

УДК: 57.088.7

DOI: 10.37800/RM.3.2022.32-39

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.В. Шурыгина^{1,2}, С.З. Юлдашева⁴, М.Т. Тугушев^{1,2}, Т.В. Минаева², А.А. Петрова², Л.А. Беляева¹,
С.Ю. Мионов¹, С.А. Шурыгин³, Д.Ю. Кутихин¹

¹ФГБОУВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, Россия;

²АО «Медицинская компания ИДК» (группа компаний «Мать и дитя»), Самара Россия;

³ГБУЗ Самарская Областная Клиническая Больница им. В.Д. Середавина, Самара, Россия;

⁴Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан.

Аннотация

Актуальность: Эффективность циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), определяемая частотой наступления беременности, в мире не превышает 40-44%. Зоной роста является применение высокотехнологичных методов на эмбриологическом этапе программ ВРТ.

Цель исследования – оценка эффективности применения преимплантационного генетического тестирования в программах ВРТ.

Методы: Проведен ретроспективный анализ результатов генетического скрининга эмбрионов методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) у пациентов разных возрастных групп с учётом аномалий в кариотипе пациентов.

Результаты: В ходе исследования установлено, что у пациенток с нормальным кариотипом вероятность получить эмбрион с эуплоидным набором хромосом снижалась с возрастом. Наибольшая доля эмбрионов с анеуплоидным набором хромосом наблюдалась в самой старшей возрастной группе (старше 40 лет), где она составила 66,7%. В структуре отклонений кариотипов изменения в хромосомном статусе женщин и мужчин не отличались и составили 6,8%. У пар с нормальным кариотипом наблюдались следующие результаты: рекомендовано к переносу было 42,6% (100 эмбрионов), а не рекомендовано 57,5% (135 эмбрионов). Среди пар с отклонениями кариотипа доля рекомендованных эмбрионов к переносу составила 11,4% (4 эмбриона). Это почти в 4 раза меньше, чем у пациентов с нормальным кариотипом. В 88,6% случаев (31 эмбрион) встречались хромосомные аномалии.

Заключение: Преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов на анеуплоидии методом секвенирования нового поколения (NGS) позволяет достичь беременности с более высокой вероятностью у пациентов старшего репродуктивного возраста, с численными и структурными аномалиями кариотипа.

Ключевые слова: эмбрион, преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А), кариотип.

Введение: Перенос эмбриона с нормальным набором хромосом в полость матки позволяет с высокой степенью вероятности достичь беременности и повысить шансы на рождение здорового ребенка за счёт снижения вероятности спонтанного прерывания беременности или рождения ребенка с хромосомной патологией [1-4]. Проведение преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) направлено на определение хромосомного статуса эмбриона [5, 6].

Цель исследования – оценка эффективности применения преимплантационного генетического тестирования в программах ВРТ.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ результатов генетического скрининга эмбрионов методом секвенирования нового поколения Next Generation Sequencing (NGS) у пациентов разных возрастных групп, а также пациентов с хромосомными аномалиями.

Материалом исследования являлись образцы трофобласта эмбрионов 5-6 дня развития, полученных в циклах ЭКО/ИКСИ от 88 супружеских пар, которые проходили лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Клинического госпиталя ИДК Группы компаний ГК «Мать-и-дитя» (Самара, Россия). Возраст женщин, включенных в исследование – до 48 лет (за исключением циклов с использованием донорских ооцитов). Участвовавшие в исследовании пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты: В рамках данного ретроспективного исследования распределение по возрастным группам было следующее: пациентки до 35 лет составили 39% (34) от общего числа, женщин возрастом 35-37 лет было 20% (18), 38-40 лет – 17% (15), пациенток старше 40 лет – 24% (21) (рисунки 1).

Все пары, включенные в исследование, были разделены на две группы – имеющие численные и структурные аномалии кариотипа у одного или обоих супругов, и

пары с нормальным кариотипом обоих супругов, которым ПГТ-А рекомендовалось по другим причинам.

