

Полиморфизмы гена рецептора витамина D и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий

А.Ю. Романов^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1821-8684, romanov1553@yandex.ru

А.Г. Сыркашева, ORCID: 0000-0002-7150-2230, a_syrkasheva@oparina4.ru

А.Е. Донников, ORCID: 0000-0003-3504-2406, a_donnikov@oparina4.ru

Н.В. Долгушина, ORCID: 0000-0003-1116-138X, n_dolgushina@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Прием витамина D рекомендован женщинам с недостаточным уровнем витамина D, планирующим лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Действие активной формы витамина D опосредовано через его рецептор – VDR (vitamin D receptor). Присутствие VDR в клетках и тканях женской репродуктивной системы позволяет предположить, что витамин D играет важную роль в репродукции человека. Тем не менее влияние полиморфизмов гена VDR на репродукцию человека изучено недостаточно.

Цель. Оценить влияние полиморфизмов гена VDR на фолликулогенез, эмбриологические и клинические исходы у пациенток в программах ВРТ.

Материалы и методы. В одномоментное исследование были включены пациентки (n = 300) без наличия противопоказаний и развития осложнений в ходе проведения программ ВРТ. Оценивали число фолликулов, число полученных при трансвагинальной пункции ооцит-кумулюсных комплексов, число зрелых и незрелых ооцитов, их соотношение, наличие дисморфизмов ооцитов, число полученных зигот и частоту оплодотворения, число полученных бластоцист. Определение трех полиморфизмов гена VDR (FokI – rs2228570, BsmI – rs1544410, TaqI – rs731236) было проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Среднее число фолликулов в день ТВП, число полученных ооцитов, средняя доля зрелых ооцитов и общее число полученных зрелых ооцитов, частота оплодотворения, число полученных бластоцист не были связаны с наличием изученных полиморфизмов гена VDR. Частота наличия патологии перивителлинового пространства при генотипе A/A гена FokI составила 5,7%, при генотипе A/G – 14,7%, при генотипе G/G – 16,3% ($p = 0,041$ при сравнении генотипа A/A с генотипами A/G + G/G). В зависимости от генотипа частота наступления беременности (ЧНБ) колебалась от 38,5 до 52,8%, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Выводы. Показано, что патология перивителлинового пространства ооцитов при генотипе A/G гена FokI встречается в 2,6 раза чаще, а при генотипе G/G – в 2,9 раза чаще, чем при генотипе A/A. Однако различий ЧНБ у пациенток в программах ВРТ не выявлено.

Ключевые слова: VDR, дисморфизмы ооцитов, бесплодие, эмбрион, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение

Для цитирования: Романов А.Ю., Сыркашева А.Г., Донников А.Е., Долгушина Н.В. Полиморфизмы гена рецептора витамина D и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет.* 2021;(12):360–364. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-360-364>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D receptor gene polymorphisms and the effectiveness of assisted reproductive technology

Andrey Yu. Romanov^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1821-8684, romanov1553@yandex.ru

Anastasiya G. Syrkasheva, ORCID: 0000-0002-7150-2230, a_syrkasheva@oparina4.ru

Andrey E. Donnikov, ORCID: 0000-0003-3504-2406, a_donnikov@oparina4.ru

Nataliya V. Dolgushina, ORCID: 0000-0003-1116-138X, n_dolgushina@oparina4.ru

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Vitamin D administration is recommended for women with vitamin D insufficiency, who are planning to undergo assisted reproductive treatment (ART). The action of the active form of vitamin D is mediated through its vitamin D receptor (VDR). The presence of VDR in the cells and tissues of the female reproductive system suggests that vitamin D plays an important role in human reproduction. However, the effect of VDR gene polymorphisms on human reproduction has not been adequately studied.

Aim. To assess the effect of VDR gene polymorphisms on the folliculogenesis, embryogenesis and clinical outcomes of assisted reproduction programs.

