

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • том 13 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@jirbis-1.ru.



Влияет ли высокий уровень фолиевой кислоты в крови женщин на эффективность программ ЭКО?

М.А. Ползиков¹, Д.В. Блинов^{2,3,4}, Т.И. Ушакова^{1,2}, З.Б. Барахоева⁵,
Л.А. Вовк⁶, М.М. Овчинникова⁴, Ю.А. Фетисова⁶, Е.В. Николаева⁶,
А.А. Николаев⁴, О.В. Сергеев⁷

¹ООО «АйВиФарма»; Россия, 117246 Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2;

²Институт Превентивной и Социальной Медицины;
Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4-10;

³АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, стр. 1-1а;

⁴Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;
Россия, 143081 Московская область, Лапино, 1-ое Успенское шоссе, д. 111;

⁵Клиника репродукции человека «АльтраВита»; Россия, 117186 Москва, ул. Нагорная, д. 4А;

⁶Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя»;
Россия, 117209, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, корп. 1;

⁷Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени
А.Н. Белозерского, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1

Для контактов: Михаил Александрович Ползиков, e-mail: mikhail.polzikov@gmail.com

Резюме

Большой научный и практический интерес представляет сопоставление уровней фолиевой кислоты в сыворотке крови на этапе прегравидарной подготовки с исходом беременности. Недавно было завершено клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности биоаналогового фоллитропина альфа у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которое подтвердило его терапевтическую эквивалентность референтному препарату. Критериями включения были трубное бесплодие и мужской фактор бесплодия. В исследование не включали женщин с эндометриозом и синдромом поликистозных яичников. Всего было набрано 118 пациенток, 110 были рандомизированы, 110 была проведена стимуляция, и 98 пациенткам был сделан перенос эмбриона. В рамках субанализа образцы крови, взятые в период, не превышавший 28 дней до начала стимуляции, анализировали на предмет содержания фолиевой кислоты (ФК), других микроэлементов и гормонов с использованием одних и тех же методик. Женщины распределялись по квартилям (Q) по содержанию ФК в сыворотке крови: Q1 – 2,9–10,7 нг/мл, Q2 – 10,8–20,5 нг/мл, Q3 – 20,6–32,9 нг/мл и Q4 – 33,0 нг/мл и более. Также было предпринято распределение по группам на основании уровней ФК, рекомендованных ВОЗ: возможный дефицит – 3,0–5,9 нг/мл, норма – 6,0–20,0 нг/мл, повышенный уровень – больше 20 нг/мл. Было продемонстрировано существенное снижение количества оплодотворенных ооцитов, клинических беременностей и родов живым ребенком в Q4 (повышенное содержание ФК) по сравнению с Q1. Также в группе женщин с повышенным содержанием ФК количество аспирированных ооцитов было статистически значимо ниже, чем в группе с нормальным содержанием, а также с возможным дефицитом ФК. В ходе субанализа продемонстрирована значимая обратная связь между количеством аспирированных ооцитов и уровнем эстрадиола, а также содержанием ФК в крови. Уровень ФК > 20 нг/мл в сыворотке крови перед программой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) может быть ассоциирован с

пониженным количеством аспирированных ооцитов, а > 33 нг/мл – с пониженным количеством оплодотворенных ооцитов, снижением количества клинических беременностей и родов живым ребенком. Таким образом, чрезмерное содержание ФК в организме может способствовать ухудшению исходов программ ЭКО.

Ключевые слова: фолиевая кислота, фолаты, прегравидарная подготовка, беременность, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, исходы, аспирированные ооциты, оплодотворенные ооциты, биохимическая беременность, клиническая беременность, роды живым ребенком

Статья поступила: 13.11.2019; **в доработанном виде:** 06.12.2019; **принята к печати:** 20.12.2019.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на XXIX Ежегодной международной конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (4–7 сентября 2019 г., Ростов-на-Дону, Россия).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Ползиков М.А., Блинов Д.В., Ушакова Т.И., Барахоева З.Б., Вовк Л.А., Овчинникова М.М., Фетисова Ю.А., Николаева Е.В., Николаев А.А., Сергеев О.В. Влияет ли высокий уровень фолиевой кислоты в крови женщин на эффективность программ ЭКО? *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(4):313–325. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.313-325.

Do high levels of folic acid in women's blood impact the outcome of IVF?

**Mikhail A. Polzikov¹, Dmitry V. Blinov^{2,3,4}, Tatyana I. Ushakova^{1,2}, Zarema B. Barakoeva⁵,
Lyudmila A. Vovk⁶, Maria M. Ovchinnikova⁴, Julia A. Fetisova⁶, Elena V. Nikolaeva⁶,
Alexander A. Nikolaev⁴, Oleg V. Sergeyev⁷**

¹IVFarma LLC; 20 bild. 2, Nauchnyi proezd, Moscow 117246, Russia;

²Institute for Preventive and Social Medicine;

4–10 Sadovaya–Triumfalnaya St., Moscow 127006, Russia;

³Moscow Haass Medical – Social Institute;

5 bild. 1–1a, 2–ya Brestskaya St., Moscow 123056, Russia;

⁴Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child»;

111, 1–e Uspenskoe shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

⁵«AltraVita» Human Reproduction Clinic; 4A Nagornaya St., Moscow 117186, Russia;

⁶Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child»;

24 bild. 1, Sevastopolskiy prospekt, Moscow 117209, Russia;

⁷A.N. Belozersky Research Institute of Physico–Chemical Biology,
Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie gory, Moscow 119234, Russia

Corresponding author: Mikhail A. Polzikov, e-mail: mikhail.polzikov@gmail.com

Abstract

Of significant scientific and practical interest is the relationship between the blood plasma levels of folic acid at preconception and the outcome of pregnancy. A phase III clinical trial on the efficacy and safety of the biosimilar follitropin alfa has recently been completed within the ongoing assisted reproductive technology (ART) programs. The results confirmed the therapeutic equivalence of the investigational agent to the reference drug. In this trial, women with tubal infertility or male factor infertility were included. The study did not include women with endometriosis and polycystic ovary syndrome. A total of 118 patients were recruited; of those, 110 were randomized; then the 110 women underwent hormonal stimulation and 98 of them underwent embryo transfer. Blood samples were taken within a period not exceeding 28 days before the start of the stimulation; the

samples were analyzed for folic acid (FA), trace elements and hormones. The results were grouped by quartiles (Q) according to the levels of FA in the blood serum: Q1 – 2.9–10.7 ng/ml, Q2 – 10.8–20.5 ng/ml, Q3 – 20.6–32.9 ng/ml, and Q4 ≥ 33.0 ng/ml. In addition, group distribution was also made according to the WHO recommendations: possible FA deficiency – 3.0–5.9 ng/ml, normal – 6.0–20.0 ng/ml, and elevated levels – more than 20 ng/ml. A significant decrease in the number of fertilized oocytes, clinical pregnancies and live births in Q4 (increased FA) compared with Q1 was found. Also, in women with high levels of FA, the number of aspirated oocytes was significantly lower than that in women with normal or decreased FA levels. We also found a significant inverse relationship between the number of aspirated oocytes and the levels of estradiol and serum FA. Plasma FA levels > 20 ng/ml detected prior to the IVF procedure may be associated with a low number of aspirated oocytes, and FA levels > 33 ng/ml – with a reduced number of fertilized oocytes, clinical pregnancies and live births. Thus, the excessive content of FA in the body can contribute to a worse outcome of IVF programs.

