of appropriate age.

Conclusion: It was shown, that there is no obvious impact of EGE on the effectiveness of ART programs after embryo transfer. However, a potential effect of endometriosis on the number of removed MII oocytes, as well as the rate of aneuploid embryos cannot be ignored. For detailed study of the effect of EGE on the incidence of aneuploidy further prospective research is necessary.

Keywords: aneuploidy, PGT-A, ART, embryo implantation, endometriosis, next generation sequencing, NGS.

Authors' contributions: Kulakova E.V. – editing the text of the article; Nepsha O.S., Drapkina Yu.S., Sysoeva A.P., Ibragimova L.K. – collection and analysis of published data, writing the text of the article; Ekimov A.N. – preimplantation genetic testing for aneuploidy with next generation sequencing (NGS); Makarova N.P. – embryo culture, trophoctoderm biopsy, embryo cryopreservation, editing and approval of the article for publication; Kalinina E.A. – editing and approval of the article for publication.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding: The study was carried out without attraction of a third-party funding.

Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Kulakova E.V., Nepsha O.S., Ekimov A.N., Drapkina Yu.S., Makarova N.P., Ibragimova L.K., Sysoeva A.P., Kalinina E.A. Preimplantation genetic testing of embryos in assisted reproductive technology programs in patients with external genital endometriosis. Akusherstvo i Gynecologia/ Obstetrics and Gynecology. 2021; 11: 104–112 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.104-112>

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся наличием клеток эктопического эндометрия за пределами полости матки. Среди фертильных женщин частота встречаемости данного заболевания составляет в среднем 10–15%, тогда как среди женщин, страдающих бесплодием, – около 30–50% [1].

Несмотря на значительные успехи в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), отсутствие наступления беременности у женщин с эндометриозом связано с активацией различных патогенетических механизмов, лежащих в основе бесплодия при НГЭ. У пациенток с эндометриодными кистами наблюдается истощение пула примордиальных фолликулов в коре яичников, снижение ответа на стимуляцию функции яичников, что приводит к уменьшению количества и качества зрелых ооцитов по сравнению с аналогичной возрастной группой без НГЭ. Известно также, что НГЭ ассоциирован с нарушением трансформации эндометрия в лютеиновую фазу естественного или стимулированного цикла, что может снижать шанс имплантации эмбриона и наступления беременности в программах ВРТ [2].

НГЭ сопровождается местной воспалительной реакцией с активацией макрофагов, выбросом цитокинов и простагландинов, высвобождением активных форм кислорода (АФК), мобилизацией антиоксидантного ответа, формированием локального окислительно-восстановительного дисбаланса с последующим повреждением липидов, белков и нуклеиновых кислот [3]. Воздействие такой «ток-

сичной среды» влияет и на качество гамет, и на сам процесс оплодотворения, снижая шансы не только на естественное зачатие, но и оказывая отрицательное влияние на качество эмбрионов и их способность к развитию в программах ВРТ [4]. Обсуждается роль АФК в нарушении образования веретен деления во время мейоза: полное созревание ядра зависит от формирования нормальных веретен деления, управляющих сегрегацией хромосом [5, 6]. Мейотические ошибки, имеющие материнское происхождение, являются основной причиной хромосомных анеуплоидий. Данные ошибки возникают на разных стадиях оогенеза, прежде всего, когда гомологичные хромосомы или сестринские хроматиды не подвергаются расхождению, что приводит к несбалансированному распределению генетического материала [6]. В связи с этим ооциты, полученные в результате стимуляции яичников женщин с НГЭ, могут быть хромосомно нестабильными, что может влиять на частоту анеуплоидий у эмбрионов в данной группе пациенток и приводить к ухудшению исходов программ ВРТ.

Анализ хромосомного статуса эмбриона с помощью преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) направлен на оптимизацию выбора эмбрионов для переноса с целью повышения эффективности программ ВРТ [7]. В настоящее время одним из широко применяемых подходов для оценки хромосомного статуса эмбриона является высокопроизводительное секвенирование следующего поколения (NGS) [8].

Данные о влиянии НГЭ на генетический статус эмбрионов на сегодняшний день достаточно про-

тиворечивы. Однако результаты недавних исследований показали, что исходы программы ВРТ у пациенток с НГЭ и в контрольной группе женщин без НГЭ сопоставимы [9].

Цель настоящей работы заключалась в оценке частоты получения анеуплоидных эмбрионов у женщин с НГЭ по сравнению с соответствующей возрастной группой пациенток без НГЭ, проходивших лечение бесплодия в программах ВРТ.

Материалы и методы

Был выполнен ретроспективный анализ историй болезни, проанализированы и сопоставлены клинические данные 324 супружеских пар, обратившихся за лечением бесплодия в отделение ВРТ в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ с января 2018 по декабрь 2020 г. Группу женщин с НГЭ составили 113 пациенток. В группу сравнения вошли 211 пациенток без НГЭ. Каждая группа была разделена на три подгруппы в зависимости от возраста женщины (<35 лет, 35–37 лет, >37 лет) для того, чтобы минимизировать влияние возрастного фактора на результаты исследования.

