

Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического скрининга (обзор литературы)

А.Г.Сыркашева^{✉1}, Е.О.Ильина², Н.В.Долгушина¹

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова. 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 31, корп. 5

В настоящее время проблема восстановления фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста находится в эпицентре внимания врачей во всем мире. Процент женщин старшего репродуктивного возраста с бесплодием неуклонно увеличивается, при этом эффективность преодоления бесплодия, даже с применением методов вспомогательной репродукции, остается низкой. Бесплодие, связанное с возрастом, обусловлено различным спектром причин. Женщины старшего репродуктивного возраста имеют более высокую соматическую и гинекологическую заболеваемость, более высокий риск наличия хромосомных аномалий ооцитов (а значит, и эмбрионов), тенденцию к снижению овариального резерва. В данном обзоре литературы рассмотрены основные причины снижения фертильности у женщины старшего репродуктивного возраста, влияние возраста на качество ооцитов и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий, а также современные возможности преимплантационного генетического скрининга в повышении эффективности лечения бесплодия у данной группы пациенток.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, преимплантационный генетический скрининг, бесплодие, старший репродуктивный возраст, качество ооцитов.

✉anast.syrkasheva@gmail.com

Для цитирования: Сыркашева А.Г., Ильина Е.О., Долгушина Н.В. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического скрининга (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (3): 40–43.

Infertility in women of advanced age: etiology, management, application of preimplantation genetic screening

A.G.Syrkasheva^{✉1}, E.O.Ilina², N.V.Dolgushina¹

¹V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²M.V.Lomonosov Moscow State University. 119192, Russian Federation, Moscow, Lomonosovskii pr., d. 31, korp. 5

The problem of decreased fertility in women of advanced reproductive age is important today. The number of women of advanced age with infertility is increasing constantly, however efficiency of infertility treatment (even with the use of artificial reproductive technologies) remains low. There are many biological and other causes of age-associated infertility. Women of advanced reproductive age have high incidence of somatic and gynecological diseases, high risk of chromosomal abnormalities of oocytes and embryos and diminished ovarian reserve. This paper considers the main causes of decreased fertility in women of advanced age, impact of aging on oocyte quality and in vitro fertilization outcomes, and possibilities of application of preimplantation genetic screening in this group of women.

Key words: in vitro fertilization, preimplantation genetic screening, infertility, advanced maternal age, oocyte quality.

✉anast.syrkasheva@gmail.com

For citation: Syrkasheva A.G., Ilina E.O., Dolgushina N.V. Infertility in women of advanced age: etiology, management, application of preimplantation genetic screening. Gynecology. 2016; 18 (3): 40–43.

Актуальность проблемы бесплодия среди женщин старшего репродуктивного возраста

В настоящее время проблема восстановления фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста находится в эпицентре внимания врачей во всем мире. Бесплодие является актуальной медико-социальной проблемой и для нашей страны, а число бесплодных пар неуклонно увеличивается с каждым годом. Бесплодием называют нарушение функции репродуктивной системы, клинически проявляющееся неспособностью супружеской пары добиться беременности в течение как минимум одного года половой жизни без использования контрацепции [1]. Для женщин в возрасте 35 лет и старше бесплодием называют неспособность забеременеть после 6 мес половой жизни без использования контрацепции.

В Канаде процент первородящих женщин в возрасте старше 30 лет увеличился с 11% в 1987 г. до 26% в 2005 г. В течение этого периода также значительно возрос процент первородящих женщин в возрасте старше 35 лет с 4%

в 1987 г. до 11% в 2005 г. и, соответственно, снизился процент первородящих женщин младше 25 лет. Такие тенденции наблюдаются во всем мире [2].

Возраст играет важную роль в способности пары к зачатию. Фертильность снижается с возрастом как у женщин, так и у мужчин, но наиболее выражена тенденция у женщин. Для женщины 40 лет шансы наступления беременности не превышают 5%, при этом риск потери беременности на ранних сроках составляет от 34 до 52% [3]. На сегодняшний день средний возраст рождения первого ребенка для женщин на 3,5 года выше, чем три десятилетия назад. Причины этого могут быть связаны с легкодоступными способами контрацепции, а также с изменением социальной роли женщины в современном мире. Кроме того, определенную роль играет низкая осведомленность женщин о медицинских аспектах бесплодия, ассоциированного с возрастом.