Key words: folic acid, folates, preconception, pregnancy, in vitro fertilization, IVF, assisted reproductive therapy, ART, outcomes, aspirated oocytes, fertilized oocytes, biochemical pregnancy, clinical pregnancy, live birth

Received: 13.11.2019; **in the revised form:** 06.12.2019; **accepted:** 20.12.2019.

Meeting Presentation

This material was presented at the XXIX Annual International Conference of RAHR “Reproductive Technologies Today and Tomorrow” (4–7 September 2019, Rostov-on-Don, Russia).

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Polzikov M.A., Blinov D.V., Ushakova T.I., Barakhoeva Z.B., Vovk L.A., Ovchinnikova M.M., Fetisova Y.A., Nikolaeva E.V., Nikolaev A.A., Sergeev O.V. Do high levels of folic acid in women’s blood impact the outcome of IVF? *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(4):313–325. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.313-325.

Введение / Introduction

Не вызывает сомнений роль фолиевой кислоты в предотвращении дефектов нервной трубки [1–3]. Поэтому во время прегравидарной подготовки и беременности важно обеспечить нормальное содержание фолиевой кислоты в организме женщины. В России 8,23 % женщин в общей популяции беременных используют препараты фолиевой кислоты [4]. В развитых странах фолиевую кислоту используют, как правило, большее количество женщин – 27 % и выше [5, 6].

Однако распространено мнение, что передозировать фолиевую кислоту невозможно, и ее избыток будет выведен из организма естественным путем. Поэтому все чаще отмечаются случаи использования лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) с повышенным содержанием фолиевой кислоты, а также сочетанного приема нескольких препаратов, имеющих в своем составе фолиевую кислоту и метаболиты. Большой научный и практический интерес представляет сопоставление уровней фолиевой кислоты в сыворотке крови на этапе прегравидарной подготовки с исходом беременности. Это позволит уточнить рекомендации по нутрициальной

поддержке фолиевой кислотой женщин, планирующих беременность, в том числе с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Предпосылки к анализу / Prerequisites to the analysis

Данная работа представляет собой субанализ данных, собранных в ходе клинического исследования III фазы биоаналогового фоллитропина альфа (исследование NCT03088137) [7]. Его целью было подтвердить терапевтическую эквивалентность биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) референтному лекарственному препарату (Гонал-Ф®) при проведении контролируемой индукции суперовуляции в программах ВРТ. Результаты исследования опубликованы в российских и международных рецензируемых журналах [8–13].

На этапе разработки дизайна клинического исследования руководствовались двумя рекомендациями – Европейского медицинского агентства (англ. European Medical Agency, EMA) и Минздрава Российской Федерации [14, 15]. Согласно этим рекомендациям, первой конечной точкой, доказывающей эквивалентность сравниваемых препаратов, должно быть количество аспирированных ооцитов. В качестве альтернативной

конечной точки согласно этим рекомендациям можно было выбрать количество клинических беременностей на сроке 10 недель после переноса эмбриона. Группа исследователей, разрабатывавших дизайн сравнительного клинического исследования, изначально склонялась к тому, что лучше использовать альтернативную точку. Однако на этом этапе было решено принять во внимание результаты одного из исследований [16]. Это одно из наиболее масштабных когортных исследований с участием 35914 женщин. Датские ученые оценили количество внутриутробных смертей плода у женщин, принимавших поливитаминные добавки до и во время беременности (начало приема – за 4 недели до зачатия, прием вплоть до 8 недель беременности), в сравнении с группами женщин,

принимавших только добавку фолиевой кислоты в рекомендованной дозе 400 мкг/день и не принимавших никаких добавок и витаминов. В ходе исследования выяснилось, что прием поливитаминов повышает на 12 % риск внутриутробной смерти плода (ОШ = 1,12 [1,01–1,25]), причем в основном на раннем сроке беременности (ОШ = 1,18 [1,05–1,33]). У женщин, постоянно употреблявших поливитаминные добавки до беременности, наблюдалось на 29 % больше внутриутробных смертей на ранних стадиях беременности (ОШ = 1,29 [1,12–1,48]). У женщин, использовавших 400 мкг/день фолиевой кислоты, не наблюдалось повышения количества внутриутробных смертей.

В рамках планируемого клинического исследования ограничивать участниц в приеме витаминов при

