

Эффективность криопереносов в зависимости от различных факторов

Н.В.Протопопова^{✉1,2}, Е.Б.Дружинина^{1,2}, Ю.В.Мыльникова², Н.А.Болдонова², Я.А.Дворянов², К.В.Крылова¹, А.В.Лабыгина³, И.И.Коваленко⁴

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100;

²ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница». 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100;

³ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16;

⁴Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И.Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199004, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кадетская, д. 15

✉aksy12@mail.ru

Материалы и методы. В статье представлена оценка влияния различных факторов на эффективность криопереносов. Проведен ретроспективный анализ 149 криопереносов на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра г. Иркутска за 2017 г. После подписания информированного добровольного согласия на участие все пациентки были разделены на 4 группы, в зависимости от длительности хранения эмбрионов: 1-я группа – 57 человек, сроком хранения 1–3 мес; 2-я – 29 человек, срок хранения – 4–6 мес; 3-я – 25 человек, срок хранения – 7–11 мес; 4-я – 38 человек, срок хранения – 12 мес и более. Средний возраст женщин – 30,69±2,9 года. Критерии включения в исследование: трубный фактор бесплодия, наличие замороженных эмбрионов.

Результаты. По данным нашего исследования, при анализе криопереносов отмечено, что существенное влияние на частоту наступления беременности оказывают возраст пациенток, качество переносимых девитрифицированных эмбрионов и длительность хранения криоконсервированных эмбрионов.

Ключевые слова: криоконсервация эмбрионов, витрификация, бластоциста.

Для цитирования: Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Мыльникова Ю.В. и др. Эффективность криопереносов в зависимости от различных факторов. Гинекология. 2018; 20 (5): 59–62. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.59-62

Classical Article

Efficiency of cryopreservation depending on various factors

N.V.Protopopova^{✉1,2}, E.B.Druzhinina^{1,2}, U.V.Mylnikova², N.A.Boldonova², J.A.Dvoryanov², K.V.Krylova¹, A.V.Labygina³, I.I.Kovalenko⁴

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 664049, Russian Federation, Irkutsk, m/r Iubileyniy, d. 100;

²Irkutsk Regional Clinical Hospital. 664049, Russian Federation, Irkutsk, m/r Iubileyniy, d. 100;

³Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. 664003, Russian Federation, Irkutsk, ul. Timirязeva, d. 16;

⁴N.I.Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University. 199004, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kadetskaya, d. 15

✉aksy12@mail.ru

Abstract

Materials and methods. The article presents an assessment of the influence of factors on the effectiveness of cryopresenes. Scientists conducted a retrospective analysis of 149 cryogenic transfer on the basis of the department of Auxiliary reproductive technologies of the Irkutsk Regional Perinatal Center for 2017. Patients signed voluntary consent to participate, the patients were divided into 4 groups, depending on the duration of storage of embryos: group 1 – 57 people, with a shelf life of 1–3 months, group 2 – 29 people, storage period 4–6 months, group 3 – 25 people, the shelf life is 7–11 months, group 4 – 38 people, the shelf life is 12 months or more. The average age of women is 30.69±2.9 years. Selection criteria for research: tubal factor of infertility, frozen embryos.

Results. The analysis of cryopreference showed that the age of patients, the quality of transferred devitrified embryos and the duration of storage of cryopreserved embryos have a more important influence.

Key words: cryopreserved embryo, vitrification, blastocyst.

For citation: Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Mylnikova U.V. et al. Efficiency of cryopreservation depending on various factors. Gynecology. 2018; 20 (5): 59–62. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.59-62

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется около 2 млн новых бесплодных супружеских пар, и число их растет. Эффективным методом лечения бесплодия является применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Криоконсервация – важная составляющая ВРТ, которая позволяет рационально решить проблему сохранения и дальнейшего использования эмбрионов, полученных в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО): отложить наступление беременности, отсрочить время переноса «невостребованного» эмбриона, профилактировать развитие синдрома гиперстимуляции яичников. Заморозка эмбрионов позволяет снизить частоту повторных стимуляций яичников и риск многоплодной беременности [1–3]. Криопротocolы повышают кумулятивную частоту наступления беременности (ЧНБ) [4], а совершенствование клинических и лабораторных подходов решает проблему

хранения криоконсервированных эмбрионов длительное время.