Бесплодие, связанное с возрастом, обусловлено разным спектром причин. Женщины старшего репродуктивного возраста имеют более высокую соматическую и гинеколо-

гическую заболеваемость, более высокий риск наличия хромосомных аномалий ооцитов (а значит, и эмбрионов), тенденцию к снижению овариального резерва, что в целом снижает шансы наступления как спонтанной беременности, так и беременности в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [4].

В данном обзоре литературы рассмотрены основные причины снижения фертильности у женщины старшего репродуктивного возраста, влияние возраста на качество ооцитов и исходы программ ВРТ, а также современные возможности преимплантационного генетического скрининга (ПГС) в повышении эффективности лечения бесплодия у данной группы пациенток.

Причины снижения фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста

Функциональная активность репродуктивной системы женщины прогрессивно снижается с возрастом, при этом вначале утрачивается способность к зачатию, а затем гормонопродуцирующая функция яичников. В основе снижения активности репродуктивной системы лежат разные процессы, в том числе снижение пула фолликулов, нарушение фолликулогенеза, а также усиление апоптоза и атрезии фолликулов [4].

Для оценки фолликулярного пула и качества ооцитов используется термин «овариальный резерв». К.Ю.Боярский определил овариальный резерв как способность яичников адекватно отвечать на овариальную стимуляцию ростом полноценных фолликулов, содержащих полноценные ооциты [5]. К физиологическим факторам, влияющим на овариальный резерв, относят количество примордиальных фолликулов в яичнике девочки на момент менархе (в норме 270 000–470 000 фолликулов) и частоту элиминации примордиальных фолликулов [6]. Уменьшение фолликулярного пула в яичниках клинически проявляется бесплодием, снижением продолжительности менструального цикла (МЦ) и олигоменореей, что в итоге приводит к аменорее и менопаузе [7]. В развитых странах средний возраст менопаузы 51 год, и 1% женщин сталкивается с преждевременной недостаточностью функции яичников до 40 лет [8].

Принято считать, что способность к деторождению нарушается за 10 лет до менопаузы, и этот период не зависит от возраста наступления менопаузы [9]. Нерегулярные менструации обычно возникают за 6 или 7 лет до менопаузы вне зависимости от момента ее наступления, число примордиальных фолликулов на этот момент составляет около 10 000.

По мере того как фолликулы вступают в фазу роста и потом формируют доминантный фолликул или же подвергаются атрезии, происходит постепенное уменьшение фолликулярного пула. В результате уменьшения фолликулярной когорты снижается выброс ингибина В, который продуцируется клетками гранулезы антральных фолликулов в раннюю фолликулярную фазу. Физиологически ингибин В подавляет секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), поэтому снижение синтеза первого приводит к повышению базального уровня ФСГ. Подъем ФСГ в раннюю фолликулярную фазу может являться одним из ранних признаков старения яичников [10]. Этот начальный этап может никак не проявляться клинически, поскольку сохраняется регулярный МЦ.

Первыми клиническими признаками снижения функции яичников может быть снижение продолжительности МЦ за счет укорочения фолликулярной фазы. Повышение ФСГ в фолликулиновую фазу приводит к более быстрому развитию доминантного фолликула и ранней овуляции. На этапе, когда женщина замечает клинические признаки снижения функции яичников, такие как укорочение цикла и нерегулярные менструации, ее фертильность значительно снижена [2]. Группа ученых из Нидерландов продемонстрировала, что женщины, которые были бесплодными после 35 лет, показывали низкую фертильность и в возрасте до 30 лет [11]. Маркеры овариального резерва могут быть полезны для прогнозирования ранней менопаузы, в первую очередь для женщин из группы риска,

имеющих снижение фертильности при отсутствии клинических симптомов снижения овариальной функции.

На момент наступления менопаузы число фолликулов составляет несколько сотен. Как правило, в течение года после прекращения менструальной функции продолжается синтез стероидных гормонов в яичниках. Средний возраст наступления менопаузы составляет от 40 до 60 лет в разных популяциях, и основным фактором являются генетические особенности [12, 13].

Помимо физиологических на овариальный резерв могут оказывать влияние разные патологические факторы. К ним относятся перенесенные соматические и гинекологические заболевания, интоксикации, различные оперативные вмешательства, цитотоксическая терапия и радиационное поражение органов малого таза в анамнезе, а также факторы внешней среды [4].

У женщин старшего возраста выше распространенность пролиферативных гинекологических заболеваний. К ним можно отнести генитальный эндометриоз, который остается одной из ведущих причин женского бесплодия. Распространенный наружный генитальный эндометриоз может являться непосредственной причиной снижения овариального резерва [14]. O.Shebl и соавт. показали снижение концентрации антимюллерова гормона у женщин старшего репродуктивного возраста с эндометриозом [15]. Вместе с уменьшением овариального резерва у женщин старшего репродуктивного возраста с эндометриозом снижается и качество ооцитов [11].

