https://doi.org/10.26442/20795696.2026.2.203592

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий с собственными ооцитами у пациенток позднего репродуктивного возраста при применении разных культуральных сред

© Л.В. Хачатрян✉[1], В.Ю. Смольникова[2], Н.П. Макарова[2], А.П. Сысоева[2], Е.В. Кулакова[2], Е.А. Калинина[2]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. Поздний репродуктивный возраст женщины является одной из главных причин неудач в программах экстракорпорального оплодотворения. Возможность оптимизации протоколов экстракорпорального оплодотворения с модификацией эмбриологического этапа в зависимости от клинической ситуации, в том числе от возраста женщин, открывает новые перспективы для повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель. Изучение исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий с собственными ооцитами у пациенток позднего репродуктивного возраста при применении культуральной среды с пониженным содержанием лактата и классической культуральной среды.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие супружеские пары, которых разделили на две группы в зависимости от возраста женщин: в группу 1 (35–39 лет) вошли 200 супружеских пар, в группу 2 (40–42 года) – 140. В зависимости от культуральной среды, в которой культивировали эмбрионы, каждая из возрастных групп в свою очередь была разделена на 2 подгруппы: когорта 35–39 лет на подгруппу 1 (n=115), где использовали среду с пониженным лактатом CSCM-NX, и подгруппу 2 (n=85) с культивированием эмбрионов в одноэтапной классической среде G-TL; когорта 40–42 лет – на подгруппы 1 (n=70) и 2 (n=70) соответственно.

Результаты. Статистически значимых различий при применении разных культуральных сред в группе 35–39 лет не получено. Однако в группе 40–42 лет при анализе эмбриологического этапа выявлены статистически значимое повышение частоты формирования бластоцист (p=0,04) и увеличение количества бластоцист (p=0,04), а также определены тенденции увеличения частоты клинической и биохимической беременности при культивировании эмбрионов в среде с пониженным содержанием лактата по сравнению с классической средой.

Заключение. Улучшение показателей эмбрионального этапа при культивировании эмбрионов в среде с пониженным содержанием лактата может повысить показатели кумулятивной частоты живорождения у пациенток возрастной группы 40–42 лет, что является основой для продолжения изучения данной модификации эмбриологического этапа в старшей возрастной когорте.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, модификация эмбрионального этапа, поздний репродуктивный возраст, низколактатная культуральная среда, беременность, рождаемость, экстракорпоральное оплодотворение, бластоциста, ооциты

Для цитирования: Хачатрян Л.В., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П., Сысоева А.П., Кулакова Е.В., Калинина Е.А. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий с собственными ооцитами у пациенток позднего репродуктивного возраста при применении разных культуральных сред. *Гинекология.* 2026;28(2):102–108. DOI: 10.26442/20795696.2026.2.203592

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Outcomes of assisted reproductive technology programs using oocytes of patients in late reproductive age with various culture media: A retrospective study

© Lia V. Khachatryan✉[1], Veronika Iu. Smol'nikova[2], Natalya P. Makarova[2], Anastasia P. Sysoeva[2], Elena V. Kulakova[2], Elena A. Kalinina[2]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
[2]Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Late reproductive age of a woman is one of the main reasons for failures in in vitro fertilization programs. Optimizing in vitro fertilization protocols by modifying the embryological stage based on the clinical situation, including a woman's age, opens new prospects for improving the effectiveness of assisted reproductive technology programs.

Aim. To study the outcomes of assisted reproductive technology programs using oocytes of patients of late reproductive age with a reduced lactate culture medium and a standard culture medium.

Materials and methods. The study included married couples, divided into two groups based on the women's age: Group 1 (35–39 years) included 200 married couples, and Group 2 (40–42 years) included 140. Depending on the culture medium utilized to culture embryos, each of the age groups was further divided into two subgroups: the cohort of 35–39 years old into Subgroup 1 (n=115), where the CSCM-NX medium with reduced lactate was used, and Subgroup 2 (n=85) with the cultivation of embryos in a one-stage standard G-TL medium; the cohort of 40–42 years old was divided into Subgroup 1 (n=70) and Subgroup 2 (n=70), respectively.

Results. There were no statistically significant differences in outcomes with different culture media among the 35–39-year-old group. However, in the group of 40–42 years old, the analysis of the embryological stage showed a statistically significant increase in the frequency of blastocyst formation (p=0.04) and an increase in the number of blastocysts (p=0.04), as well as trends to an increase in the frequency of clinical and biochemical pregnancy when culturing embryos in a medium with a reduced lactate compared to the standard medium.