Диагноз НГЭ был поставлен на основании ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ ОМТ) либо на основании данных лапароскопии с гистологическим подтверждением. В исследование были включены женщины с НГЭ I и II степени тяжести. В группу сравнения вошли пациентки с трубно-перитонеальным фактором, бедным ответом, низким овариальным резервом, супружеские пары с идиопатическим бесплодием, а также пары с мужским фактором (МФ) бесплодия. Супружеские пары с тяжелым МФ бесплодия (отсутствие сперматозоидов в эякуляте, выраженная олигозооспермия (количество сперматозоидов <5 млн/мл), проведение аспирации сперматозоидов из яичка) были исключены из исследования ввиду возможной связи тяжелых форм патозооспермии с повышенным уровнем анеуплоидий в гаметах и получаемых эмбрионах в программах ВРТ [10]. Программы ВРТ с использованием донорских клеток были исключены из исследования.

Параметры спермограммы оценивали в ходе предварительного обследования супружеской пары перед программой ВРТ и в день трансвагинальной пункции яичников (ТВП). Сбор материала производился в стерильный контейнер после полового воздержания (3–5 дней). Сперматозоиды для ИКСИ были обработаны с помощью центрифугирования в градиенте плотности с последующей отмывкой в буфере. Идентификацию ооцит-кумуляных комплексов (ОКК) и оценку степени зрелости ооцитов проводили под стереомикроскопом на нагретой поверхности стерильного ламинарного бокса. ОКК отмывали от фолликулярной жидкости и крови и помещали в стерильные планшеты (Nunc, Дания) с культуральной средой Continuous Single Culture (CSCM, Irvine Sc., USA) на 2–3 ч с

целью предварительной инкубации при температуре +37,0°C и атмосфере с 6% CO₂. Денудирование ооцитов проводилось в растворе гиалуронидазы в течение 20 с (Irvine Sc., USA). Далее ОКК отмывали в среде CSCM (Irvine Sc., USA) и возвращали в лунки. После проведения оплодотворения методом ИКСИ ооциты переносили в среду CSCM (Irvine Sc., USA) для дальнейшего культивирования. Оценку наступления стадии двух пронуклеусов проводили через 14–16 ч после оплодотворения. В случае отсутствия 2 пронуклеусов оплодотворение считали несостоявшимся. Все этапы культивирования проводили в мультигазовых инкубаторах COOK (Ирландия) в каплях по 25 мкл под маслом (Irvine Sc., USA). Среду CSCM (Irvine Sc., USA) не меняли в течение всего процесса культивирования. Бластоцисты, подходящие для генетического анализа, были оценены по классификации, принятой Стамбульским консенсусом по оценке качества эмбрионов в модификации, и соответствовали степени ЗВВ и выше [11]. Биопсия клеток трофэктодермы осуществлялась на 5 или 6-е сутки культивирования эмбрионов с последующей криоконсервацией биопсированных эмбрионов. Полученные клетки трофэктодермы переносили в пробирки типа Эппендорф, содержащие лизирующий буфер, для проведения молекулярно-генетической диагностики. Процедура ПГТ-А состояла из нескольких этапов: на первом этапе была проведена полногеномная амплификация и подготовка библиотеки для нанесения на чип. Для создания библиотеки к фрагментам ДНК присоединялись специальные молекулярные метки-баркоды, уникальные для каждого образца в постановке. Далее было выполнено ионное полупроводниковое секвенирование с последующим биоинформатическим анализом результатов и подготовкой заключения. В анализ были включены программы ВРТ, включающие перенос одного зуплоидного эмбриона в криопроколе. Клиническая беременность регистрировалась через 21 день после переноса эмбриона при визуализации плодного яйца в полости матки с помощью УЗИ ОМТ.

Все пациенты прошли комплексное обследование перед проведением программы ВРТ, включающее оценку уровня фолликулостимулирующего гормона, уровень антимюллера гормона (АМГ), а также УЗИ ОМТ для подсчета количества антральных фолликулов на 2–3-й день менструального цикла. Программа ВРТ проводилась согласно стандартной общепринятой методике и соответствовала рекомендациям, представленным в утвержденных клинических протоколах по ВРТ, у всех участников настоящего исследования [12]. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие, одобренное этическим комитетом, и согласие на обработку своих персональных данных. Начало стимуляции функции яичников приходилось на 2–3-й день менструального цикла по стандартному протоколу с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ) и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона или менопау-

