

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.4.2021.48-52

## ОЦЕНКА КОРРЕЛЯЦИИ ВРЕМЕНИ ЭКСПОЗИЦИИ ТРИГГЕРА ФИНАЛЬНОГО СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ И ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (ЛОТТА)

О. В. Шурыгина<sup>1,2</sup>, С.Н. Юхимец<sup>3</sup>, М.Т. Тугушев<sup>1</sup>, Н. А. Шипулин<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ЗАО «Медицинская компания ИДК», ГК «Мать и дитя», Самара, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Кафедра морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Кафедра акушерства и гинекологии, Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Уфа, Российская Федерация

### Аннотация

**Актуальность:** Современная практика вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) базируется на персонифицированном подходе в рамках утвержденных клинических рекомендаций, что позволяет оптимизировать эффективность и безопасность процедур. В качестве ключевой инъекции цикла стимуляции используют триггер финального созревания ооцитов, время воздействия которого до сих пор остается спорным клиническим вопросом.

**Цель исследования** - оценка корреляции времени экспозиции триггера финального созревания ооцитов и эмбриологических показателей (ЛОТТА).

**Материалы и методы:** Ретроспективное когортное одноцентровое исследование с участием 959 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет (ЭКО/ИКСИ), у которых в качестве триггера финального созревания ооцитов применяли препарат р-ХГЧ.

**Результаты:** В среднем по выборке доля зрелых ооцитов МП составила 79%, частота дорастания до бластоцисты – 53%, что соответствует требованиям Венского консенсуса (2017). Ни в одном временном интервале анализируемые эмбриологические показатели не были ниже пороговых уровней, указанных в Венском консенсусе (2017). В целом по выборке была выявлена тенденция к получению большего количества зрелых ооцитов во временных интервалах 36 часов и более в сравнении с экспозицией 35 часов. По показателю частоты дорастания до бластоцисты в целом по выборке была выявлена клинически значимая разница с максимальными показателями в группе 36 часов.

**Заключение:** В нашем исследовании интервал экспозиции р-ХГЧ в 36 часов продемонстрировал наиболее высокие эмбриологические показатели доли зрелых ооцитов и частоты дорастания до бластоцисты. Мы считаем целесообразным продолжить данную работу путем увеличения объема выборки с фокусом на группы с 35 и 37 часами экспозиции для подтверждения выявленных тенденций.

**Ключевые слова:** ооцит, триггер, овариальный ответ

**Введение:** Современная практика вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) базируется на персонифицированном подходе в рамках утвержденных клинических рекомендаций, что позволяет оптимизировать эффективность и безопасность процедур. Использование триггера финального созревания ооцитов широко описано в литературе. В рутинной клинической практике триггер назначают обычно за 35-37 часов до пункции яичников. Однако время воздействия триггера до сих пор остается спорным клиническим вопросом, поскольку в российской и международной практике недостаточно данных о специфике экспозиции препаратов хорионического гонадотропина (ХГЧ), в частности триггера рекомбинантного ХГЧ (р-ХГЧ) хориогонадотропина альфа (Овитрель®, Мерк Сероно, Италия).

**Цель исследования** - оценка корреляции времени экспозиции триггера финального созревания ооцитов и эмбриологических показателей (ЛОТТА).

**Материалы и методы:** В ретроспективное когортное одноцентровое исследование были включены 959 пациентов (ЭКО/ИКСИ), у которых в период с 01.01.2016 до 31.03.2020 годы в качестве триггера финального созревания ооцитов применяли препарат р-ХГЧ (Овитрель 6500 МЕ 250 мкг/0,5 мл, МЕРК Сероно, Италия). В исследование вошли пациенты в возрасте от 18 до 40 лет. Тип протокола стимуляции – антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), агонисты ГнРГ; для овариальной стимуляции применяли препараты рекомбинантного фолликуло-стимулирующего гормона (рФСГ), человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ), рекомбинантного лютеонизирующего гормона (рЛГ) и их сочетания.

Результативность была оценена по временным интервалам экспозиции препарата р-ХГЧ: 35 часов (n=176), 36 часов (n= 715) и 37 часов (n=68); а также в группах <36 часов (n=176) и ≥ 36 часов (n=783). Был проведен подгрупповой анализ с учетом разного профиля и возраста пациенток: в группах 18-34 года / 35-40 лет; в группах прогнозируемого бедного/нормального/гипер овариального ответа.