Технология криоконсервации подразумевает замещение воды в тканях на вещества-криопротекторы, при этом происходит замедление клеточного метаболизма. На сегодняшний день «золотым стандартом» признана витрификация, ввиду минимизации повреждающего воздействия на клетки [5–9].

Цель нашего исследования – оценить эффективность криопереносов в зависимости от различных факторов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 149 криопереносов на базе отделения ВРТ Областного перинатального центра г. Иркутска за 2017 г. После подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании все пациентки были разделены на 4 группы, в зависимости от длительности хранения эмбрионов: 1-я группа – 57 человек,

Показатель	1-я группа (1–3 мес)		2-я группа (4–6 мес)		3-я группа (7–12 мес)		4-я группа (более 12 мес)		n=149	
	n=57		n=29		n=25		n=38		абс.	ЧНБ
	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)		
Возраст до 35 лет	47 (82,5)	25 (53,2)*	27 (93,1)	11 (40,7)	24 (96,0)	12 (50,0)	26 (64,8)	7 (26,9)*	124	83,2
Возраст старше 35 лет	10 (17,5)	4 (40,0)*	2 (6,9)	1 (50,0)	1 (4,0)	–	12 (31,6)	1 (8,3)*	25	16,8
Первичное бесплодие	30 (52,6)	13 (43,3)	12 (41,4)	7 (58,3)	9 (36,0)	3 (33,3)	8 (21,1)	3 (37,5)	59	39,6
Вторичное бесплодие	27 (47,4)	16 (59,3)*	17 (58,6)	5 (29,4)*	16 (64,0)	9 (56,3)*	30 (78,9)	5 (16,7)*	90	60,4

*Здесь и далее в табл. 2–5: значимость различий $p < 0,05$.

Показатель	1-я группа (1–3 мес)		2-я группа (4–6 мес)		3-я группа (7–12 мес)		4-я группа (более 12 мес)		n=149	
	n=57		n=29		n=25		n=38		абс.	ЧНБ
	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)		
Миома матки	13 (22,8)	7 (53,8)	2 (6,9)	1 (50,0)	–	–	8 (21,1)	–	23	15,4
Хронический эндометрит	9 (15,8)	5 (55,6)*	4 (13,8)	1 (25,0)*	8 (32,0)	3 (37,5)	6 (15,8)	–	27	18,1
Хронический сальпингит	14 (24,6)	7 (50,0)	10 (34,5)	4 (40,0)	7 (28,0)	4 (57,1)	13 (34,2)	4 (30,8)	44	29,5
Ожирение с ИМТ \geq 30	13 (22,8)	8 (61,5)	7 (24,1)	1 (14,3)	7 (28,0)	1 (14,3)	10 (26,3)	1 (10,0)	37	24,8
Оперативные вмешательства	31 (54,4)	17 (54,8)	24 (82,8)	9 (37,5)	19 (76,0)	9 (47,4)*	32 (84,2)	6 (18,8)*	106	71,1
ИППП	7 (12,3)	4 (57,1)*	8 (27,6)	3 (37,5)	5 (20,0)	1 (20,0)*	9 (23,7)	1 (11,1)	29	19,4

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ИППП – инфекции, передаваемые половым путем.

срок хранения – 1–3 мес; 2-я – 29 человек, срок хранения – 4–6 мес; 3-я – 25 человек, срок хранения – 7–11 мес, 4-я – 38 человек, срок хранения – 12 мес и более. Минимальный срок хранения замороженных эмбрионов составил 1 мес, максимальный – 72 мес. Средний возраст женщины – 30,69 \pm 2,9 года. Средний индекс массы тела составил 23,8 \pm 4,1 кг/м².

Критерии включения в исследование: трубный фактор бесплодия, наличие замороженных эмбрионов. Пациенты с донорскими яйцеклетками и сперматозоидами и пациентки, участвующие в программе суррогатного материнства, были исключены из исследования.

Причинами криоконсервации эмбрионов явились: риск развития синдрома гиперстимуляции средней и тяжелой степени – 16,8% (25 случаев), одномоментное получение большого количества эмбрионов – 77,9% (116), наличие полипа эндометрия – 5,4% (8).