Materials and methods. The cross-sectional study included 300 patients without complications during the assisted reproduction cycle. The number of follicles, oocyte-cumulus complexes, mature and immature oocytes, the presence of oocyte dysmorphisms, number of zygotes, fertilization rate, and the number of obtained blastocysts were evaluated. The determination of three polymorphisms of the VDR gene (FokI – rs2228570, BsmI – rs1544410, TaqI – rs731236) was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results. The incidence of perivitelline space pathology of oocytes in FokI A/A genotype patients was 5.7%, in A/G genotype patients – 14.7%, in G/G genotype patients – 16.3% ($p = 0.041$ when comparing A/A genotype with A/G + G/G genotypes). Depending on the genotype, the pregnancy rate ranged from 38.5 to 52.8%, but no statistically significant differences were found.

Conclusion. It was shown that the perivitelline space pathology of oocytes in the FokI A/G genotype patients is 2.6 times higher, and in the G/G genotype patients – 2.9 times higher than in the A/A genotype patients. However, there were no differences in pregnancy rate among patients with different genotypes of FokI, BsmI and TaqI gene polymorphisms of VDR.

Keywords: VDR, oocyte dysmorphisms, infertility, embryo, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization

For citation: Romanov A.Yu., Syrkasheva A.G., Donnikov A.E., Dolgushina N.V. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the effectiveness of assisted reproductive technology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):360–364. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-360-364>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D – это жирорастворимый витамин, принадлежащий к семейству стероидных гормонов. Основная биологическая функция витамина D в организме человека заключается в обеспечении всасывания кальция и фосфора в тонком кишечнике. Дефицит витамина D связан с такими заболеваниями, как рахит и остеопороз, а также с повышением риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, аутоиммунных заболеваний и других патологических состояний и расстройств [1–4].

Значение витамина D для репродукции человека и женской фертильности невозможно переоценить. Согласно данным метаанализа J. Zhao et al. (2018), частота наступления беременности у пациенток с недостаточностью витамина D снижается в 1,10 раза (95% ДИ 0,93–1,30), а частота живорождения снижается в 1,35 раза (95% ДИ 1,11–1,72). Таким образом, авторы делают вывод, что прием витамин D рекомендован женщинам с недостаточным уровнем витамина D, планирующим лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) [5].

Биологическое действие витамина D осуществляется за счет связи его активной формы (кальцитриол – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) с растворимым белком, рецептором витамина D (VDR). VDR представляет собой фактор транскрипции, расположенный в ядрах клеток-мишеней, и опосредует геномное действие активной формы витамина D. Этот фактор транскрипции представлен в тканях и органах различных систем организма человека, включая клетки репродуктивной системы. Присутствие VDR в клетках и тканях женской репродуктивной системы позволяет предположить, что витамин D играет важную роль в репродукции человека [6].

Важно отметить, что для правильного функционирования биологических систем организма человека в равной степени важным является как присутствие в достаточной концентрации биологически активной молекулы (кальцитриол), так и должное функционирование рецептора (VDR). В литературе присутствуют сведения о роли полиморфизмов VDR в развитии сердечно-сосудистых [7], онкологических [8, 9], ревматологических и аутоиммунных заболеваний [10, 11] и других патологических состояний. Тем не менее роль полиморфизмов гена VDR в репродукции человека изучена недостаточно.

Цель исследования – оценить влияние полиморфизмов гена VDR на фолликулогенез, эмбриологические и клинические исходы у пациенток в программах BPT.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное исследование были включены пациентки ($n = 300$) без наличия противопоказаний и развития осложнений в ходе проведения программ BPT. Критериями включения явились нормальный кариотип обоих супругов, отсутствие выраженной патозооспермии (100% тератозооспермия, абсолютная астенозооспермия, все виды азооспермии), возраст женщины от 18 до 39 лет включительно, индекс массы тела женщины от 19 до 25 $\text{кг}/\text{м}^2$ включительно. Критериями исключения явились использование донорских гамет или суррогатного материнства, а также получение 3 и менее ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников.

