

УДК: 618.177-089.888.11-07

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕЛЕКТИВНОГО ПЕРЕНОСА ОДНОГО ЭМБРИОНА В ПРОГРАММАХ ДОНОРСТВА ООЦИТОВ

© В. В. Габараева¹, А. С. Калугина^{1,2}¹СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург;²ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

■ Целью исследования явился анализ исходов программ донорства ооцитов при селективном переносе одного эмбриона и переносе двух эмбрионов с использованием как нативных, так и витрифицированных ооцитов.

■ Ключевые слова: донорство ооцитов; витрификация; селективный перенос одного эмбриона.

THE POSSIBILITY OF USING SELECTIVE EMBRYO TRANSFER IN THE OOCYTE DONATION PROGRAMMES

© V. V. Gabaraeva¹, A. S. Kalugina^{1,2}¹Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;²AVA-PETER clinic, Saint Petersburg, Russia

■ The aim of the study was to analyze the outcomes of donation programmes with selective embryo transfer and double embryo transfer using native and vitrified donor oocytes.

■ Key words: oocyte donation; vitrification; selective embryo transfer.

Последние десятилетия ознаменованы широким распространением в лечении бесплодия вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Стремительное развитие эмбриологии, дало возможность реализовывать функцию деторождения при таких формах бесплодия, которые ранее считались абсолютно бесперспективными для лечения [1, 8]. Совершенствование программ ВРТ позволило повысить уровень имплантации и, как следствие, частоту наступления беременности. Повышение эффективности программы ЭКО/ИКСИ на первых этапах достигалось большим количеством переносимых эмбрионов, что сопровождалось увеличением частоты многоплодной беременности. Материнская заболеваемость и смертность при многоплодной беременности возрастают в 3–7 раз по сравнению с одноплодной, в свою очередь, при селективном переносе одного эмбриона (СПОЭ) и развитии одноплодной беременности частота данного осложнения составляет 12,5 %, а при переносе двух эмбрионов (ПДЭ) — 16,2 %, при переносе трех и более эмбрионов — 21,6 и 28 % соответственно ($p < 0,01$).

В регистре ВРТ РАРЧ за 2011 г. сказано, что частота поздних аборт и родов в сроке 28–32 недели беременности при двойне в 2–4 раза выше, чем при одноплодной беременности, а при тройне и большем числе плодов это различие в программах ВРТ составляет 4–10 раз [21]. Возможным путем решения дан-

ной проблемы является снижение числа переносимых эмбрионов до одного. Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии рекомендовано использовать селективный перенос одного эмбриона — СПОЭ [4, 15]. При этом динамика в выборе селективного переноса одного эмбриона за последние пять анализируемых лет не наблюдается, и частота его составляет 5 % от общего числа переносов (15,8–20,1 % в группе ЭКО/ИКСИ, 14,9–20,3 % в группе размороженных ооцитов, и еще меньшая — 9,9–17,1 % в группе донорства ооцитов). Учитывая эти данные, целью настоящего исследования явился анализ частоты наступления беременности при селективном переносе одного эмбриона в программе донорства ооцитов с использованием нативных и витрифицированных ооцитов.

Материалы и методы

Данное исследование проводили на базе клиники АВА-ПЕТЕР с 2009 по 2013 годы, с включением в группы исследования 40 доноров яйцеклеток, в возрасте от 27 до 32 лет (средний возраст 27 ± 3 лет), индекс массы тела составил от 20,4 до 22,5 (среднее значение $21,7 \pm 2$). Включение доноров производили согласно приказу № 107 Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г.: донорами ооцитов имеют право быть женщины в возрасте от 18 до 35 лет, физически и психически здоровые, прошедшие медико-генетическое обследо-

Таблица 1

Характеристика программ контролируемой овариальной стимуляции в группах доноров ооцитов

Доноры яйцеклеток: группа (кол-во)	Количество протоколов КОС-ДО с ант-ГнРг (n)	Длительность КОС-ДО (дни)	Средняя дозировка р-ФСГ	Применение донорских ооцитов
IA группа (10)	23	10,2±2	1785,6±33 МЕ	В нативном состоянии
IB группа (17)	30	10,6±0,5	1833,6±33 МЕ	После витрификации
IIA группа (11)	11	9,5±0,3	1700±25 МЕ	В нативном состоянии
IIB группа (10)	10	9,7±0,2	1765,5±30 МЕ	После витрификации

вание. В России разрешено как анонимное, так и не анонимное донорство. Потребность в проведении программы донорства ооцитов (ДО), составляет 20–25 % среди всех пациенток, обращающихся по поводу лечения бесплодия, что обусловлено наличием среди них значительной доли женщин старшего репродуктивного возраста [3].

Доноры ооцитов были разделены на 2 группы. Каждая группа разделена на подгруппы в зависимости от количества переносимых эмбрионов и использования ооцитов донора после витрификации или в нативном состоянии. В IA и во IB группах производили селективный перенос одного эмбриона, а в группах IIA и IIB — перенос двух эмбрионов.

IA группа включает в себя n=23 протокола контролируемой овариальной стимуляции с применением препаратов ант-ГнРг у 10 доноров в результате КОС-ДО получены ооциты, которые сразу применяли в программах ЭКО/ИКСИ ДО.

IB группа — n=30 протоколов с ант-ГнРг у 13 доноров, — яйцеклетки, полученные в данной группе исследования, подвергали витрификации.

IIA группа (контрольная) — n=11 протоколов с применением ант-ГнРг у 9 доноров, получаем ооциты, которые сразу применяли в программах ЭКО/ИКСИ ДО.

IIB группа (контрольная) — n=10 протоколов с ант-ГнРг у 8 доноров, — яйцеклетки, полученные в данной группе исследования, подвергали витрификации.

В свою очередь, критериями включения и исключения реципиентов явились:

- Критерии включения реципиентов:

Реципиенты — это пациентки с бесплодием, которым производили селективный перенос одного эмбриона и ПДЭ в программе ДО. Пациентки статистически значимо не различались ($p>0,05$) в исследуемых группах по возрасту, который составил 40 ± 4 года, индексу массы тела $22\pm3,5$ и длительности бесплодия (табл. 2). Всем женщинам, включенным в ис-

Таблица 2

Характеристика исследуемых групп пациенток-реципиентов с бесплодием программам ЭКО/ИКСИ СПЭ и ЭКО/ИКСИ ПДЭ

Параметр	IA группа	IB группа	IIA группа	IIB группа
Возраст, годы	41,3±4	40,7±4,8	40,5±3,8	41,6±4,8
Индекс массы тела	22,0±3	22,4±2,8	20,4±3,8	21,4±2,3
Длительность бесплодия (годы)	6±3,4	5,5±3,5	4,5±2,5	4,3±2,3
Толщина эндометрия (мм)	9±0,3	8±1,5	9±0,4	9±0,6

следование, были полностью разъяснены аспекты лечения и необходимого обследования. Информированное согласие получено от всех пациенток, участвующих в исследовании.

• *Критерии исключения:*

Из исследования были исключены пациентки с синдромом поликистозных яичников, патологией эндометрия, наличием гидросальпинксов по данным УЗИ и гистеросальпингографии. При наличии астенотерато-зооспермии III и IV степени у супруга пациентов не включали в группы наблюдения.

Контролируемую овариальную стимуляцию донорам проводили со 2–3 дня менструального цикла препаратами р-ФСГ. При УЗИ-мониторинге, когда фолликулы достигали диаметра 12–14 мм, начинали введение ант-ГнРг. Далее, во всех исследуемых группах донорам вводили триггер овуляции: р-ХГЧ или а-ГнРг, который подбирали индивидуально, в зависимости от количества преовуляторных фолликулов. Во всех случаях через 35–36 ч после триггера овуляции ДО проводили трансвагинальную пункцию.

Витрификацию полученных ооцитов осуществляли с использованием набора для витрификации Kitazato Cryotop Safety kit Vitri-fication VIT 401. Криоконсервации подвергали только ооциты хорошего качества, находящиеся на метафазе II деления. Успешно размороженные яйцеклетки оплодотворяли методом ИКСИ в 100 % случаев. Оплодотворение нативных ооцитов проводили методом ЭКО/ИКСИ, в зависимости от факта наличия или отсутствия мужского фактора бесплодия. Оплодотворение констатировали по наличию пронуклеусов.

Морфологическую оценку эмбрионов, достигших стадии бластоцисты, проводили согласно классификации Гарднера [8]. Перенос эмбрионов осуществляли на 5-й день развития с помощью мягкого катетера Wallace. Селективный перенос одного эмбриона осуществляли в IA и IB группах, а в контрольных ПА, ПБ группах производили перенос двух эмбрионов.

В качестве подготовительной гормональной терапии перед переносом эмбрионов реципиентам назначали: препарат «Прогинова» (доза от 4 мг до 8 мг) или «Эстрофем», «Дивигель». При достижении толщины эндометрия 8 мм и более по УЗИ к указанной терапии добавляли препарат «Утрожестан» или «Крайнон» интравагинально. На 5-й день после назначения препарата прогестерона во всех случаях проводили селективный перенос одного эмбриона и ПДЭ. На 12–14-й день после пере-

носа эмбриона определяли уровень ХГЧ в крови реципиентов. Факт наступления беременности констатировали на 23–25-й день после СПОЭ при ультразвуковом исследовании и наличии в полости матки плодного яйца и эмбриона с сердцебиением. Оценку частоты наступления беременности (ЧНБ) проводили в расчете на перенос эмбриона.

При включении в программу донор получал информацию об использовании ооцитов и возможных осложнениях. Обязательным являлось добровольное согласие всех участвующих в программе субъектов и оформление соответствующих нормативных документов. Полученные в процессе исследования клинические результаты анализировали с использованием системы STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц. №АХХR402C295023FA). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей (препараты, характеристики бесплодия, исходы) проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), χ^2 Пирсона, одно- и двухстороннего критерия Фишера. Сравнение количественных параметров (возраст доноров и реципиентов, длительность витрификации, характеристики видов ооцитов и т. п.) в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна–Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. При этом устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных изменений нами формулировался тогда, когда мы имели идентичные, по сути, результаты по всему набору применявшихся критериев.

Результаты и обсуждение

Длительность контролируемой овариальной стимуляции в протоколах с ант-ГнРг во всех исследуемых группах в среднем составила $10,6 \pm 0,2$ дней. Средняя доза р-ФСГ составила $1785,6 \pm 33$ МЕ (табл. 1). Среднее количество полученных ооцитов в группах исследования статистически значимо не различалось и составляло в IA группе — $26,4 \pm 1,0$, в IB группе — $28,7 \pm 1,0$, в ПА и ПБ группах — $25,3 \pm 2,0$. Среднее количество витрифицированных ооцитов, находящихся на МII деления, в IB группе составляло $16 \pm 0,6$, а в ПБ группе — $17 \pm 0,5$ — данный показатель статистически значимо не различался при сравнении групп ($p > 0,05$). После размораживания криоконсервированных яйцеклеток донора, показатель: «среднее коли-

чество выживших яйцеклеток» в IB и ПБ группах составил — $9,5 \pm 0,3$, а выживаемость ооцитов в соответствующих группах, в свою очередь, достигала $87 \pm 15\%$. Полученные нами показатели выживаемости после применения метода витрификации практически идентичны с результатами мультицентрового когортного исследования, выполненного авторами Kim T. J., Laufer L. R., Hong S. W. с включением 3000 витрифицированных ооцитов, в котором указана выживаемость ооцитов 85% [13].

