

Анализ эффективности применения сред с гиалуроновой кислотой в криопротоколах

Н.В. Протопопова^{1,2}, Е.Б. Дружинина^{1,2}, К.В. Крылова¹, Ю.В. Мылникова², Я.А. Дворянов², А.В. Лабыгина³, И.И. Коваленко^{3,4}

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия;

²ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия;

³ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

✉ innakov2010@yandex.ru

Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно появляется около 2 млн новых бесплодных супружеских пар, и число их растет. Эффективным способом преодоления бесплодия являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Криоконсервация рационально решит проблему сохранения и дальнейшего использования эмбрионов: отложить наступление беременности на некоторое время, учитывая желание женщины, профилировать развитие синдрома гиперстимуляции яичников. Заморозка эмбрионов позволяет снизить частоту повторных стимуляций яичников, провести преимплантационную генетическую диагностику. За последние десятилетия предложены различные схемы криопереносов, призванные повысить эффективность лечения методами ВРТ, в том числе использование культуральной среды с высокой концентрацией гиалуроновой кислоты, однако имеются противоречивые данные о применении такой среды в программах ВРТ.

Цель. Оценка эффективности переносов размороженных эмбрионов с использованием культуральной среды, содержащей гиалуроновую кислоту. Для достижения цели поставлены следующие задачи: оценить клинико-анамнестические данные пациенток с бесплодием трубного происхождения в криопротоколах, провести анализ предшествующего цикла экстракорпорального оплодотворения и эмбриологического этапа, оценить эффективность культуральной среды с высоким содержанием гиалуроновой кислоты.

Материалы и методы. Подробное описание выборки пациенток, критерии включения, исключения, эмбриологический этап, классификация эмбрионов, техника переноса девитрифицированных эмбрионов. Статья содержит 3 таблицы, представляющие общую клиническую характеристику групп, эмбриологический этап, частоту наступления беременности в зависимости от суток культивирования.

Результаты. Авторами статьи установлено, что пациенткам, имеющим оперативные вмешательства на органах малого таза, и инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе, целесообразно использовать культуральную среду с высоким содержанием гиалуроновой кислоты для переноса размороженного эмбриона. Показано, что частота наступления беременности выше в 1,5 раза при переносе девитрифицированных эмбрионов на 5-е сутки развития с использованием культуральной среды, содержащей гиалуроновую кислоту. Небесспорно заключение про частоту наступления беременности у пациенток с ожирением, которое требует дальнейшего изучения. Также авторами статьи даны практические рекомендации по использованию культуральной среды с гиалуроновой кислотой в криопротоколах.

Заключение. Проведенное исследование позволяет оптимизировать перенос девитрифицированного эмбриона у пациенток с бесплодием трубного происхождения, используя культуральную среду с высоким содержанием гиалуронана. Данная работа имеет несомненное научное и практическое значение.

Ключевые слова: криоконсервация эмбрионов, девитрификация, бластоциста, гиалуроновая кислота.

Для цитирования: Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Крылова К.В. и др. Анализ эффективности применения сред с гиалуроновой кислотой в криопротоколах. Гинекология. 2020; 22 (2): e. 26. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.190710

Original Article

Analysis of efficiency of application of media with hyaluronic acid in cryoprotocols

Natalia V. Protopopova^{1,2}, Elena B. Druzhinina^{1,2}, Kseniia V. Krylova¹, Iuliia V. Mylnikova², Jan A. Dvoryanov², Albina V. Labygina³, Inna I. Kovalenko^{3,4}

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia;

³Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia;

⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

✉ innakov2010@yandex.ru

Abstract

According to the World Health Organization, about 2 million new couples experience infertility annually, and their number is growing. An effective way to overcome infertility is assisted reproductive technology (ART). Cryopreservation will rationally solve the issue of preservation and further use of embryos: to delay pregnancy for some time considering woman's desire and to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. Embryo freezing allows to reduce the rate of repeated ovarian stimulation and perform preimplantation genetic diagnosis. Over the past decades, various cryotransfer options have been proposed to increase ART treatment efficacy, including the use of a culture medium with a high concentration of hyaluronic acid, but there are conflicting data on the use of such a medium in ART programs.

