

Н.В. Протопопова^{1,2}, Е.Б. Дружинина², Ю.В. Мыльникова², О.О. Войтова², Н.А. Болдонова²,
А.Ю. Марьян²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КРИОПЕРЕНОСОВ В ЦИКЛАХ ЭКО

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)
² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (Иркутск)

Перенос криоэмбрионов — менее дорогой и менее агрессивный метод, чем повторная стимуляция яичников и перенос «свежих» эмбрионов. Проведен анализ влияния различных факторов на эффективность криопереносов эмбрионов на примере 118 циклов в программах ЭКО. Основным критерием успеха является качество размороженных эмбрионов.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, криоконсервация эмбрионов, время культивирования, частота наступления беременности

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF FROZEN-THAWED EMBRYOS TRANSFERS IN IVF CYCLES

N.V. Protopopova², E.B. Druzhinina², Yu.V. Mylnikova², O.O. Voitova², N.A. Boldonova²,
A.Yu. Maranan²

¹ Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian
Academy of Medical Sciences, Irkutsk
² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk

Cryo-embryos transfer is less expensive and less aggressive method in compare with repeated ovarian stimulation and transfer of «fresh» embryos. The article presents the analysis of influence of various factors on the efficiency of cryo-embryo transfers in 118 IVF cycles. The main success criteria is the quality of thawed embryos.

Key words: in-vitro fertilization, cryopreservation of embryos, time of cultivation, the possibility of pregnancy

Криоконсервация гамет и эмбрионов значительно расширила клинические возможности и преимущества в лечении бесплодия в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В настоящее время криоконсервация является широко распространенным, безопасным, экономически целесообразным методом увеличения кумулятивной частоты наступления беременности (ЧНБ) [3]. Частота криопереносов по отношению к общему количеству циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в разных странах по данным литературы значительно колеблется и составляет 2,5–50% (в России данный показатель равен 11%), что может быть обусловлено степенью оснащения клиник, финансовой, моральной, этической стороной вопроса [3, 9].

В стандартной практике проведения ЭКО в 60% случаях после переноса эмбрионов остаются излишние эмбрионы, подходящие для проведения криоконсервации [9]. С другой стороны, при отмене переноса свежих эмбрионов в лечебном цикле по различным причинам целесообразно проведение криоконсервации и хранение эмбрионов с целью их отсроченного переноса [6].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния различных факторов на эффективность криопереносов эмбрионов и выделение среди них наиболее значимых показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен анализ 613 лечебных циклов в программе ЭКО за 2011 г. на базе отделения

ВРТ Областного перинатального центра (ОПЦ) города Иркутска. Исследуемая группа женщин с криопереносами эмбрионов ($n = 118$) составила 19,2% от общего количества циклов, группу клинического сравнения составили 495 пациенток с переносом свежих эмбрионов. Оценивались такие параметры, как возраст, причина бесплодия, схемы контролируемой овариальной стимуляции в лечебных циклах, день культивирования, качество замороженных эмбрионов, выживаемость эмбрионов после разморозки, качество и количество перенесенных криоэмбрионов, день менструального цикла и состояние эндометрия (М-эхо) на момент переноса размороженных эмбрионов, частота наступления беременности (ЧНБ).

Культивирование гамет и эмбрионов осуществлялось на линейке сред фирмы «ORIGIO» (MediCult Media) в четырехлуночных планшетах «Nunc», в СО-инкубаторе ThermoForma. Используемый метод заморозки — витрификация. Заморозка и разморозка эмбрионов проводились по стандартной методике на средах MediCult Vitrification Coolig и MediCult Vitrification Warming («ORIGIO») соответственно. Для заморозки использовались открытые системы Cryoleaf («ORIGIO»), в одну соломинку помещалось 2–3 эмбриона с последующим переносом в криохранилище (Taylor — Wharton). Селекция эмбрионов для криоконсервации проводилась на 2–5-е сутки культивирования по стандартным критериям «хорошего качества», перенос размороженных эмбрионов осуществлялся через

2 часа после разморозки. Перенос эмбрионов проводился по стандартной методике. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программ Statistica for Windows v. 6.1 (StatSoft, USA, 2000). Использовались программы дескриптивной статистики, сравнения показателей двух групп по F-критерию Фишера, T-критерию Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни; критерия χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастной фактор пациенток в программах ЭКО оказывает существенное негативное влияние на эффективность преодоления бесплодия. Угасание репродуктивной функции у женщин начинает регистрироваться в возрасте старше 35 – 36 лет и проявляется увеличением частоты бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции, снижением вероятности имплантации перенесенных эмбрионов, прерыванием беременности на ранних сроках гестации, что может быть связано с ухудшением качества ооцит/эмбрионов, а также с нарушением морфологии эндометрия, обусловленного несбалансированным действием эстрогенов и прогестерона [2, 5]. Нами был проведен анализ ЧНБ в зависимости от возраста пациенток в циклах с переносом размороженных и свежих эмбрионов. Частота наступления беременности у пациенток в циклах с криопереносом эмбрионов не имела статистически значимых различий и составляет 27,3 % в возрасте до 35 лет и 26,3 % в возрасте старше 36 лет. В группе клинического сравнения с переносом свежих эмбрионов ЧНБ также не имела значимых различий в зависимости от возраста пациентки (27,9 – 25,3 %). Полученные нами результаты согласуются с Е.А. Калининой с соавт. (2004), что возраст пациенток не влияет на вероятность наступления беременности при переносе размороженных эмбрионов, а наиболее прогностически значимым фактором наступления беременности является качество переносимых после разморозки эмбрионов. Анализ показал, что в отделении ВРТ ОПЦ г. Иркутска за 2011 год ЧНБ в исследуемой группе с криопереносом эмбрионов не имеет статистически значимых различий от данного показателя группы клинического сравнения и составляет 28,8 – 27,1 % соответственно.

На фоне трубного фактора бесплодия очень часто функция яичников остается неизменной. Отмечается достаточный овариальный резерв, что способствует созреванию большого количества ооцитов в процессе гонадотропной стимуляции (подходящих для последующей криоконсервации), адекватному стероидогенезу, а также нормальному секреторному развитию и созреванию эндометрия, что способствует нормальной имплантации и высокой ЧНБ. Мужской фактор бесплодия может способствовать низкому проценту оплодотворения ооцитов и получению эмбрионов плохого качества, что снижает вероятность имплантации. Хроническая ановуляция – фактор бесплодия, когда нарушаются оогенез, стероидогенез, секреторная трансформация эндометрия, процесс имплантации и течение ранних сроков беременности [2, 5]. Нами была проанализирована зависимость ЧНБ от причины бесплодия у пациенток с переносом крио- и свежих эмбрионов.

Проведенный анализ показал, что в исследуемой группе ЧНБ достоверно чаще отмечается у пациенток с трубным фактором бесплодия (32,9 %), что не имеет статистически значимых отличий от данного показателя у пациенток с трубным фактором бесплодия в группе клинического сравнения (26,9 %). ЧНБ в исследуемой группе пациенток с мужским фактором бесплодия отмечена в 13,8 % случаях, что в 2 раза реже, чем данный показатель у пациенток в группе клинического сравнения – 29 % ($z_{1-2} = 4,0; p_{1-2} < 0,000$). Последний факт может быть объяснен тем, что при мужском факторе бесплодия отмечается низкий процент оплодотворения ооцитов, получение небольшого количества эмбрионов, вследствие этого лучшие эмбрионы отбираются для переноса в «свежем» цикле, замораживанию подвергаются менее качественные эмбрионы.

Известно, что схема контролируемой овариальной стимуляции влияет на эффективность программ ЭКО. Мы провели анализ ЧНБ в зависимости от протокола стимуляции суперовуляции, используемого в цикле забора яйцеклеток, при переносе размороженных и свежих эмбрионов.

По результатам таблицы видно, что ЧНБ при использовании антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ) или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) при переносе как размороженных, так и свежих эмбрионов не имела

Таблица 1

Частота наступления беременности в зависимости от причин бесплодия

Показатели	Криопереносы (n = 118)				Свежие переносы (n = 495)			
	Криопереносы		ЧНБ		Свежие переносы		ЧНБ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Трубный фактор	88	74,6	29	32,9	357	72,1	96	26,9
Мужской фактор	29	24,6	4	13,8*	145	29,3	42	29*
Хроническая ановуляция	14	11,9	3	21,4	75	15,2	14	18,7

ЧНБ в зависимости от применяемой схемы стимуляции суперовуляции

Схема стимуляции овуляции	Криопереносы (n = 118)				Свежие переносы (n = 495)			
	Криопереносы		ЧНБ		Свежие переносы		ЧНБ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ант-ГнРГ	85	72,0	21	24,7	285	57,6	82	28,8
а-ГнРГ	33	28,0	10	30,3	210	42,4	52	24,8
Р-ФСГ	87	73,7	17	19,5*	254	51,5	79	31,0*
ЧМГ	12	10,2	6	50,0*	118	23,8	31	26,3*
ЧМГ+ р-ФСГ	19	16,1	7	36,8	122	24,6	24	19,7

статистически значимых отличий (24,7 – 30,3 % и 28,8 – 24,8 %). Следует отметить, что в группе клинического сравнения с криопереносами эмбрионов ЧНБ достоверно чаще отмечалась у пациенток с применением в циклах забора яйцеклеток чело-вического менопаузального гонадотропина (ЧМГ) – 50 % и 36,8 %, чем без его применения – 19,5 % ($z_{1-2} = 4,7$; $p_{1-2} < 0,000$). В состав менотропинов (ЧМГ) входят высокоочищенные как фолликуло-стимулирующий (ФСГ), так и лютеинизирующий гормоны (ЛГ). По данным литературы снижение концентрации ЛГ в процессе контролируемой овариальной стимуляции способствует нарушению адекватного стероидогенеза, ухудшает качество ооцит/эмбрионов, что приводит к уменьшению пригодных для криоконсервации эмбрионов и уменьшению частоты имплантации (Краснопольская К.В. и др., 2011; Andersen N., Humaidan P., 2006; Durnerin C.I., Erb K., Fleming R., 2008). На основании этого можно предположить, что высокий процент наступления беременности в группе клинического сравнения у пациенток с применением в циклах забора яйцеклеток ЧМГ обусловлен лучшим качеством размороженных эмбрионов.

В настоящее время нет единого мнения о необходимости проведения гормональной подготовки эндометрия для криопереноса эмбрионов. Согласно данным литературы частота использования гормональной подготовки практически равна частоте криопереносов в естественном цикле. Криопереносы после гормональной подготовки более удобны для клиник и пациентов, так как дата переноса может быть определена заранее, требуется менее интенсивный гормональный и УЗИ-мониторинг [3]. Существуют различные схемы подготовки эндометрия к переносу криоэмбрионов. Некоторые авторы считают, что добавление а-ГнРГ повышает ЧНБ после переноса размороженных эмбрионов [12]. Другие исследователи опровергают это предположение, показывая, что подготовка эндометрия без применения и с применением а-ГнРГ дает одинаковый результат. Следует отметить, что стандартная процедура подготовки эндометрия к переносу криоэмбрионов в целом идентична при обоих методах и заключается в последовательном назначении эстрогенных препаратов (прогинона, дивигель) для пролиферации эндометрия с последующей секре-

торной трансформацией гестагенами (утрожестан, дюфастон) [6, 13]. За 2011 год в отделении ВРТ ОПЦ г. Иркутска во всех циклах с криопереносами эмбрионов проводилась десенситизация гипофиза а-ГнРГ и гормональная подготовка эндометрия эстроген-, гестаген-содержащими препаратами.

По данным литературы после неудачной попытки ЭКО в лечебном цикле гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе требуется время для восстановления. И в связи с этим 65 % клиник требуют паузу между проведением неэффективного стимулированного цикла и циклом, в котором производится перенос в матку размороженных после криоконсервации эмбрионов [3]. Но до настоящего времени не установлен оптимальный временной интервал между этими циклами. Мы проанализировали эффективность лечения бесплодия в зависимости от продолжительности такого интервала. Проведенный нами анализ показал, что в нашем отделении перенос размороженных эмбрионов в 27,1 % случаев производится в первые 3 месяца после стимулированного цикла, в 28 % – в течение 4,5,6 месяцев, в 44,9 % – спустя 6 месяцев после лечебного цикла. Однако частота наступления беременности при переносе криоэмбрионов в вышеуказанные временные интервалы не имеет статистически значимых отличий и составляет 25; 27,3; 30,2 % соответственно.

За 2011 год в отделении ВРТ ОПЦ г. Иркутска в 58,4 % случаев от всех стимулируемых циклов после переноса свежих эмбрионов оставались излишние эмбрионы, в 32,1 % случаев проводилась криоконсервация эмбрионов. Сохранение жизнеспособности эмбрионов при криоконсервации зависит от ряда как физических (скорость охлаждения, химические криопротекторы, скорость оттаивания), так и эмбриологических (эмбрионы на стадии пронуклеусов, эмбрионы ранних стадий дробления, эмбрионы на стадии морулы и бластоцисты) факторов. Критериями эффективности программ криоконсервации являются морфологическая интактность эмбрионов после оттаивания и их способность к дальнейшему дроблению [1, 4, 6]. По данным литературы выживаемость эмбрионов после криоконсервации составляет 80 – 92 % [1, 9]. Данный показатель отделения ВРТ ОПЦ г. Иркутска за 2011 год составил 94,9 %. Согласно

зарубежным источникам, при криоконсервации эмбрионов на стадии пронуклеусов высока вероятность хаотического рассеивания хромосом и гибели зигот при замораживании, а также невозможно выявить качество эмбриона. Эмбрионы ранних стадий дробления (2–8 бластомеров), на стадии морулы и бластоцисты пригодны для замораживания, если они в соответствии с морфологическими критериями относятся к эмбрионам высокого качества [1, 10, 11, 14]. В группе исследования был проведен анализ ЧНБ в зависимости от стадии развития эмбрионов, подвергнутых криоконсервации. Перенос криоэмбрионов на стадии морулы проведен в 45,8 % случаев, на стадии 3-дневных эмбрионов или бластоцисты – 24,6 и 23,7 % соответственно. ЧНБ чаще отмечена при переносе 3-дневных криоэмбрионов и составила 41,4 %, чем при переносе криоэмбрионов на стадии морулы или бластоцисты, 33,3–21,4 % соответственно. Более высокий процент наступления беременности при переносе 3-дневных криоэмбрионов может быть обусловлен следующим: во-первых, эмбрионы раньше попадают в естественные условия, и этапы развития морулы и бластоцисты (до имплантации) проходят в более оптимальных условиях, чем в условиях культуральной среды, во-вторых, лучшим качеством размороженных эмбрионов.

Успех имплантации во многом зависит от двух важных факторов: качества эмбрионов и состояния эндометрия. Имплантация может произойти только в том случае, если поступивший в матку эмбрион достиг стадии бластоцисты, а эндометрий – рецептивной фазы. Рецептивность эндометрия является частью его функциональной активности, кульминацией комплекса изменений, регулируемых стероидными гормонами. Этот период принято называть «окном имплантации», которое регистрируется на 5–10-й день после овуляции, что соответствует 20–24-му дню менструального цикла. Процессы появления «окна имплантации» и созревания бластоцисты должны быть синхронизированы. Если этого не произойдет, то имплантация не состоится, или беременность прервется на ранних стадиях [2, 6–8]. В группе исследования был проведен анализ ЧНБ в зависимости от стадии развития эмбрионов и дня менструального цикла, когда осуществлялся криоперенос. Перенос 3-дневных криоэмбрионов

достоверно чаще осуществлялся на 18-й день менструального цикла (58,6 % случаев), эмбрионов на стадии морулы – на 19-й день (46,3 %), на стадии бластоцисты – на 20-й день менструального цикла (53,6 %). На основании этого можно предположить, что только в половине циклов с криопереносами эмбрионов проводится синхронизация процессов созревания бластоцисты к началу появления «окна имплантации» на 20-е сутки менструального цикла. ЧНБ достоверно чаще отмечалась при переносе 3-дневных криоэмбрионов на 18-й день менструального цикла (24,1 %), а при переносе морулы – на 19-й день (16,7 %). Однако при переносе криоэмбрионов на стадии бластоцисты отмечалась низкая ЧНБ и составляла 3,6–7,1 % независимо от дня переноса, что может быть обусловлено низким качеством переносимых бластоцист.

Вопрос о наличии взаимосвязи толщины эндометрия (М-эхо) и вероятности последующей имплантации при использовании методов ВРТ остается в определенной мере открытым. По данным А. Вейсмана (2011 г.), приблизительно 60 % клиник считают, что толщина эндометрия должна быть как минимум 7 мм, 11 % клиник удовлетворены 6 мм, в 22 % клиник нет требования минимально необходимой толщины эндометрия, а 8 % – не принимают толщину эндометрия во внимание. Нами была проанализирована частота наступления беременности в зависимости от толщины эндометрия в день назначения препаратов прогестерона для проведения криопереноса эмбрионов в этом цикле.

Анализ показал, что как в исследуемой группе пациенток, так и в группе клинического сравнения достоверно чаще перенос эмбрионов осуществлялся при толщине эндометрия, равной 10 мм и более, 43,2–68,7 % соответственно, однако рост эндометрия более 10 мм достоверно чаще отмечен в группе клинического сравнения ($z_{1-2} = 5,4$; $p_{1-2} < 0,000$). Перенос эмбрионов при толщине эндометрия менее 7 мм в обеих группах производился в единичных случаях и составил 1,7 % и 1,4 % соответственно, причем наступление беременности в данных случаях не зарегистрировано. Наибольшая ЧНБ как в исследуемой группе пациенток с криопереносом эмбрионов, так и в группе клинического сравнения с переносом свежих эмбрионов отмечалась при толщине эндометрия 10 мм и более,

Таблица 3

ЧНБ в зависимости от толщины эндометрия

Показатели	Криопереносы (n = 118)				Свежие переносы (n = 495)			
	Криопереносы		ЧНБ		Свежие переносы		ЧНБ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Менее 7 мм	2	1,7	–	–	7	1,4	–	–
7 мм	4	3,4	1	0,8	11	2,2	2	0,4
8 мм	24	20,3	6	5,1	45	9,1	10	2
9 мм	37	31,4	11	9,3	92	18,6	20	4
Более 10 мм	51	43,2*	17	14,4	340	68,7*	99	20

ЧНБ в зависимости от количества перенесенных криоэмбрионов

Показатели	Криопереносы (n = 118)			
	Криопереносы		ЧНБ	
	n	%	n	%
1 эмбрион	12	10,2	1	8,3
2 эмбриона	83	70,3*	24	28,9*
3 эмбриона	23	19,5*	10	43,5*

14,4 – 20 % соответственно. ЧНБ имела тенденцию к росту по мере утолщения эндометрия, что также отмечалось в обеих группах пациенток, однако статистически значимых различий не выявлено. Следует отметить, что в обеих группах пациенток при одинаковой толщине эндометрия ЧНБ также не имела значимых отличий. Полученные данные подтверждают мнение большинства исследователей о том, что значение толщины эндометрия менее 7 мм является субоптимальным в отношении дальнейшего развития беременности, а толщина эндометрия более 9 – 10 мм, особенно при сочетании с его многослойной эхо-структурой, отражает оптимальную функциональную готовность эндометрия к имплантации [2, 6, 8].

Частота многоплодных беременностей в циклах ЭКО достаточно высока, что влечет за собой серьезные проблемы акушерского характера. В настоящее время рекомендуется переносить не более 2-х эмбрионов. Однако пациенткам старшего репродуктивного возраста, при многократных неудачных попытках ЭКО, получении эмбрионов низкого качества возможен перенос 3-х эмбрионов [4, 9]. Мы провели анализ ЧНБ в зависимости от количества перенесенных размороженных эмбрионов.

Анализ показал, что перенос 3-х размороженных эмбрионов достоверно чаще способствует наступлению беременности – 43,5 % случаев, чем перенос 1-го или 2-х эмбрионов (8,3 % и 28,9 % соответственно), что может быть обусловлено низким качеством переносимых эмбрионов. Причем развитие многоплодной беременности отмечалось только в 2-х случаях при переносе 2-х эмбрионов (8,3 %), при переносе 1-го и 3-х эмбрионов многоплодие не отмечалось.

В исследуемой группе пациенток в 15 (12,7 %) случаях перенос размороженных эмбрионов проводился после отмены переноса свежих эмбрионов в стимулируемом цикле по причине развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Впоследствии в 14 (93,3 %) случаях эти эмбрионы подверглись криоконсервации, а 9 (60 %) пациенткам были проведены криопереносы эмбрионов, из которых у 5 (33,3 %) отмечено наступление беременности. По данным литературы, частота наступления беременности при переносе размороженных после криоконсервации эмбрионов составляет 28 – 29,5 % [3, 9]. Полученные нами данные соответствуют

общим результатам ЭКО. Очевидно, что одним из профилактических мероприятий у пациенток программы ЭКО и ПЭ с высоким риском развития СГЯ является отмена переноса эмбрионов, их криоконсервация и последующий перенос в нестимулируемом цикле.

Таким образом, в результате исследования определены наиболее прогностически значимые факторы наступления беременности после переноса размороженных эмбрионов в программах ЭКО.

ВЫВОДЫ

1. Возраст пациенток не влияет на частоту наступления беременности при переносе размороженных эмбрионов.
2. Вероятность наступления беременности у пациенток с мужским фактором бесплодия при переносе размороженных эмбрионов в 2 раза ниже, чем при переносе свежих эмбрионов.
3. Применение в циклах забора яйцеклеток схем с а-ГнРГ или ант-ГнРГ не влияет на ЧНБ при переносе размороженных эмбрионов. Однако применение ЧМГ улучшает качество эмбрионов, что увеличивает ЧНБ при криопереносах эмбрионов.
4. Частота наступления беременности при переносе криоэмбрионов не зависит от временного интервала между лечебным циклом и циклом с переносом размороженных эмбрионов.
5. При переносе 3-дневных криоэмбрионов ЧНБ регистрируется достоверно чаще, чем при переносе криоэмбрионов на стадии морулы или бластоцисты.
6. Толщина эндометрия более 9 – 10 мм, особенно при сочетании с его многослойной эхо-структурой, отражает оптимальную функциональную готовность эндометрия к имплантации.
7. При переносе 3-х размороженных эмбрионов ЧНБ отмечается достоверно чаще, чем при переносе 1-го или 2-х эмбрионов.
8. У пациенток с высоким риском развития средней и тяжелой степени СГЯ целесообразно отменять перенос эмбрионов, проводить криоконсервацию эмбрионов «хорошего» качества и последующий их перенос в нестимулируемом цикле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирова А.Ф., Керимова Г.М. Результаты переноса криоконсервированных эмбрионов в полость матки у пациенток с предыдущей неудач-

ной попыткой ЭКО // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 63–64.

2. Вартанян Э.В., Айзикович И.В., Антонов А.Р. Причины неудач ЭКО (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 57–61.

3. Вейсман А. Перенос криоэмбрионов // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2. – С. 34–40.

4. Корсак В.С. Руководство по клинической эмбриологии / Под ред. В.С. Корсака. – М.: Издательство МК, 2011. – 157–179 с.

5. Крстич Е.В., Краснополская К.В., Кабанова Д.И. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 48–53.

6. Некоторые клинико-эмбриологические аспекты программы переноса криоэмбрионов / Е.А. Калинина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2004. – № 6. – С. 28–33.

7. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 166 с.

8. Функциональная активность эндометрия влияет на результаты ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертиль-

ности / В.А. Бурлев [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2. – С. 41–52.

9. Эддер К., Дэйл Б. Экстракорпоральное оплодотворение. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 220 с.

10. A quantitative analysis of the impact of cryopreservation on the implantation potential of human early cleavage stage embryos / D. Edgar [et al.] // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15. – P. 175–179.

11. Cryopreservation of human embryos at the morula stage and outcomes after transfer / Tao Jun [et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 82. – P. 108–118.

12. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist / L. Dal Prato [et al.] // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 77. – P. 959–960.

13. Prospective randomized study of two cryopreservation policies avoiding embryo selection: the pronucleate stage leads to a higher cumulative delivery rate than the early cleavage stage / A. Senn [et al.] // Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 74. – P. 946–952.

14. To blastocyst or not to blastocyst? / M. Alper [et al.] // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16. – P. 617–619.

Сведения об авторах

Протопопова Наталья Владимировна – зав. кафедрой перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», руководитель лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий и перинатальной медицины ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. (3952)407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Дружинина Елена Борисовна – заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ – ГУЗ – ИОКБ, ассистент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», доктор медицинских наук, (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Мильникова Юлия Владимировна – врач акушер-гинеколог, отделение вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ – ГУЗ – ИОКБ, кандидат медицинских наук, (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Войтова Ольга Олеговна – врач-эмбриолог, отделение вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ – ГУЗ – ИОКБ (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Болдонова Наталья Александровна – аспирант кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Марянян Анаит Юрьевна – врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИГМУ, кандидат медицинских наук, (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. 83952685744; e-mail: anait_24@mail.ru)