Анализ результатов программ ЭКО/ИКСИ с использованием ДО проводили в зависимости от факта наступления или отсутствия беременности у реципиентов. Учитывая то, что в литературе появляется все большее количество данных в пользу иммуномодулирующего действия гормонов, а именно прогестерона, [5, 6, 19, 23, 16, 10], для нормального функционирования эндометрия и его подготовки к имплантации в 100% случаев в нашем исследовании реципиенты получали заместительную гормональную терапию (ЗГТ). Таким образом, толщина эндометрия в день переноса эмбриона у реципиентов статистически значимо не различалась в исследуемых группах ($p > 0,05$) и составляла в среднем $9,5 \pm 0,4$ мм (табл. 2). Опыт работы ученых Kupesic S. (2002), Kwak J. Y. (2000), Laird S. M. (2000), Lante-ri E. (1998), в программе ДО показал, что женщины, получающие ЗГТ с последующим переносом эмбриона, имеют даже несколько выше шанс на успешную имплантацию, вероятно, за счет влияния гормонов и лучшей координации времени переноса эмбриона.

Процедура ИКСИ была выполнена в 100% случаев в IB и ПБ группе и 30,4% в IA и ПБ группе, что соответствовало наличию мужского фактора бесплодия. Частота имплантации (ЧИ) достоверно не различалась ($p > 0,05$) в исследуемых группах, как показано в таблице 3, и составляла при использовании в донорских программах нативных ооцитов 52,1%, а при применении ооцитов после витрификации 56,6%, а при переносе двух эмбрионов данный показатель в контрольных группах достигал 27,2% и 25% соответственно ($p > 0,05$). Ученые Maria Luisa López-Regalado и Ana Clavego при проведении рандомизированного исследования, в котором сравнивали исходы программ ЭКО/ИКСИ при СПОЭ и ПДЭ, получили следующие показатели: достоверных различий в исследуемых группах по частоте имплантации выявлено не было, она составляла 29,8% и 29,7%, частота наступления беременности составила 49,1 и 46,9%

соответственно, частота многоплодной беременности в группе СПОЭ — 0%, при ПДЭ — 26,4%, [14], необходимо обратить внимание на то, что в исследовании проведенном нами за 2009–2013 гг., ЧНБ при СПОЭ в программах ДО практически не отличается при сравнении с идентичными показателями данного рандомизированного исследования.

Показатель дробления во всех в группах нашего исследования составил 85,7%.

Частота наступления беременности достоверно не различалась ($p > 0,05$) при селективном переносе одного эмбриона: IA группа — 52,1% и IB группа — 56,6%, а в контрольных группах ЧНБ при ПДЭ — 54,5 и 50% соответственно. Следует отметить, что ЧНБ оказалась выше в группе СПОЭ при использовании ооцитов после витрификации, но достоверных различий при сравнении данных показателей выявлено не было. Söderström-Anttila V., Vilska S. провели анализ 142 программ донорства ооцитов, при селективном переносе одного эмбриона частота имплантации составила 54,7%, ЧНБ — 43,2%; многоплодная беременность при СПОЭ — 0% [21], необходимо отметить, что показатели, полученные в нашей работе, практически не различаются с результатами данного исследования. Elisabet Clua, Rosa Tur и соавт. провели исследование, целью которого явилось сравнение ЧНБ, частоты родов в программе донорства ооцитов при СПОЭ и переносе двух эмбрионов, по результатам данного исследования, включающего 1139 реципиентов (1073 ПДЭ и 66 СПОЭ), ЧНБ при СПОЭ — 45,5%, а при ПДЭ ЧНБ — 57,1%, многоплодная беременность при СПОЭ и ПДЭ: 0% и 39,5% соответственно [9]. Частота родов составила 76,4 и 63,7% соответственно. В связи с тем, что достоверных различий по анализируемым параметрам получено не было, по мнению ученых, чтобы исключить многоплодную беременность и связанные с ней возможные осложнения для матери и плода, рекомендован селективный перенос одного эмбриона в программе донорства ооцитов [9, 18].

Общая ЧНБ достигала 49,9%. Достоверных различий при сравнении полученных показателей: ЧНБ, ЧИ, выживаемости ооцитов, в группах наблюдения и контрольных группах выявлено не было ($p > 0,05$). Характеристика полученных беременностей в при селективном переносе одного эмбриона и ПДЭ представлена в таблице 3.