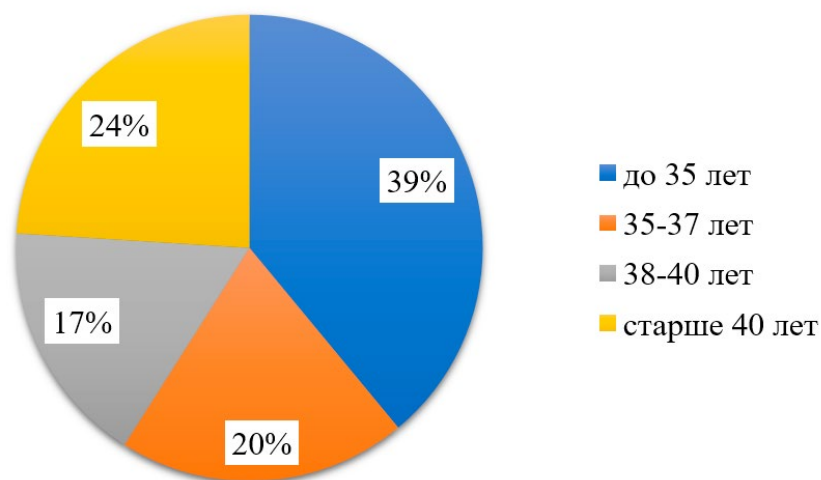


Рисунок 1 – Распределение пациенток по возрасту.

Женщины с нормальным кариотипом составили 93,2% (82 пациентки), с численными и структурными аномалиями – 6,8% (6 пациенток); мужчины с нормальным карио-

типом 93,2% (82 пациента), нарушения в кариотипе встречались в 6,8% (6 пациентов) (таблицы 1, 2).

Таблица 1 – Кариотипы женщин: нормальный и с хромосомными нарушениями

	Кариотипы женщин	Количество человек	Процентное соотношение
Варианты нормы	46,XX	82	93,2%
	46,XX,9gh+		
	46,XX,22ps+		
	46,XX,13ps+,22ps+		
Кариотипы с численными и структурными аномалиями	46,XX,t(5;20)(q23;p11.2)	6	6,8%
	46,XX,t(1;8)(q24;q24.3)		
	46,XX,t(6;7)(q14;p13)		
	45,XX,rob(13;14)(q10;q10)		
	45,XX,rob(13;21)(q10;q10)		
	46,X,del(Xp)		

Таблица 2 – Кариотипы мужчин: нормальный и с хромосомными нарушениями

	Кариотипы женщин	Количество человек	Процентное соотношение
Нормальный кариотип	46,XY	82	93,2%
	46,XY,Ygh+		
Кариотипы с численными и структурными аномалиями	46,XY,inv(10)(p11.2;q21.2)	6	6,8%
	46,XY,t(8;20)(p23;q11.2)		
	47,XY		
	46,XY,t(9;15)(p14;q21)		
	46,XY,add(22)(p13)		

Всего с применением ВРТ было получено 275 эмбрионов. По результатам ПГТ-А к переносу было рекомендовано 104 эмбриона (37,8%), не рекомендовано – 166 (60,4%). Также следует обратить внимание на то, что в 5 случаях (1,8%) перенос был рекомендован только с пись-

менного согласия пациентов, так как наблюдалась мозаичный хромосомный статус эмбрионов.

У пациенток с нормальными кариотипами вероятность получить эмбрион с эуплоидным набором хромосом снижалась с возрастом (таблица 3, рисунок 2).

