

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

### ПРИМЕНЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ХЭТЧИНГА В КРИОПРОТОКОЛАХ У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Протопопова Н.В.<sup>1,2</sup>,  
Крылова К.В.<sup>1</sup>,  
Дружинина Е.Б.<sup>1,2</sup>,  
Лабыгина А.В.<sup>3</sup>,  
Дудакова В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Крылова Ксения Викторовна,  
e-mail: Aksy12@mail.ru

#### РЕЗЮМЕ

В настоящее время проблема эффективного преодоления бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения остаётся по-прежнему актуальной. Технология вспомогательного хэтчинга, используемая при переносе девитрифицированного эмбриона, направлена на облегчение высвобождения эмбриона из блестящей оболочки. Однако вопрос его клинической эффективности остаётся крайне актуальным и противоречивым.

**Цель исследования.** Оценка эффективности применения лазерного хэтчинга в программах с переносом размороженного эмбриона у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

**Материалы и методы.** Было обследовано 300 женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием, которые имели криоконсервированные эмбрионы. Критерии включения: возраст от 18 до 35 лет включительно; трубно-перитонеальное бесплодие; наличие криоконсервированных эмбрионов для переноса. Критерии исключения: возраст 36 лет и старше; наличие других факторов бесплодия. Далее были сформированы две группы: группа 1 – женщины, у которых перенос размороженных эмбрионов выполнялся с проведением предварительного лазерного хэтчинга ( $n = 137$ ); группа 2 – группа контроля ( $n = 163$ ).

**Результаты.** Группы сравнения не различались по среднему возрасту, индексу массы тела, возрасту менархе. По результатам эмбриологического этапа также не выявлены различия по количеству и качеству замороженных эмбрионов. Частота наступления беременности в группе исследования с проведением лазерного хэтчинга составила 44,5 %, что статистически значимо выше, чем в группе контроля (42,3 %;  $p \leq 0,001$ ). Также нами были выявлены статистически значимые различия в исходах беременностей: в частоте самопроизвольных выкидышей – 13,1 % и 20,2 % соответственно ( $p \leq 0,001$ ), срочных родов – 30,7 % и 22,1 % соответственно ( $p \leq 0,001$ ).

**Заключение.** В нашем исследовании применение лазерного хэтчинга благоприятно повлияло на имплантацию в криопротоколах. Однако связь между хэтчингом и долгосрочными исходами, такими как течение беременности и роды, требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, криопротокол, размороженный эмбрион, криоконсервация, вспомогательный хэтчинг

**Для цитирования:** Протопопова Н.В., Крылова К.В., Дружинина Е.Б., Лабыгина А.В., Дудакова В.Н. Применение вспомогательного хэтчинга в криопротоколах у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 43-49. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.5

Статья поступила: 14.02.2023

Статья принята: 29.03.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

## ASSISTED HATCHING IN CRYOPRESERVATION PROTOCOLS IN PATIENTS WITH TUBOPERITONEAL INFERTILITY

Protopopova N.V.<sup>1,2</sup>,  
Krylova K.V.<sup>1</sup>,  
Druzhinina E.B.<sup>1,2</sup>,  
Labygina A.V.<sup>3</sup>,  
Dudakova V.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664079, Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital (Yubileyniy 100, Irkutsk 664079, Russian Federation)

<sup>3</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:  
Kseniia V. Krylova,  
e-mail: Aksy12@mail.ru

### ABSTRACT

*At present, the problem of increasing the effectiveness of programs of assisted reproductive technologies and successful infertility treatment is still relevant. Assisted hatching used in the devitrified embryo transfer facilitates the exit of the embryo from the pellucide zone. Yet the clinical efficacy of assisted hatching is relevant and debatable. There are no clear indications for the use of this technology, and no groups of patients have been identified.*

**The aim of the study.** *To assess the effectiveness of laser hatching in the frozen-thawed embryo transfer programs in patients with tuboperitoneal infertility.*

**Materials and methods.** *We examined 300 women with tuboperitoneal infertility who had their embryos frozen for transfer. Inclusion criteria: age from 18 to 35 years; tuboperitoneal infertility; embryos cryopreserved for transfer. Exclusion criteria: age more than 36 years; other infertility factors. Women were divided into 2 groups: group 1 – women who had a frozen-thawed embryo transfer with preliminary laser hatching (n = 137); group 2 – control group (n = 163).*

**Results.** *There were no differences between the groups in the mean age, body mass index and the age at menarche. According to the results of the embryological stage, there were also no differences in the number and quality of frozen embryos. The pregnancy rate in the group with preliminary laser hatching was 44.5 %, which is significantly higher than in the control group (42.3 %;  $p \leq 0.001$ ). We also found statistically significant differences in pregnancy outcomes: in the frequency of spontaneous miscarriages – 13.1 % and 20.2 % respectively ( $p \leq 0.001$ ), in the frequency of term deliveries – 30.7 % and 22.1 % respectively ( $p \leq 0.001$ ).*

**Conclusion.** *In our study, the using laser hatching in women with tuboperitoneal infertility positively affected the embryos implantation in the cryopreservation protocols. Pregnancy and live birth rates are higher after using hatching technology, and the frequency of miscarriages up to 12 weeks is lower. This provide an opportunity to further study the effect of hatching on long-term outcomes, such as gestation course and childbirth.*

**Key words:** *assisted reproductive technologies, cryopreservation protocol, frozen-thawed embryo, cryopreservation, assisted hatching*

Received: 14.02.2023

Accepted: 29.03.2023

Published: 05.05.2023

**For citation:** Protopopova N.V., Krylova K.V., Druzhinina E.B., Labygina A.V., Dudakova V.N. Assisted hatching in cryopreservation protocols in patients with tuboperitoneal infertility. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 43-49. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.5

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время проблема эффективного преодоления бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения остаётся по-прежнему актуальной. Данные, опубликованные в 26-м ежегодном отчёте Регистра вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Российской ассоциации репродукции человека, говорят о том, что частота наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в 2020 г. составила: в расчёте на цикл – 28,9 % (в 2019 г. – 32,3 %), на пункцию – 30,0 % (в 2019 г. – 33,3 %), на перенос эмбрионов – 34,8 % (в 2019 г. – 38,5 %) [1]. В программах с переносом размороженных эмбрионов частота наступления беременности в расчёте на цикл составила 41,3 % (в 2019 г. – 41,8 %), на перенос эмбрионов – 42,1 % (в 2019 г. – 43,0 %) [1]. Несмотря на значительный прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий, повышение результативности программ ВРТ невозможно без изучения механизмов имплантации.

На исход программ ВРТ влияет множество факторов, основными из которых являются состояние эндометрия, качество эмбриона и его доставка в зону имплантации [2, 3]. Однако на этапе преимплантационного развития эмбрион находится внутри гликопротеиновой оболочки, которая носит название «блестящая оболочка» [4, 5]. Часто неспособность эмбриона к выходу из блестящей оболочки приводит к ненаступлению спонтанной беременности или к неудачам в программах ВРТ.

Ооцит человека окружён блестящей оболочкой, который состоит из специфических гликопротеинов. После оплодотворения в блестящей оболочке и плазматической мембране яйцеклетки срабатывают механизмы блокировки, предотвращающие проникновение и слияние дополнительных сперматозоидов [6, 7]. После оплодотворения блестящая оболочка сохраняется и окружает развивающийся эмбрион человека ещё несколько дней. Затем эмбриону необходимо выйти из блестящей оболочки и установить клеточные контакты между трофэктодермой и эпителием эндометрия для последующей имплантации [8]. В эмбриологии существует термин «хэтчинг», который обозначает выход эмбриона из блестящей оболочки: спонтанный хэтчинг происходит на стадии бластоцисты, путём разрыва оболочки и выхода бластоцисты через образовавшуюся щель. Разрыв оболочки обусловлен следующими факторами: выделение клетками трофэктодермы протеолитического фермента – катепсина, который в свою очередь растворяет участок зоны пеллюцида; механический разрыв бластоцистой блестящей оболочки за счёт увеличения в размерах [9, 10].

На эмбриологическом этапе на бластоцисту могут действовать различные факторы, такие как состав среды для культивирования, внутриклеточная концентрация цинка в ооците, нарушение синтеза металлопротеиназы, использование криоконсервантов в процессе заморозки эмбриона, приводящие к уплотнению блестящей оболочки, что обуславливает необходимость проведения предварительного вспомогательного хэтчинга [11–13].

Вспомогательный хэтчинг является эмбриологической методикой, короткая направлена на повышение частоты имплантации эмбриона, исключая причину незавершённого хэтчинга. В эмбриологической практике используется несколько видов вспомогательного хэтчинга: механический, лазерный, химический или ферментативный. Во время механического хэтчинга блестящая оболочка прокалывается микроиглой, однако существует риск разрыва или потери бластомеров, а также возможно увеличение частоты многоплодной беременности [12–14]. Во время химического хэтчинга на блестящую оболочку воздействуют кислотой, которая при нарушении техники выполнения процедуры может быть губительна для бластомеров, прилегающих к проделанному отверстию. Зона пеллюцида растворяется при контакте с кислотой, поэтому эмбрион немедленно удаляют и несколько раз промывают, чтобы удалить любые следы кислоты [14].

Лазер представляет собой идеальный инструмент для микрохирургических процедур, поскольку энергия легко фокусируется на целевой области, создавая контролируемое и точное отверстие, согласованное между операторами. С помощью оптической линзы лазерный луч направляется по касательной к эмбриону через блестящую оболочку в бесконтактном режиме либо касается эмбриона и выполняет хэтчинг в контактном режиме [14]. В настоящее время используется технология фемтосекундных лазерных импульсов при проведении операций в области клеточной хирургии. По данным исследования М.М. Ракитянского и соавт., применение фемтосекундных лазерных импульсов позволяет производить прецизионное перфорирование прозрачной зоны эмбриона, не затрагивая его клетки. С помощью фемтосекундного лазерного пинцета-скальпеля проводится вспомогательный лазерный хэтчинг, а также была разработана техника оптической биопсии зародыша млекопитающего, позволяющая бесконтактно выделять материал из эмбриона для преимплантационной диагностики его состояния. Результаты исследования свидетельствуют о том, что около 90 % эмбрионов, подвергнутых подобным операциям, сохранили способность развиваться до стадии бластулы [15].

A. Alteri и соавт., которые сравнили механический, химический и хэтчинг с использованием лазера, сообщили о превосходстве последнего [16]. В исследовании С. Liu и соавт. применение лазерного хэтчинга во время переноса одиночной размороженной бластоцисты демонстрирует более высокие показатели имплантации, наступления беременности и живорождения [17].

Несмотря на множество существующих эмбриологических методик, вопрос клинической эффективности программ криопереноса эмбриона остаётся крайне актуальным и противоречивым. Учитывая вышеприведённые доводы, целью нашего исследования явилась оценка эффективности применения лазерного хэтчинга в программах с переносом размороженного эмбриона у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения ВРТ Областного перинатального центра ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почёта» областная клиническая больница» с 2018 по 2021 г. Было обследовано 300 женщин, получавших лечение методами ВРТ по поводу трубно-перитонеального бесплодия (МКБ-10: N97.1). После проведённой программы ЭКО у пациенток были витрифицированы эмбрионы для дальнейшего их переноса. Критериями включения в исследования являлись: возрастной диапазон от 18 до 35 лет включительно; трубно-перитонеальное бесплодие; наличие витрифицированных эмбрионов. Критерии исключения: возраст 36 лет и старше; наличие других факторов бесплодия; эндометриоз; аномалии развития матки; отсутствие витрифицированных эмбрионов; мужское бесплодие; использование донорского материала (донорские ооциты, сперматозоиды и эмбрионы).

Пациентки, имеющие криоконсервированные эмбрионы, были разделены на две группы в зависимости от применения лазерного хэтчинга: группа 1 – женщины, у которых перенос размороженных эмбрионов выполнялся с проведением предварительного лазерного хэтчинга ( $n = 137$ ); группа 2 – группа контроля, в которую включены женщины, у которых перенос размороженных эмбрионов выполнялся без проведения хэтчинга ( $n = 163$ ). Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В работе с пациентками соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ред. 1964, 2012 гг.). Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 12 от 14.11.2017).

В сравниваемых группах были изучены клинико-анамнестические данные, программа ЭКО и эмбриологический этап, криопротокол и частота наступления беременности после выполненных манипуляций.

Контролируемая стимуляция яичников в циклах ЭКО проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормонов. Средние дозы используемых гонадотропинов не имели статистических различий в группах. Триггер овуляции – хорионический гонадотропин в дозировке 6500 МЕ. Метод оплодотворения – ЭКО или инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ).

На стадии дробления оценка качества эмбрионов проводилась по классификации J. Lens и соавт., на стадии blastocysts – по классификации D. Gardner и соавт. (1999). Заморозка эмбрионов осуществлялась путём витрификации (сверхбыстрая криоконсервация) с использованием набора реагентов «Kitazato» (Япония). Разморозка осуществлялась согласно рекомендациям производителей. Подготовка эндометрия для переноса размороженного эмбриона проводилась с поэтапным назначением препаратов эстрогенов и прогестерона согласно суткам культивирования эмбрионов. Во всех случаях выполнялся перенос одного или двух эмбрионов отличного и хорошего качества при достижении толщины эндометрия (М-Эхо) 8 мм и бо-

лее. Эффективность данного метода оценивалась по частоте наступления беременности (ЧНБ) и по долгосрочным исходам – самопроизвольным выкидышам и срочным родам.

Статистическая обработка проводилась с предварительной оценкой на предмет соответствия закону нормального распределения, затем непараметрическими методами с использованием базового пакета Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок в случае нормально распределённых непрерывных величин использован параметрический критерий Стьюдента ( $t$ -test). В случае распределения величин, отличного от нормального закона, использовался непараметрический критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney) при парном сравнении групп. При анализе таблиц сопряжённости  $2 \times 2$  использовались критерий  $\chi^2$ , критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square), двусторонний точный критерий Фишера (two-tailed Fisher exact). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нами был проведён анализ клинико-анамнестических данных. Группы сравнения не различались по среднему возрасту женщин, индексу массы тела, возрасту менархе. Средняя продолжительность бесплодия у исследуемых пациенток также не имела статистических отличий и составила 5,1–5,9 года ( $p = 0,6$ ). Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе встречались более чем в 95 % случаев (группа 1 – 95 % случаев; группа 2 – 96,6 % случаев;  $p = 0,9$ ); реконструктивно-пластические операции на маточных трубах выполнялись более чем в 70 % случаев (группа 1 – 77 % случаев; группа 2 – 77,5 % случаев;  $p = 0,5$ ), однако статистически значимых различий не выявлено.

В группах исследования вторичное бесплодие отмечалось чаще первичного: так, в группе 1 первичное бесплодие зарегистрировано в 47,7 %, вторичное – в 52,3 % случаев; в группе 2 – в 38 % и 62 % случаев соответственно. Треть из всех исследуемых женщин имели в анамнезе роды (31,1 % и 32,7 % соответственно). У половины женщин проводились медицинские аборт (50,9 % и 51,7 % соответственно). Важно отметить, что у половины исследуемых в анамнезе имелись внематочные беременности (55,2 % и 53,2 % соответственно;  $p = 0,4$ ), что обуславливало операции на маточных трубах, однако различия статистически не значимы.

Анализ гормонального профиля (табл. 1) показал, что значения гормонов находились в пределах референсных значений, однако группа контроля имела статистически больший уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и прогестерона, чем группа с применением вспомогательного хэтчинга ( $7,2 \pm 1,9$  и  $6,3 \pm 1,9$  мМЕ/мл соответственно ( $p = 0,012$ );  $31,2 \pm 22,1$  и  $24,5 \pm 16,3$  нмоль/л соответственно ( $p = 0,012$ )). Также группа контроля статистически значимо отличалась низким уровнем Антимюллерова гормон (АМГ) ( $3,2 \pm 1,5$  нг/мл) от группы с применением вспомогательного хэтчинга ( $5,4 \pm 2,6$  нг/мл;  $p < 0,001$ ) и имела



статистически значимо меньшее число антральных фолликулов ( $6,1 \pm 2,4$  и  $8,6 \pm 3,9$  соответственно;  $p < 0,001$ ), однако все обследованные женщины имели достаточный овариальный резерв и наличие эмбрионов на заморозку.

Далее в нашем исследовании был проведён анализ эмбриологического этапа и исходов беременностей,

данные которого представлены ниже (табл. 2). Самопроизвольными выкидышами считались беременности, завершившиеся до 12 недель. Срочными родами считались роды с 37 недель.

По результатам эмбриологического этапа (табл. 2) группы сравнения не различались по количеству замо-

**ТАБЛИЦА 1**  
**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**  
**ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП**

Показатели	M $\pm$ SD; Me (25-й; 75-й процентиля)		P
	Группа 1 (n = 137)	Группа 2 (n = 163)	
Исходный ФСГ, мМЕ/мл	6,3 $\pm$ 1,9; 6,3 (0,6; 9,1)	7,2 $\pm$ 1,9; 7 (2,7; 9,4)	0,012*
Исходный ЛГ, мМЕ/мл	6,7 $\pm$ 4,3; 6,1 (0,9; 15,6)	5,9 $\pm$ 2,8; 5,4 (1,3; 11,5)	0,4
Исходный прогестерон, нмоль/л	24,5 $\pm$ 16,3; 16,1 (0,1; 160)	31,2 $\pm$ 22,1; 30,6 (0,2; 84)	0,012*
Исходный АМГ, нг/мл	5,4 $\pm$ 2,6; 4,9 (1,2; 12,9)	3,2 $\pm$ 1,5; 3,3 (0,8; 9,6)	< 0,001*
Объем левого яичника, см <sup>3</sup>	8,3 $\pm$ 7,3; 7,1 (1,9; 13,4)	7,4 $\pm$ 4,5; 6,7 (1,9; 16,6)	0,1
Объем правого яичника, см <sup>3</sup>	11,1 $\pm$ 7,1; 8,3 (0,5; 14)	8,1 $\pm$ 4,1; 7,6 (0,7; 13,8)	0,1
Количество антральных фолликулов	8,6 $\pm$ 3,9 9,0 (5,5; 12,0)	6,1 $\pm$ 2,4 5,5 (4,5; 7,0)	< 0,001

Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон; \* –  $p \leq 0,05$ .

**TABLE 1**  
**CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS**  
**IN THE STUDIED GROUPS**

**ТАБЛИЦА 2**  
**ПОКАЗАТЕЛИ КРИОПРОТОКОЛА В ИССЛЕДУЕМЫХ**  
**ГРУППАХ**

Показатели	Группа 1 (n = 137)	Группа 2 (n = 163)	p
Витрификация на 3-и сутки культивирования, n (%)	20 (14,6 %)	21 (12,9 %)	0,7
Витрификация на 4-е сутки культивирования, n (%)	49 (35,8 %)	74 (45,4 %)	0,2
Витрификация на 5-е сутки культивирования, n (%)	68 (49,6 %)	68 (41,7 %)	0,4
Количество размороженных эмбрионов, M $\pm$ SD; Me (25-й; 75-й процентиля)	1,8 $\pm$ 0,4; 2 (1; 2)	1,8 $\pm$ 0,3; 2 (1; 2)	0,4
Процент разморозки, M $\pm$ SD; Me (25-й; 75-й процентиля)	85,4 $\pm$ 20,9; 100 (33,3; 100)	80,3 $\pm$ 23,1; 83,4 (33,3; 100)	0,5
Криоперенос «день в день», n (%)	67 (48,9 %)	61 (37,4 %)	0,2
Доразивание криоэмбрионов, n (%)	70 (51,1 %)	102 (62,6 %)	0,2
Криоперенос 4 суточных эмбрионов (морула), n (%)	8 (5,8 %)	8 (4,9 %)	0,7
Криоперенос 5 суточных эмбрионов (бластоциста), n (%)	129 (94,2 %)	155 (95,1 %)	0,9
Эмбрионы хорошего качества (на перенос), n (%)	60 (43,8 %)	56 (34,4 %)	0,2
Эмбрионы удовлетворительного качества, n (%)	75 (54,7 %)	103 (63,2 %)	0,4
Эмбрионы низкого качества, n (%)	2 (1,5 %)	4 (2,5 %)	0,5
M-эхо на перенос, M $\pm$ SD; Me (25-й; 75-й процентиля)	10,2 $\pm$ 1,4; 10 (8; 12)	10,2 $\pm$ 1,1; 10 (8,3; 12)	0,3
ЧНБ, n (%)	61 (44,5 %)	69 (42,3 %)	< 0,001*
Самопроизвольные выкидыши, n (%)	18 (13,1 %)	33 (20,2 %)	< 0,001*
Срочные роды, n (%)	42 (30,7 %)	36 (22,1 %)	< 0,001*

Примечание. \* –  $p \leq 0,05$ .

**TABLE 2**  
**CRYOPRESERVATION PROTOCOL PARAMETERS**  
**IN THE STUDIED GROUPS**

рожденных и размороженных эмбрионов и качеству эмбрионов. Также достигнута оптимальная толщина эндометрия на момент переноса эмбриона в исследуемых группах, однако различия статистически не значимы.

Отдельного внимания заслуживает частота наступления беременности и исходы: в группе исследования с использованием вспомогательного лазерного хэтчинга беременность наступила в 44,5 % случаев, в группе контроля – в 42,3 % ( $p < 0,001$ ); частота самопроизвольных выкидышей составила 13,1 % и 20,2 % соответственно ( $p < 0,001$ ). В группе 1 родами завершились 30,7 % беременностей, в группе контроля – 22,1 %; различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Таким образом, применение предварительного вспомогательного хэтчинга способствовало увеличению частоты наступления беременности в исследуемой группе и благоприятно влияло на исход беременности по сравнению с группой контроля.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успешное развитие методов вспомогательных репродуктивных технологий, вопросы повышения эффективности лечения бесплодия не теряют своей актуальности. Поиск новых решений приводит к внедрению новых методик в рутинную эмбриологическую практику. На сегодняшний день лазерный хэтчинг широко применяется в криопротоколах, однако до конца не изучены необходимость и показания к нему.

В проведенном нами исследовании у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием проведение предварительного лазерного хэтчинга способствовало повышению имплантации в криопротоколах, а также благоприятно влияло на течение беременности и роды. Однако связь между хэтчингом и долгосрочными исходами, такими как течение беременности и роды, требует дальнейшего изучения.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Российская ассоциация репродукции человека. *Регистр РАРЧ, 26-й отчет*. URL: [https://www.rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/RegistrVRT\\_2020.pdf](https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf) [дата доступа: 14.02.2023].
2. Ибрагимова Э.О., Долгушина Н.В., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю., Языкова О.И., Макарова Н.П. Роль вспомогательного хэтчинга в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий: обзор литературы. *Гинекология*. 2016; 18(3): 44-47.
3. Кириенко К.В., Апрышко В.П., Яковенко С.А. Вспомогательный хэтчинг (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019; 25(4): 15-28. doi: 10.17116/repro20192504189
4. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod*. 2021; 104(5): 976-994. doi: 10.1093/biolre/iaob023

5. Gadella BM. Interaction of sperm with the zona pellucida during fertilization. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2010; 67: 267-287. doi: 10.7313/upo9781907284991.023
6. Cui Z, Lu Y, Miao Y, Dai X, Zhang Y, Xiong B. Transglutaminase 2 crosslinks zona pellucida glycoprotein 3 to prevent polyspermy. *Cell Death Differ*. 2022; 29(8): 1466-1473. doi: 10.1038/s41418-022-00933-0
7. Germond M, Primi MP, Senn A. Hatching: How to select the clinical indications. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1034: 145-151. doi: 10.1196/annals.1335.017
8. Körschgen H, Kuske M, Karmilin K, Yiallourou I, Balbach M, Floehr J, et al. Intracellular activation of ovastacin mediates pre-fertilization hardening of the zona pellucida. *Mol Hum Reprod*. 2017; 23(9): 607-616. doi: 10.1093/molehr/gax040
9. Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Ali KR. Assisted hatching in assisted reproduction: A state of the art. *J Assist Reprod Genet*. 2011; 28(2): 119-128. doi: 10.1007/s10815-010-9495-3
10. Carney SK, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM, Nelson L. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12. doi: 10.1002/14651858.CD001894.pub5
11. Bissonnette F, Cohen J, Collins J, Cowan L, Dale S, Dill S, et al. Incidence and complications of multiple gestation in Canada: Proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online*. 2007; 14(6): 773-790. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60681-5
12. Ng EHY, Lau EYL, Yeung WSB, Cheung TM, Tang OS, Ho PC. Randomized double-blind comparison of laser zona pellucida thinning and breaching in frozen-thawed embryo transfer at the cleavage stage. *Fertil Steril*. 2008; 89(5): 1147-1153. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.016
13. Schmitz C, Sadr SZ, Körschgen H, Kuske M, Schoen J, Stöcker W, et al. The E-modulus of the oocyte is a non-destructive measure of zona pellucida hardening. *Reproduction*. 2021; 162(4): 259-266. doi: 10.1530/REP-21-0122
14. Шафеи Р.А., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю., Макарова Н.П., Долгушина Н.В., Семёнова М.Л. Хэтчинг бластоцисты у человека. *Онтогенез*. 2017; 48(1): 8-20.
15. Ракитянский М.М., Агранат М.Б., Ашитков С.И., Овчинников А.В., Семенова М.Л., Сергеев С.А., и др. Клеточные технологии с использованием фемтосекундных лазерных импульсов. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2011; 151(1): 154-156.
16. Alteri A, Viganò P, Maizar AA, Jovine L, Giacomini E, Rubino P. Revisiting embryo assisted hatching approaches: A systematic review of the current protocols. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(3): 367-391. doi: 10.1007/s10815-018-1118-4
17. Liu C, Su K, Shang W, Ji H, Yuan C, Cao M, et al. Higher implantation and live birth rates with laser zona pellucida breaching than thinning in single frozen-thawed blastocyst transfer. *Lasers Med Sci*. 2020; 35(6): 1349-1355. doi: 10.1007/s10103-019-02946-7

## REFERENCES

1. Russian Association of Human Reproduction. *Registry of RAHR, 26th report*. URL: [https://www.rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/RegistrVRT\\_2020.pdf](https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf) [date of access: 14.02.2023]. (In Russ.).
2. Ibragimova EO, Dolgushina NV, Syrkasheva AG, Romanov AYU, Yazykova NP. The role of assisted hatching in in vitro fertilization cycles: A literature review. *Gynecology*. 2016; 18(3): 44-47. (In Russ.).

3. Kirienko KV, Apryshko VP, Iakovenko SA. Assisted hatching (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019; 25(4): 15–28. (In Russ.). doi: 10.17116/repro20192504189
4. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod*. 2021; 104(5): 976–994. doi: 10.1093/biolre/ioab023
5. Gadella BM. Interaction of sperm with the zona pellucida during fertilization. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2010; 67: 267–287. doi: 10.7313/upo9781907284991.023
6. Cui Z, Lu Y, Miao Y, Dai X, Zhang Y, Xiong B. Transglutaminase 2 crosslinks zona pellucida glycoprotein 3 to prevent polyspermy. *Cell Death Differ*. 2022; 29(8): 1466–1473. doi: 10.1038/s41418-022-00933-0
7. Germond M, Primi MP, Senn A. Hatching: How to select the clinical indications. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1034: 145–151. doi: 10.1196/annals.1335.017
8. Körschgen H, Kuske M, Karmilin K, Yiallourou I, Balbach M, Floehr J, et al. Intracellular activation of ovastacin mediates pre-fertilization hardening of the zona pellucida. *Mol Hum Reprod*. 2017; 23(9): 607–616. doi: 10.1093/molehr/gax040
9. Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Ali KR. Assisted hatching in assisted reproduction: A state of the art. *J Assist Reprod Genet*. 2011; 28(2): 119–128. doi: 10.1007/s10815-010-9495-3
10. Carney SK, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM, Nelson L. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12. doi: 10.1002/14651858.CD001894.pub5
11. Bissonnette F, Cohen J, Collins J, Cowan L, Dale S, Dill S, et al. Incidence and complications of multiple gestation in Canada: Proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online*. 2007; 14(6): 773–790. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60681-5
12. Ng EHY, Lau EYL, Yeung WSB, Cheung TM, Tang OS, Ho PC. Randomized double-blind comparison of laser zona pellucida thinning and breaching in frozen-thawed embryo transfer at the cleavage stage. *Fertil Steril*. 2008; 89(5): 1147–1153. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.016
13. Schmitz C, Sadr SZ, Körschgen H, Kuske M, Schoen J, Stöcker W, et al. The E-modulus of the oocyte is a non-destructive measure of zona pellucida hardening. *Reproduction*. 2021; 162(4): 259–266. doi: 10.1530/REP-21-0122
14. Shafei RA, Syrkasheva AG, Romanov AYU, Makarova NP, Dolgushina NV, Semenova ML. Blastocyst hatching in humans. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2017; 48(1): 8–20. (In Russ.).
15. Rakityansky MM, Agranat MB, Ashitkov SI, Ovchinnikov AV, Semenova ML, Sergeev SA, et al. Cell technologies using femtosecond laser pulses. *Cell Technologies in Biology and Medicine*. 2011; 151(1): 154–156. (In Russ.).
16. Alteri A, Viganò P, Maizar AA, Jovine L, Giacomini E, Rubino P. Revisiting embryo assisted hatching approaches: A systematic review of the current protocols. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(3): 367–391. doi: 10.1007/s10815-018-1118-4
17. Liu C, Su K, Shang W, Ji H, Yuan C, Cao M, et al. Higher implantation and live birth rates with laser zona pellucida breaching than thinning in single frozen-thawed blastocyst transfer. *Lasers Med Sci*. 2020; 35(6): 1349–1355. doi: 10.1007/s10103-019-02946-7

#### Сведения об авторах

**Протопопова Наталья Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заместитель главного врача по родовспоможению, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница», e-mail: doc\_protropopova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1740-228X>

**Крылова Ксения Викторовна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: aksy12@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3228-5832>

**Дружинина Елена Борисовна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, Областной перинатальный центр, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница», e-mail: ebdru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4114-2155>

**Лабыгина Альбина Владимировна** – доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: albinalab2212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8190-6143>

**Дудакова Виктория Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: Vidun@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2916-5688>

#### Information about the authors

**Natalia V. Protropopova** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Deputy Chief Physician for Obstetrics, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: doc\_protropopova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1740-228X>

**Kseniia V. Krylova** – Postgraduate at the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: aksy12@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3228-5832>

**Elena B. Druzhinina** – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Regional Perinatal Center, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: ebdru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4114-2155>

**Albina V. Labygina** – Dr. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: albinalab2212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8190-6143>

**Victoria N. Dudakova** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: Vidun@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2916-5688>