Овариальная стимуляция у всех пациенток проводилась с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) или комбинированного препарата рФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и назначением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ). Трансвагинальная пункция (ТВП) яичников

осуществлялась через 36 ч после введения триггера овуляции. Культивирование эмбрионов, селективный перенос эмбриона осуществляли согласно рутинной клинической практике. Поддержка лютеиновой фазы и посттрансферного периода у всех пациенток проведена по стандартному протоколу [12]. Через 14 дней после переноса в полость матки определялась концентрация β -ХГ в сыворотке крови пациентки. При визуализации сердцебиения эмбриона через 5 нед. после переноса эмбриона регистрировали клиническую беременность.

Оценивали число фолликулов, число полученных при ТВП ооцит-кумулюсных комплексов, число зрелых и незрелых ооцитов, их соотношение, наличие дисморфизмов ооцитов, число полученных зигот и частоту оплодотворения, число полученных бластоцист. Во время оплодотворения проводили морфологическую оценку ооцитов, определяли наличие цитоплазматических дисморфизмов. К цитоплазматическим дисморфизмам относили наличие центральной гранулярности цитоплазмы, аномальных агрегатов гладкого эндоплазматического ретикулума в цитоплазме или вакуолей в цитоплазме. К патологии перивителлинового пространства относили расширение перивителлинового пространства и/или наличие в нем дебриса [12].

У всех пациенток был проведен анализ трех полиморфизмов гена VDR (FokI – rs2228570, BsmI – rs1544410, TaqI – rs731236) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Статистический анализ проводился с применением точного теста Фишера для сравнения категориальных переменных, t -теста для сравнения средних величин.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток составил $31,4 \pm 3,3$ года, средний индекс массы тела – $22,0 \pm 2,4$ кг/м². Только 30 (10%) пациенток имели роды в анамнезе, 270 (90%) пациенток родов в анамнезе не имели. Аборты (от 1 до 3) в анамнезе были отмечены у 32 пациенток, самопроизвольные выкидыши (от 1 до 4) – у 62 пациенток, внематочные беременности (от 1 до 2) – у 49 пациенток.

Первичное бесплодие было отмечено у 169 (56,3%) пациенток, вторичное – у 131 (43,7%) пациентки. Средняя продолжительность бесплодия составила $4,9 \pm 3,1$ года. Попытки лечения бесплодия методами ВРТ в анамнезе (от 1 до 9) были отмечены у 107 пациенток.

Средняя продолжительность овариальной стимуляции составила $9,1 \pm 1,4$ дня. Средняя суммарная дозировка гонадотропинов – 1374 ± 425 МЕ. Среднее число фолликулов в день ТВП не было ассоциировано с наличием полиморфизмов гена VDR и в среднем составило $10,1 \pm 4,3$ фолликула. Аналогичным образом не было выявлено связи между наличием полиморфизмов гена VDR и числом ооцитов, полученных по время ТВП, которое в среднем составило $9,0 \pm 4,1$ ооцита. Средняя доля зрелых ооцитов составила $0,81 \pm 0,19$. Связи полиморфизмов гена VDR со зрелостью ооцитов также не выявлено. Тем не менее нами была показана связь полиморфизма FokI с возникновением дисморфизмов ооцитов, а именно патологии перивителлинового пространства ооцитов (табл. 1). Частота наличия патологии перивителлинового пространства при генотипе A/A составила 5,7%, при генотипе A/G – 14,7%, при генотипе G/G – 16,3%. Таким образом, частота патологии перивителлинового пространства при генотипе A/G была в 2,6 раза выше, а при генотипе G/G – в 2,9 раза выше, чем при генотипе A/A ($p = 0,041$).

Частота оплодотворения составила в среднем $90,6 \pm 14,8\%$ и не была ассоциирована с наличием полиморфизмов гена VDR. Также не выявлено связи между полиморфизмами гена VDR и числом полученных бластоцист, которое в среднем составило $3,0 \pm 2,4$ бластоцисты.