Conclusion. Improving the embryonic stage performance by culturing embryos in a reduced-lactate medium can increase the cumulative live birth rate in patients aged 40–42 years, supporting further study of this modification of the embryological stage in the older age cohort.

Keywords: assisted reproductive technologies, modification of the embryonic stage, late reproductive age, low-lactate culture medium, pregnancy, fertility, in vitro fertilization, blastocyst, oocytes

For citation: Khachatryan LV, Smol'nikova VIu, Makarova NP, Sysoeva AP, Kulakova EV, Kalinina EA. Outcomes of assisted reproductive technology programs using oocytes of patients in late reproductive age with various culture media: A retrospective study. *Gynecology.* 2026;28(2):102–108. DOI: 10.26442/20795696.2026.2.203592

Введение

Современные общественные и экономические условия в мире создают новые тенденции, согласно которым супружеские пары все чаще откладывают реализацию репродуктивной функции, что приводит к увеличению обращаемости пар позднего репродуктивного возраста в центры репродуктивной медицины [1, 2]. Успех программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) зависит от множества факторов, в том числе от ответа на овариальную стимуляцию, частоты формирования бластоцист и их качества, возраста женщины [3]. Поздний репродуктивный возраст женщины является одной из главных причин неудач в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [4], что прежде всего обусловлено биологическим старением яичников, которое приводит к увеличению частоты хромосомных аномалий и генетических мутаций [5, 6]. Кроме того, поздний репродуктивный возраст ассоциирован с осложненным течением беременности и перинатальными осложнениями [7]. Принимая во внимание необратимое влияние биологического и овариального старения на репродуктивный потенциал, современные условия требуют оптимизации стратегии ведения пациенток позднего репродуктивного возраста с целью улучшения исходов программ ЭКО. И если такие показатели, как овариальный резерв, повышение частоты хромосомных аномалий и генетических мутаций, в настоящее время не являются модифицируемыми факторами, то оптимизация эмбриологического этапа – перспективный подход в достижении успеха в лечении бесплодия. Внимание специалистов репродуктивной медицины сосредоточено на изучении особенностей раннего эмбриогенеза – области, которая не является до конца изученной ввиду множества ограничений. Знания о физиологических условиях эмбрионального развития, в том числе особенностей метаболического окружения, привели к разработке культуральной среды с пониженным содержанием лактата. Согласно результатам исследований в настоящее время отсутствуют доказанные преимущества определенных сред культивирования над другими [8]. Однако в данных работах не учитывается возможность оптимизации протоколов ведения супружеских пар с модификацией эмбриологического этапа в зависимости от потребностей, возникающих в различных клинических ситуациях. Таким образом, высокая частота неудач ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста стала основой для изучения значения культуральной среды с пониженным содержанием лактата в повышении эффективности программ ЭКО в рассматриваемой возрастной когорте.

Цель исследования – изучение исходов программ ВРТ с собственными ооцитами у пациенток позднего репродуктивного возраста при применении культуральной среды с пониженным содержанием лактата и классической культуральной среды.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 340 супружеских пар, которые проходили лечение в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в 2020–2022 гг. Принимая во внимание клинический опыт и результаты многочисленных исследований, которые демонстрируют резкое снижение эффективности ВРТ при достижении женщиной возраста 40 лет [4, 9, 10], для оценки значимости возрастного фактора в исходах программ ВРТ супружеские пары разделены на группы 1 (35–39 лет) и 2 (40–42 года). В группу 1 вошли 200 супружеских пар, в группу 2 – 140. Критериями включения в исследование стали протоколы только с собственными ооцитами, получение как минимум 1 ооцит-кумулюсного комплекса (ОКК) в результате овариальной стимуляции и последующей трансвагинальной пункции, перенос эмбриона в полость матки, а также подписанное супругами информированное добровольное согласие на участие. Критериями исключения были противопоказания к лечению бесплодия методами ВРТ согласно Приказу Минздрава России №803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», нарушения нормального кариотипа супругов, выраженные нарушения сперматогенеза. В зависимости от культуральной среды, в которой культивировали эмбрионы, каждая из возрастных групп в свою очередь была разделена на 2 подгруппы: когорта 35–39 лет – на подгруппу 1 (n=115), где использовали среду с пониженным лактатом CSCM-NX («Фуджифильм Ирвайн Сайнтифик Йнк.», США), и подгруппу 2 (n=85) с культивированием эмбрионов в одноэтапной классической среде G-TL («Витролайф», Швеция); когорта 40–42 лет – на подгруппу 1 (n=70) с культивированием эмбрионов в среде с пониженным содержанием лактата CSCM-NX и подгруппу 2 (n=70) с культивированием эмбрионов в одноэтапной классической среде G-TL. Согласно анализу состава метаболитов, который проведен в независимом исследовании D. Morbeck и соавт. (2017 г.), концентрация лактата в среде CSCM-NX практически вдвое ниже, чем в классической среде G-TL (5,71 и 10,01 мМоль/мл соответственно) [11].

