

УДК 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.3.2021.44-53

ДИСМОРФИЗМЫ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ЧАСТЬ 2. ЭКСТРАЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ООЦИТОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЭМБРИОНОВ И ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВРТ

Г.М. Карибаева¹, С.И. Тевкин¹, Т.М. Джусубалиева¹, М.С. Шишиморова¹¹Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) интенсивно развиваются и в последние десятилетия приобретают все большее значение вследствие растущего количества бесплодных пар во всем мире. Основным объектом, используемым в процедурах ВРТ, являются ооциты человека. Следовательно, качество ооцитов может быть определяющим фактором основных ключевых показателей ВРТ.

Цель данного обзора: провести анализ литературы и результатов исследований в области ВРТ по изучению экстрацитоплазматических дисморфизмов ооцитов человека – морфологических изменений вне цитоплазматической структуры ооцитов, их влияния на оплодотворение, дробление, частоту имплантации, частоту клинической беременности, а также возможность их использования в качестве биомаркеров для прогнозирования качества эмбрионов, бластоцист и их дальнейшего имплантационного потенциала.

Материалы и Методы: Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary) за 2000-2020 годы по ключевым словам «бесплодие», «ЭКО», «ооцит», «морфологическая оценка ооцитов», «дисморфизмы ооцитов», «вспомогательные репродуктивные технологии».

Результаты: В обзоре представлены данные литературы и анализ результатов исследований в области ВРТ, посвященных изучению морфологических особенностей и аномалий (дисморфизмов) ооцитов человека. Описаны виды экстрацитоплазматических аномалий ооцитов, встречающихся в клинической практике экстракорпорального оплодотворения, их влияние на оплодотворение, дробление, частоту имплантации, частоту клинической беременности, а также возможность их использования в качестве биомаркеров с целью прогнозирования качества эмбрионов и бластоцист, их дальнейшего имплантационного потенциала.

Выводы: При проведении программ ВРТ качество ооцитов должно оцениваться в комплексе и включать в себя оценку полученных ОКК на ТВП, оценку наличия дисморфизмов в ооцитах при проведении оплодотворения, оценки эмбрионов в процессе дробления, качество получаемых бластоцист, анализ показателей частоты имплантации, частоты клинической беременности и живорождения в сочетании с рядом других современных методов исследования.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), ооцит, морфологическая оценка ооцитов, дисморфизмы ооцитов, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

Введение: Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) интенсивно развиваются и в последние десятилетия приобретают все большее значение вследствие растущего количества бесплодных пар во всем мире. Основным объектом, используемым в процедурах ВРТ, являются ооциты человека. Следовательно, качество ооцитов может быть определяющим фактором основных ключевых показателей ВРТ. Наличие морфологических аномалий в ооцитах (дисморфизмов) – важный индикатор отбора в процессе развития, который связан с проводимыми протоколами контролируемой стимуляции овуляции. Факторы, способствующие возникновению дисморфизмов в ооцитах человека, их влияние на процент оплодотворения и потенциал дальнейшего развития эмбрионов, являются предметом обсуждения многих исследований. Сложный каскад этапов созревания, происходящих в процессе развития фолликулов, обеспечивает ооцитам способность к нормальному оплодотворению и последующему эмбриональному развитию. Полное физиологическое созревание требует ядерных и цитоплазматических изменений, которые должны завершиться синхронно для обеспечения оптимальных клеточных процессов. Если этого не происходит, может возникнуть нарушение всех процессов, подготавливающих ооциты к активации, нормальному оплодотворению и развитию эмбрионов. Из этого следует, что нарушение или асинхронность этих двух процессов ставит под угрозу качество ооцитов, что в результате приводит к возникновению различных дисморфизмов в ооцитах человека [1-4].

Общепринято, что ооцит хорошего качества на стадии МП (рис. 1А) должен иметь правильную (сферическую) форму, четкую, умеренно зернистую цитоплазму, которая не содержит включений, небольшое перивителлиновое пространство с одним нефрагментированным полярным тельцем и круглую прозрачную бесцветную оболочку (zona pellucida, ZP) [2-5]. Тем не менее, около половины полученных ооцитов имеют, по крайней мере, одну морфологическую аномалию – дисморфизм [6, 7]. Экстрацитоплазматические аномалии ооцитов (дисморфизмы) – морфологические изменения, не связанные с цитоплазмой ооцитов и проявляющиеся в отклонениях от нормального состояния в таких структурах как: зона пеллюцида, перивителлиновое пространство, первое полярное тельце ооцита, а также аномалии формы и размера ооцита.