В исследовании оценивались следующие параметры: качество и количество перенесенных эмбрионов, сутки культивирования эмбрионов на этапе девитрификации, доращивание эмбрионов после разморозки, длительность хранения эмбрионов (от даты заморозки в программе ЭКО до даты разморозки в криопереносе) и ЧНБ.

Используемым методом заморозки во всех случаях была витрификация. Культивирование всех гамет и эмбрионов на линейке сред фирмы ORIGIO (MediCult Media) в четырех луночных планшетах «Nunc», в CO₂-инкубаторе «ThermoForma». Заморозка и разморозка эмбрионов проводилась с использованием набора для витрификации «Kitazato» (Япония) согласно рекомендациям производителя. Селекция эмбрионов для криоконсервации проводилась на 3–5-е сутки культивирования по критериям «хорошего качества», перенос размороженных эмбрионов осуществлялся по двум схемам: через 2 ч после разморозки (день в день) по стандартной методике и после доращивания в течение 1–2 сут (на 4 и 5-е сутки культивирования). Оценка качества 3-дневных эмбрионов проводилась по J.Lens и соавт., эмбрионы на стадии бластоцисты оценивались по классификации D.Gardner и соавт., 1999. Во всех случаях в полость матки осуществлялся перенос 1–2 эмбрионов, по показаниям выполнялся вспомогательный лазерный хетчинг. Перенос размороженных эмбрионов осуществлялся в нестимулированном цикле, с поэтапным назначением препаратов эстрогенов и прогестерона с целью подготовки эндометрия к имплантации. Необходимым условием для переноса эмбриона являлся контроль тол-

щины эндометрия 8 мм и более, поскольку толщина и структура эндометрия являются одним из предикторов успешного наступления беременности [10].

Статистическая обработка проводилась с предварительной оценкой соответствия закону нормального распределения, используя критерий Шапиро–Уилка. Непараметрические методы оценивались с использованием базового пакета Statistica 10.0. Сравнение долей показателей 4 групп учитывались по χ^2 и критерию Z. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациенток по группам составил: 1-я группа – 32,1 \pm 4,8 (срок хранения – 1–3 мес), 2-я – 31 \pm 3,7 (4–6 мес), 3-я – 30,4 \pm 2,8 (7–11 мес), 4-я – 34,2 \pm 4,1 (более 12 мес); табл. 1. В анамнезе 71,1% пациенток имели оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы по поводу субсерозной миомы матки, нарушения проходимости маточных труб, что негативно влияло на овариальный резерв и частоту наступления беременности в криопротокколе. Однако у всех пациенток исследуемых групп отмечался достаточный овариальный резерв (средний уровень анти-мюллерова гормона в группах: 1-я – 5,2 \pm 2,7 нг/мл, 2-я – 4,9 \pm 2,7 нг/мл, 3-я – 5,1 \pm 2,4 нг/мл, 4-я – 5,0 \pm 2,7 нг/мл), что обуславливало возможность криоконсервации.

Контролируемая стимуляция яичников в программах ЭКО проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, суммарные дозы гонадотропинов не имели статистических различий: 1-я группа – 1893,7 \pm 647,8 (срок хранения – 1–3 мес); 2-я – 2189,1 \pm 729,1 (4–6 мес); 3-я – 2020,8 \pm 803,3 (7–11 мес); 4-я – 1796,9 \pm 781,9 (более 12 мес). Среднее количество эмбрионов на перенос также не имело статистических различий: 1-я группа – 1,8 \pm 0,4 (срок хранения – 1–3 мес), 2-я – 1,6 \pm 0,5 (4–6 мес), 3-я – 1,9 \pm 0,2 (7–11 мес), 4-я – 1,2 \pm 0,2 (более 12 мес).