зального гонадотропина человека. Для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона при достижении фолликулом диаметра 14 мм назначался препарат ант-ГнРГ в дозе 0,25 мг/сут. Для финального созревания ооцитов по достижении диаметра фолликулов ≥ 17 мм назначался человеческий хорионический гонадотропин в дозе 10 000 МЕ в качестве триггера овуляции. В случае риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в качестве триггера финального созревания ооцитов был назначен трипторелин в дозе 0,2 мг. В условиях операционной под внутривенной анестезией через 35 ч после введения триггера овуляции была выполнена ТВП с забором фолликулярной жидкости и последующей оценкой качества ооцитов. Полученные эмбрионы были витрифицированы до получения результатов ПГТ-А согласно инструкции производителя культуральных сред для витрификации и разморозки эмбрионов (Kitazato, Япония) [13]. После получения результатов биопсии у пациенток осуществлялась подготовка эндометрия к переносу криоконсервированных эмбрионов с использованием циклической гормональной терапии (эстрадиола валерат в дозе 8 мг/сут с 4–5-го дня менструального цикла, микронизированный прогестерон 400–600 мг/сут с 15–16-го дня менструального цикла). Перенос эмбриона осуществлялся на 20–21-й день менструального цикла, размораживание эмбрионов проводилась согласно инструкции производителя культуральных сред для витрификации и разморозки эмбрионов (Kitazato, Япония) [13].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью таблицы Microsoft Excel и статистической программы SPSS Statistics 22 (США.) Для анализа количественных данных в группах определялся вид распределения данных (тест Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). Статистический анализ проводили с помо-

щью χ^2 -теста для сравнения категориальных данных и теста Манна–Уитни при парном сравнении в случае, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения. При распределении признаков, отличающемся от нормального, их описывали в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1;Q3). Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05.

Результаты

Сравнение одновозрастных групп пациенток позволило получить наиболее объективную оценку влияния НГЭ на частоту анеуплоидий и этапы программ ВРТ.

В ходе сравнительного анализа двух групп было показано, что среднее количество ОКК, полученных в день ТВП, число зрелых ооцитов и число нормально оплодотворенных ооцитов (зигот 2PN2PB) в группе женщин с НГЭ было статистически значимо выше, чем аналогичные показатели в группе сравнения, что обусловлено определенными критериями отбора: в группу сравнения вошли женщины, как с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, так и пациентки с бедным ответом и низким уровнем АМГ. Стоит отметить, что в группе сравнения большую долю составили пациенты старшего репродуктивного возраста (>37 лет, $n=103$) (табл. 1).

В подгруппе женщин старше 37 лет группы сравнения статистически значимо чаще встречались пациентки более старшего возраста, по сравнению с аналогичной возрастной подгруппой женщин с НГЭ. Количество попыток программ ВРТ статистически значимо было больше у пациенток в группе без НГЭ, по сравнению с группой с НГЭ в подгруппе пациенток моложе 35 лет. Анализ показателей эякулята в день ТВП показал, что в подгруппе пациенток <35 лет у мужчин группы сравнения процент морфологически нормальных сперматозоидов был ниже (2% против 3%), чем аналогичный показатель среди партнеров женщин в группе с НГЭ ($p=0,001$),

Таблица 1. Характеристика анализируемых групп

Параметры	Группа сравнения, $n=211$	Исследуемая группа (НГЭ), $n=113$	Уровень значимости, p (U-критерий Манна–Уитни)
Возраст женщины, лет	37 (33; 41,0)	33 (30,0; 35,0)	$0,0087 \times 10^{-12}$
Возраст мужчины, лет	38 (34,0; 44,0)	34 (32,0; 39,5)	$0,0093 \times 10^{-4}$
Попытка ВРТ	2 (1,0; 3,0)	2 (1,0; 2,0)	0,073
Общая концентрация сперматозоидов в 1 мл в день ТВП, млн	54 (28,0; 82,0)	62,5 (37,0; 82,0)	0,173
% прогрессивно подвижных сперматозоидов	49 (35,0; 62,0)	49,5 (40,3; 58,8)	0,927
% морфологически нормальных сперматозоидов	2 (1,0; 3,0)	2 (2,0; 3,0)	0,030
Количество ОКК	7 (4,0; 12,0)	10 (6,0; 15,5)	0,00027
Количество зрелых ооцитов MII	6 (3,0; 9,0)	7 (5,0; 12,0)	0,00039
Количество зигот 2PN2PB	5 (3,0; 8,0)	6 (4,0; 10,0)	0,002
Количество зуплоидных эмбрионов	1 (0; 2,0)	1 (0; 2,0)	0,030

*Данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Манна–Уитни.

что объясняется включением в данную группу супружеских пар с МФ бесплодия. В отношении других характеристик эякулята не было выявлено значимых различий. Сравнительный анализ эмбриологического этапа показал сходные параметры по количеству полученных ОКК и зрелых ооцитов, а также частоте оплодотворения между сопоставимыми по возрасту подгруппами женщин, как в группе с НГЭ, так и в группе без НГЭ (табл. 2).