Цель данного обзора: провести анализ литературы и результатов исследований в области ВРТ по изучению экстрацитоплазматических дисморфизмов ооцитов человека – морфологических изменений вне цитоплазматической структуры ооцитов, их влияния на оплодотворение, дробление, частоту имплантации (ЧИ), частоту клинической беременности (ЧКБ), а также возможность их использования в качестве биомаркеров для прогнозирования качества эмбрионов, бластоцист и их дальнейшего имплантационного потенциала.

Материалы и Методы: Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах

поиска (PubMed, eLibrary) за 2000-2020 годы по ключевым словам «бесплодие», «ЭКО», «ооцит», «морфологическая оценка ооцитов», «дисморфизмы ооцитов», «вспомогательные репродуктивные технологии».

Результаты и Обсуждение: Аномалии зоны пеллюцида. Зона пеллюцида (zona pellucida, ZP) – это прозрачная эластичная гликопротеиновая оболочка, окружающая яйцеклетку. В индивидуальном развитии яйцеклетки ZP образуется на стадии роста и развивается в составе первичного фолликула. Синтез белков ZP начинается в примордиальных фолликулах, а окончательное формирование ZP происходит на стадии метафазы II. Сканирующая электронная микроскопия (Scanning Electron Microscopy, SEM) показала, что поверхность ZP у ооцитов хорошего качества имеет четко обозначенную пористо-ячеистую структуру, в то время как у ооцитов, имеющих низкий потенциал к оплодотворению, она представляет собой губкоподобное компактное строение. Основными функциями зоны пеллюцида являются: защита от механических повреждений, риска контаминации бактериями и вирусами, а также препятствие проникновения более одного сперматозоида в процессе оплодотворения [8, 9].

Основными дисморфизмами ZP, которые встречаются

у ооцитов человека при проведении программ ВРТ, являются изменение толщины и цвета блестящей оболочки.

У ооцита MII хорошего качества толщина зоны пеллюцида составляет 10-15 мкм и может колебаться в пределах 7-25 мкм (рис. 1А), варьируя в разных частях оболочки. Изменения толщины (утолщение или истончение) оболочки (рисунки 1Б, 1В) являются дополнительным фактором, который должен учитываться при интерпретации низкого процента оплодотворения при проведении классического ЭКО, что в дальнейшем может быть использовано в качестве индикатора при проведении последующих программ ВРТ [8]. Существуют противоречивые данные о корреляции между изменениями толщины оболочки и возрастом пациента. В работе С. Valeri сообщается о том, что с возрастом толщина ZP уменьшается [10]. Исследования других авторов показывают, что толщина оболочки не зависит от возраста пациента и может варьировать от ≤ 13 до ≥ 19 мкм. Публикации о влиянии этого дисморфизма на процент оплодотворения, развитие эмбрионов, ЧИ и ЧКБ носят противоречивый характер [8-11].

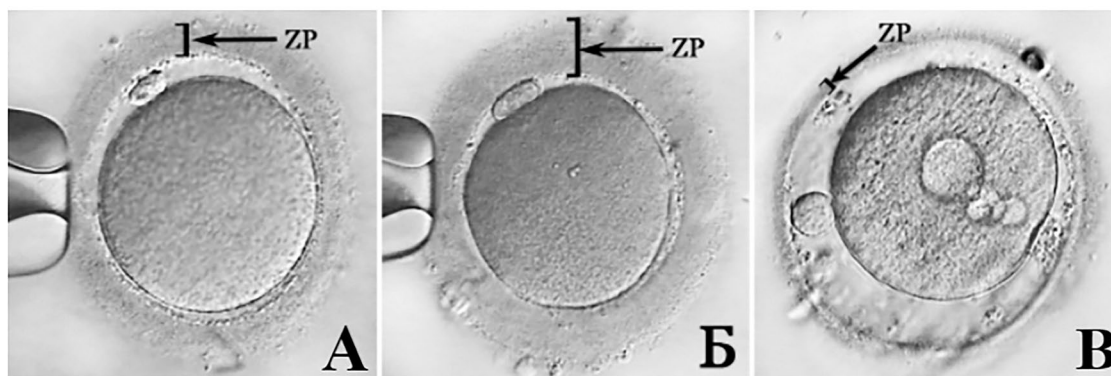


Рисунок 1 – Толщина зоны пеллюцида: А - ооцит на стадии MII, нормальная толщина ZP; Б - ооцит на стадии MII, утолщение ZP; В - ооцит на стадии MII, истончение ZP (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

Следующим критерием оценки зоны пеллюцида является ее цвет: в норме (рисунок 2А) у ооцита оболочка должна быть прозрачной и бесцветной (normal zona pellucida, NZP). В клинической практике могут встречаться ооциты с темным цветом оболочки (dark zona pellucida, DZP, «brown egg»), из-за чего ооцит и, в последующем, эмбрион выглядят темнее ооцитов с нормальным цветом оболочки (рисунок 2Б, 2В).