Первичными конечными точками исследования были доля зрелых ооцитов на стадии МП и доля пациентов, у которых МП>80%. Вторичные конечные точки: доля полученных ооцитов, частота оплодотворения, частота дро-

бления, частота дорастания до бластоцисты (бластоцисты хорошего качества на 5-й день). Культивирование эмбрионов проводилось в условиях пониженной концентрации кислорода в инкубаторах COOK с применением последовательных сред (G-1TMPLUS, G-2TM PLUS, Vitrolife, Sweden). Показатели качества рассчитывали с учетом рекомендаций Венского консенсуса: отчета совещания экспертов по разработке показателей эффективности лаборатории ART (2017) [1].

Статистический анализ проводился с использованием программы RStudio (R v.3.6.3, RStudio v.1.1.463). Описательная статистика для непрерывных данных рассчитывалась как среднее значение, 95 % доверительные интервалы; для непараметрических данных - медиана, квартили и межквартильный диапазон. Хотя данные не соответствовали нормальному распределению, большинство групп были больше 30 наблюдений, что, согласно центральной предельной теореме, позволяет нам использовать среднее значение и 95 % доверительные интервалы для описания переменных. При оценке различий в непараметрических группах данных использовались критерии Манна-Уитни для двух групп сравнения и критерии Краскела-Уоллиса для трех или более групп сравнения. Для оценки различий в процентах использовался критерий  $\chi^2$ . Данные были разделены на группы по времени воздействия триггера, возрасту и прогнозируемому ответу яичников, чтобы выявить различия между группами. Расчет размера выборки был основан на пилотном исследовании и рассчитан с использованием формулы для теста пропорции; уровень  $p < 0,05$  считался статистически достоверным и указан для групп сравнения, в которых он был достигнут.

### Результаты:

В результате исследования было определено, что в среднем по выборке доля зрелых ооцитов МП составила 79%, частота дорастания до бластоцисты – 53%, что соответствует требованиям Венского консенсуса (2017) [1]. При этом показатели МП у пациенток прогнозируемого бедного и нормального ответа были 80% и выше, показатель частоты дорастания до бластоцисты в прогнозируемом бедном ответе превышал 60%. Ни в одном временном интервале анализируемые эмбриологические показатели не были ниже пороговых уровней, указанных в Венском консенсусе (2017): средний показатель МП в группе 35 часов составил 76,4 (95% ДИ: 73,18-79,55); 36 часов – 79,7 (95% ДИ: 78,3-81,1); 37 часов – 79,4 (95% ДИ: 74,4-84,3). Доля пациентов с МП >80 % в выборке была сопоставима во временных интервалах: 35 часов – 54,6 (95% ДИ: 47,2-61,9) и 36 часов и более – 57,5 (95% ДИ: 54,0-60,9), с небольшой тенденцией к увеличению показателя в группе

36 и более часов.

В целом по выборке была выявлена тенденция к получению большего количества зрелых ооцитов МП (доля зрелых ооцитов) во временных интервалах 36 часов и более – 79,7% (95% ДИ: 78,3-81,0) в сравнении с экспозицией 35 часов – 76,4 (95% ДИ: 73,2-79,5). В группе с прогнозируемым гиперовариальным ответом у пациенток в возрасте до 35 лет доля МП в интервале экспозиции 35 часов vs 36 часов и более составила 56,8 (95% ДИ: 43,6-70,1) против 74,2 (95% ДИ: 69,4-78,9), соответственно,  $p=0,0118$ . Эти цифры коррелируют с показателями в группе прогнозируемого гиперовариального ответа в целом по выборке: доля МП в интервале экспозиции 35 часов vs 36 часов составляла 57,1 (95% ДИ: 44,7-69,6) против 75,5 (95% ДИ: 70,8-80,3),  $p=0,0133$ .

По показателю частоты дорастания до бластоцисты в целом по выборке была выявлена клинически значимая разница с максимальными показателями в группе 36 часов – 54,3% (95% ДИ: 52,1-56,5) по сравнению с 35 часами – 50,2% (95% ДИ: 45,9-54,4) и 37 часами – 45,2% (95% ДИ: 38,2-52,2). В группе 35 лет и старше эта разница составила: 35 часов – 43,3% (95% ДИ: 36,5-50,1) против 36 часов – 52,7% (95% ДИ: 48,8-56,7),  $p=0,0388$ .

**Обсуждение:** Вероятно, полученные показатели доли зрелых ооцитов объясняются более длительной фазой созревания ядерного аппарата и цитоплазмы ооцитов в силу большого количества растущих фолликулов у пациенток с прогнозируемым гиперовариальным ответом. Также возможным коррелирующим фактором является статистически достоверно более низкая цикловая доза ФСГ в этой группе – 1347,5 МЕ (95% ДИ: 1242,8-1452,1) по сравнению с группой прогнозируемого нормального ответа – 1913,8 МЕ (95% ДИ: 1863,7-1963,8),  $p < 0,001$ . Данные предположения требуют дополнительных исследований.

**Заключение:** Финальное созревание ооцитов – процесс, на который комплексно влияют целый ряд факторов, особенно триггер овуляции. Нами был предложен и апробирован алгоритм для анализа эффективности триггера финального созревания ооцитов на примере р-ХГЧ, который основывался на времени экспозиции триггера, возрасте пациентки и прогнозируемом овариальном ответе. В нашем исследовании интервал экспозиции р-ХГЧ в 36 часов продемонстрировал наиболее высокие эмбриологические показатели доли зрелых ооцитов и частоты дорастания до бластоцисты. Мы считаем целесообразным продолжить данную работу путем увеличения объема выборки с фокусом на группы с 35 и 37 часами экспозиции для подтверждения выявленных тенденций.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators // *Reprod. Biomed. Online.* – 2017. – Vol. 35(5). – P. 494-510. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.015>.

## ООЦИТТЕРДІҢ СОҢҒЫ ЖЕТІЛУ ТРИГГЕРІНІҢ ЭКСПОЗИЦИЯ УАҚЫТЫНЫҢ КОРРЕЛЯЦИЯСЫН ЖӘНЕ ЭМБРИОЛОГИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРДІ БАҒАЛАУ (ЛОТТА)

О. В. Шурыгина<sup>1,2</sup>, С.Н. Юхимец<sup>3</sup>, М.Т. Тугушев<sup>1</sup>, Н. А. Шипулин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Репродуктивті медицина, клиникалық эмбриология және генетика кафедрасы, РФ ДСМ СамММУ ЖБ ФМББМ, Самара, Ресей Федерациясы;

<sup>2</sup> «Медицинская компания ИДК» ЖАК, «Мать и дитя» МК, Самара, Ресей Федерациясы;

<sup>3</sup> Морфология және патология кафедрасы, «Реавиз» медицина университеті, Самара, Ресей Федерациясы;

<sup>4</sup> Акушерлік және гинекология кафедрасы, РФ ДСМ Башқұрт мемлекеттік медицина университеті, Уфа, Ресей Федерациясы

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Қосалқы репродуктивтік технологиялардың (КРТ) заманауи тәжірибесі бекітілген клиникалық ұсынымдар шеңберінде дербестендірілген тәсілге негізделеді, бұл рәсімдердің тиімділігі мен қауіпсіздігін оңтайландыруға мүмкіндік береді. Ынталандыру циклінің негізгі инъекциясы ретінде ооциттердің соңғы жетілу триггері қолданылады, оның әсер ету уақыты әлі күнге дейін даулы клиникалық мәселе болып қалуда.

**Зерттеу мақсаты** - ооциттердің соңғы жетілу триггерінің экспозиция уақытының корреляциясын және эмбриологиялық көрсеткіштерді бағалау (ЛОТТА).

**Материалдар мен әдістер:** Ооциттердің соңғы жетілу триггері ретінде р-ХГЧ препараты қолданылған, 18-40 жас аралығындағы 959 пациенттің қатысуымен ретроспективті топтық бір орталықты зерттеу (ЭКҰ/ИКСИ).

**Нәтижелері:** Орташа алғанда іріктеме бойынша жетілген МП ооциттерінің үлесі 79%, бластоцистке дейін өсу жиілігі – 53% құрады, бұл Вена консенсусының (2017) талаптарына сәйкес келеді. Бір де бір уақыт аралығында талданатын эмбриологиялық көрсеткіштер Вена консенсусында (2017) көрсетілген шекті деңгейлерден төмен болған жоқ. Жалпы алғанда, іріктеу бойынша 35 сағаттық экспозициямен салыстырғанда 36 сағат және одан да көп уақыт аралығында жетілген ооциттердің көбірек санын алу үрдісі анықталды. Жалпы іріктеу бойынша бластоцистке дейін өсу жиілігінің көрсеткіші бойынша 36 сағат тобындағы ең жоғары көрсеткіштермен клиникалық маңызды айырмашылық анықталды.