Овариальную стимуляцию проводили по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ) с индивидуальным подбором препаратов и их доз. Через 35–37 ч после введения триггера овуляции выполняли трансвагинальную пункцию яичников. Далее собирали полученные ОКК в среду с содержанием буфера HEPES («GametBuffer», «Витролайф», Швеция). Оплодотворение осуществляли с применением интрацитоплазматической инъекции сперматозоида согласно утвержденным стандартным операционным процедурам лаборатории. Через 16–18 ч проводили оценку оплодотворения. Через 120 ч осуществляли мор-

https://doi.org/10.26442/20795696.2026.2.203592

фологический анализ эмбрионов согласно классификации Гарднера [12].

Беременность определяли путем лабораторного и инструментального обследования – исследования уровня β-субъединицы хорионического гонадотропина человека спустя 14 дней после переноса эмбриона и ультразвукового исследования органов малого таза. Беременность диагностировали при уровне β-субъединицы хорионического гонадотропина человека более 20 МЕ/л в сыворотке крови и обнаружении плодного яйца в полости матки на 20–22-й день после переноса эмбриона при проведении ультразвукового исследования органов малого таза.

Конечными точками исследования выбраны клинические показатели: частота наступления беременности (%), частота ранних репродуктивных потерь до 12 нед гестации (%), частота живорождения (%) в расчете на перенос эмбриона.

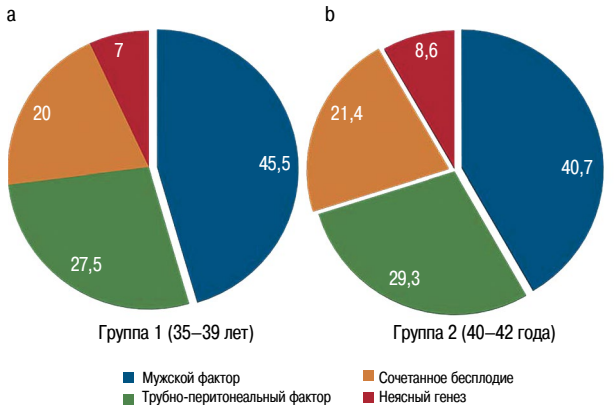
Статистический анализ результатов проводили с помощью стандартной программы Microsoft Excel и программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 27.0.1.0, а оценку соответствия нормальному распределению анализируемых параметров – с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания категориальных бинарных данных использовали абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток (%). При распределении признаков, отличающихся от нормального, применяли методы непараметрической статистики с указанием медианы, верхнего (Q1) и нижнего квартилей – Me (Q3) [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении количественных признаков использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни, качественных признаков – тест хи-квадрата Пирсона. Учитывая анализ как количественных, так и качественных признаков, корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. С помощью преобразования Фишера определяли 95% доверительный интервал для коэффициента корреляции. Для оценки тесноты корреляционной связи использовали критерии, согласно которым абсолютные значения r_{xy}<0,3 свидетельствуют о слабой связи, 0,3–0,7 – о связи средней тесноты, r_{xy}>0,7 – о сильной связи. Величину порогового уровня значимости *p* принимали равной 0,05.

Результаты

На I этапе в обеих возрастных когортах проведен анализ антропометрических показателей, а также данных соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза. Межгрупповой сравнительный анализ в группе 1 (35–39 лет) не выявил различий в возрасте: 37 [37; 39] лет в группе культивирования эмбрионов в среде с пониженным содержанием лактата и 37 [38; 38] лет в группе традиционного культивирования (*p*=0,767). Индекс массы тела был также сопоставим между двумя подгруппами (*p*=0,650). Межгрупповой анализ соматической патологии в данной возрастной группе достоверно значимых различий не выявил, за исключением заболеваний эндокринной системы. Так, в подгруппе с традиционным культивированием частота выявления патологии эндокринной системы (аутоиммунного тиреоидита, первичного гипотиреоза) составила 34,1% (29/85), тогда как в подгруппе с культивированием в низколактатной среде – лишь 18,3% (21/115); *p*=0,001. Тем не менее вклад патологий эндокринной системы не представляется значимым, поскольку до вступления в программу ЭКО данные заболевания были компенсированы. При анализе гинекологического анамнеза статистически значимых различий не получено. Наиболее распространенными заболеваниями в приведенной возрастной когорте для обеих подгрупп были миома матки, наружный генитальный эндометриоз, диффузная форма аденомиоза 1–2-й степени и хронический эндометрит. Анализ репродуктивного анамнеза не выявил достоверных различий по частоте родов, ранних репродуктивных потерь и искусственного прерывания беременности в подгруппах данной возрастной когорты. Общая структура бесплодия в исследуемых подгруппах представлена на рис. 1. Следует отметить, что межгрупповые достоверные различия не выявлены.

