

DOI: 10.37800/RM.2.2022.22-30

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ АКРОЦЕНТРИЧЕСКИХ ХРОМОСОМ ЧЕЛОВЕКА

М.С.Шишиморова¹, Д.А.Рягузова², А.Д.Серикжан², С.И. Тевкин¹, Т.М. Джусубалиева¹¹Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Республика Казахстан;²Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

Актуальность: Важную роль в лечении женского и мужского бесплодия различной этиологии играют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в рамках которых, проведение молекулярно-цитогенетических исследований супружеских пар, позволяет выявить особенности генотипа, положительно коррелирующие с нарушением репродуктивной функции. Долгое время в проводимых исследованиях не уделялось должного внимания хромосомным полиморфизмам (ХП), так как они не считались клинически значимыми. К настоящему моменту опубликованные научные данные не позволяют сделать однозначного вывода о вкладе ХП в хромосомные аномалии в период раннего онтогенеза, ввиду чего данный вопрос остается дискуссионным и актуальным.

Цель исследования – изучить влияние хромосомных полиморфизмов акроцентрических хромосом (группы D/G) в кариотипах мужчин и женщин на эффективность программ ВРТ.

Методы: Проведено контролируемое одноцентровое ретроспективное исследование эффективности программ ВРТ среди 188 бесплодных супружеских пар с полиморфными вариантами акроцентрических хромосом в кариотипе. Группы пациентов с ХП сравнивались с контрольной группой (557 пар без ХП в кариотипах) по таким критериям, как: частота нормального оплодотворения, качество эмбрионов, процент дорастания до бластоцисты, частота имплантации эмбрионов (ЧИ), частота наступления клинической беременности (ЧНБ), частота ранних потерь беременности.

Результаты: Анализ полученных результатов не показал статистически значимой разницы в количестве полученных на ТВП ооцитов, числе дробившихся эмбрионов и выходе бластоцист отличного качества в группах пациентов с ХП. Также не наблюдалось различий при сравнении частоты нормального оплодотворения и процента выхода бластоцист между группами пациентов с ХП и пациентов с нормальными кариотипами. Однако, выявлена тенденция к снижению ЧИ эмбрионов (44,4 против 49,4%), ЧНБ (54,7 против 58,9%) и увеличению частоты потерь беременности среди пар, в которых хотя бы один из партнеров является носителем ХП.

Заключение: Результаты исследования показали, что ХП группы D/G приводят к снижению эффективности программ ВРТ, негативно влияют на такие параметры, как ЧИ, ЧНБ и увеличивают ранние потери беременности. Полученные данные подтверждают важность проведения кариотипирования пациентов с целью выбора наиболее эффективного метода лечения ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), цитогенетический анализ, кариотипирование, хромосомный полиморфизм (ХП), акроцентрические хромосомы, спутничные районы хромосом.

Введение: В последние десятилетия демографические показатели во многих странах мира имеют негативные тенденции, характеризующиеся снижением рождаемости и ростом числа бесплодных пар. Нарушение репродуктивных функций наблюдается как у женщин, так и у мужчин, при этом этиология бесплодия обоих полов очень разнообразна, в связи с этим активно ведутся исследования в направлении выявления, идентификации и лечения различных форм бесплодия.

Важную роль в лечении бесплодия играют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в рамках которых проведение молекулярно-цитогенетических исследований супружеских пар позволяет выявить наличия в генотипе различных хромосомных aberrаций, полиморфизмов или генных мутаций. Полученные данные, свидетельствуют о том, что указанные особенности генотипа часто положительно коррелируют с нарушением репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин [1, 2]. Проведение кариотипирования позволяет обнаружить изменения в генетическом материале, которые являются ответственными за различные нарушения репродуктивной функции: азооспермия, неспособность эмбриона к имплантации, прерывание беременности и т.д., поэтому владея информацией об особенностях генотипа пациента, можно выбирать наиболее действенные подходы и корректировать методы лечения.

При проведении лечения бесплодия супружеских пар важно иметь информацию о наличии анеуплоидии (нарушения числа хромосом) и структурных нарушениях хромосом (перичентрические инверсии, реципрокные и Робертсоновские транслокации и т.д.), которые негативно влияют на репродуктивные функции [1-4]. В отличие от структурных и количественных нарушений, хромосомные полиморфизмы (ХП) в настоящее время определяют, как вариант нормы. Они представляют собой нормальную, не сказывающуюся на фенотипе, изменчивость набора хромосом, выражающуюся различиями в сегментах, районах и целых плечах гомологичных хромосом. К ним в первую очередь относят изменения размера областей гетерохроматина (qh+/qh), спутничных нитей (stk+/stk-) и спутников (ps+/ps-) акроцентрических хромосом.

Полиморфные варианты хромосом остаются неизменными в ходе онтогенеза и стабильно передаются из поколения в поколение по Менделевским законам наследования. За исключением однойцевых (монозиготных) близнецов, разнообразные сочетания вариантов хромосомных полиморфизмов у человека делают все кариотипы уникальными. Полиморфизмы свойственны практически всем хромосомам человека, так как в каждой из них есть районы гетерохроматина. То есть в качестве молекулярной основы большинства хромосомных полиморфизмов выступает увеличение или уменьшение длины участков ДНК с многократно повторяющимися определенными

последовательностями нуклеотидов, которые и составляют основу транскрипционно-неактивного гетерохроматина. В гетерохроматиновых участках хромосом располагается весьма малое количество генов, что и объясняет отсутствие негативного влияния изменений в данных районах хромосом на фенотип [5].