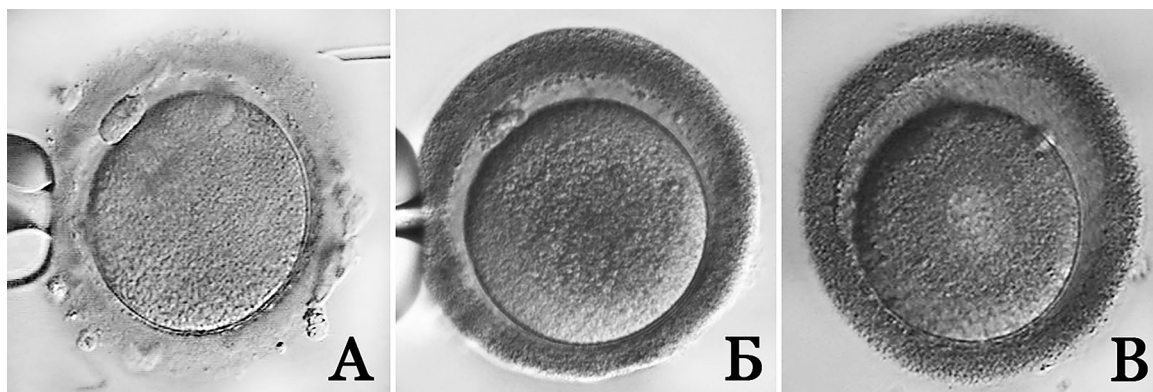


Рисунок 2 – Ооциты с нормальным и темным цветом зоны пеллюцида: А – ооцит с нормальным цветом ZP; Б – ооцит с темным цветом и разной толщиной ZP; В – нормально оплодотворенный ооцит с темной ZP (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

В ряде публикаций сообщается, что DZP не влияет на оплодотворение, качество эмбрионов и ЧКБ [12-14]. Однако, исследования по изучению ультраструктурной морфологии наружной поверхности ZP с помощью фазово-контрастной микроскопии (phase contrast microscopy, PCM) и сканирующей электронной микроскопии, у ооцитов человека с NZP и DZP, показали измененную структуру внешней поверхности DZP, схожую с оболочкой незрелых или атретических ооцитов. Наличие у ооцитов DZP достоверно снижает выход blastocyst хорошего качества, частоту имплантации и ЧКБ. На появление ооцитов с темным цветом оболочки оказывает влияние высокая дозировка инъекций гонадотропинов и высокий уровень ФСГ в сыворотке крови в день введения ХГч. Поэтому наличие у ооцитов DZP может быть дополнительным биомаркером, определяющим имплантационный потенциал эмбрионов при проведении программ ВРТ [15-17].

Аномалии перивителлинового пространства. Перивителлиновое пространство (perivitelline space, PVS) - это пространство между внутренним слоем ZP и клеточной мембраной ооцита (oolemma), заполненное специфической жидкостью, которая предотвращает полиспермию и защищает эмбрион от механических повреждений (рис. 3А). Размер PVS тесно связан с фазой созревания яйцеклетки, а его нарушения являются одними из наиболее часто встречающихся дисморфизмов экстрацитоплазматического компонента. К дисморфизмам PVS относятся: его полное или частичное отсутствие, увеличенный PVS, а также наличие грануляции или клеточного дебриса в перивителлиновом пространстве. По данным ряда исследований отсутствие PVS у ооцитов на стадии МП (рис. 3Б) обычно сопровождается отсутствием устойчивости ZP и оолеммы к инъектированию при ИКСИ, а также низкой вязкостью цитоплазмы, что может привести к снижению количества эмбрионов хорошего качества, ЧИ, ЧКБ и показателя живорождения [18, 19].