● **Таблица 1.** Частота патологии перивителлинового пространства в зависимости от наличия полиморфизмов гена VDR

● **Table 1.** Incidence of the perivitelline space pathology depending on the presence of VDR gene polymorphisms

Полиморфизм	Генотип	Отсутствие дисморфизма		Наличие дисморфизма		p
		Частота	%	Частота	%	
FokI	A/A	50	19,3	3	7,3	0,041
	A/G	122	47,1	21	51,2	0,093
	G/G	87	33,6	17	41,5	0,208
BsmI	A/A	30	11,6	6	14,6	0,366
	A/G	121	46,7	18	43,9	0,770
	G/G	108	41,7	17	41,5	0,559
TaqI	C/C	28	10,8	6	14,6	0,312
	T/C	120	46,3	18	43,9	0,641
	T/T	111	42,9	17	41,5	0,503

● **Таблица 2.** Частота наступления беременности в зависимости от наличия полиморфизмов гена VDR
 ● **Table 2.** Pregnancy rate depending on the presence of VDR gene polymorphisms

Полиморфизм	Генотип	Беременность не наступила		Беременность наступила		ЧНБ, %	p
		Частота	%	Частота	%		
FokI	A/A	25	15,2	28	20,6	52,8	0,227
	A/G	88	53,7	55	40,4	38,5	0,754
	G/G	51	31,1	53	39,0	51,0	0,154
BsmI	A/A	18	11,0	18	13,2	50,0	0,549
	A/G	77	47,0	62	45,6	44,6	0,687
	G/G	69	42,1	56	41,2	44,8	0,875
TaqI	C/C	17	10,4	17	12,5	50,0	0,562
	T/C	77	47,0	61	44,9	44,2	0,781
	T/T	70	42,7	58	42,6	45,3	0,995

На следующем этапе работы мы проанализировали влияние полиморфизмов гена VDR на частоту наступления беременности (ЧНБ) в программах ВРТ. Данные представлены в *табл. 2*. Средняя ЧНБ составила 45,3%. В зависимости от типа выявленного полиморфизма ЧНБ колебалась от 38,5 до 52,8%. Несмотря на выявленное влияние полиморфизмов гена VDR на возникновение дисморфизмов ооцитов, не было найдено различий ЧНБ у пациенток в программах ВРТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность морфологических аномалий (дисморфизмов) ооцитов может достигать 50% [13]. Дисморфизмы ооцитов подразделяются на два типа: цитоплазматические и экстрацитоплазматические [14]. К цитоплазматическим дисморфизмам относят повышение гранулярности цитоплазмы, повышение вакуолизации, аномальные агрегаты гладкого эндоплазматического ретикула, наличие цитоплазматических включений. Данный тип дисморфизмов является признаком цитоплазматической незрелости клетки и оказывает влияние на оплодотворение ооцита и дальнейшее развитие эмбриона. К экстрацитоплазматическим дисморфизмам относят изменения перивителлинового пространства (изменение ширины, наличие гранулярности), изменение толщины и/или формы зоны пеллюцида (блестящей оболочки), особенности строения первого полярного тельца. На возникновение дисморфизмов ооцитов влияют многие факторы, включая возраст пациентки, соматический статус, наличие эндокринной патологии, условия овариальной стимуляции [15]. Согласно литературным данным, дисморфизмы ооцитов, в том числе дисморфизмы перивителлинового пространства, оказывают негативное влияние на частоту оплодотворения, качество эмбрионов и частоту наступления беременности в программах ВРТ [12, 16–19].

В исследовании M.W. Reginatto et al. (2018) была проанализирована распространенность полиморфизмов TaqI, BsmI and FokI у пациенток программ ВРТ и здоро-

вых добровольцев, у которых есть здоровые дети, рожденные без применения методов ВРТ [20]. Согласно полученным данным, С-аллель полиморфизма TaqI в 2 раза чаще (95% ДИ 1,1–3,5) встречался у пациенток с бесплодием по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме того, количество фолликулов у пациенток с генотипом Т/Т полиморфизма TaqI гена VDR значительно превышает количество фолликулов у пациенток с генотипами Т/С и С/С [20]. Таким образом, авторами было сделано предположение о том, что передача сигнала VDR может оказывать влияние на ответ на овариальную стимуляцию, однако механизм данного воздействия на данный момент не известен.

