

# ДАЙДЖЕСТ

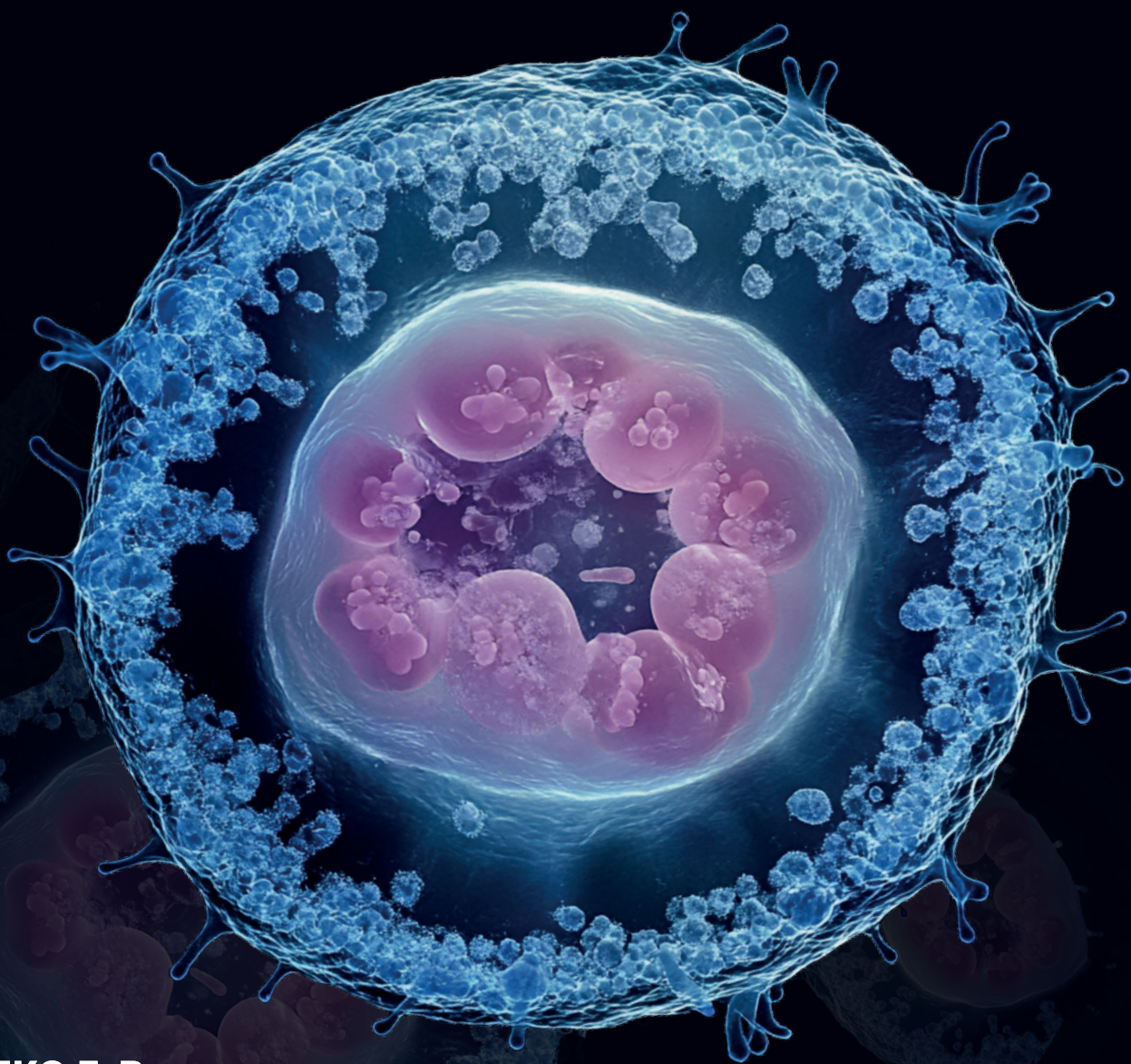
## МЕДИЦИНИ ФЕРТИЛЬНОСТІ

Стисло і професійно про репродуктивні технології

**ВИПУСК №4**

липень - вересень 2024

Репродуктологія  
Ембріологія  
Генетика  
Андрологія  
Ендокринологія  
Урологія  
Вагітність



**СТРЕЛКО Г. В.  
ЛИЗОГУБ О. Ю.  
КАШЕВАРОВА О. О.  
БОНДЗИК О. В.**

**ivmed**  
FERTILITY MEDICINE



*Ми захоплюємося дивом життя, коли на світ з'являється нова дитина.  
І хоча цей процес є чарівним, його також супроводжують численні наукові досягнення  
та видатна робота багатьох медичних фахівців з різних галузей медицини.*

*Їх об'єднує спільна мета – покращити або зберегти чоловічу та жіночу репродуктивну систему,  
надаючи людям вибір, коли і як вони вирішать завести дітей.*

*Сьогодні вже можна говорити про формування окремої сфери медицини —  
медицини фертильності.*

*Ця міждисциплінарна галузь медицини поєднує репродуктологію та гінекологію,  
урологію та андрологію, акушерство та ендокринологію, генетику та ембріологію, фізіологію  
та біохімію, а також психологію. Усі ці напрямки працюють задля профілактики, діагностики  
та лікування репродуктивних проблем.*

*Однак медицина фертильності цікава не лише різноманітністю медичних дисциплін.  
Вона також цікава тим, що може включати двох різних людей (зазвичай чоловіка і дружину),  
але її безпосереднім об'єктом є майбутня дитина. Крім того, репродуктивна медицина може  
також включати третю сторону: донора ооцитів, донора сперми або сурогатну матір.*

*Саме це робить медицину фертильності унікальною сферою медицини,  
де лікар-репродуктолог працює не лише з одним пацієнтом, а здебільшого  
з парою, завжди маючи на увазі інтереси майбутньої дитини.*

*Майбутнього дива життя.*

*Адже дитина одночасно є і дивом,  
і майбутнім, яке медицина фертильності допомагає створити!*

**Свиридюк Владислав Володимирович**

виконавчий директор

# ЗМІСТ

## 01 РЕПРОДУКТОЛОГІЯ 03-05

### МАРКЕРИ ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

**Стрелко Галина Володимирівна**

*(Кандидат медичних наук, головний лікар, репродуктолог)*

## 02 ЕМБРІОЛОГІЯ 06-08

### РЕЗУЛЬТАТИ СТАМБУЛЬСЬКОГО КОНСЕНСУСУ ЩОДО ОЦІНКИ ЕМБРІОНА НА СТАДІЇ БЛАСТОЦИСТИ

**Лизогуб Оксана Юріївна**

*(Старша ембріологиня, ESHRE сертифікований старший ембріолог, ASRM сертифікований клінічний ембріолог)*