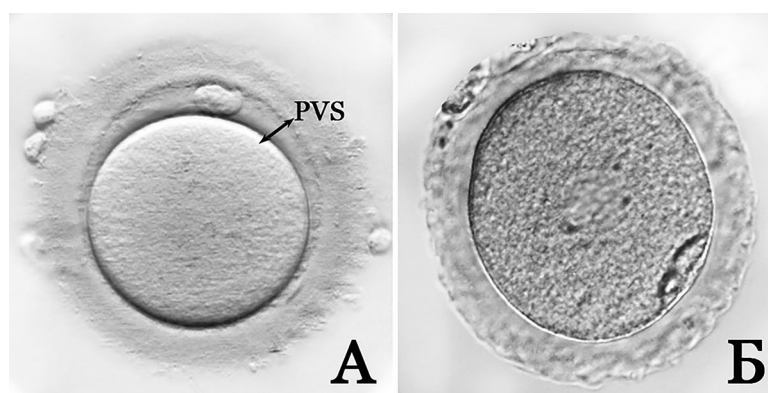


Рисунок 3 – Ооциты человека на стадии МП: А – ооцит с нормальным PVS; Б – ооцит с отсутствующим PVS (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Около одной трети из полученных на ТВП ооцитов имеют увеличенный размер PVS, а у части таких ооцитов в PVS может встречаться грануляция или клеточный дебрис (рис. 4). Считается, что данные аномалии являются признаком перезревания ооцитов [20]. По данным результатов ряда исследований, можно сделать вывод, что увеличенный размер PVS и присутствие грануляции или клеточного дебриса в PVS ооцитов, приводит к более низкому проценту оплодотворения, снижению выхода blastocyst хорошего качества, ЧИ и ЧКБ [12, 21-24].

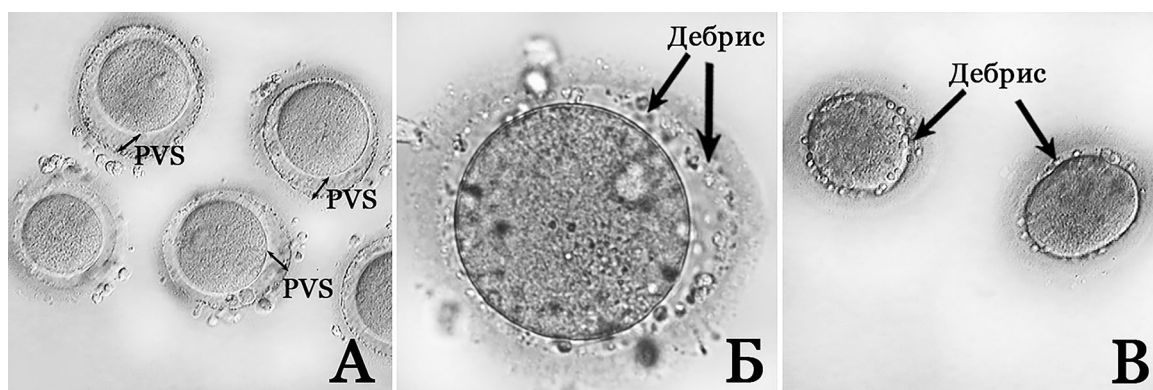


Рисунок 4 – Аномалии перивителлинового пространства ооцитов человека: А - ооциты с увеличенным размером PVS; Б, В - ооциты с присутствием грануляции или клеточного дебриса в PVS (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Аномалии первого полярного тельца. Первое полярное тельце (first polar body, PBI) образуется в процессе созревания яйцеклетки в результате первого и второго мейотического деления и содержит геномную ДНК в виде хромосом, окруженную небольшим количеством цитоплазмы. Интактным полярное тельце считается, когда оно имеет целостную структуру

и нормальный размер (рисунок 5А). Часто, во время процедуры ИКСИ, встречаются ооциты с фрагментированными или увеличенными в размере РВИ - данные аномалии принято считать дисморфизмами РВИ.

Связь между фрагментацией РВИ (рисунки 5Б, 5В) ооцитов, процентом оплодотворения и качеством получаемых эмбрионов противоречива. Результаты ряда исследований показали, что фрагментированное полярное тельце не влияет на качество оплодотворения, развитие эмбрионов, ЧИ и ЧКБ [25-29]. В то время работы других авторов, наоборот, говорят о том, что ооциты с интактными РВИ в сравнении с фрагментированными, дают лучший результат при оплодотворении, дроблении, проценте выхода blastocyst хорошего и отличного качества и ЧИ [30-33].