Рис. 1. Общая структура бесплодия в первой (*a*) и второй (*b*) возрастных группах женщин, %.

Fig. 1. The breakdown of infertility in the first (*a*) and second (*b*) age groups of women, %.



Межгрупповой анализ возрастных данных у пациенток группы 2 (40–42 года) достоверных различий не выявил: для подгруппы 1 медиана возраста составила 41 [40; 41] год, для подгруппы 2 – 41 [40; 42] (*p*=0,280). Антропометрические характеристики также были сопоставимы: индекс массы тела 22,85 [21,50; 24,61] и 22,82 [20,88; 24,54] для подгрупп 1 и 2 соответственно (*p*=0,737). Анализ соматической и гинекологической заболеваемости не выявил статистически значимых различий между подгруппами 1 и 2. При анализе репродуктивного анамнеза также не получено статистически значимых различий по частоте медицинского аборта, репродуктивных потерь и живорождений между сравниваемыми подгруппами.

При сравнении показателей гормонального исследования между двумя возрастными группами получены статистически значимые различия в уровне антимюллерова гормона (АМГ): в группе женщин 35–39 лет он составил 1,59 [1,10; 2,60] нг/мл, в группе 40–42 лет – 1,35 [0,90; 2,47] нг/мл (*p*=0,008). Сравнительный анализ концентрации АМГ между подгруппами 1 и 2 внутри данных возрастных когорт не выявил различий.

Следующим шагом был анализ результатов овариальной стимуляции и эмбриологического этапа в обеих возрастных когортах. Сравнительный анализ в группе 35–39 лет не выявил статистически значимых различий в подгруппах. Так, количество дней овариальной стимуляции не различалось в подгруппах и составило 9 [8; 10] (*p*=0,115). Статистически значимых различий в суммарной дозе гонадотропинов также не выявлено (1800 [1425; 2025] и 1650 [1412; 2100] МЕ в подгруппах 1 и 2 соответственно; *p*=0,746). Количество ОКК составило 5 [4; 9] в подгруппе 1 и 5 [4; 7] в подгруппе 2 (*p*=0,976), количество метафазных II ооцитов (MII) – 4 [3; 6] для обеих подгрупп (*p*=0,646). Анализ эмбриологического этапа показал, что культивирование эмбрионов в культуральной среде с пониженным содержанием лактата не при-

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа показателей овариальной стимуляции и эмбриологического этапа в группе женщин 35–39 лет

Table 1. Results of the comparative analysis of ovarian stimulation and embryological stage in the group of women aged 35–39

Параметр	Подгруппа 1 (культуральная среда с пониженным лактатом), n=115	Подгруппа 2 (классическая культуральная среда), n=85	*p*
Количество дней овариальной стимуляции	9 [8; 10]	9 [8; 10]	0,115
Суммарная доза гонадотропинов в проколе овариальной стимуляции, МЕ	1800 [1425; 2025]	1650 [1412; 2100]	0,746
Количество ОКК	5 [4; 9]	5 [4; 7]	0,976
Количество MII	4 [3; 6]	4 [3; 6]	0,646
Количество 2pN (зиготы с двумя пронуклеусами)	3 [2; 5]	4 [2; 5]	0,608
% зрелых клеток MII	83,3 [66,7; 100,0]	83,3 [66,7; 100,0]	0,724
% бластуляции	50,0 [33,3; 66,7]	50,0 [33,3; 66,7]	0,603
Количество бластоцист	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,460

Здесь и далее в табл. 2: Me [Q25–Q75], U-критерий Манна–Уитни.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа показателей овариальной стимуляции и эмбриологического этапа в группе женщин 40–42 лет

Table 2. Results of the comparative analysis of ovarian stimulation and embryological stage in the group of women aged 40–42

