

СЕЛИМОВА

Фатима Насрединовна

ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ  
В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ  
ТЕХНОЛОГИЙ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

14.01.01 — Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент  
кандидат медицинских наук

Перминова Светлана Григорьевна  
Козырина Надежда Владимировна

Официальные оппоненты:

Гзгзян Александр Мкртичевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отделение вспомогательных репродуктивных технологий, руководитель

Краснопольская Ксения Владиславовна - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии", отделение репродуктологии, руководитель

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2020 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации <http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/SelimovaF.N.-dissertation.pdf>.

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Около 40 млн. человек в мире проживает с ВИЧ-инфекцией (ВОЗ, 2019). В Российской Федерации кумулятивное число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции на конец октября 2019 года составило 1 408 264 человек (НИИ эпидемиологии, 2019). В гендерной группе преобладают мужчины, однако в последнее время, в связи с увеличением гетеросексуального пути инфицирования, наблюдается феминизация эпидемии. Большинство ВИЧ-инфицированных, как женщин, так и мужчин, находятся в репродуктивном возрасте, многие из них планируют беременность (Lampe M., 2011; Marquez M., 2015,).

Использование антиретровирусной терапии (АРВТ) наряду с улучшением качества и увеличением продолжительности жизни позволяет ВИЧ-инфицированным пациентам реализовывать репродуктивную функцию. Более того, при сохраненной фертильности у обоих супругов существует возможность самостоятельного зачатия (Vujan, 2016). Однако результаты ряда исследований показывают снижение фертильности в данной группе пациентов (Savasi V., 2013; Stora C., 2016). Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются одной из возможностей реализации репродуктивной функции у ВИЧ-инфицированных больных, а также мерой профилактики инфицирования здорового партнера в дискордантных по ВИЧ парах.

В настоящее время отсутствует единая точка зрения о влиянии ВИЧ-инфекции и/или АРВТ на фертильность, овариальный резерв, качество ооцитов, параметры эякулята и исходы программ ВРТ (Ohl J., 2010, Nicoroullous J., 2011, Savasi V., 2013, Marquez M., 2015). Большинство исследований свидетельствуют о снижении эффективности программы ЭКО у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией (14,3%-26,3% у ВИЧ-положительных женщин; 22 % - 33 % у ВИЧ-положительных мужчин) (Nurudeen S., 2013, Stora C., 2016). В качестве основной причины низкой эффективности программ ВРТ в данной группе пациентов обсуждается негативное воздействие АРВТ на функцию митохондрий ооцитов и сперматозоидов, что приводит к снижению качества гамет и их способности к

оплодотворению, что отражено в единичных исследованиях (López S., 2008, Van Leewen., 2016).

#### Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день отсутствуют однозначные данные о влиянии ВИЧ-инфекции и/или АРВТ на фертильность, овариальный резерв, качество ооцитов, параметры эякулята и исходы программ ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией (Savasi V., 2013; Vujan L., 2016). Не изучено содержание митохондриальной ДНК (мтДНК) в кумулюсных клетках ооцитов и сперматозоидах ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРВТ. Не разработан персонализированный подход к подготовке и реализации репродуктивной функции в программах ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией.

#### Цель исследования

Повышение эффективности и безопасности реализации репродуктивной функции в программах ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией.

#### Задачи исследования:

1. Изучить клинико-anamnestические данные и лабораторные параметры супружеских пар с ВИЧ-инфекцией, обратившихся для оценки фертильности и/или проведения программы ЭКО
2. У ВИЧ-позитивных женщин оценить влияние длительности заболевания и продолжительности антиретровирусной терапии на состояние овариального резерва.
3. У ВИЧ-позитивных мужчин оценить влияние длительности заболевания и продолжительности антиретровирусной терапии на параметры эякулята.
4. Оценить параметры «свежего» цикла, эмбриологического этапа и эффективность программы ЭКО в зависимости от ВИЧ-статуса супружеской пары.
5. Изучить влияние антиретровирусной терапии на качество гамет на

основании оценки копийности митохондриальной ДНК в клетках кумулюса и сперматозоидах.

6. Разработать алгоритм подготовки и проведения программ ВРТ у супружеских пар с бесплодием и ВИЧ-инфекцией.

#### Научная новизна

Получены данные о снижении овариального резерва у женщин с ВИЧ-инфекцией и изменении параметров эякулята у мужчин с ВИЧ-инфекцией в зависимости от длительности заболевания и продолжительности АРВТ.

У женщин с ВИЧ-инфекцией выявлена низкая частота наступления беременности, как в «свежих» циклах, так и криоциклах, что связано с негативным влиянием длительности заболевания и продолжительности АРВТ на качество ооцитов.

Впервые проведена оценка копийности мтДНК в клетках кумулюса женщин с ВИЧ-инфекцией и выявлено значительное снижение числа копий мтДНК, что обусловлено митохондриальной дисфункцией ооцитов при длительном использовании АРВТ.

У мужчин с ВИЧ-инфекцией, длительно принимающих АРВТ, повышено число патологических форм сперматозоидов и индекс фрагментации ДНК сперматозоидов. Концентрация сперматозоидов обратно зависит от «стажа» ВИЧ-инфекции, а число их неподвижных форм имеет прямую зависимость с длительностью заболевания.

У ВИЧ-инфицированных мужчин и тяжелой патологией спермы, длительно использующих АРВТ, снижается число копий мтДНК, лишенной делеций, и тотальной мтДНК.

При повышенной ДНК-фрагментации у мужчин с ВИЧ-инфекцией использование методики физиологической селекции сперматозоидов (PICS1) позволяет достичь эффективности программ ВРТ, сопоставимой с серонегативными по ВИЧ пациентами.

### Практическая значимость

Разработаны практические рекомендации по обследованию, подготовке и проведению программы ЭКО у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией.

У ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, не планирующих реализацию репродуктивной функции в ближайшее время, обоснована оценка параметров овариального резерва, и при достижении неопределяемой вирусной нагрузки на фоне АРВТ, показана криоконсервация ооцитов/эмбрионов.

У ВИЧ-инфицированных женщин с бесплодием и/или планирующим беременность после оценки параметров овариального резерва, и при достижении неопределяемой вирусной нагрузки на фоне АРВТ, целесообразно не откладывать проведение ВРТ.

У ВИЧ-инфицированных мужчин с тяжелой патологией спермы и высоким индексом фрагментации ДНК сперматозоидов доказана целесообразность проведения программы ЭКО/ICSI с предварительной физиологической селекцией сперматозоидов (PICSI).

У ВИЧ-инфицированных женщин и мужчин репродуктивного возраста в схемах АРВТ целесообразно использование препаратов АРВТ с известной минимальной митохондриальной токсичностью.

