



## СРАВНЕНИЕ СПОСОБОВ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНОВ МЫШИ ПСЕВДОБЕРЕМЕННЫМ САМКАМ-РЕЦИПИЕНТАМ

Е.С. Савченко<sup>1\*</sup>, Н.С. Огнева<sup>1</sup>, С.В. Максименко<sup>1</sup>, О.Б. Жукова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»  
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский район, п. Светлые горы, 1

<sup>2</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии  
и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ  
имени академика Л.К. Эрнста»  
249013, Российская Федерация, Калужская обл., Боровск, п. Институт

На результат переноса эмбрионов псевдобеременным самкам-реципиентам могут оказывать влияние многие факторы, в т. ч. и сама процедура трансплантации. Для определения возможной роли способа хирургической трансплантации на результат переноса был проведён анализ данных трансплантации 6715 эмбрионов, выживших после микроинъекции генно-инженерной конструкции, в яйцевод 471 псевдобеременной самки-реципиента тремя способами — в воронку яйцевода, в ампулярную часть посредством прокола или разреза мышечной стенки яйцевода. Было показано значительное увеличение уровня беременности реципиентов, а также общего уровня рождаемости в группах после прокола/разреза яйцевода, однако уровень рождаемости среди беременных реципиентов не имеет различий между экспериментальными группами. Выживаемость новорождённых также существенно выше в группах, где перенос эмбрионов осуществлялся посредством прокола/разреза яйцевода.

**Ключевые слова:** гуманизированные трансгенные мыши, микроинъекции в пронуклеусы, трансгеноз, трансплантация эмбрионов, уровень рождаемости

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Савченко Е.С., Огнева Н.С., Максименко С.В., Жукова О.Б. Сравнение способов хирургической трансплантации эмбрионов мыши псевдобеременным самкам-реципиентам. *Биомедицина*. 2021;17(3E):80–88. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-80-88>

Поступила 03.05.2021

Принята после доработки 17.05.2021

Опубликована 20.10.2021

## COMPARISON OF METHODS OF SURGICAL TRANSPLANTATION OF MICE EMBRYOS INTO PSEUDOPREGNANT FEMALE RECIPIENTS

Elena S. Savchenko<sup>1\*</sup>, Nastasya S. Ogneva<sup>1</sup>, Sergey V. Maksimenko<sup>1</sup>, Olga B. Zhukova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

<sup>2</sup> All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal  
Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after  
academician L.K. Ernst  
249013, Russian Federation, Kaluga Region, Borovsk, Institut Village

There are a lot of factors that are able to influence the result of embryo transfer to pseudopregnant females, including the transplantation procedure itself. To determine the possible role of the surgical transplantation method on the embryo transfer result, we analyzed the data of transplantation of 6715 microinjected embryos into the oviduct of 471 pseudopregnant female by three ways — into the infundibulum, into the ampullae by the oviduct muscular wall puncture or incision. A significant increase in the pregnancy rate of recipients, as well as the birth rate in total recipients in oviduct puncture/incision groups, has been shown, however, the birth rate in pregnant recipients does not differ between all experimental groups. Survival of pups is also significantly higher in oviduct puncture/incision groups.

**Keywords:** humanized transgenic mice, pronuclear microinjection, transgenesis, embryo transfer, birth rate

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

**For citation:** Savchenko E.S., Ogneva N.S., Maksimenko S.V., Zhukova O.B. Comparison of Methods of Surgical Transplantation of Mice Embryos into Pseudopregnant Female Recipients. *Journal Biomed.* 2021;17(3E):80–88. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-80-88>

Submitted 03.05.2021

Revised 17.05.2021

Published 20.10.2021

## Введение

Получение трансгенных животных для различных медико-биологических исследований — одно их наиболее быстро развивающихся направлений современной науки. Одним из наиболее широко применяемых методов получения трансгенных организмов является модификация зигот методом инъекции генно-инженерной конструкции в мужской пронуклеус. Данный метод состоит из четырёх основных этапов: получение эмбрионов, проведение микроинъекций, трансплантация выживших потенциально модифицированных эмбрионов самкам-реципиентам и анализ полученного потомства и выявление особей, несущих искомую модификацию генома. В данной статье мы детально остановимся на описании третьего этапа — переносе эмбрионов в репродуктивный тракт реципиента.

Трансплантация эмбрионов после микроинъекций генно-инженерной конструкции, как правило, осуществляется хирургическим методом на стадии зиготы или двух бластомеров непосредственно в яйцевод самки-реципиента. Перенос эмбрионов возможен и на более поздних стадиях (морула/бластоциста), однако этот метод чаще применяется для трансплантации эмбрио-

нов после витрификации или для переноса химерных бластоцист после инъекции стволовых клеток. Методика выполнения трансплантации эмбрионов реципиентам требует от исследователей особой аккуратности и значительных навыков микрохирургии. На исход операции могут оказывать влияние множество факторов, таких как качество эмбрионов, количество переносимых эмбрионов, генетический фон самок-реципиентов, попадание крови в репродуктивный тракт, развитие воспалительного процесса вследствие переноса эмбрионов, присутствие среды культивирования или заноса микроорганизмов в процессе операции, стресс (недостаточная глубина наркоза, болевые ощущения после операции и пр.), медикаментозная нагрузка и индивидуальная чувствительность к применяемому наркозу, развитие гипотермической реакции и многие другие [4–5, 6, 8, 9, 11, 12]. Особое значение имеет подбор оптимальной схемы анестезии, которая обеспечивает оптимальный уровень седации и аналгезии [4, 6], а также возможность достаточно быстрого вывода животных из наркоза для предотвращения развития гипотермии и негативного влияния используемых медикаментозных пре-

паратив на эмбрионы. В литературе [13] также описана возможность нехирургической трансплантации эмбрионов на стадии бластоцисты непосредственно в рог матки псевдобеременной самки-реципиента на подходящей стадии цикла (день 1–3 псевдобеременности). Относительная лёгкость и быстрота, нетравматичность процедуры (не требует хирургического вмешательства) и отсутствие медикаментозной нагрузки (применение наркоза) на организм реципиентов делает метод нехирургической трансплантации весьма привлекательным для исследователей. Однако длительное культивирование эмбрионов *in vitro*, а также сама процедура микроинъекции негативно сказываются на качестве эмбрионов: выход бластоцист уменьшается, они имеют сниженную жизнеспособность, поскольку часть бластоцист имеет в составе уменьшенное количество клеток, что отражается на их способностях к имплантации [2].

Классическая методика переноса эмбрионов псевдобеременным самкам-реципиентам предполагает трансплантацию эмбрионов через разрез капсулы яичника непосредственно в воронку яйцевода. Данная процедура требует особой аккуратности, с одной стороны, чтобы не повредить многочисленные кровеносные сосуды капсулы и не травмировать сам яичник, с другой стороны, чтобы не допустить обратного выхода трансплантированных эмбрионов через воронку в брюшную полость. Модификацией данного метода является перенос эмбрионов в ампулярную часть яйцевода посредством прокола или небольшого разреза мышечной стенки яйцевода. Данные способы переноса эмбрионов, в отличие от классического, связаны с меньшим хирургическим вмешательством и, соответственно, со снижением дискомфорта реципиентов, как во время, так и после операции, что соответствует современным стандартам GLP (Good Laboratory Practice), а также со снижением вероят-

ности потери эмбрионов: за счёт наличия продольных и поперечных гладкомышечных волокон в стенке яйцевода, края прокола/разреза быстро смыкаются, плотно запечатывая эмбрионы внутри. В данной работе представлен ретроспективный анализ сравнения результатов хирургической трансплантации эмбрионов мыши разными способами в яйцевод псевдобеременных самок-реципиентов.

## **Материалы и методы**

### ***Экспериментальные животные***

В эксперименте использовались самки гибридных мышей линии СВА/Лас × С57BL/6Y (F1) в возрасте 4 недель (самки-доноры эмбрионов) и 1,5 мес. (самки-реципиенты), полученные из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животные содержались в закрытой системе при световом режиме 12/12, со свободным доступом к еде и воде.

### ***Получение эмбрионов***

Для вызывания суперовуляции самкам в возрасте 4 недели внутрибрюшинно вводили 5 МЕ гонадотропина сыровотки жеребой кобылы (Сергон, Чехия), а через 47–50 ч — 5 МЕ хорионического гонадотропина человека («Московский эндокринный завод», Россия) и подсаживали к плодовитым самцам на ночь. Утром отбирали самок с копулятивными пробками. Забой животных производили дислокацией шейных позвонков. Извлечение эмбрионов и проведение микроинъекций проводили в среде M2 («Sigma-Aldrich», США).

### ***Микроинъекции генно-инженерной конструкции***

Микроинъекции проводили на установке, включающей инвертированный микроскоп, оснащённый оптикой для контрастирования живых неокрашенных объектов («Nikon», объективы NAMC и DIC) и комплектом манипуляторов и автоматическим

микроинъектором (Eppendorf). В эксперименте использованы самодельные стеклянные инструменты (пипетки для удерживания эмбрионов и иглы для микроинъекций). Поскольку эмбрионы в нашей лаборатории были получены для создания нескольких гуманизированных трансгенных линий мышей, различные линейризованные ДНК-конструкции вводили в мужской пронуклеус зигот через микроиглу с внешним диаметром 1,5–2 мкм. Генно-инженерная конструкция содержалась в буфере TE для инъекций (10 mM Tris-HCl, 0,1 mM EDTA, pH 7,4). Рабочая концентрация составляла 5–6 нг/мкл. Зиготы, не разрушившиеся после микроинъекции, были поставлены на культивирование в среде M16 («Sigma-Aldrich») в инкубатор с 5% CO<sub>2</sub> при постоянной температуре 37°C.

### **Трансплантация эмбрионов**

Для синхронизации цикла и получения достаточного количества особей, находящихся в подходящей фазе полового цикла (эструс), к моменту посадки их к вазэктомированным самцам самки-реципиенты также получали гормональные препараты по схеме, описанной выше, но, в отличие от доноров, получали сниженную дозировку препаратов (2,5 МЕ), чтобы избежать синдрома гиперстимуляции яичников и нарушений в функциональном слое эндометрия матки, которые значительно снижают возможность успешной имплантации и дальнейшего развития эмбрионов [1]. Для трансплантации отбирали самок с копулятивными пробками, свидетельствующими об успешном покрытии вазэктомированным самцом. Перенос эмбрионов осуществлялся на стадии двух бластомеров хирургическим методом в правый яйцевод наркотизированной самки-реципиента с помощью стеклянной пипетки. Трансплантация осуществлялась тремя способами: классическим способом в воронку яйцевода и непосредственно в ампулу

через прокол (стерильной иглой 29G/30G, между яичником и ампулой, в направлении ампулярной части яйцевода) или небольшой разрез стенки яйцевода (ножницы GILLS-VANNAS для капсулотомии, между яичником и ампулой, на небольшом удалении от ампулы). В одну самку переносилось 12–20 эмбрионов в минимальном количестве среды M2. Для анестезии использована комбинация препаратов Zoletyl 100 («Virbac», Франция) и Рометар («Bioveta», Чехия) из расчёта 12,5 мг/кг и 5 мг/кг соответственно. Для ускорения выхода животных из наркоза реципиентам сразу после трансплантации вводили Антиседан («Orion Pharma», Финляндия) из расчёта 2,5 мг/кг.

### **Схема эксперимента**

Всего нами было трансплантировано 6715 потенциально модифицированных эмбрионов 471 псевдобеременной самке-реципиенту. В зависимости от типа хирургической трансплантации, было проанализировано 3 группы реципиентов: группа 1 — трансплантация производилась в воронку яйцевода (n=284, 3772 эмбриона трансплантировано); группа 2 — трансплантация в ампулу через прокол яйцевода (n=106, 1669 эмбрионов трансплантировано) и группа 3 — трансплантация в ампулу через разрез яйцевода (n=81, 1274 эмбриона трансплантировано). Сравнение групп производили по следующим параметрам: уровень беременности (количество родивших реципиентов / количество реципиентов, взятых на трансплантацию), выживаемость потомства (количество выживших мышат / количество рождённых мышат), среднее количество потомков на самку, общий уровень рождаемости (количество живых мышат / всего трансплантировано эмбрионов) и уровень рождаемости среди беременных реципиентов (количество живых мышат / всего трансплантировано эмбрионов беременных самкам).

### **Статистический анализ**

Уровень беременности, выживаемость потомства, общий уровень рождаемости и уровень рождаемости среди беременных реципиентов попарно сравнивали между экспериментальными группами, используя  $\chi^2$ -критерий (угловое преобразование) Фишера (LibreOffice Calc 4.2.8.2). Различия между группами считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,001$ .

### **Результаты и их обсуждение**

Проведённый анализ результатов хирургической трансплантации эмбрионов (табл.) после микроинъекции генетических конструкций различными способами показал, что уровень беременности в группах с менее инвазивной процедурой трансплантации (группа 2 и группа 3) достоверно выше ( $p < 0,0001$ ), чем при трансплантации эмбрионов классическим методом в воронку яйцевода (41,5 и 50,6% против 20,8% соответственно). Уровень рождаемости среди всех реципиентов, в среднем, в два раза выше в группах 2 и 3 (в 1,9 и 2,25 раза соответственно), что согласуется с данными об уровне беременности. Отличия по показателю общего уровня беременности в группах 2 и 3 по сравнению с группой 1 достоверны при уровне значимости  $p < 0,0001$ . Полученные данные позволяют сделать вывод, что способ переноса эмбрионов оказывает непосредственное влияние на результат операции. Перенос эмбрионов в воронку яйцевода предполагает нарушение целостности капсулы яичника, что влечёт за собой высокую вероятность повредить кровеносные сосуды на её поверхности или сам яичник. Развившееся в этом случае кровотечение осложняет процедуру переноса эмбрионов, увеличивает время операции и приводит к развитию воспалительного процесса, что негативно отражается на дальнейшем развитии эмбрионов, а также на физическом состо-

янии самой реципиентки — кровопотеря и наличие воспалительного очага являются факторами, снижающими вероятность наступления беременности. Присутствие крови в трубной жидкости вместе с эмбрионами приводит к их агрегации и гибели [3]. Успешность переноса эмбрионов в воронку яйцевода во многом зависит и от особенностей анатомического строения конкретно взятой реципиентки: слишком короткий участок яйцевода в пределах капсулы яичника, неудобное положение или сомкнутые края воронки значительно затрудняют процедуру переноса. При трансплантации эмбрионов в ампулу посредством прокола или разреза яйцевода мы нивелируем большинство недостатков трансплантации через воронку: а) отсутствие крупных кровеносных сосудов делает процедуру более безопасной и менее травматичной, предпосылки для развития кровотечения и воспалительного процесса, а также для агрегации эмбрионов, минимальные; б) возможность эмбриолога выбрать удобное место для прокола/разреза яйцевода — независимость от анатомических особенностей животного, уменьшение времени операции; в) перенос эмбрионов сразу в ампулу, минимальное нарушение целостности репродуктивного тракта и быстрое смыкание краёв прокола/разреза за счёт гладкомышечных волокон в стенке яйцевода позволяют снизить вероятность потери эмбрионов в процессе операции.

Сравнение уровня рождаемости среди беременных реципиентов не выявило статистически значимых отличий между экспериментальными группами. Значение этого параметра колеблется в пределах 22–24%. Полученные результаты дают основания полагать, что трансплантация эмбрионов в ампулу посредством прокола или разреза яйцевода приводит к увеличению доли беременных реципиентов, но не оказывает влияния на вероятность получения жизнеспособных потомков, т. е. процент живых

**Таблица. Сравнение результатов трансплантации эмбрионов в экспериментальных группах**  
**Table. Comparison of embryo transfer results between experimental groups**

Экспериментальная группа	Уровень беременности (количество родивших реципиентов / количество взятых на трансплантацию)	Выживаемость потомства (количество выживших мышат / количество рождённых мышат)	Среднее количество потомков на самку (количество рождённых мышат / количество родивших реципиентов)	Среднее количество живых потомков на самку (количество рождённых живых мышат / количество родивших реципиентов)	Общий уровень рождаемости (количество живых мышат / всего трансплантировано на всем реципиентам эмбрионов)	Уровень рождаемости среди беременных реципиентов (количество живых мышат / всего трансплантировано эмбрионов беременным самкам)
<b>Группа 1</b> (трансплантация в воронку яйцевода)	20,8% (59/284)	72,9% (191/262)	4,4 (262/59)	3,2 (191/59)	5,1% (191/3772)	24,0% (191/796)
<b>Группа 2</b> (трансплантация в ампулу через прокол яйцевода)	41,5%* (44/106)	90,0%* (162/180)	4,1 (180/44)	3,7 (162/44)	9,7%* (162/1669)	23,4% (162/692)
<b>Группа 3</b> (трансплантация в ампулу через разрез яйцевода)	50,6%* (41/81)	90,7%* (147/162)	4,0 (162/41)	3,6 (147/41)	11,5%** (147/1274)	22,5% (147/653)

**Примечание:** \* — по сравнению с группой 1 (трансплантация в воронку) отличия достоверны при  $p < 0,0001$ ; \*\* — по сравнению с группой 2 (трансплантация в ампулу через прокол яйцевода) отличия достоверны при  $p < 0,055$ .

**Note:** \* — differences are significant for value  $p < 0,0001$  in comparison with group 1 (embryo transfer into the infundibulum); \*\* — differences are significant for value  $p < 0,055$  in comparison with group 2 (embryo transfer into the ampullae by the oviduct muscular wall puncture).

мышат, полученных после переноса эмбрионов среди беременных реципиентов. Таким образом, модификация способа переноса эмбрионов позволяет более чем в два раза снизить количество животных в эксперименте при сохранении эффективности получения жизнеспособных потомков. При этом снижается количество необходимых реципиентов, трансплантированных эмбрионов и, следовательно, пропорционально снижается и количество необходимых самок-доноров.

Выживаемость полученного потомства также имеет достоверные различия ( $p < 0,0001$ ) среди экспериментальных групп. Так, в группах 2 и 3 она составляет порядка 90%, тогда как в группе 1 выживаемость составляет 72,9%. При этом среднее количество потомков на одну родившую самку выше в группе 1, тогда как среднее количество живых потомков на одну родившую самку самое высокое в группе 2, а самое низкое, наоборот, в группе 1 (4,4, 3,7 и 3,2 соответственно). Было отмечено, что вероятность успешного выкармливания малоплодного потомства (1–2 потомка) в группе 1 очень низкая, мы наблюдали лишь единичные случаи, когда такие мышата доживали до взрослого состояния. В группах 2 и 3 наблюдалась совершенно иная картина: мышата из малоплодных помётов более чем в 50% случаев успешно доживали до половозрелого состояния (данные не представлены). Исследования Lerch и соавт. показали, что трансплантация эмбрионов может влиять на психоэмоциональное состояние мышей, причём не только самих самок-реципиентов, но и их потомства [7]. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что подобные результаты могут быть связаны с более высоким уровнем стресса у реципиентов группы 1 (более травматичная операция, кровотечение, воспаление и пр.) и, как следствие, недостаточным развитием у самок-реципиентов материнского инстинкта.

Таким образом, использование менее инвазивной процедуры переноса эмбрионов позволяет свести к минимуму проявление основных факторов, влияющих на успешность трансплантации, что, в свою очередь, отражается на росте уровня беременности и уровня рождаемости, а также на выживаемости потомков.

## Закключение

Использование животных в современных медико-биологических исследованиях подчинено жёстким критериям в рамках разработанных и принятых ВОЗ, Евросоюзом и многими странами законодательств, рекомендаций и стандартов по биоэтике, требований GLP (Good Laboratory Practice), которые актуальны и для экспериментов по получению генетически модифицированных организмов. Концепция «трёх R», сформулированная Russel W.M.S. и Burch R.L. [10], обосновывает принципы гуманного использования животных в экспериментах: Replacement — замена животных в эксперименте альтернативными подходами, Reduction — оптимум эффекта при минимуме животных и Refinement — исключение дискомфорта в содержании и эксперименте. Невозможность замены животных в ряде экспериментов предполагает следование по пути модификации существующих протоколов и/или разработки новых, предполагающих получение максимально высоких результатов при минимальном вовлечении и дискомфорте животных. В данном исследовании было показано, что небольшая модификация способа переноса эмбрионов позволяет более чем в два раза снизить количество животных, вовлечённых в эксперимент, при сохранении эффективности получения жизнеспособного потомства, а также значительно снизить дискомфорт животных во время и после хирургического вмешательства. В случае менее инвазивного способа трансплантации также наблюдается значитель-

ный рост выживаемости детёнышей, в т.ч. из малоплодных помётов. Значительное снижение необходимого количества животных в эксперименте снижает расход

материалов на содержание животных и используемых реактивов, а также позволяет получить результат за более короткий срок.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Айзятуллова Э.М., Носенко Е.Н., Волина В.В., Смолянинова Е.И., Айзятуллова Д.Р., Овсяник М.А. Динамика изменений в эндометрии и миометрии маток мышей при экспериментальном моделировании синдрома гиперстимуляции яичников и влияние на них терлипессина. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2014;23(2):144–148. [Ayzyatulova E.M., Nosenko E.N., Volina V.V., Smolyaninova E.I., Ayzyatulova D.R., Ovsyanik M.A. Dinamika izmeneniy v endometrii i miometrii matok myshey pri eksperimental'nom modelirovaniy sindroma giperstimulyatsii yaichnikov i vliyaniye na nikh terlipessina [Dynamics of changes in the endometrium and myometrium of the uterus of mice during experimental modeling of ovarian hyperstimulation syndrome and the effect of terlipressin on them]. *Archives of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;23(2):144–148. (In Russian)].
2. Вагина И.Н., Евсиков С.В., Соломко А.П. Факторы, определяющие готовность бластоцист мышей к имплантации. *Биополимеры и клетка*. 1997;13(2):161–167. [Vagina I.N., Evsikov S.V., Solomko A.P. Faktory, opredelyayushchie gotovnost' blastotsist myshey k implantatsii [Factors determining the readiness of mouse blastocysts for implantation]. *Biopolimery i kletka [Biopolymers and cells]*. 1997;13(2):161–167. (In Russian)].
3. Bermejo-Alvarez P., Park K.E., Telugu B.P. Utero-tubal embryo transfer and vasectomy in the mouse model. *J. Vis. Exp*. 2014;84:e51214. DOI: 10.3791/51214.
4. Gaertner D., Hallman T., Hankenson F., Batchelder M. *Anesthesia and analgesia in rodents*. In: Fish R., Brown M., Danneman P., Karas A., et al. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. 2nd ed. London, UK: Academic, 2011:239–282.
5. Koblischke P., Kindahl H., Budik S., Aurich J., Palm F., Walter I., et al. Embryo transfer induces a subclinical endometritis in recipient mares which can be prevented by treatment with non-steroid anti-inflammatory drugs. *Theriogenology*. 2008;70:1147–1158. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2008.06.037.
6. Lamas S., Franquinho F., Morgado M., et al. C57BL/6J and B6129F1 embryo transfer: Unilateral and bilateral transfer, embryo number and recipient female background control for the optimization of embryo survival and litter size. *Animals*. 2020;10(8):1424. DOI: 10.3390/ani10081424.
7. Lerch S., Tolksdorf G., Schütz P., et al. Effects of embryo transfer on emotional behaviors in C57BL/6 mice. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci*. 2016;55(5):510–519.
8. Mahabir E., Volland R., Landsberger A., et al. Reproductive performance after unilateral or bilateral oviduct transfer of 2-cell embryos in mice. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci*. 2018;57(2):110–114.
9. Munné S., Alikani M., Tomkin G., Grifo J., Cohen J. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertility and Sterility*. 1995;64(2):382–391. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)57739-5.
10. Russell W.M.S., Burch R.L. The principles of humane experimental technique. *Med. J. Aust. [Internet]*. 1960;1(13):500.
11. Sarvari A., Naderi M.M., Sadeghi M.R., Akhondi M.M. A technique for facile and precise transfer of mouse embryos. *Avicenna J. Med. Biotechnol*. 2013;5(1):62–65.
12. Schlapp G., et al. Administration of the nonsteroidal anti-inflammatory drug tolfenamic acid at embryo transfer improves maintenance of pregnancy and embryo survival in recipient mice. *J. of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(2):271–275. DOI: 10.1007/s10815-014-0378-x.
13. Steele K.H., Hester J.M., Stone B.J., Carrico K.M., Spear B.T., Fath-Goodin A. Nonsurgical embryo transfer device compared with surgery for embryo transfer in mice. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci*. 2013;52(1):17–21.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Савченко Елена Сергеевна\*, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
e-mail: [savelaine@gmail.com](mailto:savelaine@gmail.com)

Elena S. Savchenko\*, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [savelaine@gmail.com](mailto:savelaine@gmail.com)

**Огнева Настасья Сергеевна**, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
**e-mail:** [ognevanastya@mail.ru](mailto:ognevanastya@mail.ru)

**Максименко Сергей Васильевич**, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
**e-mail:** [vx136@rambler.ru](mailto:vx136@rambler.ru)

**Жукова Ольга Борисовна**, Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»;  
**e-mail:** [olgazhukova19801031@gmail.com](mailto:olgazhukova19801031@gmail.com)

**Nastasya S. Ogneva**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [ognevanastya@mail.ru](mailto:ognevanastya@mail.ru)

**Sergey V. Maksimenko**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [vx136@rambler.ru](mailto:vx136@rambler.ru)

**Olga B. Zhukova**, All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after academician L.K. Ernst;  
**e-mail:** [olgazhukova19801031@gmail.com](mailto:olgazhukova19801031@gmail.com)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author