## 03 ГЕНЕТИКА 09-12

### ЗУПИНКА РОЗВИТКУ ЕМБРІОНІВ В ПРОГРАМАХ ДРТ

**Кашеварова Олександра Олександрівна**

*(Завідувач Цитогенетичної лабораторії клініки фертильної медицини IVMED, ТОВ «Родинне Джерело»; Член всеукраїнської асоціації спеціалістів з медичної та лабораторної генетики; Член Європейської асоціації цитогенетиків)*

## 04 АНДРОЛОГІЯ 13-14

### ЧИ ЗНИЖУЮТЬСЯ ПОКАЗНИКИ ЕЯКУЛЯТУ В ЧОЛОВІКІВ СЬОГОДНІ?

**Бондзик Олена Володимирівна**

*(Ембріолог, Кандидат біологічних наук)*

# 01| МАРКЕРИ ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

**Стрелко Галина Володимирівна**

(Кандидат медичних наук, головний лікар, репродуктолог)

## РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

Поняття «оваріальний резерв» означає кількість та якість фолікулів, що знаходяться в яєчниках в даний момент часу. Такий термін було запропоновано Navot та ін. в 1987 [1] році для жінок, що мали збільшений рівень ФСГ (більше 2-х стандартних відхилень) під час проведення тесту з кломіфенцитратом. Перше визначення загальної кількості фолікулів було зроблено в 1952 році [2]. Треба мати на увазі, що точне визначення оваріального резерву можливе тільки під час патолого-гістологічного дослідження обох яєчників. Відповідно, всі існуючі методи являють собою непряму, відносну оцінку загальної кількості фолікулів. Для лікарів-гінекологів є надзвичайно важливим чітко визначити оваріальний резерв пацієнтки, адже від цього залежить її репродуктивний потенціал, час настання менопаузи, лікувальна тактика при безплідді, необхідність профілактики хвороб віку та ін. Надзвичайно важливим є визначення оваріального резерву при лікуванні безпліддя, адже таким чином можливо передбачити потенційну реакцію на стимуляцію, ризик такого ускладнення, як синдром гіперстимуляції яєчників, вибрати оптимальний протокол стимуляції яєчників тощо [3].

Тести для визначення оваріального резерву поділяють на статичні та динамічні. До статичних відносять: вік жінки, базальний рівень ФСГ, інгібіну В, АМГ та Е2, об'єм яєчників, підрахунок кількості антральних фолікулів, вивчення кровопостачання строми яєчника, гістологічне дослідження біоптату яєчника. Динамічні тести - челлендж-тест з кломіфен цитратом, стимуляційний тест з агоністами ГнРГ, визначення оваріального резерву за допомогою екзогенного ФСГ. В ірогідність настання вагітності має зворотній зв'язок з віком жінки та її оваріальним резервом [6].

Для визначення оваріального резерву та потенційної відповіді на стимуляцію в циклах контрольованої суперовуляції яєчників описано велику кількість методик. Діагностична цінність їх різна, але застосування 2-3 методів завжди дає більш точну відповідь на питання. До найбільш відомих відносяться: тест з кломіфен цитратом, визначення рівнів ФСГ, Е2, інгібіну В, антимюллерівського гормону, вимірювання об'єму яєчників та підрахунок антральних фолікулів [4,5,6,7].



## ВИЗНАЧЕННЯ АНТИМЮЛЛЕРІВСЬКОГО ГОРМОНУ

Антимюллерівський гормон (АМГ) виробляється клітинами гранульози дрібних фолікулів доки вони не набудуть чутливість до ФСГ. АМГ вважається регулятором так званого рекрутменту (вибір певної кількості фолікулів, що починають рости під впливом ФСГ), що запобігає виснаженню всіх примордіальних фолікулів. Рівень АМГ знижується з віком та дозволяє передбачати реакцію яєчників на стимуляцію овуляції [8, 9, 10]. Було показано, що рівень АМГ у жінок з полікістозними яєчниками в два – чотири рази вищий за такий у нормогонадотропних жінок [10]. На сьогоднішній день межі норми для АМГ дуже широкі та не існує чіткої межі рівня АМГ, що дозволила би однозначно встановлювати діагноз «знижений оваріальний резерв» або СПКЯ.

При значеннях АМГ менше 1 нг/мл в протоколах контрольованої суперовуляції яєчників, як правило, отримували менше 8 яйцеклітин та спостерігалось збільшення загальної дози препаратів ФСГ, що застосовувались в процесі стимуляції. При значеннях більше 3 нг/мл – спостерігалось суттєве збільшення частоти синдрому гіперстимуляції яєчників. Низькі значення АМГ супроводжувались збільшенням частоти зняття з програми екстракорпорального запліднення, що було пов'язано з малою кількістю або низькою якістю фолікулів та яйцеклітин.



## ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ФСГ

Більшість клінік та лікарів, що спеціалізуються на лікуванні безпліддя, визначають базальний рівень ФСГ (вимірюється на 2 - 3 день менструального циклу) в якості маркера оваріального резерву, незважаючи на те, що він є не дуже надійним маркером [5,6]. Рівень ФСГ на 3 день менструального циклу залежить від низки факторів: інгібіни, активіни, естрадіол, фолістатіни. З практичної точки зору основною проблемою є велика варіабельність рівня ФСГ між менструальними циклами та проблема визначення рівня ФСГ у жінок з нерегулярним циклом, як, наприклад, при СПКЯ. Доцільність рутинного визначення рівня ФСГ з метою оцінки оваріального резерву на сьогоднішній день є дуже дискусійною. Рівень ФСГ, що перевищує 40 мМО/мл вважається значенням, характерним для менопаузи. При значеннях ФСГ менше 10 мМО/мл (особливо, в разі одночасного визначення рівня E2 при значеннях менше 50 пм/мл), можна вважати, що у жінки нормальний оваріальний резерв. Вимірювання базального ФСГ є простим методом оцінки оваріального резерву, але не дуже надійним для визначення жінок зі зниженим оваріальним резервом, адже його рівень може знижуватись при збільшенні рівнів естрадіолу (персистенція фолікула, передчасний ріст фолікулів та ін.). Тільки в разі високої верхньої межі рівень ФСГ можливо застосовувати з цією метою.

## ПІДРАХУНОК АНТРАЛЬНИХ ФОЛІКУЛІВ

Нещодавно, підрахунок антральних фолікулів (ПАФ) в яєчниках за допомогою трансвагінального ультразвукового сканування, викликав значний інтерес фахівців як новий тест для визначення оваріального резерву. Велика кількість авторів відмічала зниження кількості антральних фолікулів у жінок старшої вікової групи [6,9]. Численні дослідження продемонстрували перевагу ПАФ над визначенням базального ФСГ в передбаченні зниженої відповіді яєчників на стимуляцію [9]. Залишається невизначеним до кінця питання визначення межі високої та низької кількості антральних фолікулів. Під час проведення програм ЕКЗ більшість авторів вважає, що візуалізація 2 – 4 антральних фолікулів перед початком стимуляції свідчить про поганий прогноз для отримання вагітності та високу ймовірність зняття з програми в зв'язку з відсутністю або занадто зниженою реакцією на стимуляцію гонадотропінами. Не слід забувати і про міжциклову варіабельність кількості антральних фолікулів. Що є більш вираженою у молодих жінок та у жінок з нормальною кількістю антральних фолікулів. Стосовно якості яйцеклітин не було знайдено чіткого взаємозв'язку з низькою їх кількістю. При застосуванні ДРТ визначення ПАФ є дуже корисним для вибору схеми контрольованої суперовуляції яєчників.

## ВИСНОВКИ

Незважаючи на наявність великої кількості різних методів визначення оваріального резерву, визначення рівня антимюллерового гормону, вважається на сьогоднішній день більш надійним маркером оваріального резерву та репродуктивного потенціалу жінки. Жінок необхідно інформувати про невідворотне зниження фертильності з віком (після 37 – 40 років), та необхідність визначення оваріального резерву для прогнозування свого репродуктивного потенціалу. Визначення оваріального резерву перед проведенням ДРТ може бути корисним з точки зору профілактики можливих ускладнень (СГСЯ, кровотечі, перекрути яєчника тощо)

1. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet*. 1987; 2:645–7.
2. Scott RT, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *FertilSteril*. 1995; 63:1–11.
3. Rekah Jirge "Ovarian reserve tests *Journal "Human Reproduction Science."*- 2011.- Sep-Dec; 4(3): p. 108–113.
4. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, Lambalk CB. The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous follicle-stimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2006;85:1714–22.
5. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1989;51:651–4.
6. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12:685–718.
7. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: The role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*. 2002;124:601–9.
8. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. anti-Müllerian hormone serum levels: Aputative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002;77:357–62.
9. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-Müllerian hormone and inhibin B: Predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG*. 2005;112:1384–90
10. Nelson SM, Messow MC, McConnachie A, Wallace H, Kelsey T, Fleming R, et al. External validation of nomogram for the decline in serum anti-Müllerian hormone in women: A population study of 15,834 infertility patients. *Reprod Biomed Online*. 2011;23:204–6.

## 02| РЕЗУЛЬТАТИ СТАМБУЛЬСЬКОГО КОНСЕНСУСУ ЩОДО ОЦІНКИ ЕМБРІОНА НА СТАДІЇ БЛАСТОЦИСТИ

**Лизогуб Оксана Юріївна**

(Старша ембріологиня, ESHRE сертифікований старший ембріолог,  
ASRM сертифікований клінічний ембріолог)

### ЕМБРІОЛОГІЯ

Незважаючи на впровадження штучного інтелекту, розвиток передімплантаційної генетичної діагностики та дослідження в сфері метаболоміки найбільш застосовуваним методом селекції ембріонів наразі залишається морфологічна оцінка. Клініки репродуктивної медицини по всьому світу продовжують відбирати ембріони для переносу на основі їхньої швидкості розвитку та морфологічних особливостей, оцінених за допомогою світлової мікроскопії. Є безліч класифікацій ембріонів, що застосовуються різними клініками, і це створює надзвичайну складність при передачі кріоконсервованих ембріонів між медичними закладами при переході пацієнтів від одного лікаря до іншого. Також зробити порівняння між протоколами культивування ембріонів лікарям непросто, якщо бластоцисти оцінені по-різному, інколи взагалі неможливо.

Для цього в 2011 році було проведено семінар для розгляду поширених моделей ранжування ембріонів та прийняття консенсусу щодо оцінки, яка буде використовуватися більшістю клінік репродуктивної медицини, що спростить процес консультування пацієнтів.

Наразі більшість переносів та кріоконсервування ембріонів відбувається на стадії бластоцисти. Для цього є кілька причин. Важливість дослідження ембріона після стадії компактизації (тобто після четвертого дня розвитку) полягає в можливості оцінити його після активації геному самого ембріона, а не материнського ооциту. Крім того, очевидною перевагою бластоцистної культури є здатність досліджувати обидва типи клітин бластоцисти. Це перша стадія, коли ембріон має два типи клітин, які відрізняються морфологічно, структурно та за функціями. Бластоциста складається з трофоектодерми (ТЕ) та внутрішньоклітинної маси (ВКМ). Є дані, що розвиток ВКМ бластоцисти має вирішальне значення для розвитку самого плоду.

### ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД ОЦІНКИ БЛАСТОЦИСТИ (ДЕВІД ҐАРДНЕР)

Найбільш поширеною в сфері прикладної ембріології є класифікація ембріонів, запропонована Гарднером і Скулкрафтом (1999), і вона ж була початковою спробою команди в Колорадо класифікувати ступінь розвитку бластоцист. Мета полягала в тому, щоб швидко оцінити розмір бластоцист за допомогою стереомікроскопа. Вважалося, що експансія бластоцисти є важливою, оскільки утворення порожнини вимагає значного використання енергії через натрій/калій-АТФази на базолатеральній мембрані трофоектодерми для утворення ефективних щільних з'єднань між клітинами ТЕ для утворення бар'єру, а отже, розширення є проявом компетенції ембріона. Було також зрозуміло, що коли ембріон почав розширюватися (так звані, ескандовані бластоцисти), оцінені як 3–6, тоді можна було призначити незалежні бали ВКМ та ТЕ.

Для оцінки використовували літери А, В і С. ВКМ оцінку А – це щільно упакована ВКМ з багатьма клітинами; оцінка В – нещільно згрупована ВКМ з багатьма клітинами, і оцінка С – це ВКМ з дуже малою кількістю клітин. Для ТЕ аналогічно: ступінь А вказує на ТЕ з великою кількістю клітин, що утворюють когезивний епітелій; ступінь В – ТЕ з невеликою кількістю клітин, що утворюють пухкий епітелій, і ступінь С – ТЕ з дуже малою кількістю клітин. Ретроспективний аналіз 301 циклу, в якому було перенесено дві бластоцисти, показав значну лінійну тенденцію в частоті імплантації, пов'язану з кількістю перенесених бластоцист з найвищими оцінками (Gardner et al., 2000). З тих пір ці дані були підтверджені у майже 1000 випадках пацієнтів (не донорів), тому рекомендується переносити бластоцисти з якістю АА окремо, щоб уникнути багатопліддя.

## РЕЗУЛЬТАТИ СЕМІНАРУ ЩОДО ОЦІНКИ БЛАСТОЦИСТ

Для того, щоб уніфікувати систему оцінки бластоцист було запроповано модифікувати дану оцінку. Провідними спеціалістами було досягнуто згоди, що оптимальний ембріон на стадії розвитку бластоцисти (це 116 годин +2 години після запліднення) має бути повністю експандованим (розширеним), можливо навіть повністю вилупленою бластоцистою з легко помітною внутрішньоклітинною масою (ВКМ), що складається з багатьох клітин, які щільно прилягають одна до одної та з клітинами трофоектодерми (ТЕ), що має багато клітин, які утворюють когезивний епітелій. Було погоджено, що хоча ВКМ має високу прогностичну цінність для імплантації та внутрішньоутробного розвитку плода, функціональна ТЕ також є важливою.

Є варіації в морфології ембріонів з невідомим значенням, наприклад, наявність цитоплазматичних «тяжів», що з'єднують різні клітини та типи клітин, а також наявність клітинних або безклітинних структур у перівітелліновому просторі чи порожнині бластоцеля. Дані щодо них є контраверсійними і потребують подальших досліджень. Консенсус щодо системи оцінки бластоцист полягав у тому, що має бути комбінація стадії та оцінки ВКМ та ТЕ. Було погоджено, що «вилуплення» визначається як явний вихід частини ТЕ через тонку зону пелюциду. Було також погоджено, що вилуплення не можна достовірно оцінити в ембріонах, крім штучно порушеної оболонкової оболонки. Для кожного з етапів розвитку було погоджено, що ВКМ і ТЕ мають бути оцінені за шкалою Гарднера А–С, але ця оцінка 1–3 (а не А–С) повинна починатися з оцінки 1, еквівалентної Гарднеру А. Обґрунтування цієї зміни полягає в підтримці введення балів у бази числових даних і полегшенні статистичного аналізу. Було відмічено, що якщо бластоциста колапсувала під час оцінки, її неможливо надійно оцінити. Ці бластоцисти слід повторно оцінити через 1–2 години, оскільки регулярні цикли колапсу та повторного розростання бластоцист є нормальними.

	Ступінь	Оцінка	Опис
Стадія розвитку	1		Рання
	2		Бластоциста
	3		Експандована
	4		Частково и повністю вилуплена
ВКМ	1	Відмінна	Гарно візуалізується, багато клітин, щільно прилягають одна до одної
	2	Хороша	Гарно візуалізується, багато клітин, не щільно прилягають одна до одної
	3	Низька	Важко вирізнити, мало клітин
ТЕ	1	Відмінна	Багато клітин формують когезивний епітелій
	2	Хороша	Декілька клітин формують нещільний епітелій
	3	Низька	Дуже мало клітин

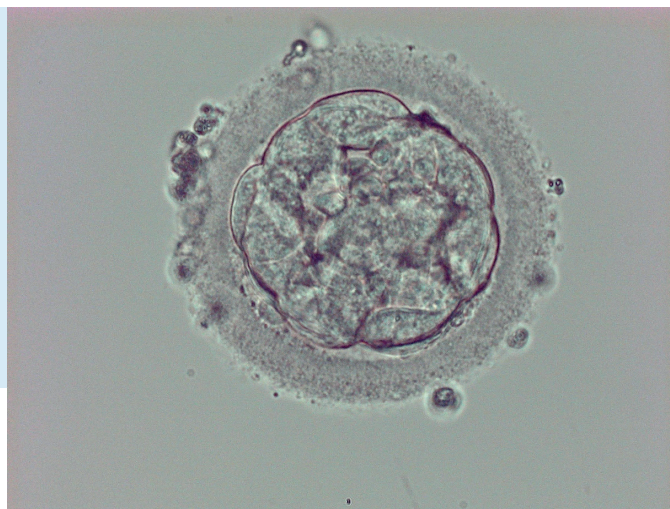
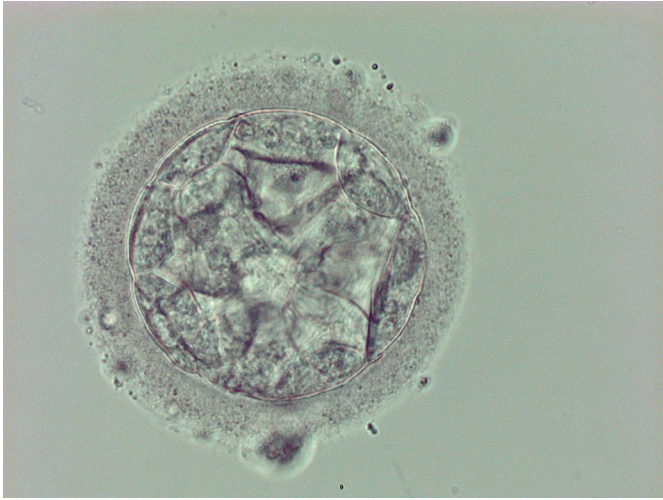


Рис.1. Рання бластоциста 1 (за оцінкою згідно з Гарднером) або 1 (згідно зі Стамбульським консенсусом)

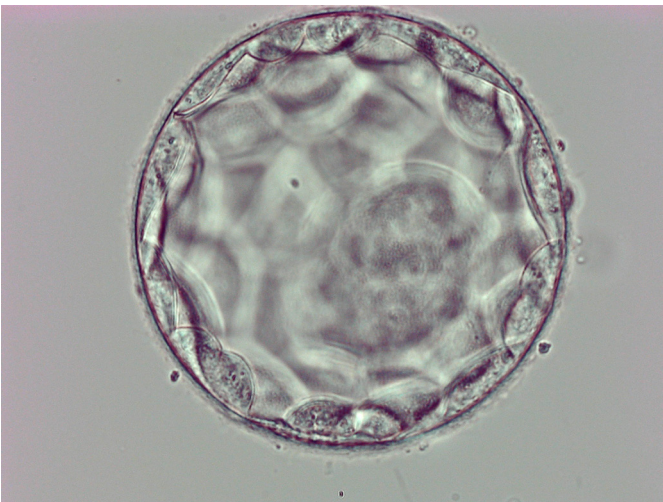




**Рис.2. Рання бластоциста 2 (за оцінкою згідно з Гарднером) або 2 (згідно зі Стамбульським консенсусом)**



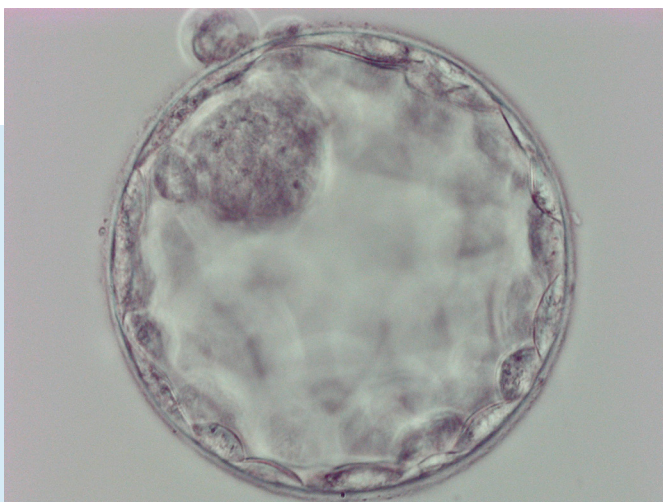
**Рис.5. Частково вилуплена 5АА (за оцінкою згідно з Гарднером) або 411 (згідно зі Стамбульським консенсусом)**



**Рис.3. Експандована бластоциста 3АА (за оцінкою згідно з Гарднером) або 311 (згідно зі Стамбульським консенсусом)**



**Рис.6. Повністю вилуплена 6АА (за оцінкою згідно з Гарднером) або 411 (згідно зі Стамбульським консенсусом)**



**Рис.4. Експандована бластоциста 4АА (за оцінкою згідно з Гарднером) або 311 (згідно зі Стамбульським консенсусом)**

Оцінка згідно зі Стамбульським консенсусом полегшує обробку результатів та уніфікує дані з різних клінік. Тим не менше є певні недоліки такої класифікації. Наприклад, частково вилуплену та повністю вилуплену бластоцисту неможливо відрізнити по записам до розморожування у її разі використання. Це може спричинити складнощі при розморожуванні та вибору ембріону на переніс.

Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group Embryology (2011) 'Istanbul Consensus Workshop on Embryo Assessment: Proceedings of an expert meeting', *Reproductive BioMedicine Online*, 22(6), pp. 632–646. doi:10.1016/j.rbmo.2011.02.001.

## 03| ЗУПИНКА РОЗВИТКУ ЕМБРІОНІВ В ПРОГРАМАХ ДРТ

### Кашеварова Олександра Олександрівна

(Завідувач Цитогенетичної лабораторії клініки фертильної медицини IVMED, ТОВ «Родинне Джерело»;  
Член всеукраїнської асоціації спеціалістів з медичної та лабораторної генетики;  
Член Європейської асоціації цитогенетиків)

## ГЕНЕТИКА

Використання ДРТ є рішенням для великої кількості пар, що стикаються з проблемою безпліддя. Однак, рівень успіху цих методик обмежується багатьма факторами, серед яких — зупинка розвитку ембріонів. Досить часто ембріони не досягають стадії бластоцисти, а також не можуть завершити свій розвиток після ембріотрансферу. За статистикою — близько 10% ембріонів в програмах ЕКЗ зупиняються ще на стадіях первинних поділів, та майже 40-50% пацієнтів мають принаймні один «арештований» ембріон у кожному циклі ЕКЗ. По суті, зупинка розвитку ембріонів в програмах ДРТ є корисним біологічним механізмом, що допомагає виключити ембріони, які не відповідають тим чи іншим критеріям якості. За останні роки було проведено багато досліджень для виявлення факторів, що безпосередньо впливають на цей процес. Причини зупинки розвитку ембріонів можна розділити на такі окремі категорії:

- **Лабораторні фактори;**
- **Вплив активних форм кисню;**
- **Фактори сперматозоїдів;**
- **Вік матері;**
- **Мітохондрії;**
- **Фактори ооцитів;**
- **Анеуплоїдії.**

Усі ці фактори, що призводять до процесів деградації ембріонів тісно пов'язані між собою. Але, найбільш обговорюваною причиною зупинки розвитку ембріонів на сьогоднішній день є наявність анеуплоїдій. Першочергово хотілось би наголосити, що узагальнююча назва анеуплоїдії не завжди відображає всю картину і коректніше було б говорити хромосомні аномалії. Адже, анеуплоїдії — зміна кількості хромосом, що призводить до утворення моносомії або трисомії. А термін хромосомні аномалії є узагальнюючим і включає в себе більший набір аберацій.

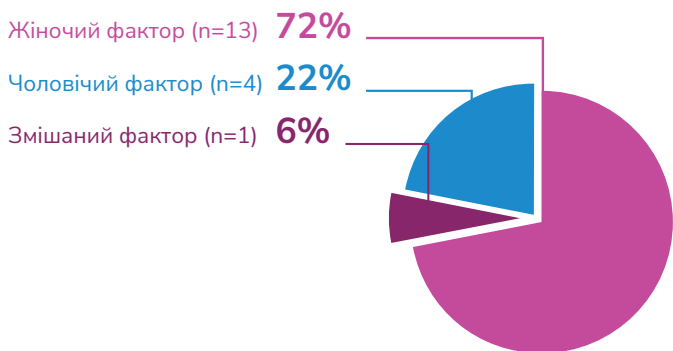
Отже, є анеуплоїдії власне гамет — або їх ще називають мейотичними, тобто такими які утворюються в процесі гаметогенезу. За наявності у майбутніх батьків нормальних каріотипів, ооцити та сперматозоїди можуть нести так звану анеуплоїдію цілої хромосоми, як наслідок спорадичних порушень процесів гаметогенезу. Наприклад — утворення ембріону з додатковою хромосомою 21. Якщо ж хтось із батьків є носієм рецесивної транслокації, то є ймовірність передачі нащадкам незбалансованого каріотипу з частковими моносоміями чи трисоміями хромосом, що беруть участь в утворенні даної хромосомної перебудови. Процес сегрегації хромосом в мейозі досить складний і може призвести до утворення гамет з різними комбінаціями хромосом.

В свою чергу мітотичні анеуплоїдії дуже часто утворюються саме в перші декілька ембріональних поділів. За різними даними майже 60% ембріонів мають декілька типів клітин після первинних поділів. Варто пам'ятати, що ці процеси регулюються центросомою сперматозоїда та енергією мітохондрій яйцеклітини. Також, якщо говорити про утворення «сегментних» анеуплоїдій, або ми їх ще називаємо дуплікаціями чи делеціями, то вони найчастіше утворюються саме в період увімкнення ембріонального геному. За рахунок зростання навантаження та необхідності включення нових генних каскадів можуть траплятися помилки в роботі клітин ембріона (помилки в процесах транскрипції, реплікації, репарації, каріокінезу чи то цитокінезу). І, якщо ці новоутворені анеуплоїдії незначні, то морфологічні характеристики ембріона будуть в межах норми. Але, коли ми говоримо про утворення більш глобальних хромосомних аберацій, то дуже часто це призводить до зупинки розвитку ембріонів.

Для того, щоб отримати більше відповідей на питання причини зупинки розвитку ембріонів в програмах ДРТ ми вирішили провести і власне дослідження. В його процесі нами було проаналізовано 18 окремих кейсів. Загальна кількість обстежених ембріонів склала – 82. Середній віковий показник пацієнток становив близько 39 років. Арештовані ембріони п'ятої доби розвитку було проаналізовано методом FISH із використанням комерційних ДНК-зондів на 5 хромосом (X, Y, 13, 18, 21).

Також, кейси було розділено по принципу наявності того чи іншого фактора непліддя в парі. Як бачимо, кількість випадків замирання ембріонів у пар, де присутній саме жіночий фактор є переважаючою і складає 72% випадків.

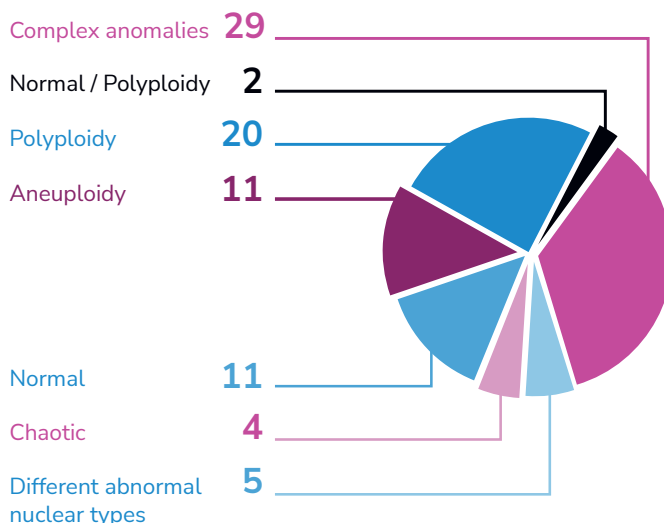
### Співвідношення факторів непліддя обстежуваних:



Кейс	Вік	Число ембріонів	Фактор
PGD1487	36	7	жіночий
PGD1498	36	2	жіночий
PGD1509	36	4	жін./чол.
PGD1524	37	1	жіночий
PGD1545	41	6	жіночий
PGD1546	41	2	чоловічий
PGD1560	39	4	чоловічий
PGD1561	37	5	жіночий
PGD1567	37	4	жіночий
PGD1581	32	4	жіночий
PGD1582	44	1	жіночий
PGD1589	39	9	чоловічий
PGD1597	43	8	жіночий
PGD1602	34	3	жіночий
PGD1619	50	2	чоловічий
PGD1629	36	10	жіночий
PGD1640	38	2	жіночий
PGD1646	41	8	жіночий

Кількість проаналізованих кейсів — **18**  
 Загальна кількість проаналізованих ембріонів — **82**  
 Середній вік обстежуваних — **39 років**  
 ДНК-зонди — **AneuScore I (X, Y, 13, 18, 21)**

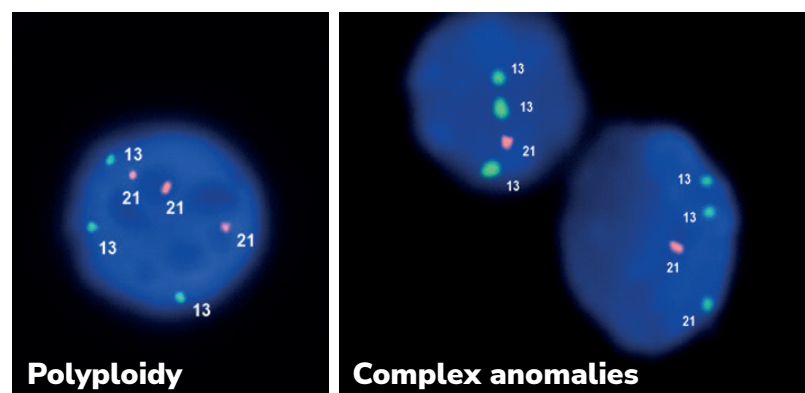
### Виявлені хромосомні аномалії було розділено на такі категорії:



Type of FISH result	Number of embryos
Normal	11
Aneuploidy	11
Polyploidy	20
Normal / Polyploidy	2
Complex anomalies	29
Chaotic	4
Different abnormal nuclear types	5

Загальна кількість проаналізованих ембріонів — **82**

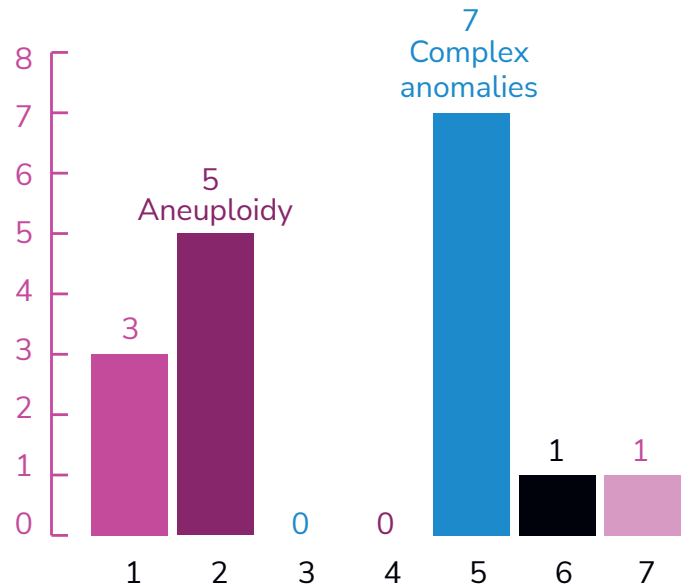
Як ми бачимо з таблиці, найбільшу кількість аномалій склали саме – комплексні хромосомні аберації (n=29 обстежених ембріонів) та аномалії зміни плоідності (n=20).



Фотокартки FISH-аналізу ядер трофектодерми із використанням флуоресцентного барвника DAPI, компонент пренатальних комерційних ДНК-зондів Metasystems AneuScore I; сигнали зеленого кольору — до хромосоми 13, оранжевого — до хромосоми 21 (програмне забезпечення Lucia FISH).

У пацієнтів з чоловічим фактором непліддя в парі (загальна кількість арештованих ембріонів склала — 17) найбільша кількість обстежених ембріонів характеризувалась саме наявністю комплексних хромосомних патологій (n=7) та «чистих» анеуплоїдій (n=5).

### Типи аномалій виявлених при дослідженні «арештованих» ембріонів у обмежуваних з чоловічих фактором непліддя:

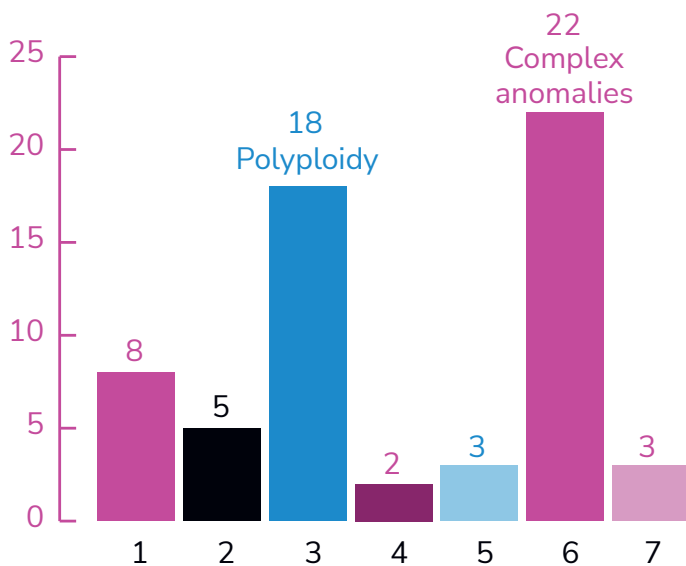


№	Type of FISH result	Number of embryos / %
1	Normal	3 / 17,5%
2	Aneuploidy	5 / 29,5%
3	Polyploidy	0 / 0%
4	Normal / Polyploidy	0 / 0%
5	Complex anomalies	7 / 41%
6	Chaotic	1 / 6%
7	Different abnormal nuclear types	1 / 6%

Загальна кількість обстежених ембріонів даної вибірки — **17**

Якщо окремо розглядати когорту пацієнтів з встановленим жіночим фактором непліддя (загальна кількість обстежених ембріонів склала — 61), то ми бачимо, що найбільш зустрічаваними типами хромосомної патології були саме хаотичні анеуплоїдії (n=22) та поліплоїдії (n=18). При чому, варто відмітити, що найчастіше було виявлено поліплоїдії по типу три- та тетраплоїдій.

### Типи аномалій виявлених при дослідженні «арештованих» ембріонів у обмежуваних з жіночим фактором непліддя:

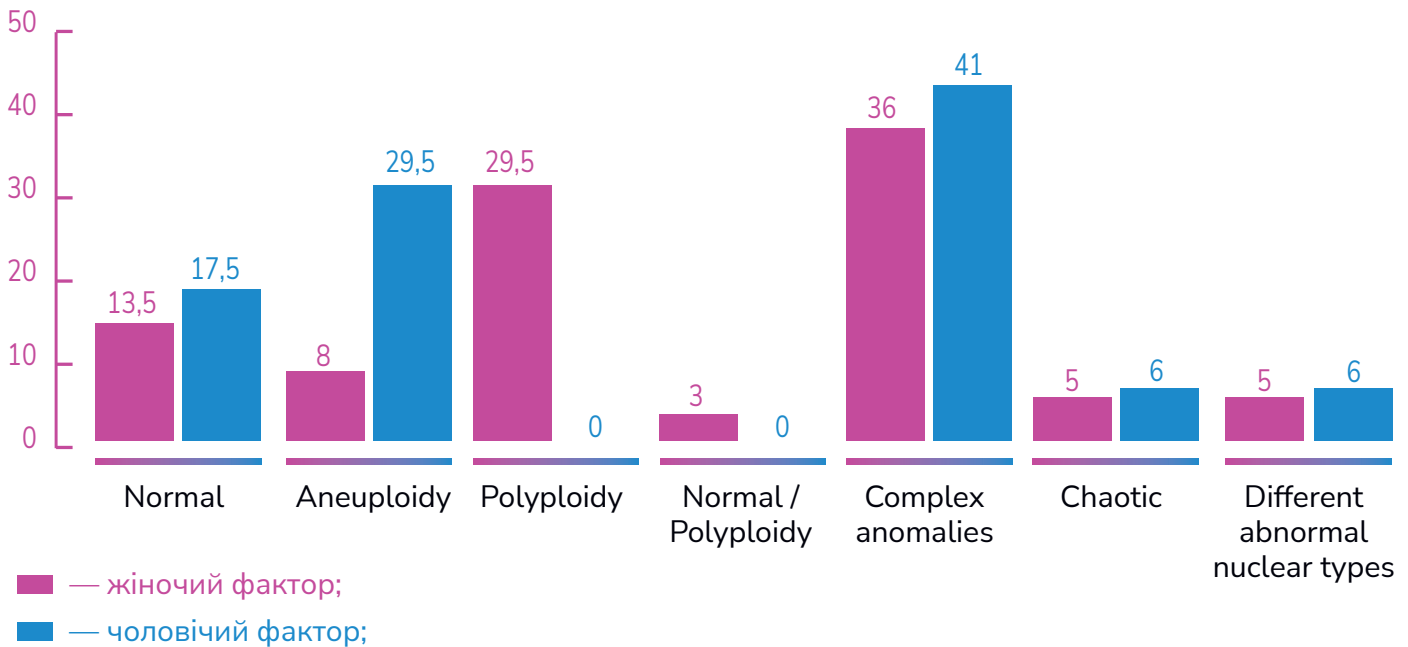


№	Type of FISH result	Number of embryos / %
1	Normal	8 / 13,5%
2	Aneuploidy	5 / 8%
3	Polyploidy	18 / 29,5%
4	Normal / Polyploidy	2 / 3%
5	Complex anomalies	22 / 36%
6	Chaotic	3 / 5%
7	Different abnormal nuclear types	3 / 5%

Загальна кількість обстежених ембріонів даної вибірки — **61**

Показники групи зі змішаним фактором непліддя — не можна вважати показовими, адже кількість обстежених ембріонів склала лише 4.

## Порівняння результатів вибірок з жіночим та чоловічим факторами непліддя:



Загальна кількість обстежених ембріонів даної вибірки — **78**

Як бачимо з представленої діаграми — і справді можна виділити переважаючі типи хромосомних аберацій у пацієнтів в залежності від типу непліддя. Наявність комплексних хромосомних аномалій притаманна обом когортам. Згадуючи попередньо надані дані ми розуміємо, що вони є наслідком або ж порушення роботи енергетичного комплексу ооцита — мітохондрій, або ж «несправної» центросоми сперматозоїда. За рахунок похибок роботи цих органел відбувається нерівномірний розподіл хромосом між новоутвореними ядрами в процесі поділу клітин ембріона. Наявність великої кількості поліплоїдій також може бути наслідком цих процесів.

І, як бачимо, що «чисті» анеуплоїдії притаманні саме групі пацієнтів з встановленим чоловічим фактором непліддя — і можливо, є наслідком збою мейотичних процесів, чи наслідком значної фрагментації ДНК сперматозоїдів.

Отже, результативність використання ДРТ залежить від багатьох факторів, які безпосередньо впливають на розвиток ембріонів. При чому, треба розуміти, що всі перераховані чинники деградації ембріонів впливають саме на генетичний апарат клітин. Тобто, призводять до утворення хромосомних аберацій та генних мутацій, які не дають можливості нормального функціонування ембріонів. При проведенні таких генетичних обстежень (PGT «арештованих ембріонів») можна виявити наявні типи хромосомної патології зразків трофектодерми та запропонувати пацієнтам різні варіанти продовження лікування:

- **вступати в наступний цикл ЕКЗ;**
- **використання донорських ооцитів;**
- **використання новітніх технологій відбору сперматозоїдів;**
- **використання Пронуклеарного переносу.**

## 04| ЧИ ЗНИЖУЮТЬСЯ ПОКАЗНИКИ ЕЯКУЛЯТУ В ЧОЛОВІКІВ СЬОГОДНІ?

**Бондзик Олена Володимирівна**

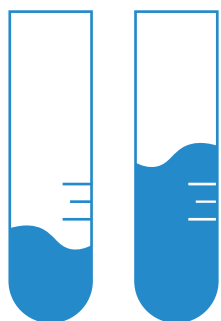
(Ембріолог, Кандидат біологічних наук)

**АНДРОЛОГІЯ**

### ЧИ ПОГІРШИЛИСЬ ЗА ОСТАННІ РОКИ ЯКІСНО-КІЛЬКІСНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕЯКУЛЯТУ?

Якщо подивитись вимоги ВООЗ до показників спермограми, то можна побачити зниження референтних значень базових характеристик еякуляту (таких як його об'єм, концентрація сперматозоїдів в 1 мл зразку, рухливість сперматозоїдів та кількість морфологічно патологічних форм) (WHO 1992, 2021). Грубо кажучи, там де сучасні лабораторії можуть виставити впевнену нормозооспермію, аналогічний аналіз в умовному 1992 році був би описаний як олігоастенотератозооспермія.

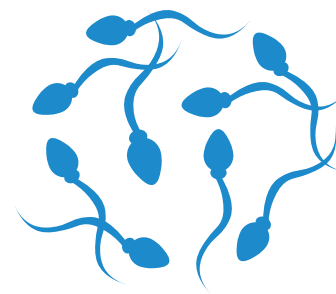
Параметр	WHO 1992	WHO 2021
Об'єм еякуляту (мл)	≥2	≥1,5
Концентрація сперматозоїдів (млн/мл)	≥20	≥15
Загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті	≥40	≥39
Загальна рухливість сперматозоїдів (%)	≥50	≥40
Прогресивно рухливі сперматозоїди (клас a+b, %)	≥25 (клас a)	≥30 (клас a+b)
Морфологічно нормальні форми (%)	≥30	≥4



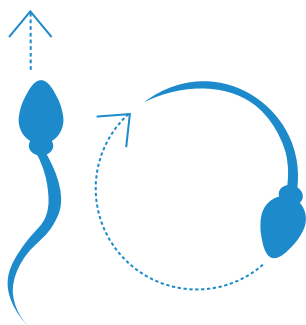
Об'єм еякуляту



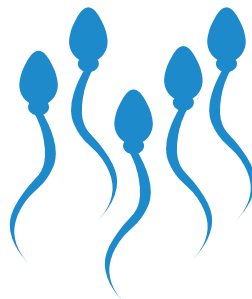
Концентрація сперматозоїдів



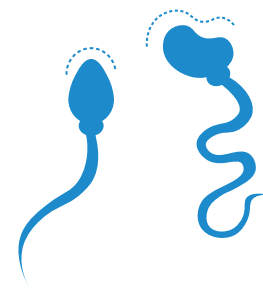
Кількість сперми



Загальна рухливість сперматозоїдів



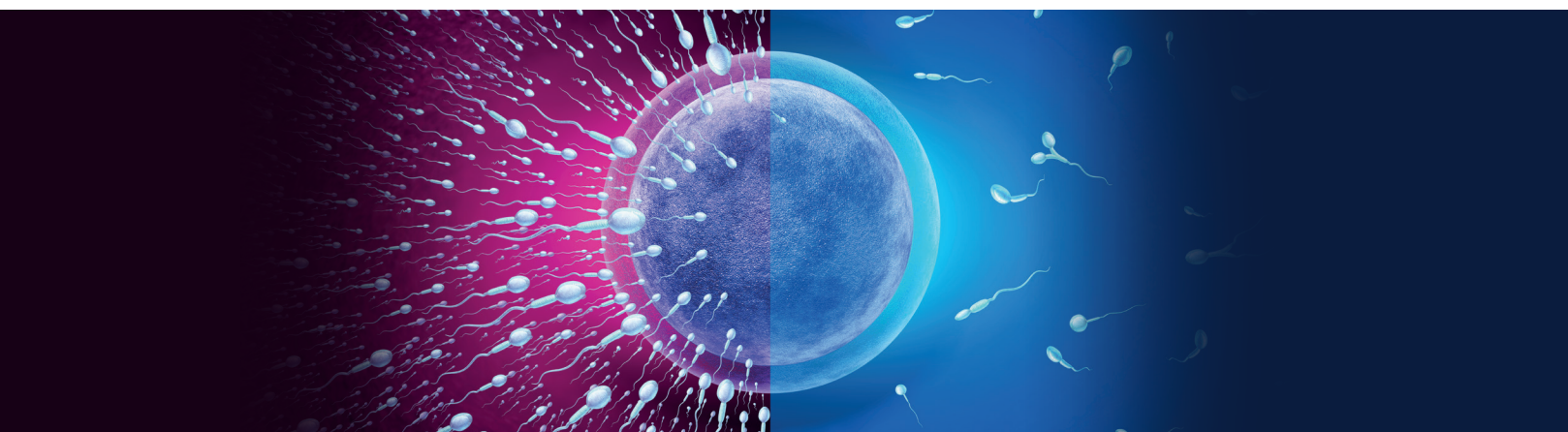
Прогресивно рухливі сперматозоїди



Морфологія сперматозоїда

Докази на підтримку тенденції погіршення якості сперми включають дані широкого метааналізу, таких як дослідження Levine et al. (2017, 2023). У публікації 2017 року автори дійшли висновку, що концентрація сперматозоїдів в еякуляті могла падати на 2,64% на рік з 2000 по 2019 рік. Повідомляється про значне зниження кількості сперматозоїдів (як кількість/мл, так і загальна кількість у всьому об'ємі еякуляту) 1973 і 2011 роками у чоловіків з Північної Америки, Європи, Австралії та Нової Зеландії. Подібна картина описана у їх публікації за 2023 рік і для чоловіків з Південної/Центральної Америки, Азії та Африки. Крім того, дані свідчать про те, що цей глобальний спад продовжується у 21 столітті прискореними темпами.

Однак інші метааналізи опублікованих даних з використанням подібних методологій не дійшли такого висновку (Cipriani et al. 2023), тим самим лише посилюючи суперечки в наукових колах. Так, автори проаналізували 62 статті, опубліковані з 1993 по 2018 рік, та об'єднали інформацію про 24 196 чоловіків різних національностей. Негативні тенденції до зниження концентрації сперматозоїдів в еякуляті були виявлені в скандинавських країнах, але результати не були статистично значущими. Не було виявлено значних тенденцій у Центральній Європі, США та Південній Європі. Критики цього метааналітичного підходу Boulicault et al. (2022) припустили, що дані просто демонструють, що кількість сперматозоїдів людини відрізняється залежно від окремих чоловіків, екології, місць проживання і періодів часу, і що ці оцінки концентрації сперми є ненадійними через внутрішні обмеження опублікованих досліджень, на яких базуються ці метааналізи. Таким чином, незважаючи на те, що популярні засоби масової інформації часто повідомляють про погіршення якості сперми у людей за останні десятиліття, це питання досі залишається дискусійним у наукових колах.



1. WHO [World Health Organization]. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Geneva: World Health Organization, 2021.
2. World Health Organization, "Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction," Cambridge University Press, Cambridge, 1992.
3. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. Hum Reprod Update 2017;23:646–659.
4. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Jolles M, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. Hum Reprod Update 2023;29:157–176.
5. Cipriani S, Ricci E, Chiaffarino F, Esposito G, Dalmartello M, La Vecchia C, Negri E, Parazzini F. Trend of change of sperm count and concentration over the last two decades: a systematic review and meta-regression analysis. Andrology 2023;11:997–1008.
6. Boulicault M, Perret M, Galka J, Borsa A, Gompers A, Reiches M, Richardson S. The future of sperm: a biovariability framework for understanding global sperm count trends. Hum Fertil (Camb) 2022;25:888–902.



**Клініка медицини  
фертильності IVMED**

03186, Україна, Київ  
вул. Авіаконструктора Антонова, 2Б



**0 800 350 491**

**ivmed.ua**  
info@ivmed.com.ua