При попарном сравнении других анализируемых характеристик между аналогичными по возрасту подгруппами в двух анализируемых группах не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Статистически значимых различий при сравнении анализируемых характеристик между двумя аналогичными по возрасту подгруппами двух анализируемых групп не было выявлено ($p > 0,05$) (критерий χ^2).

Статистически значимых различий при сравнении анализируемых характеристик между двумя аналогичными по возрасту подгруппами двух анализируемых групп не было выявлено ($p > 0,05$) (критерий χ^2).

Результаты ПГТ-А показали, что в группе женщин без НГЭ частота анеуплоидий составила 52,9% (283/535) против 47,8% (160/335) в группе с НГЭ, что не имело статистически значимой разницы (табл. 3). Аналогичные результаты были получены при сравнении одновозрастных подгрупп пациенток. Однако стоит отметить, что частота анеуплоидий среди пациенток с НГЭ в подгруппах <35 и 35–37 лет была выше, чем в аналогичных по возрасту подгруппах женщин группы сравнения: 42,4 и 61% против 31,8 и 47,2% соответственно, но не имела статистически значимых различий. Частота имплантации в группе с НГЭ состави-

Таблица 2. Клиническая характеристика и эмбриологические исходы в анализируемых группах, сопоставимых по возрасту

Параметры	Группа сравнения, n=211			Исследуемая группа (НГЭ), n=113		
	<35	35–37	>37	<35	35–37	>37
Возраст, лет						
Количество пациенток	62	46	103	79	23	11
Возраст женщины, лет	31 (30,0; 33,0)	36 (35,0; 37,0)	41 (40; 43) $p=0,009^*$	31 (29; 33)	35 (35; 36)	39 (38,0; 42,0) $p=0,009^*$
Возраст мужчины, лет	34 (32,0; 37,0)	37 (34,8; 41,3)	43 (38; 47)	33 (31; 37)	38 (34; 41)	43 (41,0; 54,0)
Попытка	2 (1; 3) $p=0,025^{\&}$	2 (1; 3)	2 (1; 3)	1 (1, 2) $p=0,025^{\&}$	2 (2; 3)	2 (1; 3)
Общая концентрация сперматозоидов в 1 мл в день ТВП (млн)	56 (26,3; 82,0)	56,5 (29,0; 78,0)	51 (24,0; 85,0)	60 (33; 85)	66,5 (38,8; 79,0)	63 (46; 81)
% прогрессивно подвижных сперматозоидов	48,5 (37,3; 64,0)	55,5 (37,5; 63,5)	47 (34,0; 61,0)	51 (41; 61)	46 (36,5; 57,5)	52 (46; 57)
% морфологически нормальных сперматозоидов	2 (1, 2) $p=0,001^{\wedge}$	2 (2, 3)	2 (1, 3)	3 (2, 3) $p=0,001^{\wedge}$	2 (1,8; 3,0)	2 (1; 3)
Количество ОКК	10,5 (7,8; 16,0)	7 (4,8; 12,0)	5 (2,0; 9,0)	12 (7; 17)	7 (6; 10)	4 (3; 8)
% зрелых ооцитов МИ	77,78 (70,24; 96,25)	80 (74,1; 100)	90,91 (75; 100)	82,35 (71,4; 100)	77,78 (65,8; 85,71)	100 (100; 100)
% зигот 2PN2PB	90,0 (77,56; 100)	100 (83,33; 100)	100 (83,33; 100)	87,5 (80,0; 100)	100 (80; 100)	100 (72,6; 100)

Данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Манна–Уитни. Указанные значения p получены при сравнении соответствующих возрастных подгрупп в группах с НГЭ и без.

* $p=0,009$ при сравнении возраста пациенток в подгруппах >37 лет в группе без НГЭ и в группе с НГЭ; $\& p=0,025$ при сравнении количества попыток программ ВРТ в подгруппах пациенток <35 лет в группе без НГЭ и в группе с НГЭ; $\wedge p=0,001$ при сравнении % морфологически нормальных сперматозоидов в подгруппах пациенток <35 лет в группе без НГЭ и в группе с НГЭ.