Параметр	Подгруппа 1 (культуральная среда с пониженным лактатом), n=70	Подгруппа 2 (классическая культуральная среда), n=70	*p*
Количество дней овариальной стимуляции	9 [8; 10]	9 [8; 10]	0,917
Суммарная доза гонадотропинов в проколе овариальной стимуляции, МЕ	2175 [1 800; 2 718,75]	2 100 [1 743,75; 2 700]	0,457
Количество ОКК	4 [3; 7]	5 [3; 7]	0,529
Количество MII	4 [2; 6]	4 [2; 5]	0,980
Количество 2pN	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,958
% зрелых клеток MII	88,19 [75,00; 100,0]	83,3 [66,7; 100,0]	0,264
% бластуляции	66,67 [50,00; 100,00]	50,0 [36,46; 76,25]	0,04
Количество бластоцист	2 [1; 2]	1 [1; 2]	0,04

водит к улучшению результатов эмбриологического этапа у женщин 35–39 лет. Наиболее важные показатели – частота бластуляции и количество бластоцист – были одинаковыми в обеих подгруппах (p=0,603 и p=0,460 соответственно); табл. 1.

При анализе параметров овариальной стимуляции и эмбриологического этапа в группе 2 (40–42 года) получены отличные от группы 1 (35–39 лет) результаты. Так, параметры и результаты овариальной стимуляции были сопоставимы между подгруппой 1, где культивировали эмбрионы в низколактатной среде, и подгруппой 2, в которой их культивировали в классической среде (табл. 2). При анализе эмбриологического этапа получены статистически значимое повышение частоты формирования бластоцист (p=0,04) и увеличение количества бластоцист (p=0,04) при культивировании эмбрионов в среде с пониженным содержанием лактата по сравнению с классической средой (см. табл. 2).

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа клинических исходов в группе 1 (35–39 лет), абс. (%)

Table 3. Results of comparative analysis of clinical outcomes in Group 1 (35–39 years), n (%)

Параметр	Подгруппа 1 (культуральная среда с пониженным лактатом), n=115	Подгруппа 2 (классическая культуральная среда), n=85	*p*
Частота биохимической беременности в расчете на перенос эмбриона	58/115 (50,4)	32/85 (37,6)	0,07
Частота клинической беременности в расчете на перенос эмбриона	50/115 (43,5)	28/85 (32,9)	0,13
Частота ранних репродуктивных потерь в расчете на перенос эмбриона	18/115 (15,7)	6/85 (7,1)	0,06
Частота живорождения в расчете на перенос эмбриона	32/115 (27,8)	22/85 (25,9)	0,760

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: тест хи-квадрата Пирсона.

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа клинических исходов в группе 2 (40–42 года), абс. (%)

Table 4. Results of comparative analysis of clinical outcomes in Group 2 (40–42 years), n (%)

Параметр	Подгруппа 1 (культуральная среда с пониженным лактатом), n=70	Подгруппа 2 (классическая культуральная среда), n=70	*p*
Частота биохимической беременности в расчете на перенос эмбриона	14/70 (20,0)	11/70 (15,7)	0,508
Частота клинической беременности в расчете на перенос эмбриона	11/70 (15,7)	7/70 (10,0)	0,313
Частота ранних репродуктивных потерь в расчете на перенос эмбриона	3/70 (4,3)	3/70 (4,3)	1,000
Частота живорождения в расчете на перенос эмбриона	8/70 (11,4)	4/70 (5,7)	0,227

Примечание. Тест хи-квадрата Пирсона.

В когорте женщин 35–39 лет перенос эмбрионов выполнен 115 пациенткам из подгруппы 1, где эмбрионы культивировали в среде с пониженным содержанием лактата, и 85 пациенткам из подгруппы 2, в которой эмбрионы культивировали в классической среде. Анализ клинических исходов не выявил статистически значимых различий между подгруппами: частота биохимической и клинической беременности, а также репродуктивных потерь была сопоставима между подгруппами. Достоверные различия не получены и по частоте живорождений между подгруппами (p=0,76); табл. 3.

Анализ клинических исходов ЭКО в группе женщин 40–42 лет не выявил статистически значимых различий между подгруппами (табл. 4). Тем не менее при культивировании эмбрионов в культуральной среде с пониженным содержанием лактата выявлены тенденции увеличения частоты клинической и биохимической беременности по сравнению с традиционным культивированием. Культивирование эмбрионов в низколактатной среде привело практически к двукратному увеличению частоты живорождения – до 11,4% – по сравнению с культивированием в классической среде, где данный показатель составил 5,7% (p=0,227); см. табл. 4.