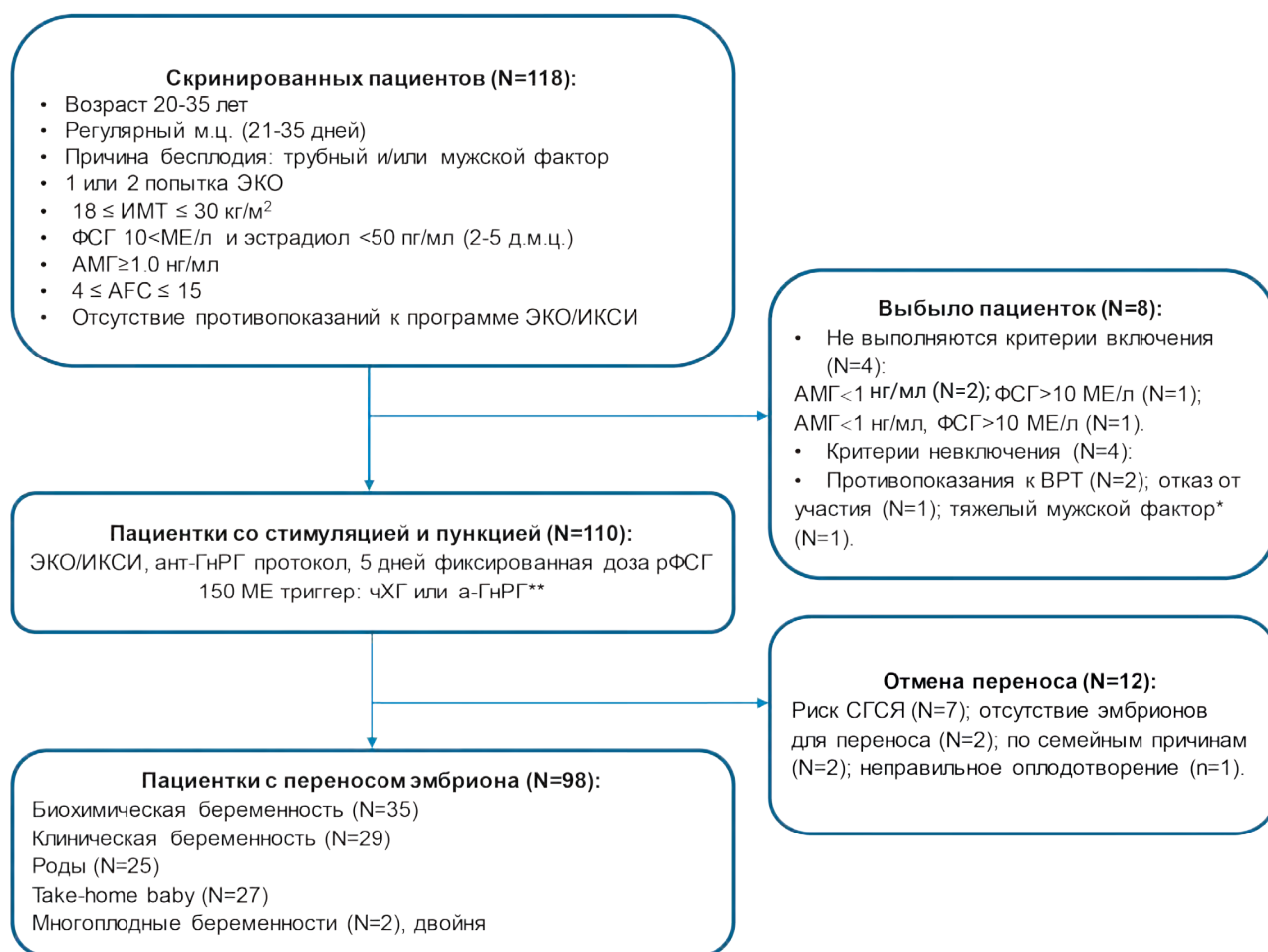


Рисунок 1. Дизайн исследования III фазы биоаналогового фоллитропина альфа «Исследование эффективности и безопасности препаратов Примапур и Гонал-ф у женщин в цикле вспомогательных репродуктивных технологий» (Исследование NCT03088137) [13].

Примечание: *тяжелый мужской фактор (концентрация клеток менее 2 млн/мл, подвижность менее 10 % прогрессивно и непрогрессивно подвижных, морфология менее 1 %); **введение человеческого хорионического гонадотропина (чХГ): 2–3 лидирующие фолликула более 18 мм; введение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) при риске синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ) – рост более 15 фолликулов с диаметром более 14 мм на день назначения триггера.

Figure 1. Design of the Phase III trial on the biosimilar follitropin alpha “Study on the efficacy and safety of Primapur and Gonal-f in women within the program of assisted reproductive technologies” (Study NCT03088137) [13].

Note: *severe male factor (concentration less than 2 million cells/ml, motility less than 10 % progressively and non-progressively motile, morphology less than 1 %); **administration of human chorionic gonadotropin (hCG): 2–3 leading follicles over 18 mm; administration of gonadotropin-releasing hormone agonists (a-GnRH) at risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHS) – growth of more than 15 follicles with a diameter > 14 mm on the day the trigger is given.

прегравидарной подготовке оказалось невозможным. Поэтому была выбрана первая рекомендованная конечная точка – количество аспирированных ооцитов. Но отобранные в ходе клинического исследования образцы сыворотки крови были дополнительно проанализированы на содержание фолиевой кислоты, витамина B₁₂, и результатам субанализа этих данных посвящена данная работа.

Дизайн исследования / Study design

Клиническое исследование, зарегистрированное в регистре ClinicalTrials.gov под номером NCT03088137, было успешно завершено в 2018 г. Биоаналоговый фоллитропин альфа, в ходе данного исследования показавший свою биоэквивалентность и терапевтическую эквивалентность референтному препарату, получил регистрационное удостоверение в сентябре 2019 г. [17]. Дизайн исследования представлен на **рисунке 1**. В исследование было набрано 118 пациенток, 110 были рандомизированы, 110 была проведена стимуляция, и 98 пациенткам был сделан перенос эмбриона.

В исследование отбирали только пациенток с трубным и мужским фактором бесплодия (так называемые нормальные респондеры). В исследование не включали женщин с эндометриозом, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Пункция была выполнена 110 пациенткам, 98 – перенос эмбриона.

На **рисунке 2** представлен протокол контролируемой индукции суперовуляции, в верхнем левом углу приведен период скрининга – пробу крови для анализа

брали у пациенток не ранее 28 дней до начала стимуляции. Таким образом, кровь у всех пациенток была отобрана и заморожена в этот период.

На дальнейшем этапе образцы крови анализировали в клинической лаборатории на предмет содержания фолиевой кислоты, других микроэлементов и гормонов с использованием одних и тех же методик. Применительно к фолиевой кислоте используемый метод позволяет определять не только собственно фолиевую кислоту, но и все ее производные – фолаты, присутствующие в крови, т. е. оценивается концентрация смеси фолатов и фолиевой кислоты.

Оценка в квартилях / Distribution by quartiles

Все 98 женщин, которые в рамках исследования дошли до этапа переноса эмбриона, были распределены по квартилям (Q) в соответствии с практикой анализа статистических данных (**рис. 3**). Все пациентки распределились по 4 уровням концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови: 2,9–10,7 нг/мл (Q1), 10,8–20,5 нг/мл (Q2), 20,6–32,9 нг/мл (Q3), 33,0 нг/мл и более (Q4). Количество аспирированных ооцитов в этих квартилях значимо не различалось, количество зрелых ооцитов тоже не различалось, но количество оплодотворенных ооцитов в четвертом квартиле, где уровень фолиевой кислоты и фолатов в сыворотке крови был выше 33 нг/мл, уже статистически значимо различалось по сравнению с первым квартилем.

Также в ходе анализа данных была показана обратная корреляция: чем больше фолиевой кислоты в

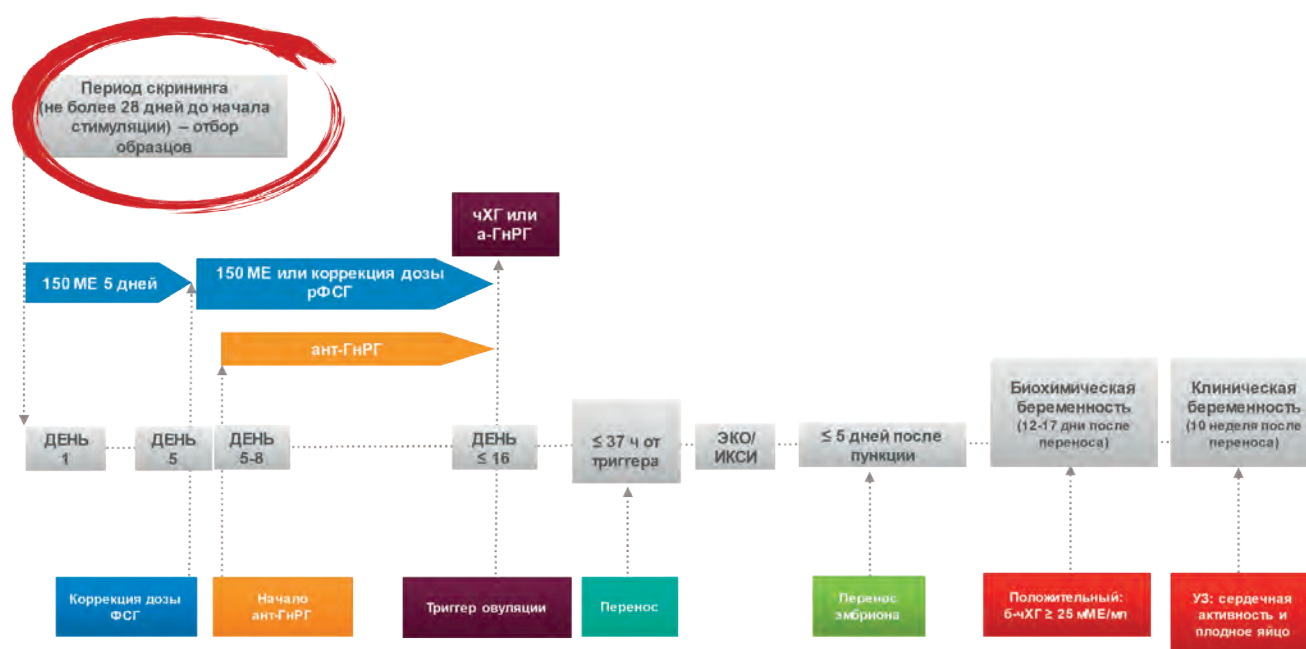


Рисунок 2. Протокол контролируемой индукции суперовуляции исследования NCT03088137 [13].