При попарном сравнении других анализируемых характеристик между аналогичными по возрасту подгруппами в двух анализируемых группах не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Таблица 3. Частота анеуплоидий в анализируемых группах, сопоставимых по возрасту

Параметры	Группа сравнения, n=211				Исследуемая группа (НГЭ), n=113			
	Все	<35	35–37	>37	Все	<35	35–37	>37
Возраст женщины, лет								
Общее число эмбрионов для ПГТ-А	535	192	125	218	335	250	59	26
Количество эуплоидных эмбрионов, n (%)	220 (41,1%)	113 (58,9%)	59 (47,2%)	48 (22,0%)	155 (46,3%)	127 (50,8%)	20 (33,9%)	8 (30,8%)
Количество анеуплоидных эмбрионов, n (%)	283 (52,9%)	61 (31,8%)	59 (47,2%)	163 (74,8%)	160 (47,8%)	106 (42,4%)	36 (61,0%)	18 (69,2%)
Количество мозаичных эмбрионов, n (%)	32 (6,0%)	18 (9,4%)	7 (5,6%)	7 (3,2%)	20 (6,0%)	17 (6,8%)	3 (5,1%)	0 (0%)

Статистически значимых различий при сравнении анализируемых характеристик между двумя аналогичными по возрасту подгруппами двух анализируемых групп не было выявлено ($p > 0,05$) (критерий χ^2).

Таблица 4. Клинические исходы программ ВРТ

Параметры	Группа сравнения			Исследуемая группа (НГЭ)		
	<35	35-37	>37	<35	35-37	>37
Возраст женщины, лет						
Число перенесенных эмбрионов	38	28	30	54	10	5
Частота клинической беременности	19 (50%)	13 (46,4%)	13 (43,3%)	28 (51,9%)	6 (60%)	0 (0%)
Частота живорождения	18 (47,4%)	13 (46,4%)	12 (40%)	25 (46,3%)	7 (70%)	0

Статистически значимых различий при сравнении анализируемых характеристик между двумя аналогичными по возрасту подгруппами двух анализируемых групп не было выявлено ($p > 0,05$) (критерий χ^2).

ла 49,3% (34/69), что было сопоставимо с аналогичным показателем в группе сравнения – 46,9% (45/96). В группе с НГЭ было описано 2 случая неразвивающейся беременности и 1 случай внематочной беременности. В группе сравнения было 2 случая прерывания беременности. Частота живорождения в группе женщин с НГЭ составила 46,4%, в том числе одна двойня, а в группе сравнения данный показатель составил 44,8%, что также не имело статистически значимой разницы (табл. 4).

Обсуждение

Эффективность программ ВРТ у женщин с НГЭ ниже, по сравнению с пациентками без НГЭ. Наличие НГЭ в анамнезе отрицательно влияет на качество и/или количество ооцитов и ведет к нарушению децидуализации эндометрия [1]. Существует большое количество противоречивых данных о механизмах патогенетического влияния очагов эндометриоза на эндометрий и качества/количество ооцитов в программах ВРТ. Активно обсуждается вопрос изменения хромосомной стабильности ооцитов под воздействием АФК при НГЭ, что связано с нарушениями сборки веретен деления, неравномерным расхождением хромосом и образованием анеуплоидных гамет. Результаты экспериментальных работ на моделях животных показали, что при наличии эндометриоза воздействие перитонеальной и фолликулярной жидкости на ооциты ведет к нестабильности микротрубочек и веретена деления и к высокой частоте мейотических аномалий в ооцитах [14]. Однако в работе Barcelos et al. не было обнаружено различий в аномалиях веретена деления в процессе *in vitro* созревания незрелых ооцитов, полученных у пациенток с НГЭ и здоровых женщин [15]. В настоящей статье получены сопоставимые результаты по частоте анеуплоидий в соответствующих возрастных подгруппах (<35 лет, 35–37 лет, >38 лет) в группе сравнения и в группе с НГЭ (табл. 3). Но частота анеуплоидий в группе пациенток с НГЭ в подгруппах <35 и 35–37 лет была выше, чем в соответствующих подгруппах группы сравнения, что не имело статистически значимых различий, возможно, ввиду недостаточной выборки пациентов. Не было выявлено значимых отличий в отношении характеристик эмбриологического этапа при попарном сравнении одновозрастных групп пациенток.

Анализ результатов ПГТ-А 1880 эмбрионов, полученных от женщин с НГЭ, и 23054 эмбрионов конт-

рольной группы в соответствующих возрастных подгруппах (<35 лет, 35–37 лет, 38–40 лет, 41–42 года, >42 лет) показал сопоставимую частоту анеуплоидий [16]. Аналогичные результаты были описаны коллективом авторов Vaiarelli et al., которые также не нашли значимых различий по частоте анеуплоидий и не обнаружили различий в количестве полученных МП ооцитов, частоте оплодотворения и проценте криоконсервированных бластоцист [17]. Авторы исследований не отрицают потенциального влияния НГЭ на количество получаемых МП ооцитов в программах ВРТ, что подтверждается другими авторами, описавшими негативное влияние НГЭ на количество зрелых ооцитов [18].