### Положения, выносимые на защиту

1. Женщины с ВИЧ-инфекцией, планирующие реализацию репродуктивной функции в программах ВРТ, принимают АРВТ (медиана 4 года), имеют длительный «стаж» заболевания (медиана 8 лет), 3 субклиническую стадию ВИЧ-инфекции, преимущественно половой путь инфицирования, неопределяемую вирусную нагрузку и «благополучный» иммунный статус. ВИЧ-позитивных женщин характеризует более раннее начало половой жизни, высокая частота ИППП и осложненных форм воспалительных заболеваний придатков

матки, большая распространенность аборт, трубной беременности и преобладание вторичного бесплодия.

2. У пациенток с ВИЧ-инфекцией отмечено снижение параметров овариального резерва при использовании длительной АРВТ. Уровень АМГ существенно снижается при продолжительности АРВТ более 1 года, достигая критического уровня при длительности АРВТ более 5 лет.

3. Мужчины с ВИЧ-инфекцией, планирующие проведение ВРТ имеют небольшой «стаж» заболевания (медиана 5 лет), 3 субклиническую стадию заболевания, неопределяемую вирусную нагрузку, и «благополучный» иммунный статус на фоне АРВТ (медиана 2 года). Путь инфицирования неизвестен более чем у половины пациентов, у каждого четвертого - половой путь, у каждого десятого - употребление наркотиков. Длительный «стаж» ВИЧ-инфекции приводит к снижению концентрации сперматозоидов и увеличению числа неподвижных форм. Продолжительная АРВТ усиливает негативное влияние ВИЧ-инфекции, приводя к увеличению числа патологических форм сперматозоидов и индекса фрагментации ДНК- сперматозоидов.

4. Низкая эффективность программ ВРТ у женщин с ВИЧ-инфекцией обусловлена гонадотоксичными эффектами АРВТ и зависит от ее продолжительности. Максимальное истощение мтДНК клеток кумулюса отмечено при использовании АРВТ от 1 года до 5 лет приема препаратов. Эффективность программ ВРТ у мужчин с ВИЧ-инфекцией сопоставима с серонегативными по ВИЧ пациентами и обусловлена небольшим «стажем» ВИЧ-инфекции и не продолжительной АРВТ. Гонадотоксичный эффект на содержание мтДНК в сперматозоидах отмечен у пациентов с тяжелой патозооспермией и более длительной АРВТ.

#### Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в выборе научного направления исследования, разработке цели и задач исследования, аналитической и статистической обработке полученных данных. Автор лично проводил

обследование и ведение пациенток на всех этапах лечения бесплодия в программах ВРТ.

#### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

#### Апробация работы

Работа обсуждена на межклинической конференции сотрудников 1–го гинекологического отделения (24.06.2019) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (02.12.2019, протокол № 14).

#### Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная на основании результатов исследования тактика по обследованию, подготовке и проведению программы ЭКО у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией внедрена в практическую деятельность 1–го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы представлены на международной научно–практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции» (Санкт–Петербург, 2017), 25 ежегодной конференции COGI (Вена, 2017), всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2018), VI Дальневосточной научно–практической конференции «Дискуссионные вопросы акушерства и гинекологии» (Благовещенск, 2018), конференции «Краеугольные аспекты репродуктивной медицины» (Москва, 2018), XXVIII Ежегодной Международной конференции РАРЧ "Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (Уфа, 2018), XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018), 34 -й ежегодной конференции ESHRE (Барселона, 2018), 35-й ежегодной конференции ESHRE (Вена, 2019), XX юбилейном Всероссийском научно–образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2019).



По результатам исследования опубликовано 11 научных трудов, в том числе 5 статей опубликовано в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

### Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах компьютерного текста, состоит из введения и 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 17 рисунками. Использованная литература включает 16 работ отечественных авторов и 175 работ зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Проведено проспективное клиническое исследование у 360 супружеских пар, обратившихся для оценки фертильности и/или проведения программы ЭКО. Основную группу исследования составили 189 супружеских пар с ВИЧ-инфекцией, группу контроля - 171 пара без ВИЧ-инфекции.

На первом этапе исследования был проведен анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных 191 супружеской пары, в том числе 95 пар с ВИЧ-инфекцией у женщины и 96 пар из группы контроля и 138 супружеских пар, в том числе 63 пары с ВИЧ-инфекцией у мужчины и 75 пар из группы контроля.

На втором этапе исследования был проведен анализ основных параметров овариальной стимуляции, эмбриологического этапа и исходов программы ЭКО у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией: группу 1а составили 70 супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у женщины, 16 - 96 супружеских пар без ВИЧ-инфекции; группу 2а - 63 супружеские пары с ВИЧ-инфекцией у мужчины, 26 - 75 супружеских пар без ВИЧ-инфекции. В группе ВИЧ-положительных женщин было проведено 89 «свежих» циклов ЭКО с использованием методики интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI) и 72 криоцикла. В

группе ВИЧ-положительных мужчин – 60 «свежих» циклов ЭКО/ICSI и 31 криоцикл соответственно.

На третьем этапе исследования был проведен анализ копийности мтДНК в 78 образцах кумулюсных клеток, полученных от женщин с ВИЧ-инфекцией и в 111 – от женщин без ВИЧ-инфекции и в 154 образцах спермы, полученных от 58 мужчин с ВИЧ-инфекцией и 96 мужчин – без ВИЧ-инфекции.

Критерии включения в основную группу: пациенты с ВИЧ-инфекцией – 3 субклиническая стадия заболевания, 4А, 4Б, 4В стадии в фазе ремиссии не менее 6 месяцев; прием антиретровирусной терапии не менее 6 месяцев, неопределяемый уровень РНК ВИЧ в 2-х последовательных исследованиях, проведенных с интервалом не менее 3 мес; заключение инфекциониста о возможности проведения программ ВРТ; информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам с ВИЧ-инфекцией проводили оценку иммунного статуса на основании заключения инфекциониста: уровень CD4+ лимфоцитов (% и абсолютное число), CD8+ лимфоцитов (% и абсолютное число), иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+).

Критерии невключения: наличие противопоказаний для проведения программ ВРТ с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 107н от 30.08.2012 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

Критерии исключения: для решения задач 3,4,5 пациенты с коинфекцией хроническим вирусным гепатитом С.

Критерии включения в контрольную группу: ВИЧ – отрицательный статус обоих супругов; оплодотворение методом ICSI; перенос 1 эмбриона (группа контроля для женщин с ВИЧ-инфекцией).