Aim. Evaluation of thawed embryo transfers efficacy using the hyaluronic acid-containing culture medium. To achieve the goal, the following tasks were set: to evaluate clinical and medical history data of patients with tubal infertility in cryoprotocols, to analyze the previous cycle of in vitro fertilization and embryological stage, to evaluate the effectiveness of the culture medium with a high content of hyaluronic acid.

Materials and methods. A detailed description of the patient sample, inclusion and exclusion criteria, embryological stage, embryo grading, devitrified embryo transfer technique. The article includes 3 tables which present the groups' general clinical characteristics, the embryological stage, the rate of pregnancy, depending on the cultivation day.

Results. The authors established that in patients with a history of pelvic surgery and sexually transmitted infections, it is advisable to use the culture medium with a high content of hyaluronic acid to transfer the thawed embryo. It was shown that pregnancy rate is 1.5 times higher when transferring devitrified embryos on the 5th day of development with the use of hyaluronic acid-containing culture medium.

The conclusion about the pregnancy rate in obese patients is not indisputable, which requires further study. The authors also provide practical recommendations on the use of the culture medium with hyaluronic acid in cryoprotocols.

Conclusion. The study allows to optimize the devitrified embryo transfer in patients with tubal infertility using a culture medium with a high content of hyaluronan. This work has undoubted scientific and practical significance.

Key words: vembryo cryopreservation, devitrification, blastocyst, hyaluronic acid.

For citation: Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Krylova K.V. et al. Analysis of efficiency of application of media with hyaluronic acid in cryoprotocols. Gynecology. 2020; 22 (2): e. 26. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.190710

Введение

Криоконсервация эмбрионов является важной составляющей вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). По данным 22-го ежегодного отчета Регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека за 2016 г. в России выполнен 123 181 лечебный цикл ВРТ, 25,8% из которых составил перенос размороженных эмбрионов, в 2017 г. этот показатель составил 26,4%. Частота наступления беременности (ЧНБ) на перенос в 2016 г. составила 35,4%, в 2017 г. – 32,5% [1, 2].

Криоконсервация эмбрионов позволяет решить проблему сохранения и дальнейшего использования эмбрионов, снизить частоту повторных стимуляций яичников и медикаментозную нагрузку [3–6]. Криопротоколы повышают кумулятивную ЧНБ [7–10]. Однако существенное влияние на эффективность криопереносов оказывают возраст пациенток, наличие ожирения, качество переносимых эмбрионов и длительность их хранения [11].

За последние десятилетия предложены различные схемы криопереносов, призванные повысить эффективность лечения методом ВРТ, в том числе культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты, техника витрификации половых клеток и эмбрионов. Разработаны различные среды для культивирования и переноса эмбрионов, в том числе культуральная среда с высокой концентрацией гиалуроновой кислоты, которая способствует имплантации эмбрионов и улучшает показатели беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [12, 13].

На данный момент в мире имеются противоречивые данные о применении культуральной среды с гиалуроновой кислотой в свежих циклах ЭКО. В 2005 г. проведено одно из первых рандомизированных клинических исследований, в котором проанализировано более 800 циклов ЭКО с применением культуральной среды с гиалуроновой кислотой, которое выявило увеличение частоты клинической имплантации у женщин с неудачами ЭКО и привычными потерями беременности в анамнезе [14].

В 2011 г. группа авторов из Китая указывала на снижение вероятности наступления внематочной беременности при использовании культуральной среды с высоким содержанием гиалуроновой кислоты в программах ЭКО/ИКСИ [14].

Группа исследователей из Индии в 2015 г. провела анализ 100 циклов ЭКО и выявила значимое увеличение ЧНБ при

переносе бластоцисты у пациенток с неудачными попытками имплантации в анамнезе [15].

Однако S. Safari и соавт. не рекомендуют рутинное применение культуральной среды с гиалуроновой кислотой при переносе эмбрионов в циклах ЭКО, отмечая отсутствие различий по ЧНБ при сравнении с «традиционной» культуральной средой [16].

Цель – оценить эффективность переносов размороженных эмбрионов с использованием культуральной среды, содержащей гиалуроновую кислоту.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 173 криопереносов, выполненных на базе отделения ВРТ Областного перинатального центра Иркутска в 2017–2018 гг. Пациентки разделены на 2 группы в зависимости от техники криопереноса: 1-я группа – криоперенос с использованием среды с гиалуроновой кислотой (n=50, средний возраст 33,9±5,5 года), 2-я группа контрольная – криопереносы без использования среды с гиалуроновой кислотой (n=123, средний возраст 30,9±3,1 года).

Критериями включения в исследование явились: бесплодие трубного происхождения, наличие замороженных эмбрионов. Из исследования были исключены пациентки, у которых в программе ЭКО использовались донорские яйцеклетки и сперматозоиды, а также пациентки, участвующие в программах суррогатного материнства.

Причинами криоконсервации эмбрионов в обеих группах явились: профилактика развития синдрома гиперстимуляции яичников, хранение и отсроченный перенос так называемых невостребованных эмбрионов, обострение хронических заболеваний в протоколах ЭКО.

В исследовании оценивались такие параметры, как 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.

Контролируемая стимуляция яичников в циклах ЭКО проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов, суммарные дозы гонадотропинов в 1 и 2-й группе составили 2445,1±994,1 и 1841,7±581,9 МЕ соответственно, однако различия статистически незначимы. Среднее количество полученных ооцитов (1-я группа –

Таблица 1. Общая клиническая характеристика исследуемых групп
Table 1. General clinical characteristics of the examined groups

Показатель	1-я группа (среда с гиалуроновой кислотой), n=50			2-я группа (контроль), n=123		
	абс./%	ЧНБ		абс./%	ЧНБ	
		n=26	%		n=48	%
Возраст до 35	34/68	18	52,9	120/97,6	48	40,0
Старше 35 лет	16/32	8	50,0	3/2,4	–	–
Первичное бесплодие	25/50	13	52,0	49/40	19	38,8
Вторичное бесплодие	25/50	13	52,0	74/60	29	39,2
Миома	18/36	8	44,4	18/14,6	8	44,4
Хронический эндометрит	13/26	5	38,5	29/24	9	31,1
Хронический сальпингит	27/54	11	40,7	74/60	30	40,5
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²)	4/8	2	50,0*	10/8	3	30,0*
Оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе	13/26	6	46,2*	41/33	7	14,9*
ИППП в анамнезе	7/14	5	71,4*	27/22	7	25,9*

*Здесь и далее в табл. 2, 3: значимость различий $p<0,05$.

*Hereinafter in the table. 2, 3: significance of differences $p<0.05$.

Показатель	n=50 (среда с гиалуроновой кислотой)				n=123 (контроль)			
	1-я группа				2-я группа			
Культивирование эмбрионов	абс.	%	ЧНБ, n	%	абс.	%	ЧНБ, n	%
Перенос 4-суточных	2	4	1	50,0*	14	11,4	4	28,6*
Перенос 5-суточных	43	86	24	55,8*	94	76,4	39	41,5*
Перенос 6-суточных	5	10	1	20,0*	13	10,6	5	38,5*
Беременности	50	–	26	52,0	123	–	48	39,1

Показатель	n=50 (среда с гиалуроновой кислотой)				n=123 (контроль)			
	1-я группа				2-я группа			
Культивирование эмбрионов	абс.	%	ЧНБ, n	%	абс.	%	ЧНБ, n	%
С доращиванием	30	60,0	13	43,3*	83	67,5	30	36,1*
Без доращивания	20	40,0	13	65,0	40	32,5	18	55,4

9,2±4,2, 2-я – 9,2±4,6) и эмбрионов (1-я группа 5,1±2,2, 2-я – 6,8±3,4) на перенос также не имело статистических различий.

Используемый метод заморозки во всех случаях – витрификация. Эмбрионы культивировались на линейке сред фирмы ORIGIO (MediCult Media) в четырехлуночных планшетах Nunc, в CO₂-инкубаторе ThermoForma. Заморозка и разморозка эмбрионов проводились с использованием набора для витрификации Kitazato (Япония) в соответствии с рекомендациями производителя.

Селекция и криоконсервация проводились на 3–5-е сутки культивирования эмбрионов по критериям «хорошего качества», перенос размороженных эмбрионов осуществлялся на 5-е сутки развития по 2 схемам: через 2 ч после разморозки (схема «день в день») по стандартной методике и после доращивания в течение 1–3 сут (до 5 сут 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.

В 1-й группе в криопротоколе использовалась среда для переноса эмбриона с повышенной вязкостью, в состав которой входит гиалуроновая кислота (гиалуронан) в высокой концентрации, сахараиды и аминокислоты, необходимые для поддержания эмбриона во время переноса и имплантации, и источник белка – рекомбинантный альбумин. Во 2-й группе криоперенос эмбрионов осуществлялся по стандартной схеме с использованием среды, не содержащей гиалуронан.

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 являлось достижение толщины эндометрия 8 мм и более.

Все пациентки дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка с предварительной оценкой на предмет соответствия закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка, непараметрическими методами с применением базового пакета Statistica 10.0. Сравнение долей показателей 4 групп по χ^2 и критерию Z. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе клинико-анамнестических характеристик пациентки исследуемых групп были сопоставимы по возрасту (33,9±5,5 и 30,9±3,1 года), большинство – в возрасте

до 35 лет (68 и 98% соответственно); табл. 1. Пациентки 2 групп не отличались по индексу массы тела – ИМТ (23,1±3,1 и 23,2±3,9 кг/м²). Ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м² встречалось у 8% обследованных в обеих группах.

Несмотря на большую долю хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (хронический сальпингит был у 54 и 60%, хронический эндометрит – у 26 и 24%, инфекции, передаваемые половым путем – ИППП, в анамнезе у 14 и 22%), а также наличие оперативных вмешательств на органах малого таза в анамнезе у 26 и 33% женщин обеих групп, уровень антимюллерова гормона был 5,1±3,3 нг/мл и 6,6±5,2 нг/мл в 1 и 2-й группах соответственно, что характеризовало достаточный овариальный резерв и возможность криоконсервации эмбрионов.

В результате нашего исследования мы не получили различий по ЧНБ в группах женщин в зависимости от использования среды с гиалуроновой кислотой или традиционной среды (52 и 39% в 1 и 2-й группах соответственно; $p > 0,05$).

Однако у пациенток с наличием в анамнезе ИППП и высокой частотой оперативных вмешательств на органах малого таза ЧНБ была выше в 3 раза в 1-й группе с использованием среды с гиалуроновой кислотой ($p_{1-2} = 0,001$).

ЧНБ у пациенток с ожирением также была выше в 1-й группе ($p < 0,05$), однако требует дальнейшего изучения в связи с малочисленностью группы.

Эмбриологический этап

После проведения программы ЭКО в исследуемых группах получено среднее количество эмбрионов 5,1±2,2 и 6,8±3,4; криоконсервировано 3,8±2,2 и 4,1±0,8 эмбрионов; среднее количество девитрифицированных эмбрионов на перенос 1,76±0,4 и 1,74±0,4 в 1 и 2-й группах соответственно ($p > 0,05$).

В нашем исследовании менее чем в 20% случаев выполнялись вынужденные переносы девитрифицированных эмбрионов в полость матки на 4 и 6-е сутки культивирования, в обеих группах выявлены статистически значимые различия, однако полученные данные ввиду малочисленности групп требуют дальнейшего изучения.

В большинстве случаев криопереносы проведены на 5-е сутки культивирования. Максимальная ЧНБ зафиксирована в 1-й группе при переносе эмбрионов на 5-е сутки развития (55,8%; $p_{1-2} = 0,03$).

Значительный вклад в наступление беременности вносит качество замороженных эмбрионов. Сохранение жизнеспособности эмбрионов зависит от физических и эмбриологических параметров, поскольку эмбрионы с лучшими показателями имеют высокую вероятность имплантации, а время культивирования дает возможность выбора эмбрионов «хорошего» и «отличного» качества [15–18].

В нашем исследовании максимальная ЧНБ зафиксирована в 1 группе при переносе эмбрионов «день в день» ($p_{1-2}=0,2$).

Заключение

Таким образом, в результате нашего исследования показана высокая ЧНБ как при использовании традиционной среды, так и среды с гиалуроновой кислотой (52 и 39% в 1 и 2-й группах соответственно; $p \geq 0,05$).

Использование среды с гиалуроновой кислотой для переноса размороженного эмбриона показано у пациенток с наличием в анамнезе ИППП и высокой частотой оперативных вмешательств на органах малого таза, что повышает ЧНБ в 3 раза ($p_{1-2}=0,001$).

При переносе девитрифицированных эмбрионов на 5-е сутки развития с использованием культуральной среды с гиалуроновой кислотой ЧНБ выше в 1,5 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Literature/References

1. *Результаты ВРТ. Отчет за 2016 год.* http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2016.pdf [Registr VRT. Otchet za 2016 god. http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2016.pdf (in Russian).]
2. *Результаты ВРТ. Отчет за 2017 год.* http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2017.pdf [Registr VRT. Otchet za 2017 god. http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2017.pdf (in Russian).]
3. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27 (2–3): 121–8. DOI: 10.1007/s10815-010-9387-6
4. Моррол Д. Методы криоконсервации в ВРТ. Сб. тезисов XXVII Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра и Симпозиума РАРЧ/IFFCS». 2017; 1: 152–3. [Morrold D. Metody kriokonservatsii v VRT. Sb. tezisev XXVII Ezhagodnoi Mezhdunarodnoi konferentsii RARCh "Reproduktivnye tekhnologii segodnia i zavtra i Simpoziuma RARCh/IFFCS". 2017; 1: 152–3 (in Russian).]
5. 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. DOI: 10.1093/humupd/dms016
6. Гайдюков 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., Boarskii K.Yu., Fol'kert I.G., Balasanyan V.G. Kriterii, opredeliushchie klinicheskuiu effektivnost' vitrifitsatsii. *Fundamental'nye issledovaniia*. 2014; 10 (6): 1081–4 (in Russian).]
7. Краснополянская К.В., Сесина Н.И., Бадалиан Г.В. и др. Медленное замораживание и витрификация эмбрионов. Сравнение эффективности. *Проблемы репродукции*. 2015; 1: 48–53. DOI: 10.17116/repro20152148-53 [Krasopol'skaia K.V., Sesina N.I., Badalian G.V. et al. Medlennoe zamorazhivanie i vitrifitsatsiia embrionov. *Sravnienie effektivnosti. Problemy reproduktivsii*. 2015; 1: 48–53. DOI: 10.17116/repro20152148-53 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Протопопова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ИГМАПО, зав. ОПЦ ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Дружинина Елена Борисовна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ИГМАПО, зав. отд.-нием вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ ГБУЗ ИОКБ

Крылова Ксения Викторовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ИГМАПО

Мыльникова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, отд.-ние вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ ГБУЗ ИОКБ

Дворянов Ян Анатольевич – врач-эмбриолог, отд.-ние вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ ГБУЗ ИОКБ

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

Коваленко Инна Ильинична – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отд.-ния эндокринологии гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: innakov2010@yandex.ru

8. 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. DOI: 10.17116/repro20152166-69 [Smirnova A.A., Anshina M.B., Shamugiia N.L. et al. *Iskhody selektivnogo perenosnogo embriona v stimulirovannom tsikle i posle vitrifitsatsii: sravnitel'noe issledovanie. Problemy reproduktivsii*. 2015; 1: 66–9. DOI: 10.17116/repro20152166-69 (in Russian).]
9. 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. *Rezultaty perenosnogo kriokonservirovannykh i "svezhikh" embrionov v polost' matki. Sib. med. zhurn.* 2012; 6: 67–71 (in Russian).]
10. 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. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.109-112 [Beik E.P., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. *Effectiveness of programs of auxiliary reproductive technologies in patients of late reproductive age. Gynecology*. 2018; 20 (1): 109–12. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.109-112 (in Russian).]
11. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Мьяльникова 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 [Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Mylnikova U.V. et al. *Efficiency of cryopere-nosis depending on various factors. Gynecology*. 2018; 20 (5): 59–62. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.59-62 (in Russian).]
12. Zbořilová B, Oborná I, Tkadlec E et al. Does EmbryoGlue transfer medium affect embryo transfer success rate? *Ceska Gynkol* 2018; 83 (3): 177–81. PMID: 30764616
13. Singh N, Gupta M, Kriplani A et al. Role of Embryo Glue as a transfer medium in the outcome of fresh non-donor in-vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci* 2015; 8: 214–7. DOI: 10.4103/0974-1208.170398
14. Valojerdi MR, Karimian L, Yazdi PE et al. Efficacy of a human embryo transfer medium: a prospective, randomized clinical trial study. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23 (5): 207–12. DOI: 10.1007/s10815-006-9031-7
15. Wu F, Liu R, Bai XH et al. Influence of EmbryoGlue on the implantation of embryo and pregnancy outcome in vitro fertilization-embryo transfer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012; 47 (2): 121–4. Chinese. PMID: 22455744
16. Safari S, Razi MH, Safari S et al. Routine use of EmbryoGlue as embryo transfer medium does not improve the ART outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (2): 433–7. DOI: 10.1007/s00404-014-3416-0
17. Уркимбаева Д.М., Байкошкарлова С.Б., Ибрагимов А.К. и др. Эффективность криоконсервации эмбрионов третьего и пятого дня. Сб. тезисов XXVII Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра и Симпозиума РАРЧ/IFFCS». 2017; 1: 163–4. [Urkimbaeva D.M., Baikoshkarova S.B., Ibragimov A.K. et al. *Effektivnost' kriokonservatsii embrionov tret'ego i piatogo dnia. Sb. tezisev XXVII Ezhagodnoi Mezhdunarodnoi konferentsii RARCh "Reproduktivnye tekhnologii segodnia i zavtra i Simpoziuma RARCh/IFFCS"*. 2017; 1: 163–4 (in Russian).]
18. 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 Yu.Yu., Iskhakov I.R. *Vliianie faktorov otsenki kachestva perenesennykh embrionov na prognozirovanie chastoty nastupleniia beremennosti v ramkakh ekstrakorporalnogo oplodotvoreniiia. Med. vestn. Bashkortostana*. 2012; 2: 27–30 (in Russian).]

Natalia V. Protopopova – D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital. E-mail: aksy12@mail.ru

Elena B. Druzhinina – D. Sci. (Med.), Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital

Kseniia V. Krylova – Graduate Student, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Iuliia V. Mylnikova – Cand. Sci. (Med.), Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital

Jan A. Dvoryanov – embryologist, Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital

Albina V. Labygina – D. Sci. (Med.), Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Inna I. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail: innakov2010@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020