Влияние НГЭ на рецептивность эндометрия является важным вопросом [1]. В ходе анализа исходов беременности и частоты живорождений после переноса эуплоидного эмбриона у женщин с НГЭ (250 эмбрионов) с двумя контрольными группами: пациентки, которым проводилась преимплантационная генетическая диагностика эмбрионов на генные и хромосомные патологии (225 эмбрионов), и супружеские пары с МФ бесплодия (1332 эмбриона) не было обнаружено различий у пациенток с НГЭ по сравнению с пациентами контрольных групп [19]. В нашем исследовании также не было выявлено значимых различий, ни по частоте наступления клинической беременности, ни по частоте живорождения, что согласуется с литературными данными [16,20]. В исследованиях с использованием донорских ооцитов у женщин с НГЭ не было обнаружено снижения рецептивности эндометрия при сравнении исходов программ ВРТ с группой контроля. Транскриптомный анализ 238 генов эндометрия у женщин с НГЭ в период имплантации не выявил каких-либо различий между женщинами с НГЭ и контрольной группой [21].

Неоднозначность получаемых данных в приведенных исследованиях может быть обусловлена разными критериями включения/исключения и недообследованностью когорты пациентов.

Неудачи программ ВРТ в группе женщин с НГЭ могут быть обусловлены морфофункциональными характеристиками получаемых ооцитов, на что может влиять степень тяжести эндометриоза (III–IV стадия) [22, 23]; цитоплазматические дефекты, например, нарушают скорость оплодотворения [24]. Было показано, что аномалии морфологии ооцитов чаще встречались среди пациенток с НГЭ, по сравнению с контрольной группой женщин с МФ бесплодия [25]. На качество ооцитов

вливают разнообразные факторы: в клетках кумулюса и клетках гранулезы пациенток с НГЭ повышен уровень апоптоза, что приводит к потере основной поддержки, которую кумулюсные клетки оказывают ооциту (гормоны, ряд ростовых факторов). Сравнение спектральных данных методами инфракрасной и рамановской микроскопии показало глубокое изменение в структуре белков, активацию механизмов окислительного стресса, нарушение регуляции метаболизма углеводов и модификацию метилирования ДНК в клетках гранулезы женщин с НГЭ [26]. В фолликулярной жидкости женщин с НГЭ в анамнезе было отмечено снижение молекул-антиоксидантов и повышение маркеров окислительного стресса, что ведет к преждевременному «старению» клеток гранулезы, которое сопровождается дисфункцией митохондрий и повышенным стрессом эндоплазматического ретикула. Транскриптомный анализ профиля генов ооцитов пациенток с НГЭ яичников по сравнению с донорскими ооцитами показал изменение экспрессии групп генов, участвующих в регуляции процессов метилирования, функции митохондрий, клеточной активности и роста, метаболизма стероидов, реакции на окислительный стресс [27].

Результаты представленных исследований позволяют сделать вывод в пользу того, что качество ооцитов у женщин, страдающих НГЭ, снижается. Однако, судя по результатам других исследований, данные нарушения не оказывают явного и очевидного клинического влияния на исходы программ ВРТ. Анализ больших регистров по исходам программ ВРТ, включающий около 350 000 циклов, показал, что наличие НГЭ у женщин ассоциировано с более слабым ответом яичников на стимуляцию, однако частота имплантации остается сопоставимой с группами пациенток без НГЭ [28]. Результаты данного исследования и ряда других работ продемонстрировали, что у женщин с НГЭ частота анеуплоидии в программах ВРТ не отличается от пациенток без НГЭ во всех возрастных подгруппах. При НГЭ средней/тяжелой степени тяжести и агрессивном течении для повышения эффективности программы ВРТ рекомендовано проведение ПГТ-А [29]. Программа ВРТ с проведением ПГТ-А позволяет не только оптимизировать выбор наиболее перспективного эмбриона для переноса, но и минимизировать финансово-экономические и временные затраты супружеской пары, которые могут потребоваться для получения зуплоидного эмбриона в программе ВРТ без проведения ПГТ-А.

Заключение

В ходе проведения данного исследования было показано, что НГЭ статистически значимо не влияет на частоту анеуплоидий эмбрионов, полученных в результате лечения бесплодия. Тем не менее доля анеуплоидных эмбрионов у пациенток в группе с НГЭ была выше, чем в группе сравнения. Частота имплантации и частота живорождения были также сопоставимы с группой сравнения. Одним из основных прогностических факторов качества ооцитов,

получаемых при ТВП, является возраст женщины. У пациенток с НГЭ, наиболее вероятно, неудачи программ ВРТ ассоциированы с малым количеством получаемых клеток и, возможно, изменением морфофункциональных характеристик ооцитов. Бедный ответ на стимуляцию функции яичников и низкий овариальный резерв у женщин, страдающих НГЭ, в ряде случаев может быть следствием оперативного лечения. Возможно, пациенткам с НГЭ стоит рекомендовать витрификацию ооцитов до проведения операции с целью сохранения фертильности и реализации репродуктивной функции. Дополнительные исследования с адекватным объемом выборки будут иметь решающее значение для дальнейшего подтверждения полученных результатов. Тем не менее стоит подчеркнуть, что ПГТ-А рекомендовано при агрессивном течении НГЭ (III–IV стадии распространения) для выбора зуплоидного эмбриона.

Литература/References

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3): 591-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031>.
2. de Ziegler D., Pirtea P., Carbonnel M., Poulain M., Cicinelli E., Bulletti C. et al. Assisted reproduction in endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 33(1): 47-59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.001>.
3. Адамьян Л.В., Сонова М.М., Арсланян К.Н., Логинова О.Н., Харченко Э.И. Окислительный стресс и эндометриоз: обзор литературы. *Лечащий врач.* 2019; 12: 20-5. [Adamyan L.V., Sonova M.M., Arslanyan K.N., Loginova O.N., Kharchenko E.I. Oxidative stress and endometriosis: a literature review. *Medical Journal Lechaschi Vrach.* 2019; 12: 20-5. (in Russian)].
4. Адамьян Л.В., Манукян Л.М., Логинова О.Н., Арсланян К.Н., Зайратьянц В.О. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2020; 26(2): 95-103. [Adamyan L.V., Manukyan L.M., Loginova O.N., Arslanyan K.N., Zayratyants V.O. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis (literature review). *Problems of Reproduction.* 2020; 26(2): 95-103. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/repro20202602195>.
5. Mandelbaum J., Anastasiou O., Lévy R., Guérin J.F., de Larouzière V., Antoine J.M. Effects of cryopreservation on the meiotic spindle of human oocytes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 113(Suppl. 1): S17-23. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2003.11.005>.
6. De Santis L., Cino I., Rabellotti E., Calzi F., Persico P., Borini A. et al. Polar body morphology and spindle imaging as predictors of oocyte quality. *Reprod. Biomed. Online.* 2005; 11(1): 36-42. [https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61296-5](https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61296-5).
7. Александрова Н.В., Шубина Е.С., Екимов А.Н., Кодылева Т.А., Мукосей И.С., Макарова Н.П., Кулакова Е.В., Левков Л.А., Барков И.Ю., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Сравнение результатов преимплантационного генетического скрининга, проведенного методами CGH и NGS. Молекулярная биология. 2017; 51(2): 308-13. [Aleksandrova N.V., Shubina E.S., Ekimov A.N., Kodyleva T.A., Mukosey I.S., Makarova N.P., Kulakova E.V., Levkov L.A., Barkov I.Y., Trofimov D.Y., Sukhikh G.T. Comparative results of preimplantation genetic screening by array comparative genomic hybridization and new-generation sequencing. *Molecular Biology.* 2017; 51(2): 269-73. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.7868/S0026898417010025>.
8. Rubio C., Rodrigo L., Garcia-Pascual C., Peinado V., Campos-Galindo I., Garcia-Herrero S. et al. Clinical application of embryo aneuploidy testing by next-generation sequencing. *Biol. Reprod.* 2019; 101(6): 1083-90. <https://dx.doi.org/10.1093/biolre/i0z019>.