Таблица 3 – Соотношение эуплоидных и анеуплоидных эмбрионов у пациенток различного возраста

Возрастная группа пациенток	Количество эмбрионов	
	Эмбрион с эуплоидным набором хромосом	Эмбрион с анеуплоидным набором хромосом
Младше 35 лет	56	78
35-37 лет	15	28
38-40 лет	15	24
Старше 40 лет	18	36

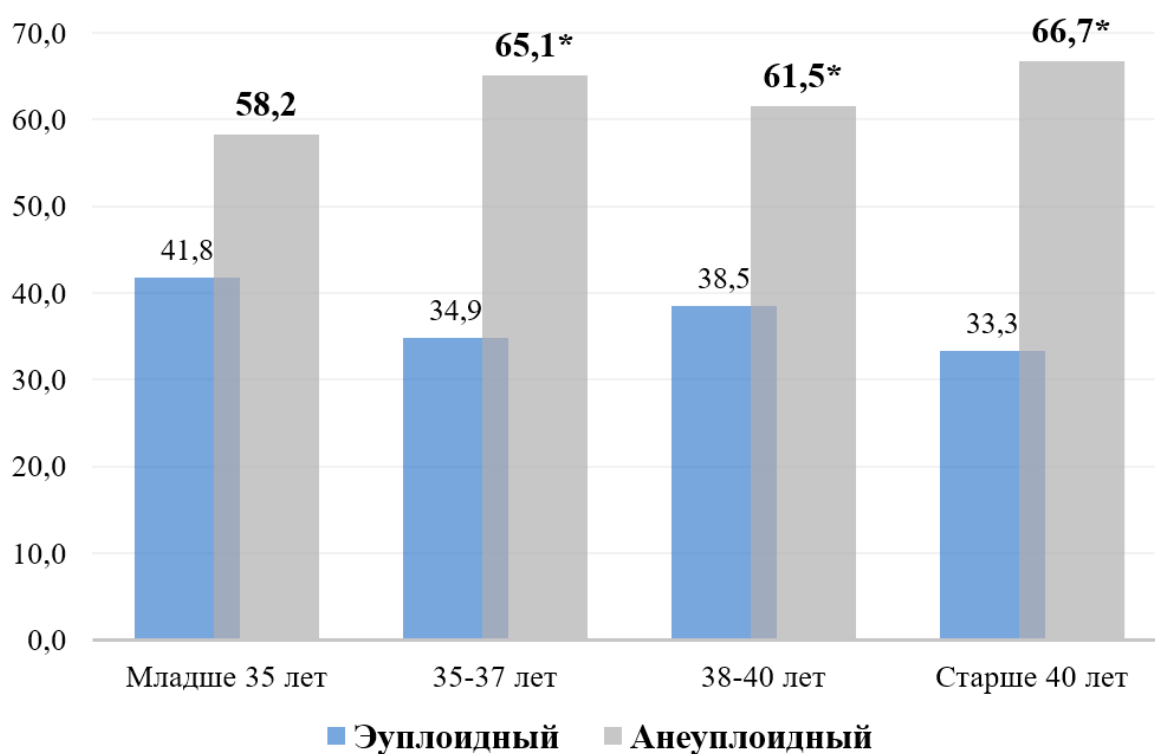


Рисунок 2 – Процентное соотношение эмбрионов с эуплоидным и анеуплоидным набором хромосом в разных возрастных группах

Анализ соотношения рекомендованных, с эуплоидным набором хромосом, и не рекомендованных, с анеуплоидным набором хромосом, эмбрионов в разных возрастных группах показал, что наибольшая доля вторых наблюдалась в самой старшей возрастной группе старше 40 лет, где она составила 66,7%. В возрастной группе 38-40 лет соотношение эмбрионов с анеуплоидным хромосомным статусом было меньше в сравнении с группой пациентов

35-37 лет (что, скорее всего, объясняется маленькой выборкой). Ожидаемо, наименьшая доля не рекомендованных к переносу эмбрионов была выявлена в самой младшей возрастной группе младше 35 лет.