Выявлено, что частота наступления беременности в 4-й группе в 2 раза достоверно меньше, чем в 1-й (26,9 и 53,2%, $p_{1-4}=0,02$, и 8,3 и 40,0%, $p_{1-4}=0,001$), вероятно, это обусловлено старшим возрастом пациенток в 4-й группе. Независимо от сроков хранения эмбрионов в равном проценте случаев отмечалось первичное и вторичное бесплодие, однако при вторичном бесплодии ЧНБ была достоверно выше у женщин 1-й группы (59,3%) по сравнению со 2-й (29,4%), и у женщин 3-й группы ЧНБ в 3 раза выше по сравнению с 4-й (56,3 и 16,7% соответственно). Низкая ЧНБ в 4-й группе (16,7%), возможно, связана не только с возрас-

Таблица 3. Выживаемость эмбрионов в зависимости от длительности хранения в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (1–3 мес)		2-я группа (4–6 мес)		3-я группа (7–12 мес)		4-я группа (более 12 мес)		n=149	
	n=57		n=29		n=25		n=38			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Заморожено эмбрионов	219	100	100	100	75	100	143	100	537	100
Разморожено и перенесено	106	48,4	49	49,0	45	60,0	66	46,2	266	49,5
Продолжает храниться	79	36,1*	24	24,0*	10	13,3	12	8,4	125	23,3
Разморожено и не перенесено	34	15,5*	27	27,0*	20	26,7*	65	45,5*	146	27,2
ЧНБ на криоперенос	29	50,9	12	41,4	12	48,0	8	21,1	61	40,9

Таблица 4. Частота наступления беременности в зависимости от суток культивирования эмбрионов

Показатель	1-я группа (1–3 мес)				2-я группа (4–6 мес)				3-я группа (7–12 мес)				4-я группа (более 12 мес)				n=149	
	n=57				n=29				n=25				n=38					
	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Всего	%
С доращиванием	27	47,4	16	59,3*	12	41,4	4	33,3*	8	32,0	3	37,5	19	50,0	5	26,3*	66	44,3
Без доращивания	30	52,6	12	40,0*	17	58,6	8	47,1*	17	68,0	9	52,9*	19	50,0	3	15,8*	85	57,1

Таблица 5. Частота наступления беременности в зависимости от суток культивирования эмбрионов и переноса

Показатель	1-я группа (1–3 мес)				2-я группа (4–6 мес)				3-я группа (7–12 мес)				4-я группа (более 12 мес)				n=149	
	n=57				n=29				n=25				n=38					
	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Всего	%
Перенос 3-суточных эмбрионов	–	–	–	–	1	3,4	–	–	–	–	–	–	1	2,6	1	100,0	2	1,3
Перенос 4-суточных эмбрионов	6	10,5	3	50,0	3	10,3	–	–	2	8,0	–	–	9	23,7	3	33,3	20	13,4
Перенос 5-суточных эмбрионов	51	89,5	25	49,1*	25	86,2	12	48,0*	23	92,0	12	52,2*	28	73,7	4	14,3*	127	85,2

том пациенток, но и со сроком хранения криоконсервированных эмбрионов.

Частота встречаемости хронического эндометрита у 1, 2 и 4-й группы не различалась, при этом ЧНБ была достоверно ниже у женщин 2-й группы (25,0%) по сравнению с 1-й (55,6%). Хорошая ЧНБ была отмечена в 3-й группе (37,5%), несмотря на то, что у каждой 3-й пациентки диагностировался хронический эндометрит.

Из соматической патологии у каждой 4-й (24,8%) женщины, независимо от сроков хранения криоэмбрионов, имело место ожирение, при этом ЧНБ у женщин 1-й группы была в 4 раза выше (61,5%), чем в других (14,3, 14,3, 10,0%). Однако различия статистически незначимы. Частота оперативных вмешательств у женщин 1-й группы (54,4%) незначительно ниже, чем в других группах (82,8, 76,0, 84,2%). При этом ЧНБ в 4-й группе в 2 раза меньше (18,8%), чем у женщин 1, 2 и 3-й группы (54,8, 37,5, 47,4%). Однако достоверные различия выявлены только при сравнении 3 и 4-й группы ($p_{3-4}=0,03$). Таким образом, срок хранения от 1 до 3 мес оптимален для женщин с ожирением и оперативными вмешательствами в анамнезе.