Долгое время ХП не считались опасными и клинически значимыми. Вследствие этого им уделялось недостаточно внимания, что привело к нехватке статически значимых данных по этому вопросу. К настоящему моменту уже появились результаты некоторых исследований, указывающих на возможность существования негативного влияния подобных полиморфизмов на репродуктивные функции организма человека [1, 6-8].

Вопрос о влиянии различных полиморфных вариантов хромосом на функционирование репродуктивной системы человека остается открытым, так как различные исследователи приходят к неоднозначным выводам. Однако сейчас уже установлено, что, полиморфизмы околоцентромерного гетерохроматина (его увеличение) чаще наблюдается у людей с нарушением репродуктивной функции (в 20% случаев), в то время как в общей популяции подобные изменения в хромосомах встречаются лишь у 4% [1]. Различные полиморфные варианты размеров и расположения гетерохроматиновых районов хромосом, а также размеры спутничных нитей и спутников D/G групп могут являться причиной нарушения расхождения хромосом в ходе мейоза при гаметогенезе и митоза при развитии эмбриона и плода [3].

Анализ эмбриологических данных и исходов программ ВРТ, проведенный Т.Н. Ким с соавт., показал негативное влияние ХП на деление клеток и развитие эмбриона. У пациентов с наличием ХП было выявлено снижение вероятности наступления клинической беременности [5].

В ретроспективном исследовании R. Cheng и соавт. найдена связь между женским бесплодием и ХП. Отмечено, что наиболее часто полиморфные варианты хромосом встречаются у пациентов с идиопатическим бесплодием, аномалиями матки и шейки матки, овуляторной дисфункцией, трубным бесплодием. Также было установлено, что при наличии хромосомных полиморфизмов возрастает риск выкидыша, как у пациентов с нарушением репродуктивной функции, так и у здоровых женщин [9].

Х. Ху и соавт. достоверно установили, что наличие ХП у мужчины положительно коррелирует со снижением частоты оплодотворения, частоты дробления, количества эмбрионов хорошего качества, частоты наступления клинической беременности (ЧНКБ) и частоты живорождения. В случае наличия ХП у женщины негативное влияние проявляется лишь в снижении частоты дробления эмбрионов [10].

Таким образом, к настоящему моменту нет единого научного консенсуса касательно отсутствия негативного влияния ХП на репродуктивные функции организма, а опубликованные данные не позволяют сделать однозначного вывода о вкладе ХП в хромосомные аномалии в период раннего онтогенеза, ввиду чего данный вопрос остается актуальным и дискуссионным.

Цель исследования – проанализировать влияния хромосомных полиморфизмов акроцентрических хромосом (группы D/G) в кариотипах мужчин и женщин на эффективность программ ВРТ.

Материалы и методы: Выявлена структура генетических аномалий и частота полиморфизмов 7-ми акроцентрических хромосом человека среди 11078 пациентов, проходивших кариотипирование в Институте

Репродуктивной Медицины (ИРМ, Алматы, Казахстан) в период с 2015 по 2022 гг.

Проанализированы исходы программ ВРТ у 188 бесплодных пар, проходивших лечение методами ЭКО/ИКСИ в ИРМ с 2019 по 2021 год. Участники исследования были поделены на группы: Группа А – 105 пар, где ХП были выявлены только в кариотипах у женщин, Группа Б – 65 пар, где ХП имелись только в кариотипах у мужчин и Группа В – 18 пар, у которых ХП наблюдались в кариотипах обоих партнеров. В качестве контрольной группы были взяты 557 пар с нормальным кариотипом без ХП.

Проанализированы параметры спермограмм 255 мужчин с полиморфными вариантами акроцентрических хромосом, проходивших исследование эякулята в ИРМ в 2021 году: объем эякулята, концентрация сперматозоидов, общее количество сперматозоидов, общая подвижность сперматозоидов, процент сперматозоидов с прогрессивным движением, процент сперматозоидов с нормальной морфологией. В качестве контроля использовались показатели, утвержденные 5-м изданием руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лабораторному исследованию эякулята [11].

В результате статистической обработки медицинских карт пациентов были проанализированы: общий анамнез и возраст пациентов; тип, длительность и факторы бесплодия; параметры спермограммы; количество ооцитов, полученных на трансвагинальной пункции фолликулов (ТВПФ), и количество нормально оплодотворенных ооцитов; количество выросших бластоцист; данные о переносе эмбрионов; данные о ЧНБ и ранние потери беременности.

С целью исключить влияние некоторых факторов на исходы программ в качестве критериев исключения были определены: циклы с ПГТ-А, естественные и модифицированные циклы, программы с крио ооцитами, программы с переносом эмбрионов, отстающих в развитии.

Культивирование лимфоцитов периферической крови *in vitro* проводилось в соответствии со стандартной процедурой. Приготовление и исследование препаратов с метафазными пластинками соответствующих клеток проводили по общепринятому методу. Результаты цитогенетического исследования привели в соответствии с Международной системой номенклатуры цитогенетики человека [12].

При проведении данного исследования размер выборки предварительно не рассчитывали. Обработка данных была выполнена с применением программного обеспечения для статистического анализа *STATISTICA v.10.0* для Windows. Для оценки достоверности различий между двумя выборочными распределениями полученные результаты сравнивали в подгруппах с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента. Полученные различия частот в выборочных распределениях для анализируемого признака при парных сравнениях, считали статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Все включенные пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты: За проанализированный период времени было проведено цитогенетическое исследование 11078 пациентов: 4483 мужчин и 6595 женщин. Нормальный кариотип был выявлен у 9416 (85%) пациентов. У женщин (5827 чел.) нормальные кариотипы встречаются на 8% чаще, чем у мужчин (3589 чел.) (рисунок 1).

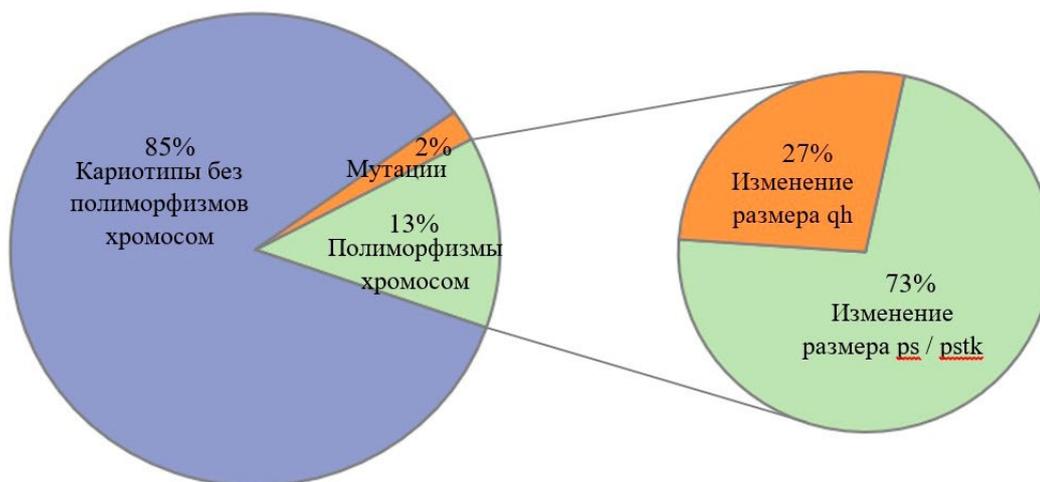


Рисунок 1 – Результаты кариотипирования пациентов в ИРМ за 2015-2021 гг.

Результаты кариотипирования пациентов, проходивших лечение методами ВРТ (рисунок 1) показали, что у 2% пациентов ($n=236$) имелись мутации, включая анеуплоидии ($n=68$; 28,8%), инверсии ($n=67$; 28,4%), транслокации ($n=61$; 25,8%), мозаицизм по гоносомам ($n=16$; 6,8%), наличие маркерной хромосомы ($n=8$; 3,4%), дупликации ($n=8$; 3,4%), делеции ($n=4$; 1,7%), фрагильность X-хромосомы ($n=4$; 1,7%). Полиморфизмы хромосом были выявлены у 13% пациентов ($n=1459$), включая изменение размера спутников и спутничных нитей ($n=1062$; 73%), изменение размера гетерохроматина ($n=397$; 27%) (рисунок 1). У 20 пациентов (13 женщин и 3 мужчин) выявлен полиморфизм спутничных районов сразу двух хромосом. Следует отметить, что у мужчин полиморфизмы акроцентрических хромосом встречались на 7% реже, чем у женщин. Полиморфизмы областей гетерохроматина, напротив, на 34% чаще встречались у мужчин.

Наиболее часто изменения размера спутника встречаются на 15й и 22й акроцентрических хромосомах человека – 30,0 и 34,0%, соответственно. При этом наиболее редко данный полиморфизм обнаруживается на 13й хромосоме – в 11% случаев (рисунок 2).

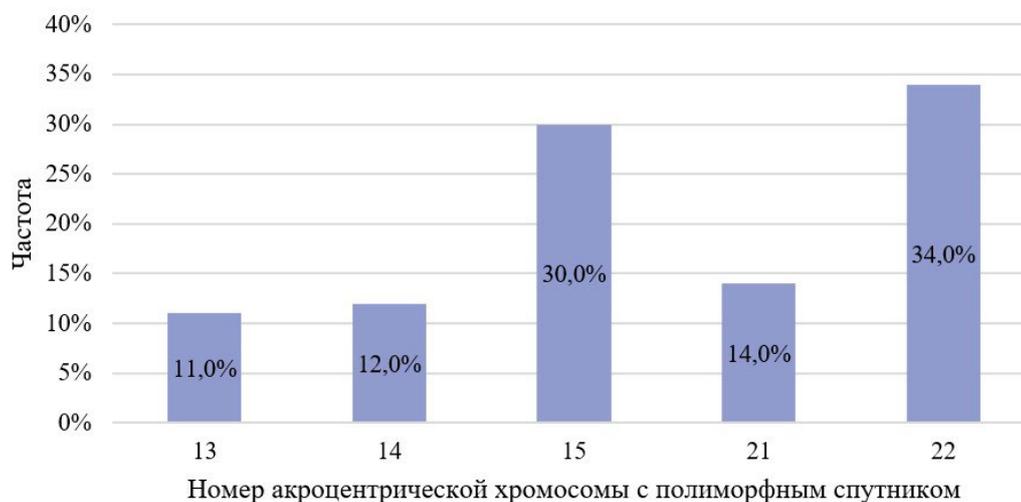


Рисунок 2 – Частота встречаемости изменений размера спутников акроцентрических хромосом среди пациентов обоих полов

Полученные результаты показывают отсутствие явной взаимосвязи между полом человека и вероятностью обнаружения определенного полиморфизма D/G-групп хромосом. Так, разница по частоте встречаемости полиморфизма той или иной акроцентрической хромосомы у женщин и мужчин составила в среднем 6% (рисунок 3).

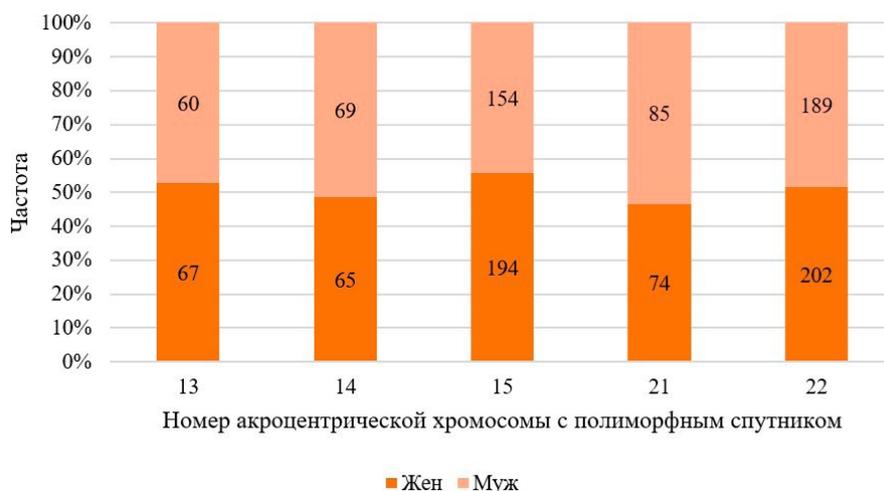


Рисунок 3 – Частота встречаемости изменений размера спутников акроцентрических хромосом среди пациентов женщин и мужчин

Анализ эякулята пациентов, проведенный в 2021 году, показал наличие патоспермий у 55,7% мужчин, в кариотипе которых обнаружены полиморфизмы акроцентрических хромосом (таблица 1). Также в эякуляте мужчин с ХП была выявлена тенденция к снижению основных показателей спермограммы – концентрации и подвижности сперматозоидов – в сравнении с нормами ВОЗ [11].

Таблица 1 – Результат анализа эякулята пациентов с полиморфизмами спутничных районов акроцентрических хромосом (2021 год)

Состояние эякулята	Характеристика эякулята	Количество пациентов	Частота встречаемости ХП, %
Норма	Нормозооспермия	113	44,3
Патоспермий	Олигозооспермия	11	4,3
	Астенозооспермия	29	11,3
	Тератозооспермия	5	2,0
	Криптозооспермия	3	1,2
	Азооспермия	23	9,0
	Аспермия	1	0,4
	Астенотератозооспермия	7	2,7
	Олигоастенозооспермия	25	9,8
	Олиготератозооспермия	5	2,0
		33	13,0

Статистический анализ полученных данных не выявил достоверных различий, при сравнении параметров частоты нормального оплодотворения ($p=0.95$) и частоты формирования blastocysts ($p=0.20$) между группами пациентов с ХП и пациентов с нормальным кариотипом (таблица 2). Также не было установлено достоверного ($p=0.86$) влияния полиморфизмов акроцентрических хромосом в исследуемых группах, на количество полученных ооцитов на ТВПФ по сравнению с контролем (14,5 и 14,6%, соответственно).

Средний возраст пациентов в группах А, Б и В составил 31 ± 5 лет у женщин и 34 ± 5 лет у мужчин; в контрольной группе – 32 ± 5 и 35 ± 6 лет, соответственно. Продолжительность бесплодия составила: в группе А – 6 ± 3 года; в группе Б – 5 ± 4 года; в группе В – 5 ± 3 года; в контрольной группе – 6 ± 4 года. В среднем среди пар с ХП преобладал женский фактор бесплодия (51,5%), реже встречались мужской (26,7%) и комбинированный (21,8%) факторы бесплодия. В контрольной группе эти факторы составили 64,7%, 4,0% и 31,3%, соответственно. В исследуемых группах пациенты с вторичным бесплодием встречались чаще, чем с первичным (52,1% против 47,9%); в контрольной группе, наоборот, среди пар преобладало первичное бесплодие (59,1% против 40,9%).

Таблица 2 – Сравнение показателей эффективности программ ВРТ среди супружеских пар, участвовавших в программах ВРТ

Параметры	Группа А (N = 105)	Группа Б (N = 65)	Группа В (N = 18)	Показатели 3-х групп* (N = 188)	Контроль (N = 557)*	P-value
Количество ооцитов, полученных на ТВП, сред. (\pm SD)	14,2 \pm 9,3	15,4 \pm 11,5	13,0 \pm 14,6	14,5 \pm 10,6	14,6 \pm 9,1	p=0.86
Частота нормального оплодотворения, %	69,28	64,0	63,5	67,8	68,3	p=0.95
Частота формирования бластоцист, %	58,8	52,0	55,2	56,1	55,2	p=0.20
Частота имплантации, %	46,6 (76/163)	44,1 (45/102)	33,3 (10/30)	44,4 (131/295)	49,4 (357/722)	p=0.14
Частота наступления клинической беременности, %	56,2 (59/105)	53,8 (35/65)	50,0 (9/18)	54,7 (103/188)	58,9 (328/557)	p=0.32
Частота ранних потерь беременности, %	18,6 (11/59)	20,0 (7/35)	33,3 (3/9)	20,4 (21/103)	15,5 (51/328)	p=0.91

*-статически-сравниваемые группы

Однако наблюдалась тенденция к снижению таких основных показателей эффективности программ ВРТ, как ЧИ и ЧКБ. Так, ЧИ у пациентов с ХП была ниже в сравнении с контрольной группой – 44,4 против 49,4%, соответственно. Значительное снижение ЧИ отмечалось, когда ХП в кариотипах имели оба партнера – 33,3%, хотя разница не была статистически достоверной.

Следует отметить, что наличие хромосомным полиморфизмов акроцентрических хромосом оказывает влияние на частоту ранних потерь беременности до 12 недель. Тенденция к увеличению ранних потерь наблюдалась во всех исследуемых группах: если ХП присутствовали только в женских кариотипах (А) – 18,6%, только в мужских (Б) – 20,0% и в кариотипах обоих партнеров (В) – 33,3%, в контрольной группе ранние потери беременности составили – 15,5%. Обращают на себя внимание значительные потери беременности в группе, где в кариотипе обоих партнеров были выявлены ХП, однако в связи малочисленностью выборки статистических различий не выявлено.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что хромосомные полиморфизмы акроцентрических хромосом не оказывают влияние на количество полученных ооцитов, частоту оплодотворения и формирования бластоцист, однако негативно влияют на ЧИ и ЧКБ, и увеличивают ранние потери беременности. При оценке параметров, характеризующих эффективность программ ВРТ, ХП не имели особенностей проявления в зависимости от пола пациента, однако оказывали негативное влияние на основные показатели в случае, когда ХП наблюдались у обоих партнеров.

Обсуждение: В литературе представлены различные сведения о встречаемости ХП и мутаций в популяциях людей [6, 9]. В нашем исследовании анализируемые группы включали пациентов с различными нарушениями репродуктивной функции. Согласно данному исследованию, 85% пациентов имеют нормальный кариотип и лишь 15% обладают аномалиями хромосом: полиморфизмы хромосом – 13% пациентов, мутации – 2%. Среди аномалий наиболее часто встречаются изменения размера спутника на 15й (30,0%) и 22й (33,7%) акроцентрических хромосомах человека. Среди мутаций преобладают анеуплоидии половых хромосом, инверсии и транслокации. Полученные данные соответствуют результатам исследований других ученых [2, 10].

Т.Н. Ким и соавт. выявили, что наиболее частым изменением кариотипа является именно ХП – 13% случаев. В 3,4% случаев цитогенетические находки были представлены структурными хромосомными перестройками, инверсиями гетерохроматина 9й хромосомы и числовыми аномалиями гомосом. Наиболее распространенными оказались такие полиморфизмы, как 1qh+, 9qh+, 13ps+, 21ps+, 22ps+, Yqh+/qh- [5].

По данным Г.Ж. Абильдиновой, среди пациентов с нарушением репродуктивной функции цитогенетические аномалии встречаются лишь в 3,2% случаев, представленных в основном мозаицизмом по половым хромосомам, а также сбалансированными реципрокными и Робертсоновскими транслокациями. Кроме структурных нарушений хромосом, был обнаружен высокий процент различных ХП: увеличенные участки гетерохроматина на 9й и 16й хромосомах, увеличенные спутники груп-

пы D/G, а также увеличенные или укороченные участки длинного плеча Y-хромосомы [4].

В исследовании Гончаровой Н.Н. и соавт. среди бесплодных супружеских пар в 2% случаев были обнаружены различные полиморфные варианты хромосом: увеличение размера спутничной нити на коротком плече 21й хромосомы; полиморфные варианты сателлитов на коротких плечах 21й, 22й, 15й хромосом; увеличение перичентрического хроматина на длинных плечах 9й хромосомы и др. Среди 1,3% пациентов были выявлены структурные и числовые хромосомные мутации [1].

Исследование R. Cheng доказало, что частота таких полиморфных вариантов хромосом как 9qh+ и 21pss/ps+, а также inv(9) среди бесплодных женщин достоверно выше, чем в контрольной группе. Не наблюдалось достоверных различий между группами женщин с бесплодием и контрольной по частоте встречаемости 1qh+, 16qh+, inv(16), 13/14/15/22pss/ps+ и 13/14/15/21/22pstk+ [9].