Анализ соотношения эмбрионов с эуплоидным и аномальным набором хромосом у пациенток разных возрастных групп с нормальными и аномальными кариотипами представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Соотношения эмбрионов с эуплоидным и анеуплоидным набором хромосом у пациенток младше 35 лет с нормальным и аномальным кариотипами

Возраст пациента	Нормальный кариотип				Кариотип с аномалиями			
	Эмбрион с эуплоидным набором хромосом		Эмбрион с анеуплоидным набором хромосом		Эмбрион с эуплоидным набором хромосом		Эмбрион с аномальным набором хромосом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
младше 35 лет	53	50,0	53	50,0	3	10,8	25	89,2
35-37 лет	15	37,5	25	62,5	0	0,0	3	100,0
38-40 лет	14	37,8	23	62,2	1	50,0	1	50,0
старше 41 года	18	34,6	34	65,4	0	0,0	2	100,0

Таким образом, у пар с нормальным кариотипом наблюдались следующие результаты: рекомендовано к переносу было 42,6% (100 эмбрионов), не рекомендовано – 57,5% (135 эмбрионов). Среди пар с отклонениями кариотипа доля эуплоидных и рекомендованных эмбрионов к переносу составила 11,4% (4 эмбриона). Это почти в 4

раза меньше, чем у пациентов с нормальным кариотипом. В 88,6% случаев (31 эмбрион) встречались хромосомные аномалии.

В таблице 5 представлены данные по хромосомной патологии эмбрионов, которые были диагностированы у пациентов после проведения ПГТ-А методом NGS.

Таблица 5 – Структура хромосомных аномалий эмбрионов по данным ПГТ-А

Хромосомные аномалии	Количество эмбрионов	Процентное соотношение
Эмбрион с эуплоидным набором хромосом	108	44,8%
Эмбрион с анеуплоидным набором хромосом	78	55,2%
Делеция	5	
Сегментарная дупликация	1	
Делеция и дупликация	5	
Мозаично-анеуплоидный набор хромосом	13	
Мозаичная форма моносомии	12	
Мозаичная форма трисомии	6	
Мозаичная форма дупликации	1	
Мозаичная форма делеции	7	
Множественные хромосомные нарушения	5	

У 47 пациенток известны результаты имплантации эмбриона после его переноса. Они представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Структура пациентов по кариотипу, эмбрионы которых были рекомендованы к переносу

Результат после переноса эмбрионов	Отрицательный результат	
		Количество
Кариотипы женщин	46,XX	17
	46,XX,t(6;7)(q14;p13)	1
Результат после переноса эмбрионов	Биохимическая беременность	
		Количество
Кариотипы женщин	46,XX	3
Результат после переноса эмбрионов	Клиническая беременность	
		Количество
Кариотипы женщин	46,XX	23
	46,X,del(Xp)	1
	46,XX,t(5;20)(q23;p11.2)	1
	45,XX,rob(13;21)(q10;q10)	1

Таким образом, частота наступления беременности (ЧНБ) в группе переноса эмбриона с эуплоидным набором хромосом, в том числе с отклонениями в кариотипе у пациентов составила 55,3% (23 пары). В 3-х случаях получена биохимическая беременность.

ЧНБ при переносе эмбриона с эуплоидным набором хромосом в группе с отклонениями в кариотипе составила 75%. Количество таких случаев крайне мало (n=3), однако проведение ПГТ-А методом NGS и отбор эмбрионов убедительно демонстрируют свою целесообразность.

Обсуждение: Опираясь на полученные результаты, справедливо говорить о необходимости ПГТ-А в парах с аномалиями в кариотипе одного из супругов, так как по результатам ПГТ-А методом NGS было выявлено, что большинство эмбрионов у таких пар не могут быть рекомендованы к переносу из-за хромосомных аномалий у эмбриона (88,6%).

Говоря о возрасте женщины, необходимо отметить, что вероятность получения эмбриона с эуплоидным набором хромосом выше у более молодых женщин с нормальным кариотипом. В случае структурной аномалии в кариотипе женщины, возраст статистически не влияет на вероятность получения эмбриона, сбалансированного по хромосомам, вовлеченным в перестройки.