**Қорытынды:** Біздің зерттеуімізде 36 сағаттық р-ХГЧ экспозициясының аралығы жетілген ооциттер үлесінің неғұрлым жоғары эмбриологиялық көрсеткіштерін және бластоцистке дейін өсу жиілігін көрсетті. Анықталған үрдістерді растау үшін 35 және 37 сағат экспозициялы топтарға ден қойып, іріктеме көлемін ұлғайту жолымен осы жұмысты жалғастыруды орынды деп санаймыз.

**Негізгі сөздер:** ооцит, триггер, овариалды жауап

## EVALUATION OF THE EXPOSURE TIME CORRELATION OF THE TRIGGER OF THE OOCYTES FINAL MATURATION AND EMBRYOLOGICAL PARAMETERS (LOTTA)

O. V. Shurygina<sup>1,2</sup>, S.N. Uhimets<sup>3</sup>, M.T. Tugushev<sup>1</sup>, N. A. Shipulin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics of the Federal State-Funded Educational Institution of Higher Professional Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation;

<sup>2</sup>»Medical company IDK» CJSC, SH «Mother and child,» Samara, Russian Federation;

<sup>3</sup>Department of Morphology and Pathology, Reaviz Medical University, Samara, Russian Federation;

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation

### Abstract

**Relevance:** The modern practice of assisted reproductive technologies (ART) is based on a personalized approach within the framework of approved clinical recommendations, making it possible to optimize the effectiveness and safety of procedures. The trigger of the final maturation of oocytes is used as a key entry of the stimulation cycle, the time of exposure to which is still a controversial clinical issue.

**The purpose** was to evaluate the exposure time correlation of the trigger of the oocytes' final maturation and embryological parameters (LOTTA).

**Materials and methods:** A retrospective cohort single-center study involved 959 patients aged 18 to 40 years (IVF/ICSI) who received the drug p-hCG as a trigger for the oocyte's final maturation.

**Results:** On average, the proportion of mature MII oocytes in the sample was 79%, the frequency of blastocyst growth was 53%, which meets the requirements of the Vienna Consensus (2017). At all times, the analyzed embryological parameters were below the threshold levels specified in the Vienna Consensus (2017). In general, the sample showed a tendency to obtain more mature oocytes in 36-hours time intervals or more compared to the exposure of 35 hours. In terms of the frequency of blastocyst growth, a clinically significant difference was revealed in the sample as a whole, with the maximum values in the 36-hours group.

**Conclusion:** In our study, the 36-hours exposure interval of p-hCG demonstrated the highest embryological indicators of mature oocytes' proportion and blastocyst growth frequency. We consider it appropriate to continue this work by increasing the sample size with focus groups with 35-hours and 37-hours exposure intervals to confirm the identified trends.

**Keywords:** oocyte, trigger, ovarian response

**Данные авторов:**

**Шурыгина Оксана Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, тел. +89608101000, e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID 0000-0002-3903-4350

**Юхимец Сергей Николаевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия, тел. +79370751778, e-mail: y\_s\_n@reaviz.com, ORCID 0000-0002-2493-787  
**Тугушев Марат Талгатович** – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, тел. +78006009006, e-mail: Kaf\_repm@samsmu.ru, ORCID 0000-0002-3328-3217

**Шипулин Никита Александрович** (автор для корреспонденции) – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии Башкирского государственного медицинского университета, тел. +79178126455, e-mail: nicki091096@gmail.com, ORCID 0000-0003-3910-1506

**Адрес для корреспонденции:** Шипулин Н.А., кафедра акушерства и гинекологии Башкирского государственного медицинского университета ул. Ленина 3, Уфа 450008, Республика Башкортостан

**Вклады авторов:**

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

научный дизайн – Шурыгина О.В.

исполнение заявленного научного исследования – Шурыгина О.В., Шипулин Н.А., Юхимец С.Н., Тугушев М.Т.

интерпретация заявленного научного исследования – Шурыгина О.В., Шипулин Н.А., Юхимец С.Н., Тугушев М.Т.

создание научной статьи – Шурыгина О.В., Шипулин Н.А., Юхимец С.Н., Тугушев М.Т.

**Финансирование:** Клиническое исследование проведено при поддержке компании MERCK

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.