В нашем исследовании не выявлено влияния полиморфизмов гена VDR на ответ яичников на овариальную стимуляцию в программах ВРТ. Среднее количество фолликулов в день ТВП составило $10,1 \pm 4,3$, среднее количество полученных ооцитов составило $9,0 \pm 4,1$. Тем не менее нами выявлено значимое влияние G-аллеля полиморфизма FokI гена VDR на развитие дисморфизмов ооцитов, связанных с перивителлиновым пространством. Несмотря на полученные различия, влияния полиморфизмов гена VDR на частоту наступления беременности не выявлено. Это может быть связано со своевременной коррекцией дефицита витамина D пациенткам, обращающимся для лечения бесплодия методами ВРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании была проведена оценка влияния полиморфизмов гена VDR на фолликулогенез, эмбриологические и клинические исходы у пациенток в программах ВРТ. Показано, что патология перивителлинового пространства ооцитов при генотипе A/G гена FokI встречается в 2,6 раза выше, а при генотипе G/G – в 2,9 раза выше, чем при генотипе A/A.

Поступила / Received 07.06.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2021
 Принята в печать / Accepted 26.06.2021

Список литературы / References

- Garland C.F., Garland F.C., Gorham E.D., Lipkin M., Newmark H., Mohr S.B., Holick M.F. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*. 2006;96(2):252–261. <https://www.doi.org/10.2105/AJPH.2004.045260>.
- Wagner C.L., Greer F.R.; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–1152. <https://www.doi.org/10.1542/peds.2008-1862>.
- Da Porto A., Cavarape A., Catena C., Colussi G., Casarsa V., Sechi L.A. Interactions between vitamin D levels, cardiovascular risk factors, and atherothrombosis markers in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2021;26(3):315–316. <https://www.doi.org/10.1177/1358863X20979360>.
- Martinon P., Fraticelli L., Giboreau A., Dussart C., Bourgeois D., Carrouel F. Nutrition as a Key Modifiable Factor for Periodontitis and Main Chronic Diseases. *J Clin Med*. 2021;10(2):197. <https://www.doi.org/10.3390/jcm10020197>.
- Zhao J., Huang X., Xu B., Yan Y., Zhang Q., Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):13. <https://www.doi.org/10.1186/s12958-018-0324-3>.
- Shahrokhi S.Z., Ghaffari F., Kazerooni F. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta*. 2016;455:33–38. <https://www.doi.org/10.1016/j.cca.2015.12.040>.
- Obukhova O.A., Ataman A.V., Zavadskaya M.M., Piven S.M., Levchenko Z.M. The association of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms with high blood pressure in stroke patients of Ukrainian Population. *Wiad Lek*. 2020;73(11):2349–2353. <https://www.doi.org/10.36740/wlek202011105>.
- Mashhadi M.A., Arbabi N., Sepehri Rad N., Sargazi S., Harati-Sadegh M. Association between common variants in vitamin D receptor gene and susceptibility to Non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2021;40(3):288–299. <https://www.doi.org/10.1080/15257770.2020.1871488>.
- Latacz M., Rozmus D., Fiedorowicz E., Snarska J., Jarmolowska B., Kordulewska N. et al. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphism in Patients Diagnosed with Colorectal Cancer. *Nutrients*. 2021;13(1):200. <https://www.doi.org/10.3390/nu13010200>.
- Neves J.S.F., Visentainer J.E.L., Reis D.M.D.S., Rocha Loures M.A., Alves H.V., Lara-Armi F.F. et al. The Influence of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Spondyloarthritis. *Int J Inflamm*. 2020;2020:8880879. <https://www.doi.org/10.1155/2020/8880879>.
- Ruiz-Ballesteros A.I., Meza-Meza M.R., Vizmanos-Lamotte B., Parra-Rojas I., de la Cruz-Mosso U. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9626. <https://www.doi.org/10.3390/ijms21249626>.
- Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Агаршева М.А., Ковальская Е.В. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с дисморфизмами ооцитов. *Акушерство и гинекология*. 2015;(7):56–62. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/lshody-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii-u-pacientok-s-dismorfizmami-oocitov.html>.
Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Makarova N.P., Agarsheva M.V., Kovalskaya E.V. Outcomes of assisted reproductive technology programs in patients with oocyte dysmorphisms. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(7):56–62. (In Russ.) Available at: <https://en.aig-journal.ru/articles/lshody-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii-u-pacientok-s-dismorfizmami-oocitov.html>.
- Setti A.S., Figueira R.C.S., Braga D.P.A.F., Colturato S.S., Iaconelli A., Borges E. Relationship between oocyte abnormal morphology and intracytoplasmic sperm injection outcomes: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):364–370. <https://www.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.031>.
- Горшкова А.Г., Макарова Н.П., Долгушина Н.В. Дисморфизмы ооцитов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2014;(6):27–32. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Dismorfizmy-oocitov-v-ciklah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
Gorshkova A.G., Makarova N.P., Dolgushina N.V. Oocyte dysmorphisms in in vitro fertilization cycles: A review of literature. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(7):56–62. (In Russ.) Available at: <https://en.aig-journal.ru/articles/Dismorfizmy-oocitov-v-ciklah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
- Горшкова А.Г., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Ковальская Е.В., Калинина Е.А. Факторы риска развития дисморфизмов ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2015;(5):66–73. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Faktory-riska-razvitiya-dismorfizmov-oocitov-v-programmah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
Gorshkova A.G., Dolgushina N.V., Makarova N.P., Kovalskaya E.V., Kalinina E.A. Risk factors for oocyte dysmorphisms in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(5):66–73. (In Russ.) Available at: <https://en.aig-journal.ru/articles/Faktory-riska-razvitiya-dismorfizmov-oocitov-v-programmah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
- Khalife D., Abu-Musa A., Khalil A., Ghazeeri G. Towards the selection of embryos with the greatest implantation potential. *J Obstet Gynaecol*. 2021;1–6. <https://www.doi.org/10.1080/01443615.2020.1835842>.
- Sousa M., Cunha M., Silva J., Oliveira E., Pinho M.J., Almeida C. et al. Ultrastructural and cytogenetic analyses of mature human oocyte dysmorphisms with respect to clinical outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(8):1041–1057. <https://www.doi.org/10.1007/s10815-016-0739-8>.
- Ashrafi M., Karimian L., Eftekhari-Yazdi P., Hasani F., Arabipour A., Bahmanabadi A., Akhond M.R. Effect of oocyte dysmorphisms on intracytoplasmic sperm injection cycle outcomes in normal ovarian responders. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(12):1912–1920. <https://www.doi.org/10.1111/jog.12818>.
- Braga D.P.A.F., Setti A.S., Figueira R.C.S., Machado R.B., Iaconelli A., Borges E. Influence of oocyte dysmorphisms on blastocyst formation and quality. *Fertil Steril*. 2013;100(3):748–754. <https://www.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.021>.
- Reginatto M.W., Pizarro B.M., Antunes R.A., Mancebo A.C.A., Hoffmann L., Fernandes P. et al. Vitamin D Receptor Tag1 Polymorphism Is Associated With Reduced Follicle Number in Women Utilizing Assisted Reproductive Technologies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:252. <https://www.doi.org/10.3389/fendo.2018.00252>.

Информация об авторах:

Романов Андрей Юрьевич, аспирант, научный сотрудник отдела наукометрии департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; romanov1553@yandex.ru

Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени проф. Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; a_syrkasheva@oparina4.ru

Донников Андрей Евгеньевич, к.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов, врач клинической лабораторной диагностики Института репродуктивной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Scopus ID: 6505485697; Reasearcher ID: E-7178-2015; a_donnikov@oparina4.ru

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; n_dolgushina@oparina4.ru

Information about the authors:

Andrey Yu. Romanov, Postgraduate Student, Research Associate, Department of Scientometrics, Research Management Unit, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; romanov1553@yandex.ru

Anastasiya G. Syrkasheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Professor B.V. Leonov Department of Assisted Reproductive Technology in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_syrkasheva@oparina4.ru

Andrey E. Donnikov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Molecular Genetic Methods, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Institute of Reproductive Genetics, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Scopus ID: 6505485697; Reasearcher ID: E-7178-2015; donnikov@dna-technology.ru

Nataliya V. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director – Head of Research Management Unit, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; n_dolgushina@oparina4.ru