Кроме того, женщины старшего возраста чаще имеют в анамнезе оперативные вмешательства на органах малого таза, которые могут оказывать негативное воздействие на овариальный резерв вследствие нарушения кровоснабжения в органах малого таза [16]. Резекции яичников (в том числе и операции по поводу синдрома поликистозных яичников) напрямую негативно влияют на овариальный резерв. Следует отметить, что данный вид вмешательства проводится часто, при этом не всегда учитывается дальнейший репродуктивный потенциал женщины [17]. Важными факторами являются размер и гистологическая картина кисты, так как от них будет зависеть объем оперативного вмешательства. G.Nargund и соавт. показали, что у женщин с резекцией яичников в анамнезе число полученных ооцитов ниже, если операция была проведена по поводу эндометриодных кист [17]. Удаление маточных труб также может оказывать негативное влияние на овариальный резерв, хотя убедительных доказательств о снижении эффективности программ ВРТ у женщин с тубэктомией в анамнезе нет [18].

Кроме того, с возрастом увеличивается риск развития онкологических заболеваний, в том числе опухоли матки, молочной железы, толстой кишки и других органов [19]. Лучевая и химиотерапия имеют отрицательное воздействие на репродуктивную функцию женщины. При проведении лучевой терапии негативное влияние на овариальный резерв зависит от дозы радиации, выбранных полей облучения и возраста пациентки [5]. Показано, что доза от 5 до 10,5 Грей вызывает необратимую менопаузу у 97% женщин старше 40 лет [20]. Действие химиотерапии также влияет на овариальный резерв и зависит от возраста пациентки. При лечении лимфогранулематоза у больных старше 35 лет химиотерапия была причиной стойких изменений менструальной функции [21].

Курение также может приводить к уменьшению фолликулярного пула и ранней менопаузе [9]. F.Sharaga и соавт. показали, что в популяции женщин с бесплодием снижение овариального резерва у курящих встречается в 3 раза чаще, чем у некурящих (12,8% и 4,3% соответственно) [22].

Влияние возраста на качество ооцитов

Несмотря на постоянное развитие методов вспомогательной репродукции, качество ооцитов является одним из основных факторов, лимитирующих вероятность наступления беременности и рождения здорового ребенка, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста.

Программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остается наиболее эффективным методом пре-

одоления бесплодия в современном мире. Тем не менее эффективность ЭКО снижается на 4,7% из расчета на каждый год жизни женщины после 30 лет [23]. Многие исследователи во всем мире продемонстрировали увеличение риска генетической патологии у плодов в данной группе женщин. Цитогенетический анализ полярных тел ооцитов указывает на то, что с возрастом женщины увеличивается доля ооцитов с аномальным хромосомным набором [24].

Анеуплоидии – самые распространенные варианты хромосомных аномалий у человека и основная генетическая причина потерь беременности и рождения детей с врожденными дефектами как при естественном зачатии, так и при применении ВРТ [25, 26]. Доля ооцитов с разными видами анеуплоидии прогрессивно увеличивается с возрастом и может достигать 100% у женщин старше 45 лет [27]. Несмотря на то что исследованию подвергались ооциты, полученные в циклах ВРТ с применением различных протоколов овариальной стимуляции и вероятность появления клетки с хромосомными нарушениями в естественном цикле не может быть достоверно определена, связь возраста женщины с высоким риском получения анеуплоидных гамет не вызывает сомнений.

Shu-Tao Qi и соавт. проанализировали хромосомный набор 90 донированных эмбрионов женщин старшего репродуктивного возраста. Эмбрионы были разделены на 2 группы: 1-ю составили 45 эмбрионов, сформировавшихся blastocystu, 2-ю – 45 эмбрионов, прекративших дробление на этапе морулы. Доля анеуплоидных эмбрионов была значимо выше во 2-й группе – 44 (97,8%) по сравнению с 1-й – 32 (72,2%), что обосновывает необходимость культивирования эмбрионов до 5-х суток у данной группы пациенток. Исследование проводили методом полногеномного секвенирования [28].

Большинство беременностей анеуплоидными эмбрионами прерываются на раннем сроке, но некоторые трисомии (13, 18, 21, а также половых хромосом) могут приводить к рождению живых детей. Дети с ненормальным хромосомным набором имеют врожденные аномалии и повышенный риск развития онкологических заболеваний, что в подавляющем большинстве случаев приводит к ранней смерти.