Примечание: чХГ – человеческий хорионический гонадотропин; рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон; а-ГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; ант-ГнРГ – антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

Figure 2. Protocol of controlled induction of superovulation in study NCT03088137 [13].

Note: чХГ – human chorionic gonadotropin; рФСГ – recombinant follicle-stimulating hormone; а-ГнРГ – gonadotropin-releasing-hormone agonists; ант-ГнРГ – gonadotropin-releasing-hormone antagonists.

Влияет ли высокий уровень фолиевой кислоты в крови женщин на эффективность программ ЭКО?

Показатель	Распределение по квартилям содержания ФК, нг/мл			
	Q1 (2,9 – 10,7) N=25	Q2 (10,8 – 20,5) N=26	Q3 (20,6 – 32,9) N=24	Q4 (33,0 и более) N=23
Количество аспирированных ооцитов				
M±SD	13,0±7,12	11,0±3,45	9,83±4,20	10,2±7,08
Me	12,0	11,5	9,0	8,0
Min – Max	4,0 – 31,0	2,0 – 17,0	2,0 – 18,0	3,0 – 35,0
Количество зрелых ооцитов (MII)				
M±SD	10,7±5,89	8,12±3,10	8,63±3,99	9,04±7,16
Me	10,0	7,0	8,0	6,0
Min – Max	1,0 – 25,0	2,0 – 17,0	2,0 – 17,0	2,0 – 34,0
Количество оплодотворенных ооцитов (2PN)				
M±SD	9,16±5,62	7,04±3,49	7,42±7,50	7,74±7,49
Me	8,0	7,0	7,5	5,0
Min – Max	0,0-24,0	0,0-13,0	1,0-17,0	0,0-34,0
				P₁₄=0,049*

Рисунок 3. Количество оплодотворенных ооцитов: различия между квартилями с наименьшим и наибольшим содержанием фолиевой кислоты статистически значимы (критерий Манна–Уитни).

Figure 3. Number of fertilized oocytes: the differences between quartiles with the lowest and highest content of folic acid are statistically significant (Mann–Whitney test).

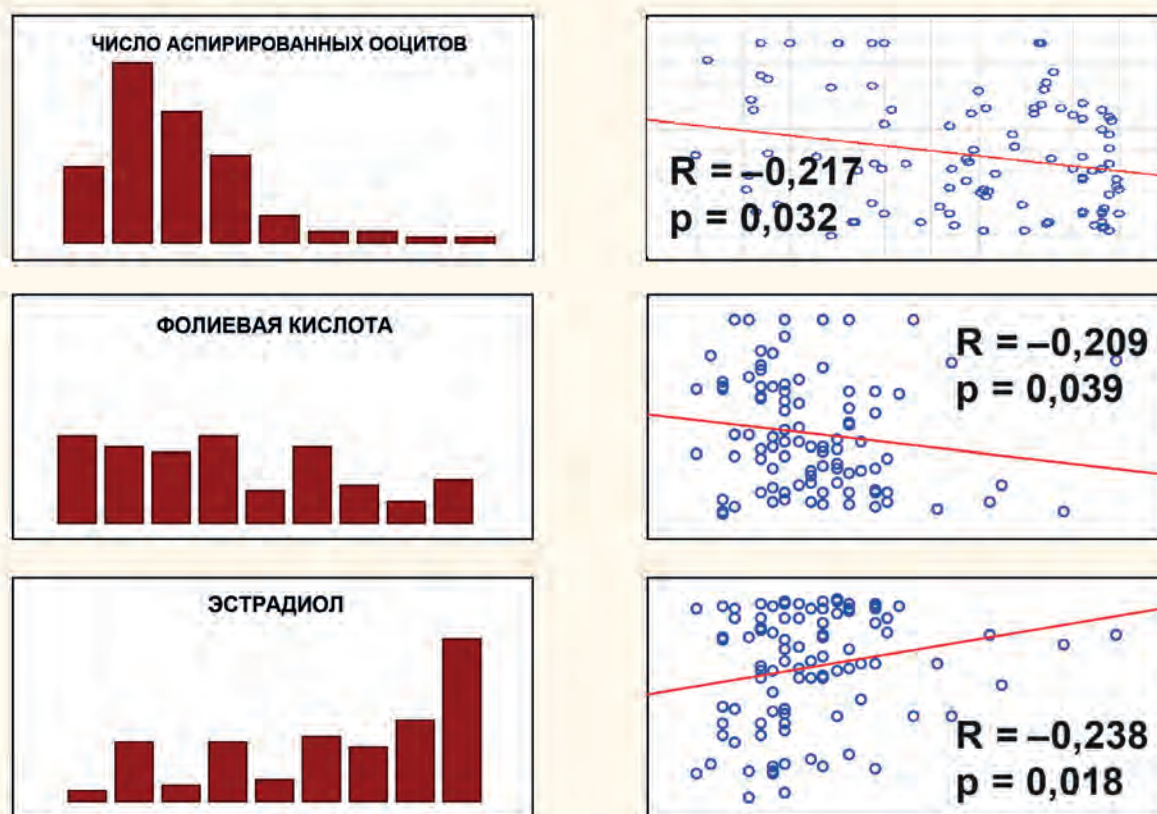


Рисунок 4. Взаимосвязь количества аспирированных ооцитов с уровнями фолиевой кислоты и эстрадиола.

Примечание: R – коэффициент корреляции Спирмена.

Figure 4. Relationship between the number of aspirated oocytes and the levels of folic acid and estradiol.

Note: R is the Spearman correlation coefficient.

Показатель	Распределение по квартилям показателя фолиевой кислоты, нг/мл			
	Q1 (2,9 – 10,7) N=25	Q2 (10,8 – 20,5) N=26	Q3 (20,6 – 32,9) N=24	Q4 (33,0 и более) N=23
Биохимические беременности (N=35)				
n (%)	8 (32,0%)	11 (42,3%)	11 (45,8%)	5 (21,7%)
95 % ДИ	15,0-53,5%	23,4-63,1%	25,6-67,2%	7,46-43,7%
		P ₁₂ =0,447	P ₁₃ =0,320	P ₁₄ =0,422
Клинические беременности (N=29)				
n (%)	8 (32,0%)	10 (38,5%)	9 (37,5%)	2 (8,7%)
95 % ДИ	15,0-53,5%	20,2-59,4%	18,8-59,4%	1,07-28,0%
		P ₁₂ =0,629	P ₁₃ =0,686	P ₁₄ =0,047
Роды живым ребенком (N=25)				
n (%)	8 (32,0)	8 (30,8%)	7 (29,2%)	2 (8,7%)
95 % ДИ	15,0-53,5%	14,4-51,8%	12,6-51,9%	1,07-28,0%
		P ₁₂ =0,925	P ₁₃ =0,830	P ₁₄ =0,047