На эмбриологическом этапе после проведения программы ЭКО в исследуемых группах криоконсервировано 537 эмбрионов (в 1-й группе – 219 эмбрионов, во 2-й – 100, в 3-й – 75, в 4-й – 143). Среднее количество криоэмбрионов на перенос – $1,8 \pm 0,4$ (1-я группа – $1,8 \pm 0,4$, 2-я – $1,6 \pm 0,5$, 3-я – $1,9 \pm 0,2$, 4-я – $1,8 \pm 0,5$). Продолжают храниться после криопереноса в 1-й группе 79 эмбрионов, во 2-й – 24, в 3-й – 10, в 4-й – 12 (табл. 2).

В нашем исследовании выживаемость эмбрионов после разморозки в 1-й группе составила 48,4%, во 2-й – 49,0%, в 3-й – 60,0%, в 4-й – 46,2%, статистически значимые различия не выявлены (табл. 3). Однако отмена переноса ввиду неудовлетворительного качества эмбрионов в 4-й группе (45,5%) в 3 раза выше, чем в 1, 2 и 3-й группе (15,5, 27,0 и 26,7% соответственно; $p_{1-2}=0,01$, $p_{3-4}=0,01$), что, возможно, связано со сроками и техническими особенностями хранения (изменение условий и технологии хранения, смена носителей, режим долива азота).

Максимальная ЧНБ с доращиванием криоэмбрионов зафиксирована в 1-й группе с длительностью хранения от 1 до 3 мес, она составила 59,3%. ЧНБ при доращивании криоэмбрионов ($p_{1-4}=0,003$) и без доращивания ($p_{1-4}=0,024$, $p_{3-4}=0,006$) в 4-й группе достоверно ниже, что, вероятно, также обусловлено техническими особенностями и сроками хранения эмбрионов (табл. 4). В связи с этим мы проанализировали частоту наступления беременности в зависимости от суток культивирования эмбрионов (табл. 5).

Перенос девитрифицированного эмбриона в полость матки может выполняться на 2, 3, 4 или 5-е сутки его культивирования. Группы исследователей (M.Scholtes и G.Zeilmaier, 1996; S.Coskun и соавт., 2000; G.Huisman и соавт., 2000) рекомендуют перенос эмбрионов на 3-и сутки культивирования, объясняя это сопоставимой частотой имплантации 3- и 5-суточных эмбрионов [11–13]. В нашем исследовании менее чем в 5% случаев выполнялись вынужденные криопереносы эмбрионов на 3-и сутки культивирования без доращивания, что было обусловлено малым количеством эмбрионов на перенос (см. табл. 5).

Также в литературе имеются данные о высоких показателях частоты наступления клинической и прогрессирующей беременности и частоты родов при переносе на 5-й день одной бластоцисты [14–17]. Сохранение жизнеспособности эмбрионов зависит от физических и эмбриологических параметров. В клинической практике чаще всего используется отбор эмбрионов по морфологическим критериям (оцениваются размер полости бластоцисты, величина и компактность внутренней клеточной массы, расположение и количество клеток трофобластической оболочки, однако морфологическая оценка имеет субъективный характер и не отражает имплантационный потенциал эмбриона [18]. Время культивирования дает возможность морфологической оценки и выбора эмбрионов «отличного» и «хорошего» качества для переноса в полость матки.

В нашем исследовании максимальная ЧНБ отмечена при переносе эмбрионов на 4 и 5-е сутки культивирования (1-я группа – 50,0 и 49,1%, 2-я – 48,0%, 3-я – 52,2% и 4-я –

33,3 и 14,3%), поскольку культивирование позволяет выбрать наиболее жизнеспособный эмбрион [19, 20].

Выводы

Таким образом, по данным нашего исследования, возраст женщины старше 35 лет и ожирение неблагоприятно влияют на ЧНБ в криопереносе, что согласуется с данными литературы: у пациенток позднего репродуктивного возраста снижается эффективность программ ЭКО ввиду снижения числа и качества полученных ооцитов и, соответственно, эмбрионов [19]. Также нельзя не отметить негативное влияние оперативных вмешательств на органах малого таза на овариальный резерв и частоту наступления беременности не только в свежих циклах, но и в криопротоколе, что согласуется с данными К.Ю.Боярского и соавт. [21].

Максимальная ЧНБ (50,9%) отмечена при хранении эмбрионов от 1 до 3 мес, сроки хранения свыше 12 мес в криопротоколе снижают частоту наступления беременности, однако это требует дальнейшего изучения. Время культивирования эмбриона до 5 сут имеет приоритет перед морфологической оценкой, поскольку позволяет выбрать лучший жизнеспособный эмбрион, однако это трудоемкий метод и требует благоприятных условий культивирования [22, 23]. Частота наступления беременности зависит от качества криоконсервированных эмбрионов, что подтверждается увеличением ЧНБ (85,2%) при переносе 5-суточных эмбрионов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27 (2–3): 121–8.
- Kawabe S, Yamashita Y, Saito N et al. The effect of moderate to severe endometriosis on expression of growth differentiation factor-9 mRNA in human granulosa cells under controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Med Biol* 2015; 14: 179–84.
- Моррол Д. Методы криоконсервации в ВРТ. Сборник тезисов XXVII Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра Симпозиума РАРЧ/IFFCS». 2017; 1: 152–3. / Morrol D. Metody kriokonservatsii v VRT. Sbornik tezisov XXVII Ezbegodnoi Mezhdunarodnoi konferentsii RARCh "Reproduktivnye tekhnologii segodnia i zavtra Simpoziuma RARCh/IFFCS". 2017; 1: 152–3. [in Russian]
- Yang C, Geng Y, Li Y et al. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015; 31 (1): 9–19.
- Edgar D, Gook D. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 536–54.
- Denomme MM, McCallie BR, Parks JC et al. Alterations in the sperm histone-retained epigenome are associated with unexplained male factor infertility and poor blastocyst development in donor oocyte IVF cycles. *Hum Reprod* 2017; 32 (12): 2443–55.
- Тайдуков С.Н., Боярский К.Ю., Фолькерт И.Г., Баласанян В.Г. Критерии, определяющие клиническую эффективность витрификации. Фундаментальные исследования. 2014; 10 (6): 1081–4. / Gaidukov S.N., Boiarskii K.Iu., Folkert I.G., Balasamian V.G. Kriterii, opredeliasushchie klinicheskuiu effektivnost' vitrifitsatsii. *Fundamental'nye issledovaniia*. 2014; 10 (6): 1081–4. [in Russian]
- Краснопольская К.В., Сесина Н.И., Бадалян Г.В. и др. Медленное замораживание и витрификация эмбрионов. Сравнение эффективности. Проблемы репродукции. 2015; 1: 48–53. / Krasnopol'skaia K.V., Sesina N.I., Badalian G.V. i dr. Medlennoe zamorazhivanie i vitrifitsatsiia embrionov. *Sravnienie effektivnosti. Problemy reproduktivnoi meditsiny*. 2015; 1: 48–53. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Протопопова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Дружинина Елена Борисовна – д-р мед. наук, доц. каф. перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Мыльникова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отд.-ния вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Болдонова Наталья Александровна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, зав. акушерским наблюдением отд.-нием Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Дворянов Ян Анатольевич – врач-эмбриолог отд.-ния вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Крылова Ксения Викторовна – аспирант каф. перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: aksy12@mail.ru

Лабыгина Альбина Владимировна – д-р мед. наук, науч. сотр. лаб. гинекологической эндокринологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Коваленко Инна Ильинична – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отд.-ния эндокринной гинекологии КВМТ им. Н.И.Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