В работе D. Serapinas и соавт. проанализированы бесплодные пары с привычным невынашиванием беременности для определения диапазона и частоты хромосомных aberrаций. При анализе их кариотипов в 6,6% случаев были обнаружены структурные изменения: в 3% случаев – хромосомные aberrаций, в 3,6% – ХП. В кариотипах мужчин и женщин аномалии встречались с одинаковой частотой. Наиболее распространенными оказались сбалансированные реципрокные транслокации и aberrации мозаичного типа. Среди пар с первичным бесплодием частота хромосомных aberrаций была самой высокой [7].

В настоящее время в литературе появляется все больше работ, которые демонстрируют повышенный риск нарушения репродуктивной функции, а также снижение эффективности программ ВРТ при наличии ХП в кариотипе одного или двух партнеров. В проведенном нами исследовании была выявлена тенденция к снижению ЧИ эмбрионов в сравнении с контрольной группой – 44,4 против 49,4%, и ЧНБ – 54,7 против 58,9%, соответственно, среди пар, в которых хотя бы один из партнеров обладает ХП. Вероятно, ХП приводят к нарушению кариотипа эмбрионов в процессе оплодотворения и дальнейшего эмбрионального развития.

Группа ученых под руководством S.J. Li проанализировала кариотипы пациентов в программах ВРТ и показала, что полиморфизмы группы D/G и inv(9) при проведении программ ЭКО/ИКСИ снижают частоту нормального оплодотворения, а инверсии на 9й хромосоме как у женщин, так у мужчин статистически достоверно увеличивают риск раннего выкидыша. Связи между 1/9/16qh+/- и снижением результативности программ ВРТ не было выявлено [6]. Анализ полученных нами данных показал, что не наблюдалось достоверной разницы в количестве полученных на ТВП ооцитах, частотой нормального оплодотворения и дорастания до бластоцисты, однако наличие ХП в кариотипах приводило к значительному увеличению ранних потерь беременности, в особенности, когда носителями ХП были оба партнера.

Анализируя влияние хромосомных полиморфизмов у разных полов на исходы беременности программ ВРТ, Т. Ni и соавт. сделали вывод, что у супружеских пар, где но-

сителем полиморфизма является мужчина, наблюдается большая вероятность неудачных исходов беременности в программах ВРТ в виде высокой частоты ранних потерь и низкой имплантации и частоты живорождения. Схожая тенденция наблюдалась в проведенном нами исследовании, где ЧИ и ЧКБ были значительно ниже в исследуемых группах, по сравнению с контрольной, однако не установлено влияния ХП в зависимости от половой принадлежности партнеров. Кроме того, авторы обнаружили влияние хромосомных полиморфизмов на сперматогенез – снижение концентрации сперматозоидов в эякуляте, что согласуется с полученными нами результатам, при анализе эякулята пациентов мужского пола с полиморфизмами спутничных районов акроцентрических хромосом [8].

Результаты исследования D.M. Christofolini и соавт. по оценке связи между полиморфизмами хромосом и мужским бесплодием показали, что у 12% мужчин с нарушением репродуктивной функции обладают различными вариантами хромосомных полиморфизмов: 1qh+, 9qh+, 14ps+, 21ps+, 22ps+ встречаются чаще у пациентов с нарушениями сперматогенеза, чем у здоровых мужчин. В 37,5% случаев патологии сперматогенеза наблюдаются при наличии в кариотипе полиморфизмов именно 9 хромосомы (9qh+ и inv(9)) [2]. Анализ полученных результатов спермограммы в нашем исследовании показал, что в популяции мужчин с наличием ХП в кариотипе, повышена вероятность нарушения сперматогенеза с развитием различных типов патоспермии.

Заключение: Результаты данного исследования показали, что наличие ХП в кариотипах может оказывать негативное воздействие на мужскую фертильность, снижая основные параметры спермограммы. ЧНКБ и ЧИ оказались ниже у пациентов-носителей варибельных хромосом по сравнению с контрольной группой пациентов с нормальными кариотипами. Носительство полиморфных вариантов акроцентрических хромосом следует учитывать, как и другие хромосомные аномалии, при проведении медико-генетического консультирования. Наличие ХП в кариотипе у пациентов следует относить к факторам риска и рекомендовать проведение преимплантационной генетической диагностики пациентам, проходящим лечение бесплодия в программах ВРТ, учитывая анамнез и форму бесплодия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В., Арсланян К.Н., Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Черных В.Б. Медико-генетические аспекты бесплодия // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2012. – Т. 6. – №. 2. – С. 35-40. <https://www.gynecology.su/jour/article/view/319/411>.
2. Christofolini D.M., Mafra F.A., Neto R.P., de Almeida Barros R.A.S., dos Santos A.A., Peluso C., Gava M.M., Ghirelli-Filho M., Bianco V., Barbosa, C.P. Correlation between chromosomal variants and male infertility in a population of Brazilian infertile men // *Reprod. Sys. Sexual Disord.* – 2012. – Vol. 1(1). – Art. ID 1000105. <https://doi.org/10.4172/2161-038X.1000105>.
3. Гонтарь Ю.В., Ильин И.Е., Парницкая О.И. Роль цитогенетического обследования семейной пары и абортного материала при случае замершей беременности // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – Т. 1. – №. 3. – С. 73-78. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitogeneticheskogo-obsledovaniya-semeynoy-pary-i-abortivnogo-materiala-pri-sluchae-zamershey-beremennosti>.
4. Абильдинова Г.Ж. Итоги и перспективы развития медицинской генетики // *Клин. Мед. Казахстана*. – 2017. – №. 3 (45). – С. 8-10. <https://doi.org/10.23950/1812-2892-JСМК-00483>.
5. Ким Т.Н., Абимурдына С.Т., Ким И.Г. Влияние полиморфных вариантов хромосом на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий // *Вестник Караганд. Унив-та. Серия: Биол. Мед. Геогр.* – 2016. – Т. 82. – №. 2. – С. 21-28. <http://rmebrk.kz/journals/2799/96759.pdf>.
6. Li S.J., Cheng Y.X., Zhou D.N., Zhang Y., Yin T.L., Yang J. Chromosomal polymorphisms associated with reproductive outcomes after IVF-ET // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37. – Issue 7. – P. 1703-1710. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01793-8>.
7. Serapinas D., Valantinavičienė E., Machtejevienė E., Bartkevičiūtė A., Bartkevičienė D. Evaluation of chromosomal structural anomalies in fertility disorders // *Medicina*. – 2021. – Vol. 57. – Issue 1. – P. 37. <https://doi.org/10.3390/medicina57010037>.
8. Ni T., Li J., Chen H., Gao Y., Gao X., Yan J., Chen Z. J. Male chromosomal polymorphisms reduce cumulative live birth rate for IVF couples // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2017. – Т. 34. – №. 8. – С. 1017-1025. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0951-1>.
9. Cheng R., Ma Y., Nie Y., Qiao X., Yang Z., Zeng R., Xu L. Chromosomal polymorphisms are associated with female infertility and adverse reproductive outcomes after infertility treatment: a 7-year retrospective study // *Reprod. Biomed. Online*. – 2017. – Vol. 35. – Issue 1. – P. 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.022>.
10. Xu X., Zhang R., Wang W., Liu H., Liu L., Mao B., Zhang X. The effect of chromosomal polymorphisms on the outcomes of fresh IVF/ICSI-ET cycles in a Chinese population // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2016. – Vol. 33. – Issue 11. – P. 1481-1486. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0793-2>.
11. Всемирная организация здравоохранения. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. – 5-е изд. – М.: Медико-генетический научный центр РАМН, Капитал Принт, 2012. – С. 291. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112544/97859051060905_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
12. McGowan-Jordan J., Hastings R.J., Moore S. (eds.). ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020) (Cytogenetic and Genome Research). – 1st edn. – Karger, 2020. – ISBN-13: 978-3318067064.

АДАМ АКРОЦЕНТРИКАЛЫҚ ХРОМОСОМАСЫНЫҢ ПОЛИМОРФТЫҚ НҮСҚАУЛАРЫНА ТӘУЕЛДІ ҚОСАЛҚЫ РЕПРОДУКТИВТІК ТЕХНОЛОГИЯЛАР БАҒДАРЛАМАЛАРЫНЫҢ ТИІМДІЛІГІ

М.С.Шишиморова¹, Д.А.Рягузова², А.Д. Серікжан, Т.М. Джусубалиева¹

¹Репродуктивтік Медицина Институты, Алматы, Қазақстан Республикасы

²Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

Андатпа

Өзектілігі: Өртүрлі этиологиядағы әйелдер мен ерлердің бедеулігін емдеуде қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) маңызды рөл атқарады, оның аясында ерлі-зайыптылардың молекулярлық цитогенетикалық зерттеулерін жүргізу репродуктивті функцияның бұзылуымен оң корреляциялық генотиптік белгілерді анықтауға мүмкіндік береді. Ұзақ уақыт бойы жүргізілген зерттеулерде хромосомалық полиморфизмдерге (ХП) тиісті көңіл бөлінбеді, өйткені олар клиникалық маңызды деп саналмаған. Бүгінгі күні жарияланған ғылыми деректер ерте онтогенез кезіндегі хромосомалық ауытқуларға ХП үлесі туралы біржақты қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді, сондықтан бұл мәселе пікірталас және өзекті болып қалады.

Мақсаты: ҚРТ бағдарламасының тиімділігіне ерлер мен әйелдердің кариотиптеріндегі акроцентрлік хромосомалардың (D/G топтары) хромосомалық полиморфизмдерінің әсерін зерттеу.

Әдістер: Кариотиптегі акроцентрлік хромосомалардың полиморфты нұсқалары бар 188 бедеу жұптар арасында ҚРТ бағдарламаларының тиімділігіне бақыланатын бір орталықты ретроспективті зерттеу жүргізілді. ХП бар пациенттердің топтары бақылау тобымен (кариотиптерінде ХП жоқ 557 жұп) келесі критерийлер бойынша салыстырылды: қалыпты ұрықтандыру жиілігі, эмбриондардың сапасы, бластоцистке өсу пайызы, эмбрионды имплантациялау жылдамдығы (ИЖ), жүкті болу (клиникалық) жиілігі (ЖБЖ), жүктіліктің ерте жоғалу жиілігі.