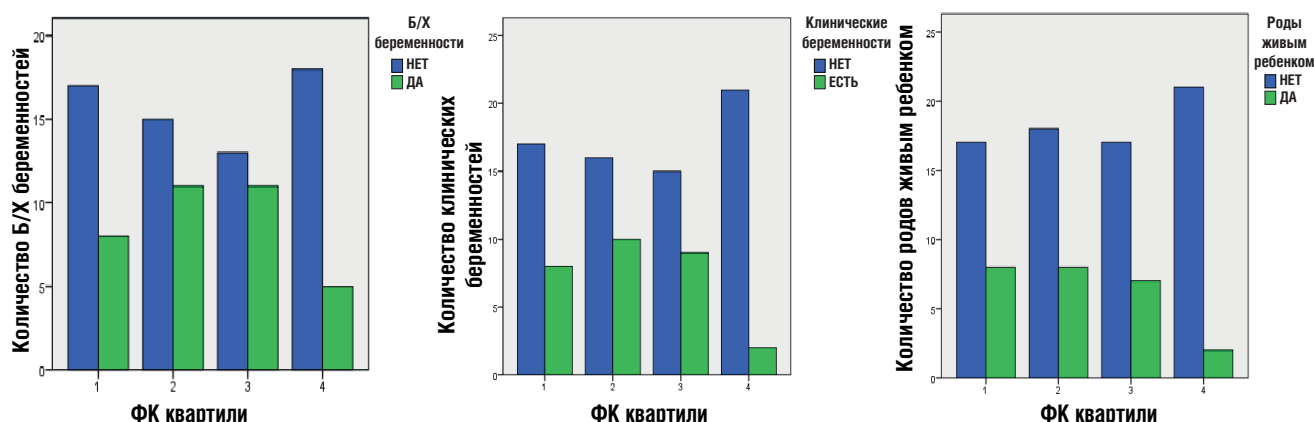


Рисунок 5. Беременность и роды: статистически значимые различия между квартилями с наименьшим и наибольшим содержанием фолиевой кислоты в сыворотке крови (критерий Манна–Уитни).

Примечание: ФК квартили – распределение уровня фолиевой кислоты по квартилям: 1 – 2,9–10,7 нг/мл; 2 – 10,8–20,5 нг/мл; 3 – 20,6–32,9 нг/мл; 4 – 33 нг/мл и более.

Figure 5. Pregnancy and childbirth: statistically significant differences between quartiles with the lowest and highest serum folic acid (Mann–Whitney test).

Note: ФК квартили – distribution of folic acid levels by quartiles: 1 – 2.9–10.7 ng/ml; 2 – 10.8–20.5 ng/ml; 3 – 20.6–32.9 ng/ml; 4 – 33 ng/ml and more.

сыворотке крови, тем меньше количество аспирированных ооцитов, тем меньше уровень эстрадиола (рис. 4).

Такая же зависимость содержания фолиевой кислоты и эстрадиола была выявлена и в квартилях. Количество биохимических беременностей по квартилям не различалось, но количество клинических беременностей в четвертом квартиле, где уровень фолиевой кислоты был выше 33 нг/мл, статистически значимо отличалось от первого квартиля, где содержание фолиевой кислоты было на уровне нормаль-

ного. Такие же различия были установлены и по показателю количества родов живым ребенком (рис. 5).

В ходе исследования был проведен анализ на выявление различий в популяции при разбиении на квартили. Оценивали такие показатели, как возраст, индекс массы тела (ИМТ), продолжительность бесплодия, содержание антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, количество антральных фолликулов, уровень витамина В₁₂ и ряд других показателей. Различий по квартилям не

было выявлено, за исключением различий в содержании эстрадиола, которые описаны выше.

Распределение по уровням, рекомендованным ВОЗ / Distribution by the WHO-recommended levels

На сегодняшний день существуют рекомендации ВОЗ по суточному потреблению фолиевой кислоты, в которых указано, что концентрацию фолиевой кислоты в сыворотке крови 3,0–5,9 нг/мл следует рассматривать как возможный дефицит фолиевой кислоты, 6,0–20,0 нг/мл – как нормальное содержание, уровень свыше 20 нг/мл следует расценивать как повышенный [18]. Пациенток с переносом эмбрионов в свежем цикле ($n = 98$) из вошедших в исследование женщин распределили по группам в соответствии с рекомендациями ВОЗ. По такому показателю, как количество аспирированных ооцитов, были продемонстрированы значимые различия: в группе женщин с повышенным содержанием фолиевой кислоты коли-

чество аспирированных ооцитов было статистически значимо ниже, чем в группе с нормальным содержанием, а также с возможным дефицитом фолиевой кислоты (рис. 6).

По таким исходам, как количество биохимических беременностей, клинических беременностей и родов живым ребенком статистической значимости различий между группами женщин с разными уровнями фолиевой кислоты в сыворотке крови достигнуто не было, но тенденция прослеживалась (рис. 7).

Исследованная популяция также была проанализирована на предмет различий в оцениваемых лабораторных показателях. Различий между группами не было, за исключением содержания ЛГ и витамина B_{12} . При этом концентрация витамина B_{12} как при распределении по квартилям, так и по рекомендованному ВОЗ уровню фолиевой кислоты не превышала нормальных значений.

Была произведена проверка, насколько уровень фолиевой кислоты, влияющий на исходы, в том числе

Показатель	Распределение по уровням фолиевой кислоты, рекомендованным ВОЗ, нг/мл		
	1 - Возможный дефицит (3,0 – 5,9) N=8	2 - Норма (6,0 – 20,0) N=40	3 - Повышенный уровень (> 20) N=50
Количество аспирированных ооцитов			
M±SO	13,4±9,44	11,8±4,81	10,1±5,60
Me	13,0	11,5	9,0
Min – Max	4,0 – 31,0	2,0 – 26,0	2,0 – 35,0
			$P_{13}=0,485$ $P_{23}=0,037$

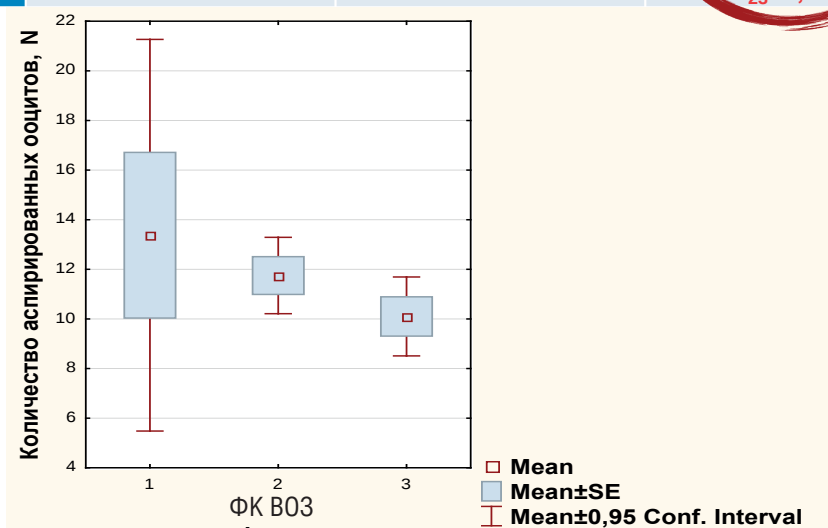


Рисунок 6. Количество аспирированных ооцитов статистически значимо меньше в группе с повышенным содержанием фолиевой кислоты по сравнению с группами с нормальным содержанием и возможным дефицитом фолиевой кислоты (критерий Манна–Уитни).