На следующем этапе для оценки вклада возрастного фактора в исходы программ ВРТ проведен корреляцион-

ный анализ показателей гормонального исследования с клиническими исходами в группах женщин 35–39 и 40–42 лет. Поскольку статистически значимые межгрупповые различия выявлены только по уровню АМГ, проведен корреляционный анализ его уровня с частотой наступления клинической беременности с применением непараметрического метода ранговой корреляции по Спирмену. Анализ показал прямую положительную связь уровня АМГ с частотой наступления клинической беременности во второй когорте женщин 40–42 лет (r=0,18; *p*=0,036) и отсутствие такой связи в группе женщин 35–39 лет (*p*=0,877). Корреляционный анализ уровня АМГ с другими клиническими исходами, в том числе с частотой живорождения, не выявил связей.

Обсуждение

Как известно, женщины старше 35 лет имеют сниженные показатели наступления беременности и живорождения, что связано не только с биологическим и овариальным старением, но и возрастанием соматической и гинекологической патологии. Для оптимизации программ ЭКО с целью улучшения исходов важное значение имеет изучение клинических и анамнестических данных. В нашем исследовании межгрупповой анализ клинико-анамнестических характеристик в возрастных когортах 35–39 и 40–42 лет не выявил статистически значимых различий, что позволило предположить отсутствие роли данных факторов в исходах программ ВРТ. Женщины из группы 2 (40–42 года) по сравнению с женщинами из группы 1 (35–39 лет) не отличались более высокой частотой патологий соматического и акушерско-гинекологического анамнеза.

На исходы программ ВРТ преимущественное влияние оказывают такие факторы, как возраст, качество эмбрионов, ответ на овариальную стимуляцию, частота формирования бластоцист и их качество. На следующем этапе исследования проведен анализ клинических исходов программ ВРТ при культивировании эмбрионов в классической культуральной среде и среде с пониженным содержанием лактата в обеих возрастных группах. В группе женщин 35–39 лет значимых различий в показателях овариальной стимуляции и эмбриологического этапа не получено. Закономерным было отсутствие и достоверных различий в клинических исходах ЭКО у данной возрастной группы. Однако анализ показателей эмбриологического этапа у пациенток 40–42 лет выявил статистически значимые различия в виде увеличения частоты формирования бластоцист и количества полученных бластоцист при культивировании эмбрионов в низколактатной культуральной среде по сравнению с классической. Закономерно, что в группе женщин 35–39 лет по сравнению с пациентками 40–42 лет требовались более низкие дозы гонадотропинов в протоколе овариальной стимуляции, а также было получено большее количество ОКК, зрелых ооцитов, зигот с двумя пронуклеусами 2pN и бластоцист. Эти данные демонстрируют высокую значимость возрастного фактора даже на небольших выборках.

Полученные достоверные различия в результатах эмбрионального этапа между двумя возрастными группами требуют исследования реализуемых патологических механизмов. Развитие омиксных технологий позволяет расширять знания о метаболических изменениях при бесплодии и, соответственно, уточнять различные аспекты его патофизиологии. При развитии патологических состояний, в том числе овариального старения, отмечается изменение состава фолликулярной жидкости, а также окружающего эмбрион микроокружения [13]. В исследовании H. Kobayashi и соавт. (2024 г.) показано, что продукция метаболитов в фолликулярной жидкости происходит в результате активации пяти метаболических путей: гликолиза, окислительного фосфорилирования, липидного метаболизма и β-окисления жирных кислот, синтеза нуклеиновых кислот и кетогенеза [14]. В результате исследования авторы выделили определенный метаболомный профиль при старении, который характеризуется компенсаторным усилением гликолиза и липидного метаболизма в ответ на возрастающую митохондриальную дисфункцию [14]. J. Fiscus и соавт. (2024 г.) показали, что в фолликулярной жидкости при различных патологических процессах наблюдаются определенные сигнатуры метаболического профиля [15]. Так, при снижении овариального резерва отмечены уменьшение концентрации глюкозы и закономерное повышение лактата и пирувата [15]. Кроме того, важное значение для энергетического обмена ооцитов оказывает состав ферментов фолликулярной жидкости. В исследовании G. Collodel и соавт. (2023 г.) показано, что снижение овариального резерва сопряжено с уменьшением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [16]. Это является следствием условий метаболизма в ооцитах, согласно которым высокие концентрации лактата приводят к снижению активности ЛДГ, что является критическим фактором для обеспечения нормального энергетического баланса [17, 18]. Как следует из приведенных исследований, метаболические нарушения сопряжены с поздним репродуктивным возрастом, однако их воздействие имеет важное значение не только на созревание ооцитов, но и на раннее эмбриональное развитие. В исследовании показано достоверное улучшение показателей эмбрионального этапа при культивировании эмбрионов в условиях низкого содержания лактата у женщин 40–42 лет, которые характеризуются наиболее высокими показателями метаболического стресса. Высокие концентрации лактата приводят к снижению активности ЛДГ, обеспечивающей преобразование лактата в пируват, который является источником продукции главного энергетического субстрата – аденозинтрифосфата [17, 18]. По-видимому, обеспечение эмбриона окружением с пониженным уровнем лактата в данной возрастной когорте обеспечивает лучшие условия культивирования ввиду компенсации исходных метаболических нарушений. Необходимо продолжить исследования с целью оценки эффективности данной культуральной среды на больших группах, а также изучения метаболических изменений, сопровождающих эмбриональное развитие у женщин указанной возрастной когорты.

Внимания заслуживают результаты проведенного корреляционного анализа уровня АМГ с исходами ВРТ, который выявил положительную связь данного показателя с частотой наступления клинической беременности в группе 1 (r=0,18; *p*=0,036). Полученные результаты частично совпадают с данными других работ. Так, X. Dai и соавт. (2020 г.) провели оценку значимости АМГ в исходах программ ВРТ у женщин старше 37 лет и показали ограниченную роль данного гормона в прогнозировании потенциала развития эмбриона in vitro и отсутствие какой-либо значимости в прогнозировании потенциала развития эмбриона in vivo [19]. Тем не менее, согласно полученным результатам, частота наступления беременности в группе с низким уровнем АМГ была значительно ниже, чем в группе с высоким уровнем, хотя это и не приводило к увеличению частоты живорождения [19]. Важное значение имеют результаты систематического обзора и метаанализа 2023 г. N. Li и соавт. (2023 г.), который показал, что уровень АМГ

имеет высокую прогностическую ценность в отношении живорождения у женщин позднего репродуктивного возраста [20].

Заключение

Результаты приведенного исследования дают обнадеживающие перспективы для пациенток возрастной группы 40–42 лет, поскольку улучшение показателей эмбрионального этапа при культивировании эмбрионов в среде с пониженным содержанием лактата может повысить показатели кумулятивной частоты живорождения. Кроме того, полученные тенденции увеличения частоты наступления клинической беременности и живорождения в расчете на перенос эмбриона у женщин 40–42 лет при культивировании эмбрионов в низколактатной среде являются основой для продолжения исследования и его расширения с целью оценки эффективности данной модификации эмбриологического этапа.

Раскрытие конфликта интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Л.В. Хачатрян – методология, исследование, формальный анализ, курация данных, написание – первоначальный вариант, визуализация; В.Ю. Смольникова – концептуализация, методология, исследование, курация данных, надзор; Н.П. Макарова – методология, ресурсы, исследование, курация данных; А.П. Сысоева – ресурсы, исследование; Е.В. Кулакова – ресурсы, исследование, проверка; Е.А. Калинина – управлением проектом, исследование, надзор, написание – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. L.V. Khachatryan – methodology, investigation, formal analysis, data curation, writing – original draft preparation, visualization; V.Iu. Smol'nikova – conceptualization, methodology, investigation, data curation, supervision; N.P. Makarova – methodology, resources, investigation, data curation; A.P. Sysoeva – resources, investigation; E.V. Kulakova – resources, investigation, validation; E.A. Kalinina – project administration, investigation, supervision, writing – review & editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №22-25 от 30.10.2025. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); minutes №22-25 dated 30.10.2025. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Башмакова Н.В., Новоселова Е.Н., Назаренко Т.А., и др. Реальная клиническая практика лечения бесплодия в России: мнение 425 врачей-репродуктологов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2023;17(6):680-706 [Bashmakova NV, Novoselova EN, Nazarenko TA, et al. Real clinical practice of infertility treatment in Russia: a collective opinion of 425 reproductologists. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023;17(6):680-706 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.468
2. Корнеева И.Е., Назаренко Т.А., Перминова С.Г., и др. Медико-социальные факторы бесплодия в России. *Акушерство и гинекология.* 2023;3:65-72 [Korneeva IE, Nazarenko TA, Perminova SG, et al. Medical and social factors of infertility in Russia. *Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology.* 2023;(3):65-72 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.279
3. Bulletti FM, Sciorio R, Conforti A, et al. Causes of embryo implantation failure: A systematic review and metaanalysis of procedures to increase embryo implantation potential. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1429193. DOI:10.3389/fendo.2024.1429193
4. Law YJ, Zhang N, Venetis CA, et al. The number of oocytes associated with maximum cumulative live birth rates per aspiration depends on female age: a population study of 221 221 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2019;34(9):1778-87. DOI:10.1093/humrep/dez100
5. Liu C, Lu Y, Zhang B, et al. Application of Chromosomal Karyotype Analysis Combined With Chromosomal Microarray Analysis in the Amniotic Fluid of Advanced Maternal Age. *J Clin Lab Anal.* 2025;39(9):e70020. DOI:10.1002/jcla.70020
6. Harris BS, Acharya KS, Unnithan S, et al. Success rates with preimplantation genetic testing for aneuploidy in good prognosis patients are dependent on age. *Fertil Steril.* 2025;123(3):428-38. DOI:10.1016/j.fertnstert.2024.09.043
7. Marozio L, Picardo E, Filippini C, et al. Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(10):1602-8. DOI:10.1080/14767058.2017.1410793
8. Youssef MM, Mantikou E, van Wely M, et al. Culture media for human pre-implantation embryos in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD007876. DOI:10.1002/14651858.CD007876.pub2
9. Garratt J, Shah T, Mclaughlin A, et al. Clinical outcomes of vitrified-warmed autologous oocyte cycles with 15-year follow-up at a single UK centre: consistent and predictable results. *Reprod Biomed Online.* 2025;50(1):104376. DOI:10.1016/j.rbmo.2024.104376
10. Wang P, Zhao C, Xu W, et al. The association between the number of oocytes retrieved and cumulative live birth rate in different female age strata. *Sci Rep.* 2023;13(1):14516. DOI:10.1038/s41598-023-41842-7
11. Morbeck DE, Baumann NA, Oglesbee D. Composition of single-step media used for human embryo culture. *Fertil Steril.* 2017;107(4):1055-60.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.01.007
12. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Оценка ооцитов и эмбрионов в лаборатории ВРТ. Методические рекомендации. М., 2021. 17 с. [Rossiiskaia Assotsiatsiia Reproduktsii Cheloveka. Otsenka ootsitov i embrionov v laboratorii VRT. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow, 2021. 17 p. (in Russian)].
13. Wu D, Liu C, Ding L. Follicular metabolic dysfunction, oocyte aneuploidy and ovarian aging: a review. *J Ovarian Res.* 2025;18(1):53. DOI:10.1186/s13048-025-01633-2