Следует обратить внимание, что в мировой практике ВРТ, частота применения селективного переноса эмбрионов различается, так в США к 2010 году количество женщин, прибегнув-

Таблица 3

Исходы программ ЭКО/ИКСИ при СПЭ и ПДЭ

Параметр (%)	IA группа СПОЭ n=23	IB группа СПОЭ n=30	IIA группа ПДЭ n=11	IIБ группа ПДЭ n=10
1. Частота наступления беременности	52,1% (12)	56,6% (17)	54,5% (6)	50% (5)
2. Частота имплантации	52,1%	56,6%	27,2%	25%
3. Частота прерывания до 12 недель беременности	3,3% (2)	3,89% (2)	16,6% (1)	40% (2)
4. Беременность биохимическая	0	7% (2)	0	0
5. Эктопическая беременность	8,7% (2)	3,3% (1)	0	0
6. Многоплодная беременность	0	0	33,3% (2)	20% (1)

ших к СПОЭ, по данным SGFC (Shady Grove Fertility Center) США, увеличилось до 20% среди пациенток и до 41% в программах донорства ооцитов. При этом частота наступления беременности в первой группе пациенток составляла 52,1%, а во второй группе 56,6%, в свою очередь, частота многоплодной беременности в контрольных группах достигала следующих показателей: ПА — 33,3%, ПБ — 20%. На рисунке 1 отображены данные о частоте применения СПОЭ с 2002–2010 гг. в США в программах ЭКО/ИКСИ и ДО.

В свою очередь, в Европе использование данного метода в пределах 20%, в Швейцарии, в частности, около 69% циклов ЭКО/ИКСИ с СПОЭ, в Финляндии данный показатель достигает 50%. Одно из самых широкомасштабных исследований по СПОЭ было опубликовано в журнале «New England Journal of Medicine»

в 2004 г. 661 пациентка была включена в исследование: частота наступления беременности при СПОЭ составила 39% по сравнению с ПДЭ — 43% соответственно, в свою очередь, многоплодная беременность в группах наблюдения составила 0,8% и 33,1%. Таким образом, выше сказанное еще раз подчеркивает, что для успешной имплантации и пролонгирования беременности необходим один эмбрион хорошего качества.

Необходимо обратить внимание и на то, что в исследовании применяли современный метод криоконсервации ооцитов — витрификацию, который позволяет получить высокие показатели выживаемости яйцеклеток ($87 \pm 15\%$), после размораживания и, соответственно, повысить шансы на положительный исход программ ЭКО/ИКСИ ДО. Ученые А. Е. Jones, J. W. Miller на Конгрессе ASRM в 2013 г. указали на то, что по результатам их научного исследования при сравнении результативности применения витрифицированных и нативных ооцитов донора оплодотворение, развитие бластоцисты и частота наступления беременности не имеют достоверных различий [12]. В исследовании Solé M., Santaló J. и соавт. в 2013 г. [22] с применением 989 ооцитов, выживаемость ооцитов после витрификации составила 85,6%, а также достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$) при сравнении витрифицированных и нативных ооцитов: по показателям частоты имплантации — 21,8 и 26,8% соответственно и ЧНБ — 40,8 и 33,3% соответственно. В своей публикации А. Cobo [7] в 2010 году указала следующие выживаемость ооцитов после витрификации более 90–95,1%.

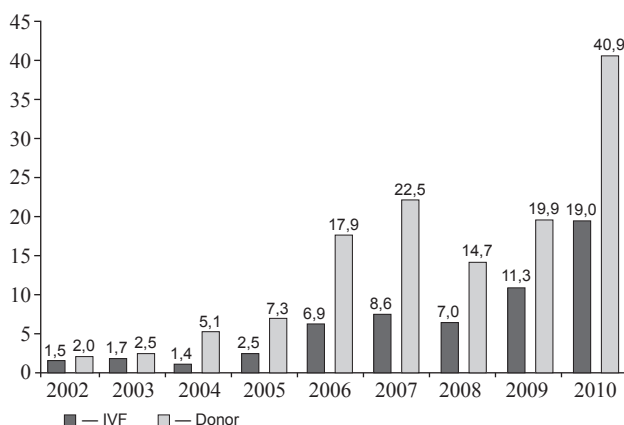


Рис. 1. Частота селективного переноса эмбриона США 2002–2010 гг.