Примечание: ФК ВОЗ – распределение по уровням фолиевой кислоты, рекомендованным ВОЗ: 1 – возможный дефицит; 2 – норма; 3 – повышенный уровень.

Figure 6. The number of aspirated oocytes is significantly less in the group with a high content of folic acid compared with groups with anormal content and a possible FA deficiency (Mann–Whitney test).

Note: ФК ВОЗ – distribution of folic acid levels recommended by WHO: 1 – possible deficiency; 2 – norm; 3 – elevated level.

Показатель	Распределение по уровням фолиевой кислоты, рекомендованным ВОЗ, нг/мл		
	1 - Возможный дефицит (3,0 – 5,9) N=8	2 - Норма (6,0 – 20,0) N=40	3 - Повышенный уровень (> 20) N=50
Биохимические беременности (N=35)			
n (%)	2 (25,0%)	17 (42,5%)	16 (32,0%)
95% ДИ	0,0-55,0%	27,2-57,8%	19,1-44,9%
			P₂₃=0,304
Клинические беременности (N=35)			
n (%)	2 (25,0%)	16 (40,0%)	11 (22,0%)
95% ДИ	0,0-55,0%	25,2-55,2%	10,5-33,5%
			P₂₃=0,064*
Роды живым ребенком (N=25)			
n (%)	2 (25,0%)	14 (35,0%)	9 (18,0%)
95% ДИ	0,0-55,0%	20,2-49,8%	7,35-28,7%
			P₂₃=0,066*

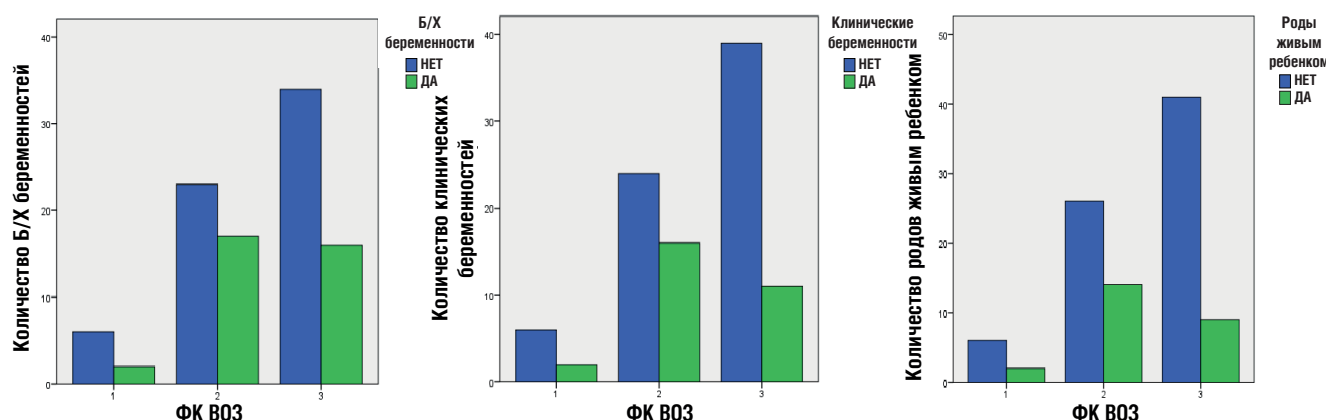


Рисунок 7. Количество клинических беременностей и родов живым ребенком: тенденция к снижению количества в группе с повышенным содержанием фолиевой кислоты по сравнению с группами с нормальным содержанием и возможным дефицитом фолиевой кислоты (критерий Манна–Уитни).

Примечание: ФК ВОЗ – концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови согласно рекомендациям ВОЗ: 1 – возможный дефицит, 2 – норма, 3 – повышенный уровень.

Красным цветом выделены значения, отражающие тенденцию, но не достигшие статистической значимости.

Figure 7. The number of clinical pregnancies and live births: a decreasing trend in the group with a high content of folic acid compared to groups with a normal content and a possible deficiency of folic acid (Mann–Whitney test).

Note: ФК ВОЗ – the concentration of folic acid in the blood serum according to WHO recommendations: 1 – possible deficiency, 2 – norm, 3 – elevated level.

Values reflecting the trend, but not reaching statistical significance, are highlighted in red.

на количество аспирированных ооцитов – первичную конечную точку сравнительного исследования, может оказать влияние на его результаты. Поскольку исследование было рандомизированным, в двух группах сравниваемых препаратов уровни фолиевой кислоты и витамина B₁₂ не различались (рис. 8).

Сопоставление с мировыми данными / Comparison with internationally reported data

Было интересно сопоставить полученные данные, свидетельствующие о негативном влиянии повышенного содержания фолиевой кислоты на исходы ЭКО, с данными других источников. Известно, что фолиевая кислота способна модулировать ответ яичников. Глав-

ным выводом публикации J.M. Twigt с соавт. является описание феномена изменения ответа яичников на стимуляцию в циклах ЭКО под воздействием фолиевой кислоты [19]. Также в данной работе показано, что уровень эстрадиола значимо выше у пациенток с более низким уровнем фолиевой кислоты в крови, и данный эффект не связан с уровнем АМГ и количеством антральных фолликулов. Это же было продемонстрировано и в ходе нашего исследования. Количество аспирированных ооцитов в работе J.M. Twigt с соавт. значимо выше у пациентов с пониженным содержанием фолиевой кислоты, и наряду с этим не показано влияния уровня фолиевой кислоты на исходы. В проведенном нами субанализе также была замечена подобная тенденция.

		Примапур® (N = 49)	Гонал-Ф® (N = 49)
Уровень ФК, нг/мл	M ± SD: 95% ДИ:	22,32 ± 12,51 [18,44–26,20]	22,31 ± 12,92 [18,60–26,02]
$p = 0.918$			
Уровень В ₁₂ , пг/мл	M ± SD: 95% ДИ:	380,10 ± 169,16 [331,51–428,69]	367,41 ± 175,42 [317,02–417,79]
$p = 0.621$			