На основании результатов ретроспективного комплексного исследования влияния кариотипа пациентов, возраста на хромосомный статус эмбрионов можно сделать следующие выводы:

1. Структура распределения пациентов по полу в группе с нарушениями кариотипа в анализируемой общей выборке пациентов с бесплодием показала, что аномалии кариотипа встречались одинаково у женщин и мужчин и составили 6,8%.

2. У пациенток с нормальными кариотипами вероятность получить эуплоидный эмбрион снижалась с возрастом: младше 35 лет – 50,0%, 35-37 лет – 37,5%, 38-40

лет – 37,8%, старше 40 лет – 34,6%. Пациенты младше 35 лет имеют статистически значимую разницу по количеству эмбрионов с эуплоидным набором хромосом по отношению к группе пациентов старше 35 лет.

3. Проведение ПГТ-А необходимо в парах с численными или структурными отклонениями в кариотипе одного из супругов, так как по результатам преимплантационного генетического скрининга было выявлено, что большинство эмбрионов у таких пар не могут быть рекомендованы к переносу из-за хромосомных аномалий (88,6%). Количество рекомендованных к переносу эмбрионов в данной группе – 11,4%, что почти в 4 раза меньше, чем у пациентов с нормальным кариотипом (42,6%).

4. Перенос эмбрионов с эуплоидным набором хромосом в сложной группе пациентов позволяет достичь ЧНБ на уровне 55,3%, в том числе, у пациентов с отклонениями кариотипа.

Закключение: Технологию PGTA целесообразно интегрировать в стандартное лечение методами ВРТ для определенной группы пациентов для достижения более высоких клинических результатов (ЧНБ, частота имплантации, частота живорождения) и времени рождения здорового ребенка. При численных или структурных аномалиях кариотипа, вне зависимости от возраста, рекомендуется проведение ПГТ-А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Murphy N.M., Samarasekera T.S., Macaskill L., Mullen J., Rombauts L.J.F. Genome sequencing of human in vitro fertilization embryos for pathogenic variation screening // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – Art. no. 3795. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60704-0>
2. Rocafort E., Enciso M., Leza A., Sarasa J., Aizpurua J. Euploid embryos selected by an automated time-lapse system have superior SET outcomes than selected solely by conventional morphology assessment // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2018. – Vol. 35(9). – P. 1573-1583. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1265-7>
3. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility // *Nat. Rev. Urol.* – 2018. – Vol. 15(6). – P. 369-384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>
4. Смирнова А.А., Зыряева Н.А., Жорданидзе Д.О., Сергеев С.А., Матвеева Э.О., Рижинашвили С.И., Торчинов А.Р., Аншина М.Б., Кира Е.Ф. Преимплантационное генетическое тестирование с целью профилактики невынашивания беременности после ЭКО // *Репродуктивная медицина.* – 2019. – №3(40). – С. 65-71 [Smirnova A.A., Zyryaeva N.A., Zhordanidze D.O., Sergeev S.A., Matveeva E.O., Rizhinashvili S.I., Torchinov A.R., Anshina M.B., Kira E.F. Preimplantacionnoe geneticheskoe testirovanie s cel'yu profilaktiki nevydashivaniya beremennosti posle E'KO // *Reproduktivnaya medicina.* – 2019. – №3(40). – S. 65-71 (in Russ.)]. <https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/116/104>
5. O'Brien K., Varghese A., Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93(1). – P. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.045>
6. Doroftei B., Ilie O., Anton N., Armeanu T., Ilea C. A Mini-Review Regarding the Clinical Outcomes of In Vitro Fertilization (IVF) Following Pre-Implantation Genetic Testing (PGT)-Next Generation Sequencing (NGS) Approach // *Diagnostics.* – 2022. – Vol. 12(8). – Art. no. 1911. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081911>