Роль ПГС в повышении эффективности программ ВРТ у пациенток старшего репродуктивного возраста

ПГС был разработан для селекции эуплоидных эмбрионов на этапе до переноса в полость матки. ПГС проводится с целью профилактики у потомства врожденных аномалий, не связанных с наличием известных мутаций у родителей, что в клинической практике приводит к повышению эффективности циклов ВРТ и снижению риска рождения детей с врожденными аномалиями.

Несмотря на потенциальные преимущества ПГС у пациенток старшего репродуктивного возраста, на сегодняшний день нет убедительных данных в пользу эффективности этого метода в группе женщин старшего возраста. Неизвестен также пороговый возраст женщины, в котором применение ПГС обладает максимальной эффективностью.

В качестве методов исследования для ПГС могут быть использованы флуоресцентная гибридизация *in situ* (от англ. FISH – fluorescent *in situ* hybridization) и сравнительная геномная гибридизация (от англ. CGH – comparative genomic hybridization). FISH используется как для определения пола эмбриона, так и для диагностики хромосомной патологии. Ограничением этого метода является небольшое число хромосом, которые могут быть подвергнуты анализу (максимум 12). Кроме того, при использовании нескольких зондов существует вероятность наложения сигналов, что приводит к получению ложных результатов.

Альтернативой FISH является метод сравнительной геномной гибридизации, благодаря которому можно анализировать одновременно 24 хромосомы. Метод обладает высокой точностью, однако не позволяет диагностиро-

вать сбалансированные транслокации, а также полногеномные моно- или полиплоидии (например, 69, XXX или 23, X).

В качестве материала для генетического исследования могут быть использованы первое и второе полярные тела ооцита, один или два бластомера на стадии 8-клеточного эмбриона, а также клетки трофобластодермы. При биопсии полярных тел изучению подвергаются не части эмбриона, а побочные продукты мейотического деления, однако не могут быть оценены вклад сперматозоида в геном эмбриона, а также хромосомные нарушения, возникшие на этапе митоза раннего эмбриона. Биопсия 8-клеточного эмбриона долгое время была «золотым стандартом» в генетическом исследовании эмбрионов, однако при оценке одной клетки невозможно исключить мозаицизм эмбриона, а также потенциальную способность к самокоррекции [29]. Наиболее перспективным методом является изучение клеток трофобластодермы, который позволяет оценить одновременно до 8 клеток бластоцисты, что значимо снижает вероятность мозаицизма.

Данные о влиянии разных методик ПГС на эффективность программ ВРТ у пациенток старшего репродуктивного возраста противоречивы. В работе T.Hardarson и соавт. продемонстрировано отсутствие пользы от использования ПГС в группе женщин старшего репродуктивного возраста [24]. J.Mersereau и соавт. провели анализ затрат–эффективность ПГС у женщин разных возрастных категорий (38–40 и старше 40 лет). ЭКО в сочетании с ПГС обладало клинической эффективностью, но не достигало клинико-экономической эффективности ввиду высокой стоимости метода [30]. Напротив, в исследовании Hsiao-Ling Lee и соавт. продемонстрировано, что применение ПГС приводит к увеличению частоты живорождения у женщин в возрасте от 40 до 43 лет [31].

Возраст является одним из основных факторов, влияющих на эффективность лечения бесплодия методом ЭКО. Женщины позднего репродуктивного возраста, с одной стороны, более социально благополучны, имеют хорошее образование и состоящую карьеру, но, с другой стороны, существует медицинский фактор – такие пациентки предрасположены к рождению детей с различными заболеваниями. Неоднозначные данные об эффективности разных методик ПГС в данной группе женщин требуют проведения дальнейших клинических исследований. Оценка клинико-экономической эффективности ПГС важна для выбора тактики ведения пациенток старшего репродуктивного возраста в программах ВРТ.

Литература/References

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009; 92 (5): 1520–4.
2. Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. *J Obs Gynaecol Can* 2011; 33 (11): 1165–75.
3. Denson V. Diagnosis and Management of Infertility. *J Nurse Pract* 2006; 2 (6): 380–6.
4. Мишинева Н.Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. / Misbina N.G. Besplodie u zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta: printsipy diagnostiki i lecheniia v zavisimosti ot ovarial'nogo rezerva. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. [in Russian]
5. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чукаели А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины. *Журн. акуш. и женских болезней*. 2009; 58 (2): 65–71. / Boiarskii K.Yu., Gaidukov S.N., Chkuaeli A.S. Faktory, opredeliatshchbie ovarial'nyi rezerv zhenshchiny. *Zhurn. akush. i zhenskikh boleznei*. 2009; 58 (2): 65–71. [in Russian]
6. Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod* 1994; 50 (3): 653–63.
7. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC et al. A new model of reproductive aging: The decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod* 2008; 23 (3): 699–708.