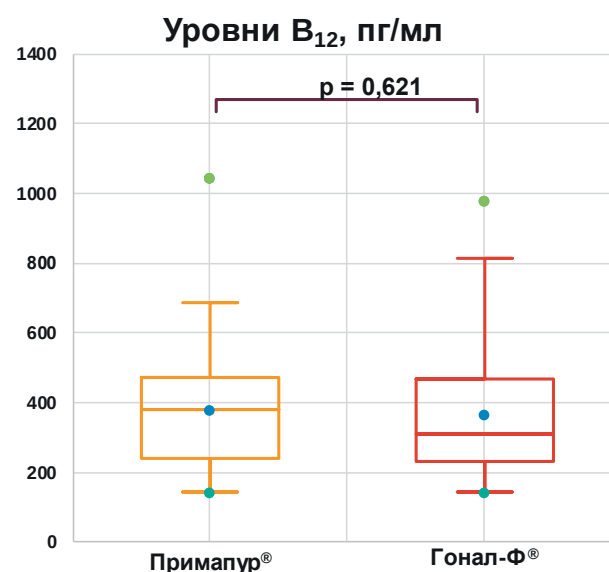
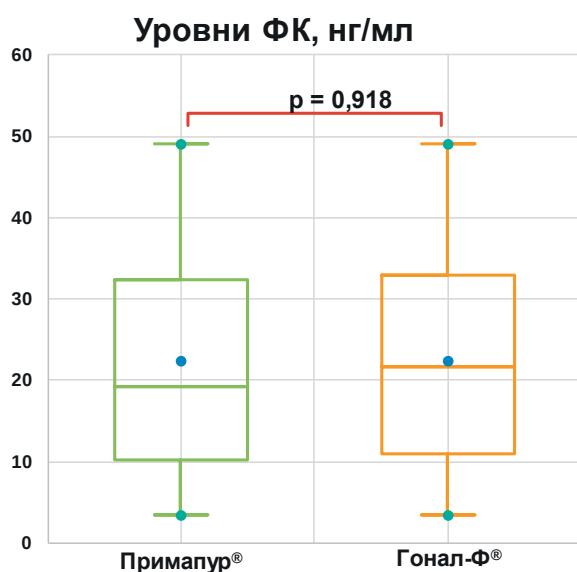


Рисунок 8. Уровни фолиевой кислоты (ФК) и витамина В₁₂ в сыворотке крови в группах, получавших препараты сравнения, значительно не различались.

Figure 8. The levels of folic acid (ФК) and vitamin В₁₂ in serum samples of women treated with the reference drugs did not significantly differ.

В другом исследовании было показано, что у женщин с идиопатическим бесплодием имеет место значительно более высокий уровень фолиевой кислоты в крови. И использование БАД с фолиевой кислотой, или хороший фолатный статус не имеют положительного эффекта на достижение беременности у женщин именно с идиопатическим бесплодием [20].

Выводы / Conclusions

Главным выводом проведенного субанализа результатов исследования является то, что были установлены и подтверждены международные данные по влиянию уровня фолиевой кислоты на количество аспирированных ооцитов в цикле ЭКО, наличие значимой обратной связи между количеством аспирированных ооцитов и уровнем эстрадиола, а также содержанием фолиевой кислоты в крови. Также было установлено, что уровень фолиевой кислоты свыше 20 нг/мл перед программой ЭКО может быть ассоциирован с пониженным количеством именно аспирированных ооцитов, а уровень более 33 нг/мл уже может быть ассоциирован с пониженным количеством оплодотво-

ренных ооцитов. Также уровень свыше 33 нг/мл перед программой ЭКО может быть ассоциирован со снижением количества клинических беременностей и родов живым ребенком.

Заключение / Final remarks

ВОЗ и Минздрав РФ в своих руководствах рекомендуют прием 400–800 мкг фолиевой кислоты в день [21–23]. Однако стоит помнить, что в настоящих рекомендациях могут быть указаны рекомендованные дозы в эквиваленте потребляемых фолатов. Эквивалент потребляемых фолатов (англ. Daily folate equivalent, DFE) подразумевает консолидацию потребляемых фолатов в пище и фолиевой кислоты, потребляемой в качестве пищевой добавки (БАД) с учетом ее биодоступности в организме человека:

$\text{мкг (DFE)} = \text{мкг (фолаты в пище)} + (1,7 \times \text{мкг фолиевой кислоты}).$

Поэтому для того, чтобы рассчитать адекватную дозировку БАД с фолиевой кислотой для женщины, готовящейся к беременности, на этапе прегравидар-

ной подготовки необходимо рассчитать, сколько женщина употребляет фолатов в своем ежедневном рационе, и учесть содержание фолиевой кислоты в предполагаемой к дополнительному назначению добавке с учетом биологической доступности фолиевой кислоты (коэффициент 1,7).

Полученные нами результаты и зарубежные данные свидетельствуют в пользу того, что чрезмерное количество фолиевой кислоты может способствовать снижению эффективности программ ЭКО, как снижая

количество получаемых ооцитов, так и влияя на наступление биохимической и клинической беременности. Необходимы дальнейшие исследования по определению содержания как фолиевой кислоты и ее производных – фолатов, так и других микроэлементов в сыворотке и плазме крови женщин на этапе прегравидарной подготовки и по изучению влияния определенных уровней фолиевой кислоты на эффективность как программ ЭКО, так и естественного зачатия и исходов беременности.

Литература:

1. Milunsky A., Jick H., Jick S.S. et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA*. 1989;262(20):2847–52. DOI: 10.1001/jama.262.20.2847.
2. Ray J.G., Meier C., Vermeulen M.J. et al. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet*. 2002;360(9350):2047–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11994-5.
3. Rosenquist T.H., Ratashak S.A., Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(26):15227–32. DOI: 10.1073/pnas.93.26.15227.
4. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобавя Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(2):23–32.
5. Malek L., Umberger W., Makrides M., Zhou S.J. Poor adherence to folic acid and iodine supplement recommendations in preconception and pregnancy: a cross-sectional analysis. *Aust N Z J Public Health*. 2016;40(5):424–9. DOI: 10.1111/1753-6405.12552.
6. Navarrete-Muñoz E.M., Valera-Gran D., García de la Hera M. et al. Use of high doses of folic acid supplements in pregnant women in Spain: an INMA cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(11):e009202. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009202.
7. Study to compare efficacy and safety of Primapur and Gonal-f in women for assisted reproductive treatment. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088137>.
8. Подкорытов А.Б., Жияев О.В., Ползиков М.А. Шприц-ручка для самостоятельного введения раствора фоллитропина альфа с минимальным шагом устанавливаемой дозы 5 МЕ. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;11(4):35–42. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042.
9. Воробьев И.И., Семихин А.С., Головина Е.О. Производство нового биоаналогового фоллитропина альфа в России – это уже реальность в 2017 году. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;11(3):116–26. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.116-126.
10. Барахоева З.Б., Вовк Л.А., Зорина И.В. и др. Основные результаты сравнительного многоцентрового исследования III фазы биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) и оригинального фоллитропина альфа (Гонал-ф®). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(3):5–16. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016.
11. Polzikov M., Barakhoeva Z., Yakovenko S. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy of follitropin alpha biosimilar and the original follitropin alpha. *Hum Reprod*. 2019;34(Suppl 1):439.
12. Orlova N.A., Kovnir S.V., Khodak Y.A. et al. High-level expression of biologically active human follicle stimulating hormone in the Chinese hamster ovary cell line by a pair of tricistronic and monocistronic vectors. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219434. DOI: 10.1371/journal.pone.0219434.
13. Barakhoeva Z., Vovk L., Fetisova Yu. et al. A multicenter, randomized, phase III study comparing the efficacy and safety of follitropin alpha biosimilar and the original follitropin alpha. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;241:6–12. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.032.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). EMA/597110/2012. London: European Medicines Agency, 2013. 7 p. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en.pdf.
15. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том IV. М.: Полиграф-Плюс, 2014. 172 с.
16. Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H. et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):174–84. DOI: 10.1093/ije/dyt214.
17. Примапур. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-005826. Государственный Реестр Лекарственных Средств. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6e4af9ad-ad10-4e7b-b8f0-948e4bb80fbb&t=.
18. WHO. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization, 2015. 7 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162114/WHO_NMH_NHD_EPG_15.01.pdf?sequence=1.
19. Twigt J.M., Hammiche F., Sinclair K.D. et al. Preconception folic acid use modulates estradiol and follicular responses to ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):E322–9. DOI: 10.1210/jc.2010-1282.
20. Murto T., Skoog Svanberg A., Yngve A. et al. Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(6):766–72. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.01.017.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate, United States, 1995–1996 and 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(17):362–5.
22. Human Vitamin and Mineral Requirements. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. WHO, 2001. 303 p. Available at: <http://www.fao.org/3/a-y2809e.pdf>.
23. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academies Press, 1998. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114310>.