Нәтижелер: Алынған нәтижелерді талдау ХП бар пациенттердің топтарында ТВП бойынша алынған ооциттер санында, бөлінген эмбриондар санында және тамаша сапалы бластоцисттердің шығуында статистикалық маңызды айырмашылықты көрсетпеді. Сондай-ақ, қалыпты ұрықтандыру жиілігі мен бластоцистаның шығу пайызын ХП бар пациенттер топтары мен қалыпты кариотиптері бар пациенттерді салыстыру кезінде ешқандай айырмашылықтар байқалмады. Дегенмен, эмбриондардың ИЖ төмендеуі (44,4-ке қарсы 49,4%), ЖБЖ (54,7-ге қарсы 58,9%) және серіктердің біреуі ХП тасымалдаушысы болып табылатын жұптар арасында жүктілікті жоғалту жиілігінің артуы байқалды.

Қорытынды: Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, D/G тобының хромосомалық полиморфизмі ҚРТ бағдарламаларының тиімділігінің төмендеуіне әкеледі, ИЖ, ЖБЖ сияқты параметрлерге теріс әсер етеді және жүктіліктің ерте жоғалуын арттырады. Алынған деректер ҚРТ-мен емдеудің ең тиімді әдісін таңдау үшін пациенттерді кариотиптеу маңыздылығын растайды.

Түйінді сөздер: қосалқы репродуктивті технологиялар, цитогенетикалық талдау, кариотиптеу, хромосомалық полиморфизм, акроцентрлік хромосомалар, хромосомалардың спутник аймақтары.

THE EFFICIENCY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES PROGRAMS DEPENDING ON HUMAN ACROCENTRIC CHROMOSOME POLYMORPHIC VARIANTS

M.S. Shishimorova¹, D.A. Ryaguzova², A.D. Serikzhan², S.I. Tevkin¹, T.M. Jussubaliyeva¹

¹ Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: A key role in the treatment of female and male infertility of various causes is played by assisted reproductive technologies (ART). Moreover, conducting molecular cytogenetic studies of married couples makes it possible to identify genotype features that positively correlate with impaired reproductive function. For a long time, chromosomal polymorphisms (CP) were not given due attention in ongoing studies since they were not considered clinically significant. Scientific data published till now does not allow making a definitive conclusion about the CP contribution to chromosomal abnormalities during early ontogenesis. So, this issue remains debatable and relevant.

The study aimed to analyze the effect of chromosomal polymorphisms of acrocentric chromosomes (D/G groups) in male and female karyotypes on the effectiveness of ART cycles.

Methods: A controlled single-center retrospective study of the effectiveness of ART cycles involved 188 infertile couples with polymorphic variants of acrocentric chromosomes in the karyotype. Groups of patients with CP were compared with the control group (557 pairs without CP in karyotypes) according to such criteria as the normal fertilization rate, the quality of the embryos, the blastulation rate, the implantation rate (IR), the clinical pregnancy rate (CPR), the miscarriage rate (MR).

Results: The obtained results did not reveal a statistically significant difference in the number of retrieved oocytes from oocyte pick-up (OPU), the number of cleaved embryos, and the blastulation rate of excellent quality embryos in the groups of patients with CP. Also, no differences were observed when comparing the normal fertilization and blastulation rates between the patients with CP and patients with normal karyotypes. However, couples with at least one partner with CP showed a lower IR (44.4 vs. 49.4%), lower CPR (54.7 vs. 58.9%), and a higher MR.

Conclusion: The study's results showed that CPs decrease ART programs' effectiveness, negatively affect such parameters as IR and CPR, and increase early pregnancy losses. The data obtained confirm the importance of karyotyping patients in choosing the most effective method of ART treatment.

Keywords: *infertility, assisted reproductive technologies, cytogenetic analysis, molecular genetic study, karyotyping, chromosomal abnormalities, chromosomal polymorphism, acrocentric chromosomes, satellite regions of chromosomes.*

Данные авторов:

Шишиморова М.С. (корреспондирующий автор) – канд. биол. наук, генетик, руководитель по науке Института репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан, shishimorova.m@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8957-2851>

Рягузова Д.А. – бакалавр, Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, dashalabr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4876-0327>

Серикжан А.Д. – бакалавр, Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, shakirova.ad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3285-5025>

Тевкин С.И. – канд. биол. наук, эмбриолог лаборатории ВРТ, Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Казахстан, tevkins@rambler.ru, [/https://orcid.org/0000-0003-4876-0327](https://orcid.org/0000-0003-4876-0327)

Джусубалиева Т.М. – врач акушер-гинеколог высшей категории, канд. мед. наук, директор Института Репродуктивной Медицины, эксперт ВОЗ по репродуктивному здоровью, Алматы, Казахстан; jussubaliyeva.t@irm.kz, <https://orcid.org/0000-0001-8194-764X>

Адрес для корреспонденции: Шишиморова Мария Сергеевна, Институт репродуктивной медицины, ул. Толе би 99, Алматы 050012, Республика Казахстан.

Вклады авторов:

Создание и редакция научной статьи, анализ и интерпретация данных, вклад в концепцию, научный дизайн работы, интерпретация заявленного научного исследования – **Шишиморова М.С.**

Сбор и анализ данных, создание научной статьи – **Рягузова Д.А.**

Сбор и анализ данных, создание научной статьи – **Серикжан А.Д.**

Интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – **Тевкин С.И.**

Вклад в концепцию и научный дизайн работы – **Джусубалиева Т.М.**

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование исследования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.