9. Benaglia L., Candotti G., Papaleo E., Pagliardini L., Leonardi M., Reschini M. et al. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. *Hum. Reprod.* 2016; 31(12): 2730-6. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew210>.
10. Magli M.C., Gianaroli L., Ferraretti A.P., Gordts S., Fredericks V., Crippa A. Paternal contribution to aneuploidy in preimplantation embryos. *Reprod. Biomed. Online* 2009; 18(4): 536-42. [https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60131-9](https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60131-9).
11. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum. Reprod.* 2011; 26(6): 1270-83. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der037>.
12. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 15 февраля 2019 г. № 15-4/И/2-1218 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)». 4 апреля 2019 г. [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 15, 2019 No. 15-4/I/2-1218 On the direction of clinical recommendations (treatment protocol) "Female infertility (modern approaches to diagnosis and treatment)". April 4, 2019. (in Russian)].
13. Parmegiani L., Beilby K.H., Arnone A., Bernardi S., Maccarini A.M., Nardi E. et al. Testing the efficacy and efficiency of a single "universal warming protocol" for vitrified human embryos: prospective randomized controlled trial and retrospective longitudinal cohort study. *J. Assist. Reprod Genet.* 2018; 35(10): 1887-95. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-018-1276-4>.
14. Mansour G., Sharma R.K., Agarwal A., Falcone T. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: a possible cause of infertility. *Fertil. Steril.* 2010; 94(5): 1894-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.043>.
15. Barcelos I.D., Vieira R.C., Ferreira E.M., Martins W.P., Ferriani R.A., Navarro P.A. Comparative analysis of the spindle and chromosome configurations of in vitro-matured oocytes from patients with endometriosis and from control subjects: a pilot study. *Fertil. Steril.* 2009; 92(5): 1749-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.006>.
16. Juneau C., Kraus E., Werner M., Franasiak J., Morin S., Patounakis G. et al. Patients with endometriosis have aneuploidy rates equivalent to their age-matched peers in the in vitro fertilization population. *Fertil. Steril.* 2017; 108(2): 284-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.038>.
17. Vaiarelli A., Venturella R., Cimadomo D., Conforti A., Pedri S., Bitonti G. et al. Endometriosis shows no impact on the euploid blastocyst rate per cohort of inseminated metaphase-II oocytes: a case-control study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021; 256: 205-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.024>.
18. Rossi A.C., Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(3): 647-55. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-016-4136-4>.
19. Bishop L.A., Gunn J., Jahandideh S., Devine K., Decherney A.H., Hill M.J. Endometriosis does not impact live-birth rates in frozen embryo transfers of euploid blastocysts. *Fertil. Steril.* 2021; 115(2): 416-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.050>.
20. Maggiore U.L.R., Gupta J.K., Ferrero S. Treatment of endometrioma for improving fertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 81-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.02.035>.
21. Garcia-Velasco J.A., Fassbender A., Ruiz-Alonso M., Blesa D., D'Hooghe T., Simon C. Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31(5): 647-54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.014>.
22. Diaz I., Navarro J., Blasco L., Simón C., Pellicer A., Remohí J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil. Steril.* 2000; 74(1): 31-4. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00570-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00570-7).
23. Shebl O., Sifferlinger I., Habelsberger A., Oppelt P., Mayer R.B., Petek E. et al. Oocyte competence in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients suffering from endometriosis and its possible association with subsequent treatment outcome: a matched case-control study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(6): 736-44. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.12941>.
24. Stillel J.A., Birt J.A., Sharpe-Timms K.L. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell Tissue Res.* 2012; 349(3): 849-62. <https://dx.doi.org/10.1007/s00441-011-1309-0>.
25. Kasapoglu I., Kuspinar G., Saribal S., Turk P., Avci B., Uncu G. Detrimental effects of endometriosis on oocyte morphology in intracytoplasmic sperm injection cycles: a retrospective cohort study. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34(3): 206-11. <https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1391203>.
26. Notarstefano V., Gioacchini G., Byrne H.J., Zacà C., Sereni E., Vaccari L. et al. Vibrational characterization of granulosa cells from patients affected by unilateral ovarian endometriosis: new insights from infrared and Raman microspectroscopy. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2019; 212: 206-14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2018.12.054>.
27. Senapati S., Sammel M.D., Morse C., Barnhart K.T. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil. Steril.* 2016; 106(1): 164-171.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.037>.
28. Dviri M., Madjunkova S., Kozlars A., Antes R., Abramov R., Mashiach J. et al. Is there a correlation between paternal age and aneuploidy rate? An analysis of 3,118 embryos derived from young egg donors. *Fertil. Steril.* 2020; 114(2): 293-300. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.034>.
29. Shafirir A.L., Farland L.V., Shah D.K., Harris H.R., Kvskoff M., Zondervan K. et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 51: 1-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>.

Поступила 01.04.2021

Принята в печать 17.05.2021

Received 01.04.2021

Accepted 17.05.2021

Сведения об авторах:

Кулакова Елена Владимировна, к.м.н., с.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, e_kulakova@orapina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4433-4163>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Нерша Оксана Сергеевна, к.б.н., научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, o_nersha@orapina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9988-2810>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Екимов Алексей Николаевич, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетических методов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, a_ekimov@orapina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5029-0462>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, yu_drapkina@orapina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, pr_makarova@orapina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-8922-2878>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ибрагимова Луиза Казбековна, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, ibragimova_luisa0693@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3090-5922>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сысоева Анастасия Павловна, эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, sysoeva.a.p@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6502-4498>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Калинина Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, e_kalinina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8922-2878>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Elena V. Kulakova, PhD, Senior Researcher, Professor B.V. Leonov Department of IVF, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, e_kulakova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4433-4163>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Oksana S. Nepsha, PhD (Bio), Researcher, Professor B.V. Leonov Department of IVF, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, o_nepsha@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9988-2810>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Alexey N. Ekimov, genetic scientist, Laboratory of Molecular Genetic Methods, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, a_ekimov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5029-0462>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Yulia S. Drapkina, PhD, researcher, Professor B.V. Leonov Department of IVF, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, yu_drapkina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Natalya P. Makarova, Dr. Bio. Sci., Leading Researcher, Professor B.V. Leonov Department of IVF, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, np_makarova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-8922-2878>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Luiza K. Ibragimova, postgraduate student, Professor B.V. Leonov Department of IVF, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, ibragimova_luisa0693@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3090-5922>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Anastasia P. Sysoeva, embryologist, Professor B.V. Leonov Department of IVF, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, sysoeva.a.p@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6502-4498>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Elena A. Kalinina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Professor B.V. Leonov Department of IVF, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, e_kalinina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8922-2878>, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.