КОМЕКШІ РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАР БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДА ИМПЛАНТАЦИЯҒА ДЕЙІНГІ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕСТІЛЕУДІ ҚОЛДАНУДЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ: РЕТРОСПЕКТИВТІ ЗЕРТТЕУ

О.В. Шурыгина^{1,2}, С.З. Юлдашева⁴, М.Т. Тугушев^{1,2}, Т.В. Минаева², А.А. Петрова², Л.А. Беляева¹,
С.Ю. Мионов¹, С.А. Шурыгин³, Д.Ю. Кутихин¹

¹Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің «Самара мемлекеттік медицина университеті» жоғары білім беретін федералдық мемлекеттік бюджеттік оқу орны, Самара, Ресей;

²ЖАҚ «IDK Medical Company» (Ана мен бала компаниялар тобы) Самара, Ресей;

³Самара облыстық клиникалық ауруханасы. Середавина, Самара, Ресей;

⁴Ташкент педиатриялық медицина институты, Ташкент, Узбекистан.

Андатпа

Өзектілігі: Әлемде жүктіліктің жиілігімен анықталатын көмекші репродуктивті технологиялар (ART) циклдерінің тиімділігі 40-44% - дан аспайды. Өсу аймағы-art бағдарламаларының эмбриологиялық кезеңінде жоғары технологиялық әдістерді қолдану.

Зерттеудің мақсаты – ART бағдарламаларында имплантацияға дейінгі генетикалық тестілеудің тиімділігін бағалау болып табылады.

Әдістері: Пациенттердің кариотипіндегі ауытқуларды ескере отырып, әртүрлі жас топтарындағы пациенттерде Next Generation Sequencing (NGS) әдісімен эмбриондарды генетикалық скрининг нәтижелеріне ретроспективті талдау жүргізілді.

Нәтижелер: Жүргізілген ретроспективті зерттеу нәтижелері бойынша қалыпты кариотипі бар емделушілерде эуплоидты хромосома жиынтығы бар эмбрионды алу ықтималдығы жасына қарай төмендегені көрсетілген. Анеуплоидты хромосома жиынтығы бар эмбриондардың ең үлкен үлесі ең үлкен жас тобында (40 жастан асқан) байқалды, онда ол 66,7% құрады. Кариотиптік ауытқулар құрылымында әйелдер мен муждин хромосомалық күйіндегі өзгерістер ерекшеленбейді және 6,8% құрайды. Қалыпты кариотипі бар жұптарда келесі нәтижелер байқалды: 57,5% (135 эмбрион) емес, 42,6% (100 эмбрион) тасымалдау ұсынылды. Кариотиптік ауытқулары бар жұптардың ішінде ұсынылған эмбриондардың үлесі 11,4% (4 эмбрион) болды. Бұл пациенттердегі қалыпты кариотипі бар бірдей жас тобына қарағанда шамамен 4 есе аз. 88,6% - да (31 эмбрион) хромосомалық ауытқулар болды.

Қорытынды: Имплантацияға дейінгі генетикалық анеуплоидиялық тестілеу (PGT-A) эмбриондарда жаңа ұрпақты секвенирлеу әдісімен (NGS) сандық немесе құрылымдық кариотиптік ауытқулары бар егде жастағы репродуктивті жастағы науқастарда жүктілікке жоғары ықтималдықпен қол жеткізуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: эмбрион, имплантацияға дейінгі генетикалық анеуплоидиялық тестілеу (PGT-A), кариотип

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF PREIMPLANTATION GENETIC TESTING IN ART PROGRAMS: A RETROSPECTIVE STUDY

O.V. Shurygina^{1,2}, S.Z. Yuldasheva⁴, M.T. Tugushev^{1,2}, T.V. Minaeva², A.A. Petrova², L.A. Belyaeva¹, S.Yu. Mironov¹, S.A. Shurygin³, D.Yu. Kutikhin¹

¹*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia;*

²*IDK Medical Company, CJSC (Mother and Child group of companies), Samara Russia;*

³*Seredavina Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia.*

⁴*Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan*

Abstract

Relevance: The effectiveness of cycles of assisted reproductive technologies (ART), determined by the frequency of pregnancy, does not exceed 40-44% globally. The growth zone is the application of high-tech methods at the embryological stage of ART programs.