14. Kobayashi H, Imanaka S. Recent progress in metabolomics for analyzing common infertility conditions that affect ovarian function. *Reprod Med Biol.* 2024;23(1):e12609. DOI:10.1002/rmb2.12609
15. Fiscus J, Fraison É, Renault L, et al. Metabolic signature of follicular fluid in infertility-related diseases: a narrative review. *Reprod Biomed Online.* 2024;48(6):103762. DOI:10.1016/j.rbmo.2023.103762
16. Collodel G, Gambera L, Stendardi A, et al. Follicular Fluid Components in Reduced Ovarian Reserve, Endometriosis, and Idiopathic Infertility. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2589. DOI:10.3390/ijms24032589
17. Wu Y, Lu C, Pan N, et al. Serum lactate dehydrogenase activities as systems biomarkers for 48 types of human diseases. *Sci Rep.* 2021;11(1):12997. DOI:10.1038/s41598-021-92430-6
18. Pohanka M. D-Lactic Acid as a Metabolite: Toxicology, Diagnosis, and Detection. *Biomed Res Int.* 2020:3419034. DOI:10.1155/2020/3419034
19. Dai X, Wang Y, Yang H, et al. AMH has no role in predicting oocyte quality in women with advanced age undergoing IVF/ICSI cycles. *Sci Rep.* 2020;10(1):19750. DOI:10.1038/s41598-020-76543-y
20. Li NJ, Yao QY, Yuan XQ, et al. Anti-müllerian hormone as a predictor for live birth among women undergoing IVF/ICSI in different age groups: an update of systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(1):43-61. DOI:10.1007/s00404-022-06683-1

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Хачатрян Лия Варужановна** – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: leahkhachatryan@gmail.com

Смольникова Вероника Юрьевна – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова, проф. каф. акушерства и гинекологии департамента профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Макарова Наталья Петровна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Сысоева Анастасия Павловна – канд. биол. наук, клин. эмбриолог отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Кулакова Елена Владимировна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

✉**Lia V. Khachatryan** – Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: leahkhachatryan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4867-500X

Veronika Iu. Smol'nikova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-4866-8002

Natalya P. Makarova – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-1396-7272

Anastasia P. Sysoeva – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-6502-4498

Elena V. Kulakova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-4433-4163

Elena A. Kalinina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-8922-2878

Статья поступила в редакцию / Submitted: 24.01.2026
Поступила после рецензирования / Revised: 05.02.2026
Принята к печати / Accepted for publication: 25.06.2026

OMNIDOCTOR.RU