8. Johnson NP, Bagrie EM, Coomarasamy A et al. Ovarian reserve tests for predicting fertility outcomes for assisted reproductive technology: The International Systematic Collaboration of Ovarian Reserve Evaluation protocol for a systematic review of ovarian reserve test accuracy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2006; 113 (12): 1472–80.
9. Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive aging. *Hum Reprod Update* 2002; 8 (2): 141–54.
10. Klein N, Battaglia D, Fujimoto V et al. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1038–45.
11. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30 (5): 465–93.
12. Laven JSE. Genetics of Early and Normal Menopause. *Semin Reprod Med* 2015; 33 (6): 377–83.
13. Pelosi E, Forabosco A, Schlessinger D. Genetics of the ovarian reserve. *Front Genet* 2015; 6: 1–20.
14. Nesbitt-Hawes EM, Ledger W. Endometriosis and infertility. *Reprod Surg Assist Concept* 2015; 29–35.
15. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M et al. Anti muellerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25 (11): 713–6.
16. Корсак В.С., Парусов В.Н., Кирсанов А.А., Исакова Э.В. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв. *Пробл. репрод.* 1996; 2 (4): 63–7. / Korsak VS, Parusov VN, Kirsanov AA, Isakova EV. Vlianie rezeksii iaichnikov na ikh funktsionalnyi rezerv. *Probl. reprod.* 1996; 2 (4): 63–7. [in Russian]
17. Nargund G, Cheng WC, Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod* 1996; 11 (1): 81–3.
18. Shulman A, Marom H, Oelsner G et al. The effect of adnexal surgery on the ovarian response to stimulation in in vitro fertilization. *Eur J Obs Gynecol Reprod Bio* 2002; 103 (2): 158–62.
19. Белялова Н.С., Белялов Ф.И. Факторы риска и профилактика рака. *Клин. мед.* 2005; 11 (1): 17–21. / Belialova NS, Belialov FI. Faktory riska i profilaktika raka. *Klin. med.* 2005; 11 (1): 17–21. [in Russian]
20. Lushbaugh C, Carasett C. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 1976; 37: 1111–20.
21. Bokemeyer C, Schmoll H, van Rbee J et al. Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 1994; 68 (3): 105–10.
22. Sbarara FI, Beatse SN, Leonardi MR et al. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1994; 62 (2): 257–62.
23. Bukulmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. *Curr Opin Obs Gynecol* 2004; 16 (3): 231–7.
24. Hardarson T, Hanson C, Lundin K et al. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2008; 23 (12): 2806–12.
25. Magli MC, Montag M, Kster M et al. Polar body array CGH for prediction of the status of the corresponding oocyte. Part II: Technical aspects. *Hum Reprod* 2011; 26: 3181–5.
26. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP et al. The role of preimplantation diagnosis for aneuploidies. *Reprod BioMed Online* 2002; 4 (3): 31–6.
27. Pellestor F, AndrOo B, Arnal F et al. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003; 112 (2): 195–203.
28. Qi S-T, Liang L-F, Xian Y-X et al. Arrested human embryos are more likely to have abnormal chromosomes than developing embryos from women of advanced maternal age. *J Ovarian Res* 2014; 7 (1): 65.
29. Barbasb-Hazan S, Frumkin T, Malcov M et al. Preimplantation aneuploid embryos undergo self-correction in correlation with their developmental potential. *Fertil Steril* 2009; 92 (3): 890–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1761>
30. Mersereau JE, Plunkett BA, Cedars MI. Preimplantation genetic screening in older women: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 2008; 90 (3): 592–8.
31. Lee H, Mcculloh DH, Hodes-wertz B et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening improves implantation and live birth in women age 40 through 43. 2015; 435–44.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сыркашева Анастасия Григорьевна – науч. сотр. отд. научного планирования и аудита ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова. E-mail: anast.syrkasheva@gmail.com

Ильина Екатерина Олеговна – студентка 5-го курса фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В.Ломоносова. E-mail: ekaterina.ilina1994@mail.ru

Долгушина Наталия Витальевна – д-р мед. наук, служб. научно-организационного обеспечения ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru