

© Коллектив авторов, 2021

Е.В. КУЛАКОВА, Ю.С. ДРАПКИНА, К.У. АЛИЕВА, Н.В. ЗАРЕЦКАЯ,
А.Н. ЕКИМОВ, Н.П. МАКАРОВА, А.П. СЫСОЕВА, Е.А. КАЛИНИНА

РОЖДЕНИЕ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА МОЗАИЧНОГО ЭМБРИОНА В ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. Низкая эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток старшего репродуктивного возраста связана с ограниченным пулом качественных ооцитов и с высоким риском развития анеуплоидных эмбрионов. Структура хромосомных нарушений у эмбрионов по результатам преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) различается на 3-и и 5-е сутки после оплодотворения, что может быть связано с высокой степенью мозаицизма эмбриона на 3-и сутки развития и способностью эмбриона компенсировать эти нарушения к 5-м суткам.

Описание. В отделение обратилась пациентка 49 лет с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 5 лет с неоднократными неудачными попытками ВРТ в анамнезе. Пациентке была проведена программа ЭКО/ИКСИ и ПГТ-А с последующим переносом в полость матки мозаичного эмбриона. У пациентки наступила физиологически протекающая беременность, закончившаяся преждевременными оперативными родами. На момент написания публикации ребенок соматически здоров, развивается соответственно возрасту.

Заключение. Мозаичные эмбрионы могут быть единственными доступными эмбрионами для переноса в полость матки в программах ВРТ. Несмотря на то, что клиническое значение мозаицизма пока что остается не установленным, известно, что мозаичные эмбрионы с высокой долей зуплоидных клеток могут приводить к рождению здорового ребенка. Анализ литературных источников указывает на то, что исходы программ ВРТ при переносе мозаичного эмбриона зависят от степени мозаицизма и типа анеуплоидии. Мозаицизм может иметь физиологический характер и необходимо очень взвешенно относиться к анализу результатов ПГТ-А.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, преимплантационное генетическое тестирование, мозаицизм, мозаичный эмбрион, анеуплоидии, имплантация эмбриона, старший репродуктивный возраст, донорские ооциты, ПГТ

Вклад авторов. Кулакова Е.В.: редактирование рукописи статьи; Драпкина Ю.С.: сбор и анализ литературных данных, написание статьи; Алиева К.У.: проведение программы ВРТ у супружеской пары; Зарецкая Н.В.: медико-генетическое консультирование пациентов в программе ВРТ; Екимов А.Н.: проведение преимплантационного генетического тестирования методом высокопроизводительного секвенирования (NGS); Сысоева А.П.: культивирование эмбрионов, проведение биопсии трофэктодермы эмбриона, криоконсервация эмбриона; Макарова Н.П., Калинина Е.А.: редактирование и утверждение публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Для цитирования: Кулакова Е.В., Драпкина Ю.С., Алиева К.У., Зарецкая Н.В., Екимов А.Н., Макарова Н.П., Сысоева А.П., Калинина Е.А. Рождение здорового ребенка после переноса мозаичного эмбриона в программе экстракорпорального оплодотворения (клинические и этические аспекты).

Акушерство и гинекология. 2021; 7: 210-214
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.210-214>

©A group of authors, 2021

E.V. KULAKOVA, YU.S. DRAPKINA, K.U. ALIEVA, N.V. ZARETSKAYA,
A.N. EKIMOV, N.P. MAKAROVA, A.P. SYSOEVA, E.A. KALININA

THE BIRTH OF A HEALTHY BABY AFTER TRANSFER OF A MOSAIC EMBRYO IN THE IN VITRO FERTILIZATION PROGRAM: CLINICAL AND ETHICAL ASPECTS

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Background. The low effectiveness of assisted reproductive technology (ART) programs in older reproductive-aged patients is associated with a finite pool of high-quality oocytes and with a high risk for aneuploid embryos. According to the results of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), the pattern of embryonic

chromosomal disorders differs on days 3 and 5 after fertilization, which may be due to a high degree of mosaicism in the embryo on day 3 of development and to its ability to compensate for these disorders by day 5.

Case report. *A 49-year-old patient came to the unit with a 5-year history of infertility with repeated failed ART attempts. The patient underwent an IVF/ICSI and PGT-A program with subsequent transfer of a mosaic embryo into the uterine cavity. She had a physiological pregnancy that ended in premature operative delivery. At the time of writing this paper, the baby is somatically healthy, developing according to age.*

Conclusion. *Mosaic embryos may be the only available ones to be transferred to the uterine cavity in ART programs. Despite the fact that the clinical significance of mosaicism remains to be unestablished, it is known that mosaic embryos with a high proportion of euploid cells can lead to the birth of a healthy baby. The analysis of literature sources indicates that the outcomes of ART programs during the transfer of a mosaic embryo depend on the degree of mosaicism and the type of aneuploidy. Mosaicism can be physiological in nature and it is necessary to be very balanced in the analysis of PGT-A results.*

Keywords: *assisted reproductive technologies, ART, preimplantation genetic testing, mosaicism, mosaic embryo, aneuploidies, embryo implantation, older reproductive age, donor oocytes, PGT.*

Authors' contributions. *Kulakova E.V.: editing the manuscript of the article; Drapkina Yu.S.: literary data collection and analysis; writing the article; Alieva K.U.: implementation of the ART program in a married couple; Zaretskaya N.V.: medical genetic counseling for patients in the ART program; Ekimov A.N.: preimplantation genetic testing for aneuploidy by high-throughput next-generation sequencing (NGS); Sysoeva A.P.: embryo culture; embryo trophoctoderm biopsy; embryo cryopreservation; Makarova N.P., Kalinina E.A.: publication editing and approval.*

Conflicts of interest. *The authors declare that there are no possible conflicts of interest.*

Financing. *The investigation has been conducted without attracting additional funding from third parties.*

For citation: Kulakova E.V., Drapkina Yu.S., Alieva K.U., Zaretskaya N.V., Ekimov A.N., Makarova N.P., Sysoeva A.P., Kalinina E.A. The birth of a healthy baby after transfer of a mosaic embryo in the in vitro fertilization program: clinical and ethical aspects. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 210-214 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.210-214>

Одна из основных причин нарушений имплантации и ранних репродуктивных потерь после программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) заключается в хромосомных аномалиях эмбриона [1]. В настоящее время общепринятым методом оценки хромосомного статуса эмбрионов является преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ). Большинство результатов биопсии трофктодермы показывают эуплоидию или полную анеуплоидию для всех хромосом. Тем не менее, в некоторых случаях после проведения ПГТ-А (преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидию) встречаются мозаичные эмбрионы, для которых характерно наличие генетически различающихся клеток. Согласно данным Международного общества преимплантационной генетической диагностики (PGDIS) частота хромосомного мозаицизма в доимплантационных эмбрионах составляет 15–90% на 3-й день развития и 20–40% на 5–6-й день после оплодотворения [2]. В период преимплантационного развития эмбриона мозаицизм может сохраняться, но клиническое значение данного процесса остается до сих пор предметом дискуссий и обсуждений. Стоит отметить, что эмбрионы с невысокой долей мозаичных клеток приводят к рождению здорового ребенка [3].

Мозаицизм затрагивает, как весь эмбрион, так и отдельные его части: трофктодерму, из которой образуется плацента, или внутреннюю клеточную массу (ВКМ), дающую начало эмбриону. Среди основных причин мозаицизма выделяют перераспределение хромосом в соматических клетках (митотический кроссинговер), соматические мутации на ранних этапах дробления эмбриона, сегрегацию хромосом при митозе и генотерапию. Согласно рекомендациям PGDIS от 2019 г. эуплоидным эмбрио-

ном считается бластоциста с долей анеуплоидных клеток менее 20%, наличие 20–80% анеуплоидных клеток свидетельствует о мозаичном эмбрионе и для анеуплоидного эмбриона характерно более 80% анеуплоидных клеток. Количественные изменения хромосомного набора могут проявляться отсутствием одной хромосомы (моносомия), двух гомологичных хромосом (нуллисомия), а также наличием дополнительной хромосомы (трисомия) [4].

В программе ВРТ для переноса более предпочтительны эмбрионы с моносомией, чем с трисомией, даже учитывая, что такие эмбрионы могут быть не жизнеспособны (кроме 45, X). При переносе эмбриона с трисомией по одной хромосоме, необходимо учитывать степень мозаицизма и специфику самой хромосомы. Для переноса наиболее предпочтительная категория эмбрионов с трисомией по хромосомам 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 19, 20, 22, X, Y. Беременность, наступившая после переноса эмбрионов с трисомией по хромосомам 2, 7, 16, ассоциирована с повышенным риском задержки внутриутробного развития плода. В программе ЭКО наименее предпочтительными для переноса в полость матки являются эмбрионы с трисомией по хромосомам 13 (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) и 21 (синдром Дауна) [5].

В 2015 г. Greco E. et al. впервые сообщили о рождении здорового ребенка после переноса заведомо мозаичного эмбриона. Результаты последующих исследований показали, что перенос мозаичных эмбрионов приводит к снижению частоты имплантации и повышению риска самопроизвольного прерывания беременности по сравнению с переносом эуплоидных эмбрионов в программах ВРТ. Однако мозаичные эмбрионы могут быть единственными эмбрионами, доступными для переноса [6].

В настоящей работе описан клинический случай переноса мозаичного эмбриона, полученного с использованием донорских ооцитов, пациентке старшего репродуктивного возраста после медико-генетического консультирования. Результатом совместной работы акушеров-гинекологов, эмбриологов и генетиков стало рождение здорового ребенка у супружеской пары с длительным бесплодием и несколькими неудачными переносами эмбрионов в анамнезе.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 49 лет, в 2019 г. обратилась в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 5 лет регулярной половой жизни без контрацепции. Из анамнеза: менструации с 13 лет, цикл регулярный, по 5 дней через 26 дней, без особенностей. Половая жизнь с 17 лет, брак первый. В 2015 г. у пациентки выполнена лапароскопия, овариэктомия по поводу гнойного абсцесса левого яичника, в 2016 г. — диагностическая гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание (по данным гистологического исследования: хронический эндометрит, проходила курс физиотерапии). В анамнезе 3 самопроизвольные беременности и 1 беременность после криопереноса донорского эмбриона. В 1990 г. первая беременность закончилась рождением здорового мальчика, весом 3250 г, ростом 50 см (погиб во взрослом возрасте). В 1994 г. и 1996 г. была выполнена вакуум-аспирация полости матки для прерывания беременности на раннем сроке по желанию пациентки. В 2013 г. проведена 1-я программа ЭКО с переносом эмбриона, без эффекта. В 2016 г. криоконсервировано 3 эмбриона после программы ВРТ с использованием донорских ооцитов. В 2017 г. выполнен перенос эмбрионов, полученных из донорских ооцитов, в криопротоколе, без эффекта. В 2018 г. наступила клиническая беременность после переноса эмбриона в криопротоколе на фоне циклической гормональной терапии. На сроке 8–9 недель была диагностирована неразвивающаяся беременность, проведено выскабливание полости матки. При цитогенетическом анализе кариотипа абортуса был обнаружен несбалансированный женский кариотип, триплоидия 69, XXX. В 2019 г. в отделении супружеской паре в виду выраженного снижения овариального резерва проведена программа ЭКО/ИКСИ и ПГТ-А с использованием донорских ооцитов, криоконсервированных на базе НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. Оплодотворение донорских ооцитов выполнено криоконсервированной спермой супруга методом ИКСИ. Супруг К., 50 лет, соматически здоров, по данным спермограммы — тератозооспермия. После проведения оплодотворения методом ИКСИ ооциты были перенесены в культуральную среду CSCM. Спустя 14–16 часов в условиях эмбриологической лаборатории производилась оценка оплодотворения, которое считалось случившимся при наступлении

стадии двух пронуклеусов. Все этапы культивирования проводили в мультигазовых инкубаторах СООК в индивидуальных каплях по 25 мкл. На 5-е сутки после оплодотворения была проведена процедура биопсии трофэктодермы для проведения ПГТ-А по показаниям на одном эмбрионе качества 5AB с последующей криоконсервацией биопсированного эмбриона.

По результатам ПГТ-А, выполненном по методике высокопроизводительного секвенирования (NGS), у эмбриона был установлен мозаичный кариотип по 20-й хромосоме $seq(1-22) \times 2(XY) \times 1(mosaic(20) \times 2.35)$. Принимаемая во внимание анамнез женщины, возраст и наличие единственного эмбриона для переноса в полость матки после консультации с врачом-генетиком было решено выполнить перенос мозаичного эмбриона с последующей инвазивной пренатальной диагностикой на сроке 11–14 недель беременности.

На этапе подготовки пациентки к криопротоколу было проведено полное клиничко-лабораторное обследование. Перенос размороженного эмбриона в полость матки осуществляли на фоне циклической гормональной терапии, назначенной с 6-го дня менструального цикла препаратом эстрадиола валерата в дозе 4 мг ежедневно. Поддержка лютеиновой фазы менструального цикла проводилась с 15-го дня цикла микроинизированным прогестероном по 400 мг в сутки. На 21-й день менструального цикла выполнен перенос 1 эмбриона после ПГТ-А в полость матки, без технических трудностей. Поддержка посттрансферного периода осуществлялась микроинизированным прогестероном по 600 мг в сутки. В результате проведенной программы переноса размороженного эмбриона наступила беременность. На 14-й день после переноса эмбриона уровень β -хоринического гонадотропина составил 818 мМЕ/мл. В первом триместре беременности от инвазивного пренатального скрининга супружеская пара отказалась. Беременность протекала физиологично. На 34-й неделе беременности родился живой здоровый мальчик весом 2560 г, ростом 48 см путем операции кесарева сечения. На момент написания публикации ребенок соматически здоров, развивается соответственно возрасту.

Обсуждение

Мозаицизм может служить предпосылкой к развитию клеточной нестабильности, но его способность к самокоррекции позволяет рассматривать мозаичные эмбрионы в качестве перспективных кандидатов для переноса в полость матки, особенно при наличии ограниченного числа бластоцист в программах ВРТ.

Результаты исследования Liu J. et al. показали, что около 70% аномальных бластоцист у женщин старше 40 лет имеют мозаичный набор клеток [7]. Учитывая, что пациентки старшего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом имеют ограниченный пул ооцитов, способных оплодотворяться и формировать нормальный эмбрион, решение вопроса о переносе мозаичного эмбриона представляется крайне актуальным.

Стоит отметить, что степень мозаицизма максимальна на 2–3-и сутки развития и уменьшается к 5–6-му дню после оплодотворения. Согласно рекомендациям МО-ПГД, если уровень мозаицизма при первой биопсии трофэктодермы эмбриона был низким (менее 50%), то при последующей биопсии и анализе ВКМ степень мозаицизма, как правило, снижается, при этом некоторые эмбрионы могут стать практически эуплоидными [8]. Уменьшение выраженности мозаицизма на стадии бластоцисты происходит в результате способности эмбрионов компенсировать эти ошибки, однако окончательных рекомендаций о переносе мозаичного эмбриона в программах ВРТ на сегодняшний день не существует. Bolton H. et al. сделал предположение о том, что мозаицизм может иметь физиологический характер [9] и необходимо очень взвешенно относиться к анализу результатов ПГТ-А.

Результаты нескольких крупных исследований показали, что мозаичные эмбрионы могут имплантироваться и приводить к рождению здоровых детей. В связи с этим перенос данной категории эмбрионов осуществляется при отсутствии альтернативных вариантов после предварительного медико-генетического консультирования [3]. Несмотря на то, что влияние мозаицизма на имплантацию и потенциал развития эмбриона до конца не изучено, в нескольких исследованиях было зарегистрировано снижение частоты живорождения у пациентов при переносе мозаичного эмбриона, по сравнению с эуплоидным эмбрионом. Было показано, что исход беременности при переносе мозаичного эмбриона зависит от степени мозаицизма и типа анеуплоидии. При наличии менее 50% анеуплоидных клеток по данным ПГТ-А у мозаичного эмбриона исходы программы ВРТ сопоставимы с аналогичными результатами при переносе эуплоидного эмбриона [10].

Заключение

Мозаичные эмбрионы могут быть единственными доступными эмбрионами для переноса в полость матки в программах ВРТ. Несмотря на то, что клиническое значение мозаицизма пока что остается не установленным, известно, что мозаичные эмбрионы с высокой долей эуплоидных клеток могут приводить к рождению здорового ребенка. Анализ литературных источников указывает на то, что исходы программ ВРТ при переносе мозаичного эмбриона зависят от степени мозаицизма и типа анеуплоидии. Мозаицизм может иметь физиоло-

гический характер и необходимо очень взвешенно относиться к анализу результатов ПГТ-А.

Литература/References

1. Александрова Н.В., Шубина Е.С., Екимов А.Н., Кодылева Т.А., Мукосей И.С., Макарова Н.П., Кулакова Е.В., Левков Л.А., Барков И.Ю., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Сравнение результатов преимплантационного генетического скрининга, проведенного методами CGH и NGS. Молекулярная биология. 2017; 51(2): 308-13. [Alexandrova N.V., Shubina E.S., Ekimov A.N., Kodyleva T.A., Mukosey I.S., Makarova N.P., Kulakova E.V., Levkov L.A., Barkov I.Yu., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Comparison of CGH and NGS preimplantation genetic screening results. Molecular biology. 2017; 51 (2); 308-13. (in Russian)].
2. Munné S., Blazek J., Large M., Martinez-Ortiz P.A., Nisson H., Liu E. et al. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. Fertil. Steril. 2017; 108(1): 62-71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.002>.
3. Zore T., Kroener L.L., Wang C., Liu L., Buyalos R., Hubert G., Shamonki M. Transfer of embryos with segmental mosaicism is associated with a significant reduction in live-birth rate. Fertil. Steril. 2019; 111(1): 69-76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.057>.
4. McCoy R.C. Mosaicism in preimplantation human embryos: when chromosomal abnormalities are the norm. Trends Genet. 2017; 33(7): 448-63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2017.04.001>.
5. Fragouli E., Alfarawati S., Spath K., Babariya D., Tarozzi N., Borini A., Wells D. Analysis of implantation and ongoing pregnancy rates following the transfer of mosaic diploid-aneuploid blastocysts. Hum. Genet. 2017; 136(7): 805-19. <https://dx.doi.org/10.1007/s00439-017-1797-4>.
6. Greco E., Minasi M.G., Fiorentino F. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. N. Engl. J. Med. 2015; 373(21): 2089-90. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1500421>.
7. Liu J., Wang W., Sun X., Liu L., Jin H., Li M. et al. DNA microarray reveals that high proportions of human blastocysts from women of advanced maternal age are aneuploid and mosaic. Biol. Reprod. 2012; 87(6): 148. <https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.112.103192>.
8. Viotti M., Victor A., Griffin D., Tyndall J., Brake A.J., Lepkowsky L., Zouves C., Barnes F. 88 mosaic embryo transfer in a single clinic: what we have learned. Fertil. Steril. 2018; 110(4, Suppl.): e420.
9. Bolton H., Graham S.J.L., Van der Aa N., Kumar P., Theunis K., Fernandez Gallardo E. et al. Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific depletion of aneuploid cells and normal developmental potential. Nat. Commun. 2016; 7: 11165. <https://dx.doi.org/10.1038/ncomms11165>.
10. Cram D.S., Leigh D., Handyside A., Rechtsky L., Xu K., Harton G. et al. PGDIS position statement on the transfer of mosaic embryos 2019. Reprod. Biomed. Online. 2019; 39(Suppl. 1): e1-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.06.012>.

Поступила 10.12.2020

Принята в печать 22.04.2021

Received 10.12.2020

Accepted 22.04.2021

Сведения об авторах:

Кулакова Елена Владимировна, к.м.н., с.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: e_kulakova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: yu_drapkina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Алиева Камилла Уллубиевна, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: kaya79@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Зарецкая Надежда Васильевна, к.м.н., заведующая по клинической работе отделения клинической генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: n_zaretskaya@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Екимов Алексей Николаевич, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетических методов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: a_ekimov@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сысоева Анастасия Павловна, эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: sysoeva.a.p@gmail.com. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Калинина Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Elena V. Kulakova, Ph.D., Senior Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: e_kulakova@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Yulia S. Drapkina, Ph.D., Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: yu_drapkina@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-0545-1607. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Kamila U. Alieva, Ph.D., Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: kaya79@mail.ru. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Nadezhda V. Zaretskaya, Ph.D., Head of Clinical Work, Department of Clinical Genetics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.

E-mail: n_zaretskaya@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Alexey N. Ekimov, Clinical Geneticist at the Molecular Genetics Laboratory, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: a_ekimov@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Natalia P. Makarova, Dr. Biol. Sci., Senior Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: np_makarova@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4.

Anastasia P. Sysoeva, Embryologist at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: sysoeva.a.p@gmail.com. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Elena A. Kalinina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.