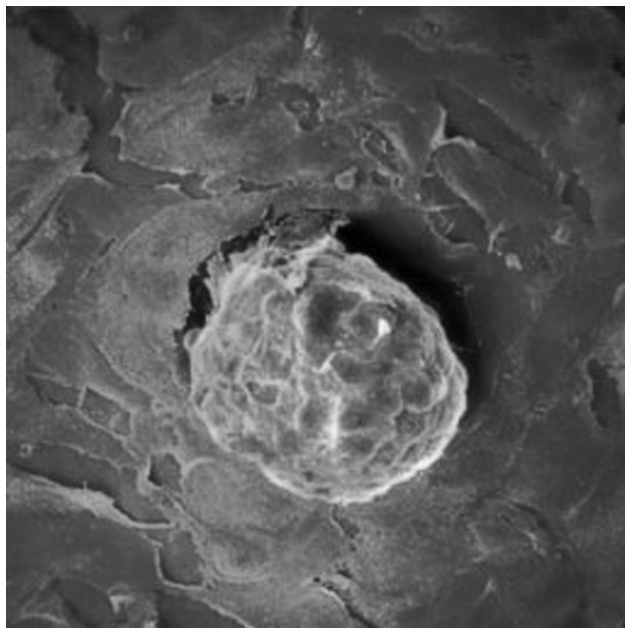


Рис. 2. Имплантация бластоцисты

Заключение

Таким образом, учитывая полученные статистические данные, СПОЭ не снижает показатели частоты имплантации, частоты наступления беременности и не влияет отрицательно на исходы программ ЭКО/ИКСИ-ДО.

Применение витрифицированных и нативных ооцитов донора позволяет получить идентичные показатели частоты дробления, имплантации и частоты наступления беременности при СПОЭ и ПДЭ в программе донорства ооцитов.

Таким образом, главным в стратегии селективного переноса одного эмбриона является снижение числа многоплодных беременностей, с целью исключения возможных рисков и осложнений для матери и плода, и, кроме того, повышение успешности программ ЭКО/ИКСИ при использовании ооцитов донора.

Статья представлена И.Ю. Коганом,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Отчет за 2011 год ВРТ в РФ.
2. Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. М.; 2005.
3. Назаренко Т.А., Краснопольская К.В. Бедный ответ. М.; 2012.
4. Andersen A., Gianaroli L., Nygren K. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. Hum. Reprod. 2004; 19: 490–503.
5. Ben Nun I., Jaffe R., Fejgin M.D. et al. Therapeutic maturation of endometrium in vitro fertilisation and embryo transfer. Fertil. Steril 1992; 57: 953–62.
6. Bourgain C., Smits J., Camus M. et al. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonadotrophin-releasing hormone analog human menopausal gonadotrophin stimulated cycles. 1994; 9: 32–40.
7. Cobo A., Meseguer M., Remohi J., Pellicer A. Use of cryobanked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. Hum. Reprod. 2010; 25: 2239–46.
8. Criniti A., Thyer A., Chow G. et al. Elective single blastocyst transfer reduces twin rates without compromising pregnancy rates. Fertil Steril 2005; 6 (84): 1613–19.
9. Elisabet Clua, Rosa Tur, Buenaventura Coroleu, Montse Boada, I. Rodríguez, Pedro N. Barri, Anna Veiga Elective single-embryo transfer in oocyte donation programmes: should it be the rule? Reproductive BioMedicine Online. 2012; 25 (6): 642–8.
10. El-Zibdeh M.Y. Randomized clinical trial the efficacy of dydrogesteron, human chorionic Gonadotropin or no treatment in the reduction of spontaneous abortion. Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2–5, 2001.
11. Gardner D.K., Vella P., Lane M., Wagley L. et al. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. Fertil Steril 1998; 69: 84–8.
12. Jones A.E., J.W. Miller, G.A. Hill, C.M. Whitworth, A.C. Eblen, M.A. Freeman. IVF, Nashville Fertility Center, Nashville, TN. Fresh versus vitrified: results of an egg donor program comparing sibling oocyte outcomes. USA. Boston. Tuesday, October 15, 2013; 4:15 PM.
13. Kim T.J., Laufer L.R., Hong S.W. Vitrification of oocytes produces high pregnancy rates when carried out in fertile women. Fertil. Steril. 2010; 93: 467–74.
14. López-Regalado M.L., Clavero A., Gonzalvo M.C., Serrano M., Martínez L., Mozas J., Rodríguez-Serrano F., Fontes J., Castilla J.A. Randomised clinical trial comparing elective single-embryo transfer followed by single-embryo cryotransfer versus double embryo transfer. Eur. J. Obstet. Gyn. Rep. Biol. 2014; 178: 192–8.
15. Montfoort A., Dumoulin J., Land J. et al. Elective single embryo transfer (eSET) policy in the first three IVF/ICSI treatment cycles. Human. Reprod. 2005; 20: 433–6.
16. Raghupathy R., Makhseed M. Progesteron-receptor immunomodulation and anti-abortion effects. Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2–5, 2001.
17. Ruiz-Alonso M., Blesa D., Simón C. The genomics of the human endometrium. Biochim. Biophys. Acta. 2012; 1822: 1931–42.
18. Scotland G., McNamee P., Peddie V., Bhattacharya S. Safety versus in elective single embryo transfer: women's pref-

- erences for outcomes of in vitro fertilization. BJOG 2007; 114: 977–83.
19. Segal S., Casper R.F. Progesteron supplementation increases luteal phase endometrial thickness and estradiol levels in vitro fertilization. Hum. Reprod. 1992; 7: 1210–13.
 20. Smith G.D., Serafini P., Fioravanti J., Yadid I., Coslovsky M., Hassun P., et al. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. Fertil Steril. 2010; 94: 2088–95.
 21. Söderström-Anttila V., Vilska S. Five years of single embryo transfer with anonymous and non-anonymous oocyte donation. Reprod Biomed Online. 2007; 15 (4): 428–33.
 22. Solé M., Santaló J., Boada M., Clua E., Rodríguez I, Martínez F., Coroleu B., Barri P.N., Veiga A. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. Hum Reprod. 2013; 28 (8): 2087–92.
 23. Szekeres-Bartho J. Progesteron-mediated immunomodulation and anti-abortion effects. The role of the progesterone-induced blocking factor. Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2–5, 2001.
- ## References
1. Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. Otchet za 2011 god VRT v RF [Report 2011]. (in Russian).
 2. Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuz'michev L.N. Lechenie zhen'skogo i muzh'skogo besplodija [Treatment of female and male infertility]. M.: 2005; 784. (in Russian).
 3. Nazarenko T.A., Krasnopol'skaja K.V. Bednyj otvet [«Poor response»]. M.: 2012. (in Russian).
 4. Andersen A., Gianaroli L., Nygren K. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. Hum. Reprod. 2004; 19: 490–503.
 5. Ben Nun I., Jaffe R., Fejgin M.D. et al. Therapeutic maturation of endometrium in vitro fertilisation and embryo transfer. Fertil. Steril 1992; 57: 953–62.
 6. Bourgain C., Smitz J., Camus M. Et al. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonadotrophin-releasing hormone analog human menopausal gonadotrophin stimulated cycles. 1994; 9: 32–40.
 7. Cobo A., Meseguer M., Remohi J., Pellicer A. Use of cryobanked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. Hum. Reprod. 2010; 25: 2239–46.
 8. Criniti A., Thyer A., Chow G. et al. Elective single blastocyst transfer reduces twin rates without compromising pregnancy rates. Fertil Steril 2005; 6 (84): 1613–19.
 9. Elisabet Clua, Rosa Tur, Buenaventura Coroleu, Montse Boada, I. Rodríguez, Pedro N. Barri, Anna Veiga Elective single-embryo transfer in oocyte donation programmes: should it be the rule? Reproductive BioMedicine On-line. 2012; 25 (6): 642–8.
 10. El-Zibdeh M.Y. Randomized clinical trial the efficacy of dydrogesteron, human chorionic Gonadotropin or no treatment in the reduction of spontaneous abortion. Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2–5, 2001.
 11. Gardner D.K., Vella P., Lane M., Wagley L. et al. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. Fertil Steril 1998; 69: 84–8.
 12. Jones A.E., J.W. Miller, G.A. Hill, C.M. Whitworth, A.C. Eblen, M.A. Freeman. IVF, Nashville Fertility Center, Nashville, TN. Fresh versus vitrified: results of an egg donor program comparing sibling oocyte outcomes. USA. Boston. Tuesday, October 15, 2013; 4:15 PM.
 13. Kim T.J., Laufer L.R., Hong S.W. Vitrification of oocytes produces high pregnancy rates when carried out in fertile women. Fertil. Steril. 2010; 93: 467–74.
 14. López-Regalado M.L., Clavero A., Gonzalvo M.C., Serrano M., Martínez L., Mozas J., Rodríguez-Serrano F., Fontes J., Castilla J.A. Randomised clinical trial comparing elective single-embryo transfer followed by single-embryo cryotransfer versus double embryo transfer. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014; 178: 192–8.
 15. Montfoort A., Dumoulin J., Land J. et al. Elective single embryo transfer (eSET) policy in the first three IVF/ICSI treatment cycles. Human. Reprod. 2005; 20: 433–6.
 16. Raghupathy R., Makhseed M. Progesteron-receptor immunomodulation and anti-abortion effects. Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2–5, 2001.
 17. Ruiz-Alonso M., Blesa D., Simón C. The genomics of the human endometrium. Biochim. Biophys. Acta. 2012; 1822: 1931–42.
 18. Scotland G., McNamee P., Peddie V., Bhattacharya S. Safety versus in elective single embryo transfer: women's preferences for outcomes of in vitro fertilization. BJOG 2007; 114: 977–83.
 19. Segal S., Casper R.F. Progesteron supplementation increases luteal phase endometrial thickness and estradiol levels in vitro fertilization. Hum. Reprod 1992; 7: 1210–13.
 20. Smith G.D., Serafini P., Fioravanti J., Yadid I., Coslovsky M., Hassun P., et al. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. Fertil Steril 2010. 94: 2088–95.
 21. Söderström-Anttila V., Vilska S. Five years of single embryo transfer with anonymous and non-anonymous oocyte donation. Reprod Biomed Online. 2007; 15 (4): 428–33.
 22. Solé M., Santaló J., Boada M., Clua E., Rodríguez I, Martínez F., Coroleu B., Barri P.N., Veiga A. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. Hum Reprod. 2013; 28 (8): 2087–92.

23. Szekeres-Bartho J. Progesteron-mediated immunomodulation and anti-abortion effects. The role of the progesterone-induced blocking factor. Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2–5, 2001.

■ Адреса авторов для переписки

Габараева Виктория Владиславовна — аспирант. Кафедра репродуктивного здоровья женщин. СЗГМУ им. И. И. Мечникова. 192014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 5.
E-mail: reprodyktolog87@mail.ru.

Калугина Алла Станиславовна — д. м. н., доцент. Кафедры репродуктивного здоровья женщин. СЗГМУ им. И. И. Мечникова. 192014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 5; Зам. глав. врача по акушерству, гинекологии и репродуктивной медицине. Клиника репродуктивной медицины ООО «АВА-ПЕТЕР». 191186, Россия, Санкт-Петербург, Невский пр-т, д. 22-24. **E-mail:** Kalugina-AS@avaclinic.ru.

Gabaraeva Victoria Vladislavovna — postgraduate. Department of women's reproductive health. Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. 192014, St. Petersburg, Mayakovskogo St., 5, Russia. **E-mail:** reprodyktolog87@mail.ru.

Kalugina Alla Stanislavovna — M.D., Lecture. Department of women's reproductive health. Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. 192014, St. Petersburg, Mayakovskogo St., 5, Russia; Deputy head doctor for obstetrics, gynecology and reproductive medicine. AVA-PETER clinic. 191186, St. Petersburg, Nevskiy prospekt, 22-24, Russia. **E-mail:** Kalugina-AS@avaclinic.ru.