References:

1. Milunsky A., Jick H., Jick S.S. et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA*. 1989;262(20):2847–52. DOI: 10.1001/jama.262.20.2847.
2. Ray J.G., Meier C., Vermeulen M.J. et al. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet*. 2002;360(9350):2047–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11994-5.
3. Rosenquist T.H., Ratashak S.A., Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(26):15227–32. DOI: 10.1073/pnas.93.26.15227.
4. Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. Management of magnesium deficiency in pregnant women: pharmacoepidemiological study. [Vedenie beremennyh s deficitom magniya: farmakoepidemiologicheskoe issledovanie]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2014;7(2):23–32. (In Russ.).
5. Malek L., Umberger W., Makrides M., Zhou S.J. Poor adherence to folic acid and iodine supplement recommendations in preconception and pregnancy: a cross-sectional analysis. *Aust N Z J Public Health*. 2016;40(5):424–9. DOI: 10.1111/1753-6405.12552.
6. Navarrete-Muñoz E.M., Valera-Gran D., García de la Hera M. et al. Use of high doses of folic acid supplements in pregnant women in Spain: an INMA cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(11):e009202. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009202.
7. Study to compare efficacy and safety of Primapur and Gonal-f in women for assisted reproductive treatment. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088137>.
8. Podkorytov A.B., Zhilyaev O.V., Polzikov M.A. A pen injector for self-administration of follitropin alpha solution with a minimal dose increment of 5 IU. [Shpric-ruchka dlya samostoyatel'nogo vvedeniya rastvora follitropina al'fa s minimal'nym shagom ustanavlivaemoy dozy 5 ME]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2017;11(4):35–42. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042.
9. Vorobiev I.I., Semikhin A.S., Golovina E.O. The novel biosimilar of follitropin alfa to be manufactured in Russia starting from 2017. [Proizvodstvo novogo bioanalogovogo follitropina al'fa v Rossii – eto uzhe real'nost' v 2017 godu]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2017;11(3):116–26. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.
10. Barakhoeva Z.B., Vovk L.A., Zorina I.V. et al. Major results of a phase III comparative multicenter study on the follitropin alfa biosimilar (Primapur®) and the original follitropin alfa (Gonal-f®). [Osnovnye rezul'taty sravnitel'nogo mnogocentrovogo issledovaniya III fazy bioanalogovogo follitropina al'fa (Primapur®) i original'nogo follitropina al'fa (Gonal-f®)]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2018;12(3):5–16. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016.
11. Polzikov M., Barakhoeva Z., Yakovenko S. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy of follitropin alpha biosimilar and the original follitropin alpha. *Hum Reprod*. 2019;34(Suppl 1):439.
12. Orlova N.A., Kovnir S.V., Khodak Y.A. et al. High-level expression of biologically active human follicle stimulating hormone in the Chinese hamster ovary cell line by a pair of tricistronic and monocistronic vectors. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219434. DOI: 10.1371/journal.pone.0219434.
13. Barakhoeva Z., Vovk L., Fetisova Yu. et al. A multicenter, randomized, phase III study comparing the efficacy and safety of follitropin alpha biosimilar and the original follitropin alpha. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;241:6–12. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.032.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). EMA/597110/2012. London: European Medicines Agency, 2013. 7 p. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en.pdf.
15. Guidelines for the examination of medicines. Vol. IV. [Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennyh sredstv. Tom IV]. Moskva: Poligraf-Plyus, 2014. 172 s. (In Russ.).
16. Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H. et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):174–84. DOI: 10.1093/ije/dyt214.
17. Primapur. Instructions for medical use. LP-005826. State Register of Medicinal Products. [Primapur. Instrukciya po medicinskomu primeniyu. LP-005826. Gosudarstvennyj Reestr Lekarstvennyh Sredstv]. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6e4af9ad-ad10-4e7b-b8f0-948e4bb80fbb&t=.
18. WHO. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization, 2015. 7 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162114/WHO_NMH_NHD_EPG_15.01.pdf?sequence=1.
19. Twigt J.M., Hammiche F., Sinclair K.D. et al. Preconception folic acid use modulates estradiol and follicular responses to ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):E322–9. DOI: 10.1210/jc.2010-1282.
20. Murto T., Skoog Svanberg A., Yngve A. et al. Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(6):766–72. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.01.017.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate, United States, 1995–1996 and 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(17):362–5.
22. Human Vitamin and Mineral Requirements. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. WHO, 2001. 303 p. Available at: <http://www.fao.org/3/a-y2809e.pdf>.
23. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academies Press, 1998. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114310>.

Сведения об авторах:

Ползиков Михаил Александрович – к.х.н., генеральный директор ООО «АйВиФарма», Москва, Россия. E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-0230>. Scopus Author ID: 10139451800.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; преподаватель, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии, АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа», Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Ушакова Татьяна Игоревна – к.б.н., биостатистик, ООО «АйВиФарма», Москва, Россия; Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия.

Барахоева Зарема Бекхановна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, репродуктолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита», Москва, Россия.

Вовк Людмила Анатольевна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя», Москва, Россия.

Овчинникова Мария Михайловна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия.

Фетисова Юлия Андреевна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя», Москва, Россия.

Николаева Елена Вячеславовна – зав. клинко-диагностической лабораторией, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя», Москва, Россия.

Николаев Александр Андреевич – зав. клинко-диагностической лабораторией, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия.

Сергеев Олег Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель группы эпигенетической эпидемиологии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-3348>. Researcher ID: H-8854-2013. Scopus Author ID: 8708534100.

About the authors:

Mikhail A. Polzikov – PhD, General Director, IVFarma LLC, Moscow, Russia. E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-0230>. Scopus Author ID: 10139451800.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Faculty Member, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinic Hospital, GC «Mother and Child», Moscow region, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Tatyana I. Ushakova – PhD, Biostatistics, IVFarma LLC, Moscow, Russia; Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia.

Zarema B. Barakoeva – PhD, Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist, «AltraVita» Human Reproduction Clinic, Moscow, Russia.

Lyudmila A. Vovk – Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child», Moscow, Russia.

Maria M. Ovchinnikova – Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child», Moscow region, Russia.

Julia A. Fetisova – Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child», Moscow, Russia.

Elena V. Nikolaeva – Head of Clinical and Diagnostic Laboratory, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child», Moscow, Russia.

Alexander A. Nikolaev – Head of Clinical and Diagnostic Laboratory, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child», Moscow region, Russia.

Oleg V. Sergeyev – MD, PhD, Senior Researcher, Head of Epigenetic Epidemiology Unit, A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-3348>. Researcher ID: H-8854-2013. Scopus Author ID: 8708534100.