Стимуляцию яичников проводили препаратами рФСГ преимущественно в протоколе с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона (ант-ГнРГ). Для финального созревания ооцитов использовали человеческий хорионический

гонадотропин (ЧХГ) - 10000 МЕ в/м или агонист ГнРГ (аГнРГ) - 0,2 мг п/к. Оплодотворение ооцитов проводили методом ICSI. Перенос 1-ого эмбриона (основная группа женщин с ВИЧ и группа контроля) выполняли под контролем УЗИ на 5-е сутки культивирования. Для поддержки лютеиновой фазы использовали препараты микронизированного прогестерона - 600 мг/сутки вагинально со следующего дня после трансвагинальной пункции. Проведение криоцикла осуществляли с подготовкой эндометрия препаратами эстрогенов и микронизированного прогестерона. Перенос размороженных после витрификации эмбрионов на стадии бластоцисты в полость матки выполняли на 5-е сутки от начала приема препаратов микронизированного прогестерона под контролем УЗИ.

Эффективность программы оценивали путем исследования концентрации  $\beta$ ХГч в сыворотке крови через 12-14 дней после переноса эмбриона. При уровне  $\beta$ ХГч  $\geq 20$  МЕ/л констатировали положительный результат. Клиническую беременность диагностировали при наличии живого эмбриона по данным УЗИ через 4-5 недель после эмбриотрансфера.

Определение абсолютного числа копий мтДНК в клетках кумулюса и сперматозоидах проводили методом ПЦР в реальном времени. В реакции использовали специально разработанные олигонуклеотиды и TaqMan-пробы для амплификации и количественного определения специфических фрагментов мтДНК (ген *MT-ND2* - mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 2 и ген *MT-ND4* - mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 4).

Анализ индекса фрагментации ДНК сперматозоидов осуществлялся методом TUNNEL.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие, которое было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IPM SPSS Statistics, версия 22. При нормальном виде распределения данных определяли среднее значение со стандартным отклонением, для оценки различий

в группах применяли методы параметрической статистики (t-тест). При распределении данных, отличном от нормального определяли медиану и квартили ( $Me(Q1;Q3)$ ), для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики (тест Манна-Уитни). Для сравнения категориальных данных, а также для оценки значимых различий между ними использовали тест  $\chi^2$ . Зависимые данные оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

### Результаты собственных исследований и их обсуждение

На первом этапе исследования был проведен анализ клинико–анамнестических и лабораторных данных в дискордантных по ВИЧ-инфекции парах.

Пациентки с ВИЧ-инфекцией имели длительный «стаж» заболевания (8 лет, (6;11)) и в 100% случаев принимали препараты АРВТ (4 года, (2;6,5)). Преобладал половой путь инфицирования (51,6%) и 3 субклиническая стадия заболевания (61,05%). Уровни CD4+ лимфоцитов (622,5 мкл в 1 кл, (446,7;808,7)), CD8+ лимфоцитов (741 мкл в 1 кл, (613;990)) в крови, иммунореактивный индекс (0,85 (0,58;1,06)) и неопределяемая вирусная нагрузка перед проведением программы ЭКО свидетельствовали о «благополучном» состоянии иммунной системы, несмотря на наличие ВИЧ-инфекции.

Среди ВИЧ-положительных женщин отмечалось более раннее начало половой жизни, чем в контрольной группе (16,9(2,2) и 18,3(2,6);  $p < 0,001$ ), и, как результат, большая распространенность аборт в основной группе (42,1% и 12,5%;  $p = 0,001$ ), что и объясняет преобладание вторичного бесплодия в исследуемой когорте пациенток (68,1% и 38%;  $p < 0,001$ ), как и в исследовании Prisant N. (2010). У женщин с ВИЧ-инфекцией преобладал трубно-перитонеальный фактор бесплодия (49,5%), что согласуется с данными других исследователей (Terriou P., 2005; Santulli R., 2009).

В основной группе исследования отмечена существенно более высокая частота инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (16,4% и 3,2%; $p=0,007$ ) и осложненных форм воспалительных заболеваний придатков матки (8,4% и 1%; $p=0,01$ ), чем в группе сравнения, что обусловило большую частоту трубной беременности (34,7% и 17,7%; $p=0,004$ ) в данной группе больных и было также отмечено в исследовании Savasi V. (2015).

Среди оперативных вмешательств на органах малого таза в группе ВИЧ-положительных женщин значимо чаще отмечена тубэктомия (45,3% и 31,3%; $p=0,04$ ), показаниями для которой явились гидросальпинкс (27,4%), осложненные формы воспалительных образований придатков матки (8,4%) и трубная беременность (34,7%), что согласуется с результатами исследований Santulli P. (2011), Nurudeen S.(2013).

Далее была проведена оценка состояния овариального резерва у пациенток обеих групп на основании исследования концентрации АМГ, ФСГ в сыворотке крови и числа антральных фолликулов по данным УЗИ. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту (34 и 34 года; $p=0,16$ ), количеству оперативных вмешательств на яичниках (21,1% и 24%; $p=0,63$ ) и индексу массы тела (ИМТ) (22 и 22 кг/м<sup>2</sup>; $p=0,62$ ). Однако было выявлено, что несмотря на то, что уровни АМГ и ФСГ у женщин с ВИЧ-инфекцией находились в пределах референсных значений, концентрация АМГ была существенно ниже (1,5 и 2,8 нг/мл; $p<0,001$ ), а уровни ФСГ статистически значимо выше (7,4 и 6,3 МЕ/л; $p<0,001$ ) в группе ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с серонегативными по ВИЧ пациентками. У женщин с ВИЧ-инфекцией количество антральных фолликулов было значимо ниже по сравнению с пациентками без ВИЧ-инфекции (7 (2,5;13) и 12 (6,5;18); $p=0,001$ ).

Проведен анализ влияния АРВТ на параметры овариального резерва. Была обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем АМГ и длительностью приема АРВТ ( $r=-0,251$ ;  $p = 0,008$ ) (рис.1).

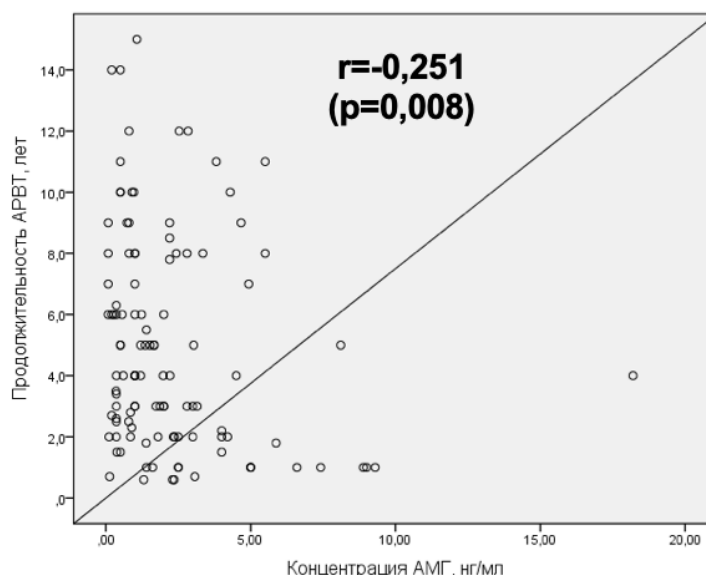


Рисунок 1. Корреляционный анализ уровня АМГ и длительности АРВТ у ВИЧ – положительных женщин.