The study aimed to evaluate the efficiency of preimplantation genetic testing in ART programs.

Methods: A retrospective analysis involved the results of genetic screening of embryos by Next Generation Sequencing (NGS) in patients of different age groups with the account of anomalies in the patient karyotype.

Results: In the study, the probability of obtaining an embryo with a euploid set of chromosomes decreased with age in patients with a normal karyotype. The proportion of embryos with an aneuploid set of chromosomes was the highest in the oldest age group (over 40 years old) and amounted to 66.7%. In the structure of karyotype deviations, 6.8% of women and 6.8% of men had changes in the chromosomal status. In couples with a normal karyotype, 42.6% (100 embryos) were recommended for transfer, and 57.5% (135 embryos) were not recommended. 11.4% (4 embryos) were recommended for transfer among couples with karyotype abnormalities. This was almost four times less than among patients with a normal karyotype. 88.6% (31) of embryos had chromosomal abnormalities.

Conclusion: Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in embryos by new generation sequencing (NGS) makes it possible to achieve pregnancy with a higher probability in patients of older reproductive age with numerical or structural anomalies of the karyotype.

Keywords: embryo, preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), karyotype

Данные авторов:

Шурыгина О.В. (корреспондирующий автор) – док. мед. наук, проф. каф. гистологии и эмбриологии, проф. каф. репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, зав. эмбриологической лабораторией Клинического госпиталя ИДК «Мать и дитя», Самара, Россия, тел: 7-960-810-10-00, e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-3903-4350>

Юлдашева С.З. – кан. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан, тел: +998977211717. e-mail: maxfira@mail.ru.

Тугушев М.Т. – канд. мед. наук, зав. каф. репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики Самарского государственного медицинского университета, главный врач клиники АО ИДК «Мать и дитя», Самара, Россия, +7-987-947-70-60, e-mail: m.tugushev@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00002-3328-3217>

Минаева Т.В. – эмбриолог, ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия, тел: +7-908-386-76-68, e-mail: t.minaeva@mcclinics.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00001-5641-6580>

Петрова А.А. – эмбриолог, ЗАО «Медицинская компания ИДК», Самара, Россия; +7-937-652-53-26, e-mail: albina-90@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5684-2109>

Беляева Л.А. – аспирант каф. гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; тел. +79171418602. e-mail: libel@mail.ru Россия, ORCID: 0000-0003-20-95.

Миронов С.Ю. – соискатель ученой степени канд. мед. наук каф. гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; тел. +7-917-107-60-30, e-mail: mironov0511@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9291-5376>

Шурыгин С.А. – канд. мед. наук, врач-трансфузиолог, Самарская Областная Клиническая Больница им. Середавина, Самара, Россия, тел: +79033344455, e-mail: sa-shur@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6610-6807.

Кутихин Д.Ю. – студент 6 курса Института клинической медицины Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия, тел: +7-960-831-85-98, e-mail: lol.gor.2017@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6944-8565>

Адрес для корреспонденции: Шурыгина О.В., Клинический госпиталь ИДК «Мать и дитя», Волжское ш., 70, Самара, Самарская обл., Россия, 443072

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Шурыгина О.В., Тугушев М.Т, Юлдашева С.З.

научный дизайн – Шурыгина О.В., Беляева Л.А., Миронов С.Ю.

исполнение заявленного научного исследования – Шурыгина О.В., Петрова А.А., Минаева Т.В., Кутихин Д.Ю.

интерпретация заявленного научного исследования – Шурыгина О.В., Шурыгин С.А.

создание научной статьи – Шурыгина О.В., Тугушев М.Т, Юлдашева С.З., Петрова А.А., Минаева

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.