- Смирнова А.А., Анишина М.Б., Шамугия Н.Л. и др. Исходы селективного переноса одного эмбриона в стимулированном цикле и после витрификации: сравнительное исследование. Проблемы репродукции. 2015; 1: 66–9. / Smirnova A.A., Anishina M.B., Shamugiia N.L. i dr. Iskhody selektivnogo perenosa odnogo embriona v stimulirovannom tsikle i posle vitrifitsatsii: sravnitel'noe issledovanie. *Problemy reproduktivnoi meditsiny*. 2015; 1: 66–9. [in Russian]
- Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Болдонова Н.А., Одареева Е.В. Результаты переноса криоконсервированных и «свежих» эмбрионов в полость матки. Сиб. мед. журн. 2012; 6: 67–71. / Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Boldonova N.A., Odareeva E.V. Rezul'taty perenosa kriokonservirovannykh i "svezhibk" embrionov v polos't' matki. *Sib. med. zhurn.* 2012; 6: 67–71. [in Russian]
- Scholtes MC, Zeilmaker GH. A prospective, randomized study of embryo transfer results after 3 or 5 days of embryo culture in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 65 (6): 1245–8.
- Coskun S et al. Day 5 versus day 3 embryo transfer: a controlled randomized trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 1947–52.
- Huisman GJ et al. Implantation rates after in vitro fertilization and transfer of a maximum of two embryos that have undergone three to five days of culture. *Fertil Steril* 2000; 73 (1): 117–22.
- Marek D et al. Introduction of blastocyst culture and transfer for all patients in an IVF program. *Fertil Steril* 1999; 72: 1035–40.
- Milki AA et al. Comparison of blastocyst transfer with day 3 embryo transfer in similar patient populations. *Fertil Steril* 2000; 73: 126–9.
- Gardner DK et al. Culture and transfer of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF. *Hum Reprod* 2000; 15 (6): 9–23.
- Langley MT et al. Extended embryo culture in human assisted reproduction treatments. *Hum Reprod* 2001; 16: 902–8.
- Романов А.Ю., Ковальская Е.В., Макарова Н.П. и др. Использование цетраферной смеси для оценки качества эмбрионов человека в программах экстракорпорального оплодотворения. Цитология. 2017; 59 (7): 462–6. / Romanov A.Iu., Koval'skaia E.V., Makarova N.P. i dr. Ispolzovanie tsetraferrnoi s'meski dlia otsenki kachestva embrionov cheloveka v programmakh ekstrakorporalnogo oplodotvoreniiia. *Tsitologiya*. 2017; 59 (7): 462–6. [in Russian]
- Бейк Е.П., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. Гинекология. 2018; 20 (1): 109–12. / Beik E.P., Syrksheva A.G., Dolgushina N.V. Effectiveness of programs of auxiliary reproductive technologies in patients of late reproductive age. *Gynecology*. 2018; 20 (1): 109–12. [in Russian]
- Уркимбаева Д.М., Байкошкартова С.Б., Ибрагимов А.К. и др. Эффективность криоконсервации эмбрионов третьего и пятого дня. Сборник тезисов XXVII Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра и Симпозиума РАРЧ/IFFCS». 2017; 1: 163–64. / Urkimbaeva D.M., Baikoshkarotova S.B., Ibragimov A.K. i dr. Effektivnost' kriokonservatsii embrionov tret'ego i piatogo dnia. Sbornik tezisov XXVII Ezbegodnoi Mezhdunarodnoi konferentsii RARCh "Reproduktivnye tekhnologii segodnia i zavtra i Simpoziuma RARCh/IFFCS". 2017; 1: 163–64. [in Russian]
- Боярский К.Ю., Тайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины. Журн. акушерства и женских болезней. 2009; 2: 65–70. / Boiarskii K.Iu., Gaidukov S.N., Chinchaladze A.S. Faktory, opredeliasushchie ovarial'nyi rezerv zhenshchiny. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2009; 2: 65–70. [in Russian]
- Громенко Ю.Ю., Исхаков И.Р. Влияние факторов оценки качества перенесенных эмбрионов на прогнозирование частоты наступления беременности в рамках экстракорпорального оплодотворения. Мед. вестн. Башкортостана. 2012; 2: 27–30. / Gromenko Iu.Iu., Iskhakov I.R. Vliianie faktorov otsenki kachestva perenesennykh embrionov na prognozirovaniie chabototy nastupleniia beremennosti v ramkakh ekstrakorporalnogo oplodotvoreniiia. *Med. vestn. Bashkortostana*. 2012; 2: 27–30. [in Russian]
- Шеминина Н.С., Кузьмичев Л.Н., Бурлев В.А. и др. Оценка эффективности программы ЭКО: день переноса в полость матки и показатели контролируемой индукции овуляции. Проблемы репродукции. 2011; 17 (3): 56–62. / Scheminina N.S., Kuz'michev L.N., Burlev V.A. i dr. Otsenka effektivnosti programmy EKO: den' perenosa v polos't' matki i pokazateli kontroliruemoi induktsii ovulatsii. *Problemy reproduktivnoi meditsiny*. 2011; 17 (3): 56–62. [in Russian]