Важно отметить, что при использовании АРВТ до 1 года концентрация АМГ была сопоставима с контрольной группой (3,07 нг/мл (1,9;7) и 2,9 нг/мл (1,9;5,8); $p=0,75$ ). При приеме АРВТ в течение от 1 года до 5 лет медиана уровня АМГ составила 1,2 нг/мл (0,4;2,5), что было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (2,9 нг/мл (1,9;5,8); $p<0,001$ ). В случае длительности терапии более 5 лет этот показатель также был существенно ниже, чем в группе пациенток без ВИЧ-инфекции (1,0 нг/мл (0,5;2,4) и (2,9 нг/мл (1,9;5,8); $p<0,001$ )(рис.2).

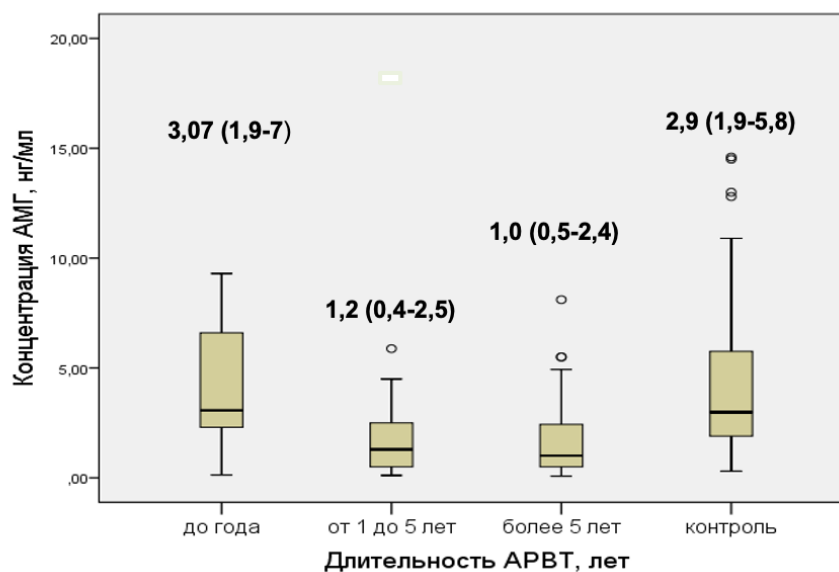


Рисунок 2. Концентрация АМГ в зависимости от длительности АРВТ

Полученные данные могут свидетельствовать о гонадотоксичном эффекте ВИЧ и/или АРВТ в изучаемой группе женщин, что согласуется с данными Ohl J. (2010).

Анализ клинико-лабораторных данных показал, что у мужчин с ВИЧ-инфекцией был небольшой «стаж» заболевания (5 лет, (2;9)) и в 100% случаев они принимали препараты АРВТ (1,5 года,(1;4)), преобладала 3 субклиническая стадия заболевания (64,89%). Путь инфицирования был неизвестен у 63,8% пациентов, 10,6% из них указывали на употребление наркотиков, в 25,5% случаях отмечен половой путь инфицирования. Уровни CD4+ лимфоцитов (535,5 мкл в 1 кл, (367;653)) в сыворотке крови мужчин с ВИЧ-инфекцией и неопределяемая вирусная нагрузка свидетельствовали о «благополучном» состоянии иммунной системы, несмотря на наличие ВИЧ.

Анализ параметров эякулята показал, что объем эякулята (2,7 мл(2;3,4) и 3,1мл(2,3;4), $p=0,003$ ), общее количество сперматозоидов (89,1(47,3;153) и 198,8 (138,5;272,8), $p<0,001$ ), их концентрация (36(21;52) и 63,5(46;91); $p<0,001$ ), и число жизнеспособных сперматозоидов (78(71,5;81) и 84(82;87); $p<0,001$ ) не имели существенных отклонений от нормы, однако были статистически значимо ниже у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а число неподвижных форм (50(39;55,5) и 38(31,7;42,2); $p<0,001$ ) существенно выше, чем в контрольной группе. Полученные данные можно объяснить небольшим «стажем» ВИЧ-инфекции (медиана 5 лет) и недлительной АРВТ (медиана 1,5 года).

Количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов у ВИЧ-инфицированных пациентов находилось в пределах референсных значений, однако было статистически значимо меньше по сравнению со здоровыми ВИЧ-негативными пациентами (40%(31;53) и 55%(48,7;62,2); $p<0,001$ ), при этом количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов категории «в» отрицательно коррелировало с длительностью ВИЧ-инфекции ( $r=-0,241$ ;  $p=0,02$ ), продолжительностью АРВТ ( $r=-0,224$ ;  $p=0,03$ ) и имело прямую зависимость от уровня CD4+ лимфоцитов ( $r=0,294$ ;  $p=0,03$ ). Положительная корреляция между

уровнем CD4+ лимфоцитов и подвижностью сперматозоидов была обнаружена и в исследованиях Garrido N. (2005).

У каждого второго пациента с ВИЧ-инфекцией (51,6%) наблюдалась патозооспермия. В структуре изменений преобладала тератозооспермия (40%) (рис 3), что согласуется с данными Vujan L. (2007), Nicoroullous J. (2004).

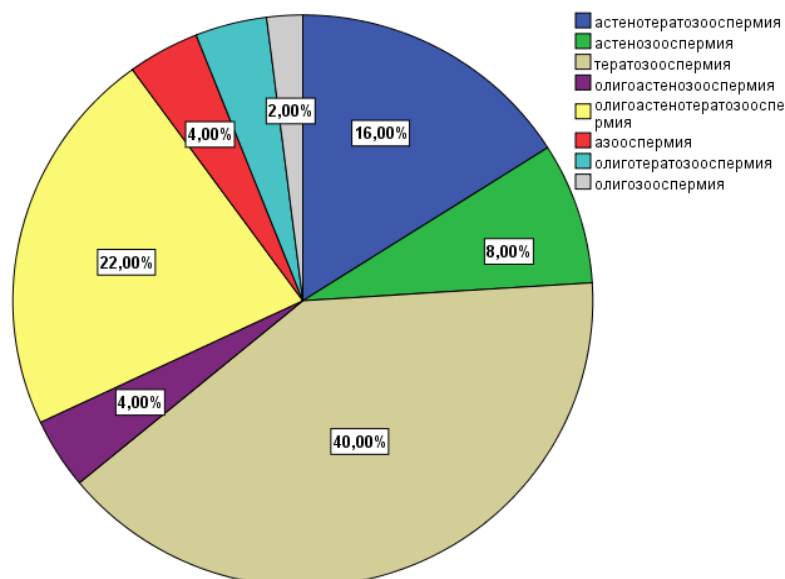


Рисунок 3. Структура патозооспермии у мужчин с ВИЧ-инфекцией, принимающих АРВТ.

Доля аномальных сперматозоидов не зависела от «стажа» ВИЧ-инфекции и продолжительности АРВТ, но имела обратную зависимость от уровня CD4+ лимфоцитов ( $r = -0,362$ ;  $p=0,02$ ).

Оценка индекса фрагментации ДНК сперматозоидов показала, что данный показатель был существенно выше у ВИЧ – инфицированных пациентов по сравнению с ВИЧ – отрицательными мужчинами - 15,8 % (12,4;23) и 9,95% (7,32;12,4);  $p=0,001$ . Выявленная умеренная корреляция между значениями индекса фрагментации ДНК сперматозоидов и продолжительностью АРВТ ( $r=0,504$ ;  $p=0,06$ ) была статистически не значима, что можно объяснить недлительным приемом АРВТ пациентами с ВИЧ-инфекцией (медиана 1,5 года). В литературе обсуждается возможное влияние АРВТ на целостность ДНК сперматозоидов. Так, Savasi V. (2018) выявлено повышение уровня фрагментации



сперматозоидов у мужчин с ВИЧ-инфекцией, принимающих АРВТ, по сравнению с пациентами, не использующих терапию (67,9 и 37,5%; $p=0,02$ ).

На втором этапе исследования был проведен анализ основных параметров стимуляции и эмбриологического этапа у пациенток с ВИЧ-инфекцией и группы контроля (табл. 1). Не было выявлено существенных различий в стартовой и суммарной дозе гонадотропинов, а также длительности стимуляции у пациенток обеих групп, но у женщин с ВИЧ-инфекцией было получено меньшее число ооцитов, зрелых ооцитов, зигот, эмбрионов на стадии дробления, бластоцист, бластоцист отличного качества и криоконсервированных эмбрионов по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1 - Характеристика основных параметров эмбриологического этапа у пациенток с ВИЧ-инфекцией и серонегативных по ВИЧ женщин

Параметры	ВИЧ «+» (n=89)	ВИЧ «-» (n=113)	p
Получено ооцитов*	6(3;11)	10 (7;15,5)	<0,001
Количество зрелых ооцитов (MII)*	5(2;10)	8(5;12)	<0,001
Количество зигот (2 PN)*	4(2;7)	7(4;10)	<0,001
Аномальное оплодотворение (3и > PN)	0,24(0,9)	0,08(0,2)	0,08
Количество дробящихся эмбрионов*	4(2;7)	6(4;10)	<0,001
Количество бластоцист*	1(0;3)	3(1;6)	<0,001
Число криоконсерв. эмбрионов*	1(0;2)	2 (0;4)	0,02
Качество эмбрионов:			
Отличные	18(20,2%)	48(42,9%)	<0,001
Хорошие	43(48,3%)	69(61,6%)	0,05
Удовлетворительные	36(40,4%)	67(59,8%)	0,006

\* показатели представлены в виде Me (Q1;Q3), где Me – медиана, Q1 – 25 (нижний) квартиль, Q3 – 75 (верхний) квартиль

Эффективность программ ВРТ у пациенток с ВИЧ-инфекцией была статистически значимо ниже, чем у серонегативных по ВИЧ женщин, как в «свежих» циклах ЭКО/ICSI (биохимическая беременность (19,2% и 36,5%;  $p=0,003$ ), клиническая беременность (11,5% и 31,3%; $p=0,008$ ) и роды живым

плодом (7,7% и 23,9%; $p=0,007$ )), так и в криоциклах (биохимическая беременность (27,8% и 56,9%; $p=0,002$ ), клиническая беременности (22,2% и 50%, $p=0,002$ ) беременность и роды живым плодом (11,1% и 37,9%; $p=0,001$ )) (рис. 4, 5).

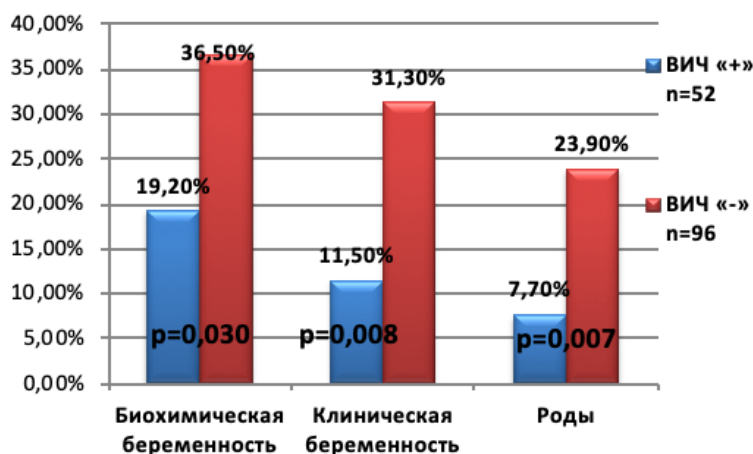


Рисунок 4. Исходы «свежих» циклов ЭКО/ICSI у пациенток с ВИЧ-инфекцией

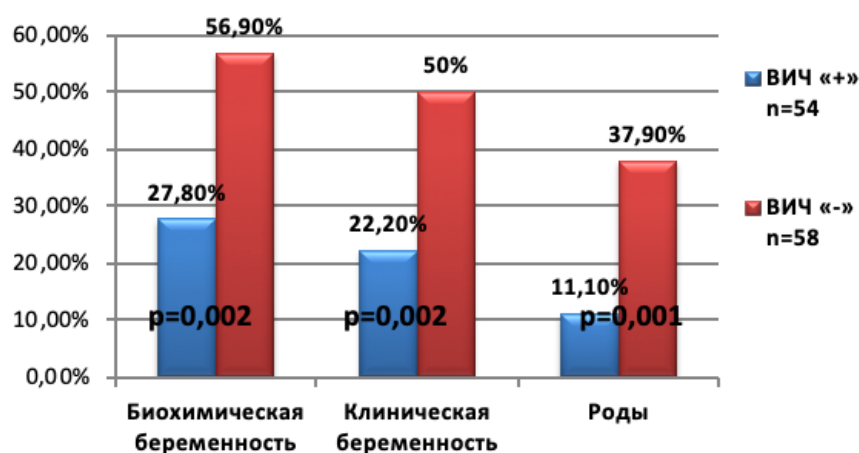


Рисунок 5. Исходы криоциклов у пациенток с ВИЧ-инфекцией

Результаты исследований Vujan L.(2016), Moren C.,(2015) также свидетельствуют о низкой эффективности программ ВРТ у женщин с ВИЧ.

Анализ параметров «свежего» цикла у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у мужчины не выявил существенных различий в стартовой и суммарной дозе гонадотропинов, а также продолжительности стимуляции по сравнению с контрольной группой. При анализе основных параметров эмбриологического

этапа программы ЭКО у супружеских пар обеих групп, не было выявлено статистически значимых различий.

Эффективность программ ЭКО/ICSI у супружеских пар с ВИЧ-положительным мужчиной была сопоставима с контрольной группой по частоте наступления биохимической (25,8% и 33,3%; $p=0,45$ ) и клинической (19,4% и 27%; $p=0,41$ ) беременности, а также родов (6,1% и 17,5%; $p=0,87$ ). Учитывая повышенный индекс фрагментации ДНК-сперматозоидов у мужчин с ВИЧ-инфекцией во всех случаях наступления клинической беременности в группе ВИЧ-инфицированных оплодотворение ооцитов проводилось методом ICSI с предварительной селекцией сперматозоидов методом (PICSi), что может быть одной из возможных причин сопоставимой между группами частоты наступления беременности, так как, по результатам исследований Pospisi С. (2018), применение методики PICSi в программах ЭКО/ICSI повышает частоту наступления клинической беременности в 5 раз по сравнению с выбором сперматозоидов по морфологическим характеристикам. В криоциклах также не было выявлено различий в частота биохимической (32,2% и 35,9%; $p=0,81$ ), клинической (22,6% и 25,6%; $p=0,82$ ), беременности, а также родов (2% и 17,9%; $p=0,77$ ) у пациенток с ВИЧ-инфицированным мужчиной по сравнению с контрольной группой.

Большинство исследователей неблагоприятные исходы программ ЭКО/ICSI у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у женщин объясняют негативным влиянием препаратов АРВТ, а именно нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), на качество ооцитов и их способность к оплодотворению. Известно, что препараты НИОТ ингибируя репликацию вируса, способны подавлять гамма-полимеразу человека, необходимую для репликации мтДНК, что приводит к снижению содержания мтДНК, увеличению мутаций мтДНК (Payne В.,2011, Jitratkosol М.,2012, Moren С.,2012). В литературе имеются лишь одно исследование в котором оценивали содержание мтДНК ооцитов у ВИЧ-положительных женщин, получающих АРВТ (Lopez S.,2008), результаты которого показали снижение мтДНК на 32% у ВИЧ-инфицированных женщин по

сравнению с контролем. У мужчин с ВИЧ-инфекцией, использующих препараты НИОТ, по разным данным, отмечено, как снижение (Pavili.,2010), так и повышение числа копий мтДНК в сперматозоидах по сравнению с серонегативными по ВИЧ пациентами (Van Leewen L.,2016).

В связи с этим, на третьем этапе исследования был проведен анализ копийности мтДНК в образцах кумулюсных клеток и образцах спермы пациентов с ВИЧ-инфекцией и контрольной группы.

У женщин с ВИЧ-инфекцией выявлено существенное снижение мтДНК в клетках кумулюса по сравнению с пациентками без ВИЧ-инфекции (566,7(229,1) и 639,7(197) о.е.; $p=0,02$ ) (рис. 6). Полученными данными, которые согласуются с результатами исследования Lopez S. (2008), можно объяснить низкую частоту наступления беременности в программе ЭКО/ICSI у ВИЧ-инфицированных женщин.

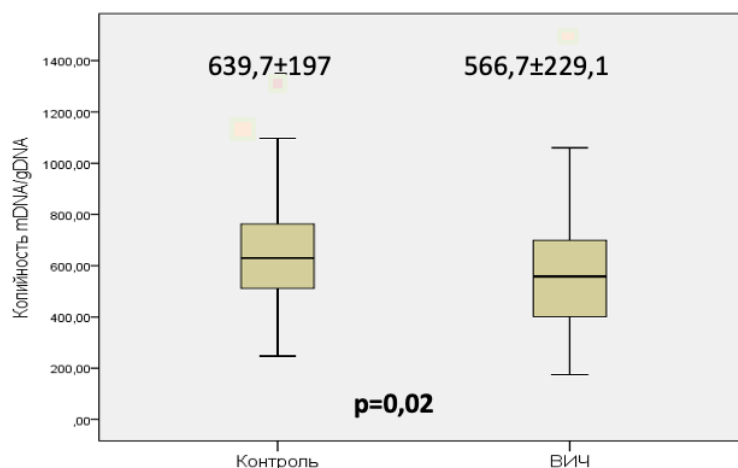


Рисунок 6. Копийность мтДНК в кумулюсных клетках

Выявлена обратная зависимость числа копий мтДНК в кумулюсных клетках от длительности АРВТ ( $r=-0,228$ ;  $p=0,04$ ), что согласуется с данными Dhakshinamoorthy S., (2018) и свидетельствует о токсичном влиянии АРВТ на митохондрии.

Было обнаружено, что число копий мтДНК в клетках кумулюса начинало снижаться при использовании АРВТ более 1 года (рис. 7). Аналогичные результаты были представлены в исследованиях Dai Z. (2015), Masyeni S. (2018)

которые обнаружили снижение мтДНК в мононуклеарах периферической крови после 12 месяцев использования АРВТ.

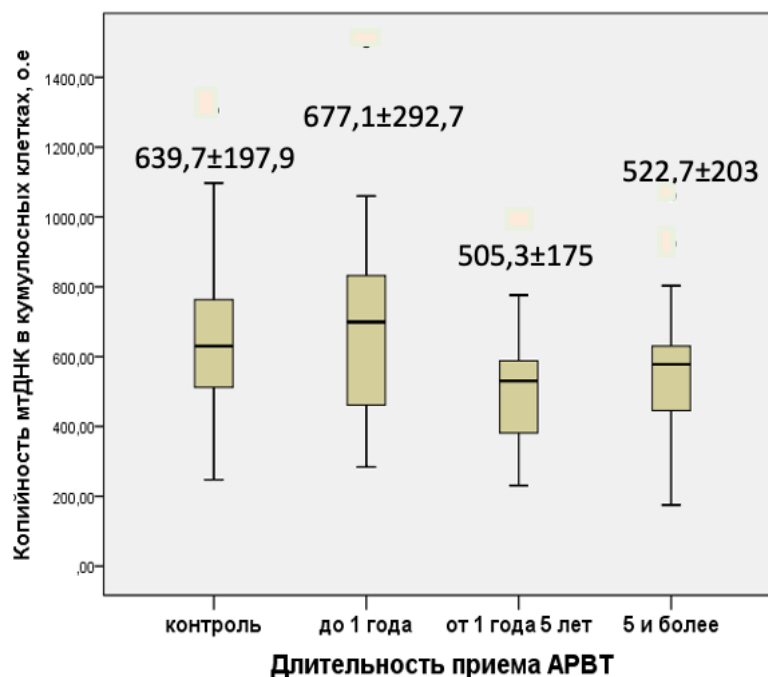


Рисунок 7. Копийность мтДНК в кумулюсных клетках в зависимости от длительности АРВТ

Анализ копийности мтДНК в эякуляте пациентов с ВИЧ-инфекцией и тяжелой патозооспермией показал, что чем продолжительнее АРВТ, тем меньше содержание тотальной мтДНК ( $r=-0,627; p=0,01$ ) и мтДНК лишенной делеций ( $r=-0,542; p=0,04$ ). Более того, было отмечено, что чем ниже уровень CD4+ лимфоцитов в крови, тем больше делеций мтДНК в сперме, определяемое по соотношением  $mtDNA_{total} / mtDNA_{del-}$  ( $r=-0,629; p=0,03$ ). Wu H., (2019) полагает, что увеличение количества делеций мтДНК в сперматозоидах является маркером выраженности патозооспермии.

Таким образом, женщин с ВИЧ-инфекцией характеризует более раннее начало половой жизни, высокая частота ИППП и осложненных форм воспалительных заболеваний придатков матки, большая распространенность абортов, трубной беременности и преобладание вторичного бесплодия. У пациенток с ВИЧ-инфекцией отмечено снижение параметров овариального

резерва при использовании длительной АРВТ. . Низкая эффективность программ ВРТ у женщин с ВИЧ-инфекцией обусловлена гонадотоксичными эффектами АРВТ на копийность мтДНК ооцитов и зависит от продолжительности терапии. У мужчин с ВИЧ-инфекцией длительный «стаж» ВИЧ-инфекции приводит к снижению концентрации сперматозоидов и увеличению числа неподвижных форм, а продолжительная АРВТ приводит к увеличению числа патологических форм сперматозоидов и индекса фрагментации ДНК-сперматозоидов. Гонадотоксичный эффект на содержание мтДНК в сперматозоидах отмечен у пациентов с тяжелой патологией спермы и более длительной АРВТ.

На основании проведенного исследования разработан алгоритм подготовки и проведения программ ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией (см. Приложение).

## ВЫВОДЫ

1. Женщины с ВИЧ-инфекцией репродуктивного возраста (34 года, 31-37) с длительностью заболевания 8 лет (6;11 лет), преимущественно половым путем инфицирования (51,6%) и 3-ей субклинической стадией заболевания (61,05%), имели неопределяемую вирусную нагрузку на фоне АРВТ (4 года, (2;6,5)), медиану уровня CD4+ 622,5( 446,7;808,7) мкл/кл.

2. Для ВИЧ-положительных женщин характерно более раннее начало половой жизни (16,9(2,2) и 18,3(2,6);  $p<0,001$ ), высокая частота ИППП (16,4% и 3,2%;  $p=0,007$ ), осложненных форм воспалительных заболеваний придатков матки (8,4% и 1%;  $p=0,01$ ), высокая частота аборт (42,1% и 12,5%;  $p=0,001$ ), трубной беременности (34,7% и 17,7%;  $p=0,004$ ) и преобладание вторичного бесплодия(68,1% и 38%;  $p<0,001$ ).

3. У женщин с ВИЧ-инфекцией ниже уровни АМГ (1,5(0,8;3,1) и 2,8(1,9;5,7) нг/мл;  $p<0,001$ ); число антральных фолликулов (7(2,5;13) и 12(6,5;18);  $p=0,001$ ) и выше концентрация ФСГ (7,4(6,1;9,4) и 6,3(5,2;7,3) МЕ/л;  $p=0,001$ ) по сравнению с пациентками без ВИЧ - инфекции. Уровень АМГ обратно коррелирует с длительности АРВТ ( $r=-0,251$ ;  $p=0,008$ ) и существенно

снижается при продолжительности АРВТ более 1 года (2,9 нг/мл (1,9;5,8); $p<0,001$ ), достигая критического уровня при длительности АРВТ более 5 лет (1,0 нг/мл (0,5;2,4); $p<0,001$ ).

4. Мужчины с ВИЧ-инфекцией (37 лет, (33;39)) имели длительность заболевания 5 лет (2;9 лет), преимущественно 3 субклиническую стадию заболевания (64,89%), неопределяемую вирусную нагрузку на фоне АРВТ (2 года, (1;5)), медиану уровня CD4+ - 535(383;679) мкл/кл. Путь инфицирования был неизвестен у 63,8% пациентов, 10,6% – указывали на употребление наркотиков, в 25,5% случаях отмечен половой путь инфицирования.

5. У ВИЧ – инфицированных мужчин, принимающих АРВТ, увеличивается число патологических форм сперматозоидов (97(96;98) и 96(94,5;96,5); $p=0,006$ ), которое обратно коррелирует с уровнем CD4+ ( $r=-0,362$ ;  $p=0,02$ ). Концентрация сперматозоидов ( $r=-0,242$ ;  $p=0,02$ ) обратно зависит от «стажа» ВИЧ-инфекции, а число их неподвижных форм ( $r=0,220$ ;  $p=0,04$ ) имеет прямую зависимость с длительностью заболевания. АРВТ повышает индекс фрагментации ДНК сперматозоидов (15,8% и 9,95%; $p=0,001$ ). У ВИЧ-положительных пациентов, не использующих АРВТ, при высоких уровнях вирусной нагрузки снижается объем эякулята ( $r=-0,669$ ;  $p=0,03$ ), тогда как при использовании АРВТ и увеличении уровня CD4+ лимфоцитов ( $r=0,667$ ;  $p=0,05$ ) объем эякулята возрастает.

6. У ВИЧ- позитивных женщин в программе ЭКО снижено число ооцитов (6(3;11) и 10(7;15,5); $p<0,001$ ), зрелых ооцитов (5(2;10) и 8(5;12);  $p<0,001$ ), зигот (4(2;7) и 7 (4;10); $p<0,001$ ), дробящихся эмбрионов (4(2;7) и 6(4;10); $p<0,001$ ), бластоцист (1(0;3) и 3(1;6); $p<0,001$ ) и криоконсервированных эмбрионов (1(0;2) и 2(0;4); $p=0,02$ ). Эффективность программ ВРТ у пациенток с ВИЧ-инфекцией значительно ниже, чем у здоровых женщин, как в «свежих» циклах (клинической беременности (11,5% и 31,3%; $p=0,008$ ) и родов живым плодом (7,7% и 23,9%; $p=0,007$ )), так и в криоциклах (клинической (22,2% и 50%; $p=0,002$ ) беременности и родов живым плодом (11,1% и 37,9%; $p=0,001$ )).

7. У ВИЧ-инфицированных женщин число копий мтДНК в клетках кумулюса значимо ниже, чем у женщин без ВИЧ-инфекции (566,7(229,1) и 639,7(197)о.е;  $p=0,02$ ) и обратно зависит от стадии ВИЧ-инфекции: 4а стадия - 535,2(256,4)о.е., 3 субклиническая стадия - 588,6(208,1)о.е. Копийность мтДНК обратно зависит от длительности АРВТ ( $r=-0,228$ ;  $p=0,04$ ) и значимо снижается при продолжительности АРВТ от 1 года до 5 лет (505,39(175,0) и 639,7(197,9)о.е;  $p=0,001$ ) и более (520,7(203) и 639,7(197,9) о.е;  $p=0,04$ ).

8. У мужчин с ВИЧ-инфекцией при тяжелой патозооспермии длительность АРВТ отрицательно коррелирует с количеством мтДНК, лишенной делеций ( $r=-0,542$ ;  $p=0,04$ ) и тотальной мтДНК ( $r=-0,627$ ;  $p=0,01$ ). Выраженная отрицательная корреляция выявлена между уровнем CD4+ и  $mtDNA^{total} / mtDNA^{del-}$  ( $r=-0,629$ ;  $p=0,03$ ).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам с ВИЧ-инфекцией показано проведение скрининга концентрации АМГ. При уровне АМГ менее 1 нг/мл и длительности АРВТ более 1 года рекомендуется не откладывать реализацию репродуктивной функции.

2. Пациенткам с ВИЧ-инфекцией, не принимающим АРВТ и планирующим беременность, показано назначение препаратов с известной меньшей митохондриальной токсичностью и при достижении неопределяемого уровня вирусной нагрузки в крови дважды с интервалом не менее 3 месяцев – проведение программы ЭКО по эпидемиологическим показаниям или с целью лечения бесплодия.

3. Пациенткам с ВИЧ-инфекцией, откладывающим реализацию репродуктивной функции и не принимающим АРВТ, показано назначение препаратов с известной меньшей митохондриальной токсичностью и при достижении неопределяемого уровня вирусной нагрузки в крови дважды с интервалом не менее 3 месяцев – проведение программы ЭКО с криоконсервацией ооцитов/эмбрионов.



4. При проведении программы ЭКО у ВИЧ-инфицированных женщин показано оплодотворение ооцитов методом ICSI и перенос одного эмбриона.

5. Мужчинам с ВИЧ-инфекцией, не принимающим АРВТ, показано назначение препаратов с известной меньшей митохондриальной токсичностью. При достижении неопределяемого уровня вирусной нагрузки в крови дважды с интервалом не менее 3 месяцев показано проведение программы ЭКО по эпидемиологическим показаниям или с целью лечения бесплодия.

6. Мужчинам с ВИЧ-инфекцией, принимающим АРВТ показана оценка параметров спермограммы, обработка спермы с использованием метода двойного градиента и swim – up, тестирование на наличие ДНК/РНК ВИЧ.

7. При отсутствии ДНК/РНК ВИЧ в сперме возможно проведение программы ЭКО/ICSI. При наличии РНК/ДНК ВИЧ в сперме – направление к инфекционисту для продолжения АРВТ или использование спермы донора.

8. При тяжелой патозооспермии и высокой фрагментации ДНК сперматозоидов показано проведение программы ЭКО, оплодотворение ооцитов с использованием метода PICSI.

9. Мужчинам с ВИЧ-инфекцией, откладывающим реализацию репродуктивной функции, показано проведение обработки, тестирования спермы на наличие РНК/ДНК ВИЧ и криоконсервация.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вспомогательные репродуктивные технологии у женщин с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Митюрина, С.Г. Перминова, **Ф.Н. Селимова**, Н.В. Козырина, А.Н. Абубакиров // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ: Материалы международной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург: Человек и его здоровье, 2017. – С. 298-299.

2. Особенности реализации репродуктивной функции у женщин с ВИЧ-инфекцией / **Ф.Н. Селимова**, С.Г. Перминова, Е.В. Митюрина, Н.В. Козырина // **Акушерство и гинекология.** - 2017. - №11. - С. 24-29.

3. Особенности реализации репродуктивной функции у женщин с бесплодием и ВИЧ-инфекцией в программах вспомогательных репродуктивных технологий / **Ф.Н. Селимова**, С.Г. Перминова, Е.В. Митюрина, Н.В. Козырина, А.Н. Абубакиров // **Акушерство и гинекология**. - 2017. - № 11. - С. 70-77.
4. Anti-Mullerian hormone level decrease and efficacy of ART programs in HIV-infected women / **F Selimova**, S. Perminova, E. Mityurina, A. Abubakirov, N. Kozyrina // 34th Annual Meeting of ESHRE, Barcelona, Spain, 1 - 4 July, 2018. – P. 767.
5. Реализации репродуктивной функции у мужчин с ВИЧ-инфекцией / **Ф.Н. Селимова**, С.Г. Перминова, Е.В. Митюрина, Н.В. Козырина, Т.С. Амян // **Акушерство и гинекология**. - 2018. - № 5. - С. 36-43.
6. Снижение уровня антимюллера гормона и эффективность программ ВРТ у женщин с ВИЧ – инфекцией. / Е.В. Митюрина, **Ф.Н. Селимова**, С.Г. Перминова, А.Н. Абубакиров // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: материалы XXIV Всероссийского конгресса с международным участием. - Москва, 3-5 апреля 2018. - С. 59-60.
7. Эмбриологические показатели и эффективность программы ЭКО у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека / Е.В. Митюрина, **Ф.Н. Селимова**, С.Г. Перминова, А.О. Кириллова, А.Н. Абубакиров // Репродуктивные технологии: Сб. тезисов XXVIII Ежегодной Международной конференции РАРЧ. – Москва, 2018. – С. 131-132.
8. Негативное влияние антиретровирусной терапии на показатели спермограммы у мужчин, инфицированных ВИЧ / Е.В. Митюрина, С.Г. Перминова, **Ф.Н. Селимова**, А.Ю. Попова, А.Н. Абубакиров, Т.А. Назаренко // **Андрология и генитальная хирургия**. - 2019. - Т. 20, № 1. - С. 99-107.
9. Показатели качества спермы у мужчин с ВИЧ-инфекцией / **Ф.Н. Селимова**, С.Г. Перминова, Е.В. Митюрина, Н.В. Козырина // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. - 2019. - Т. 11, №2. - С. 94-102.

10. The effects of HIV-infection and antiretroviral therapy on semen analysis parameters / **F. Selimova**, S. Perminova, E. Mityurina, A. Abubakirov, T. Nazarenko // 35th Annual Meeting of ESHRE, Vienna, Austria, 23 - 26 June 2019. – P. 079.

11. Ооцитарный фактор как причина низкой эффективности программ ВРТ у женщин с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Митюрина, С.Г. Перминова, **Ф.Н. Селимова**, О.В. Бурменская, А.Н. Абубакиров, Т.А. Назаренко // Мать и дитя: материалы XX Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума. – Москва, 25-27 сентября, 2019. - С. 152.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

## Алгоритм подготовки и проведения ВРТ у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией