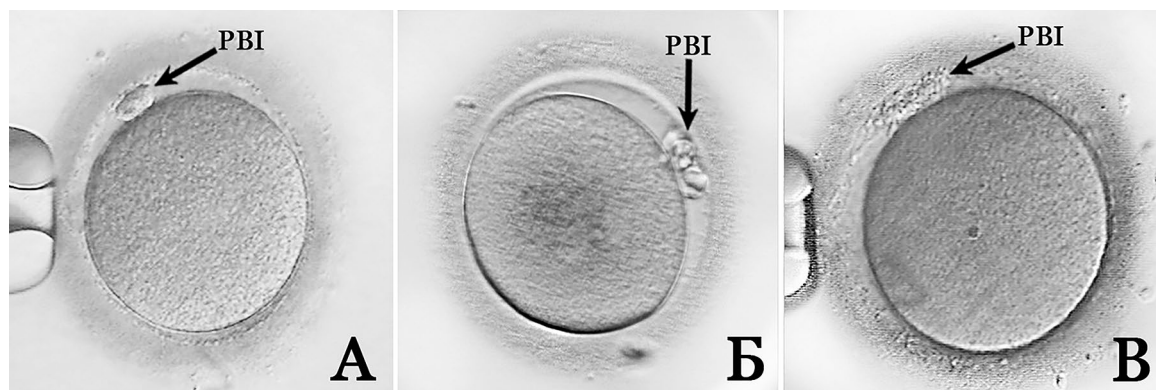


Рисунок 5 – Морфология РВИ: А – РВИ имеет округлую форму и целостную структуру; Б, В – фрагментация РВИ различной степени (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

В то время как вопрос об использовании фрагментации РВИ в качестве маркера оценки качества ооцитов остается спорным, то увеличение размера РВИ (рисунки 6Б, 6В) говорит о возможной дислокации мейотического веретена деления. Результаты исследований, посвященных изучению данного дисморфизма, говорят о снижении процента оплодотворения, качества эмбрионов, ЧИ и ЧКБ. У таких эмбрионов отмечается увеличение безъядерной фрагментации и наличия многоядерных blastomeres, приводящее к остановке в развитии или анеуплоидии, поэтому ооциты с подобной аномалией рекомендуется исключать из дальнейших процедур в программах ВРТ [25, 34].

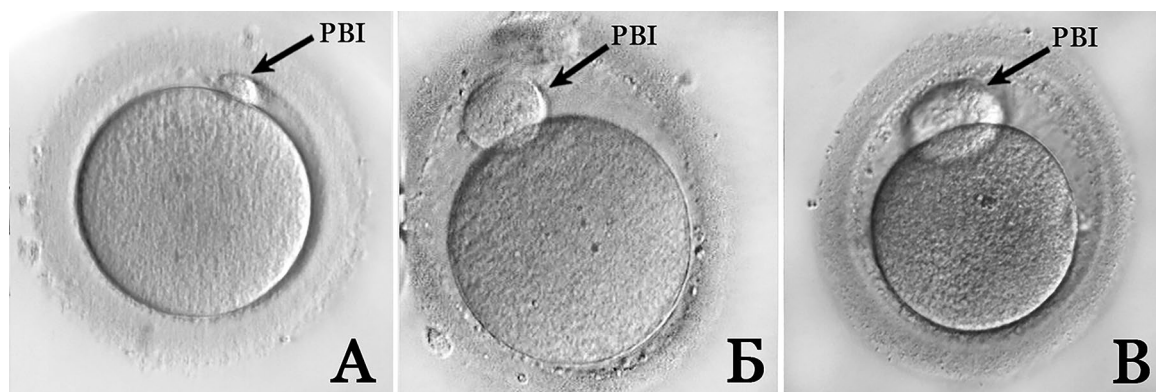


Рисунок 6 - Размер РВИ ооцитов на стадии МII: А - нормальный размер РВИ (положение на 11 ч); Б, В – увеличенное в размере РВИ (положение на 11ч. и 12 ч.) (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Аномалии формы ооцита. Ооцит с нормальной морфологией имеет сферическую форму (рисунок 7А), но в клинической практике встречаются ооциты и неправильной формы – овальные ооциты (рисунок 7Б). Предполагается, что на возникновение данной аномалии может повлиять механическое напряжение во время ТВП или в процессе денудации, что в результате может приводить к деформации ооцита, либо, деформация – это аномалия, вызванная нарушениями, в месторасположении ооцита в фолликуле во время формирования паттернов и секреции белков ZP [35, 36].

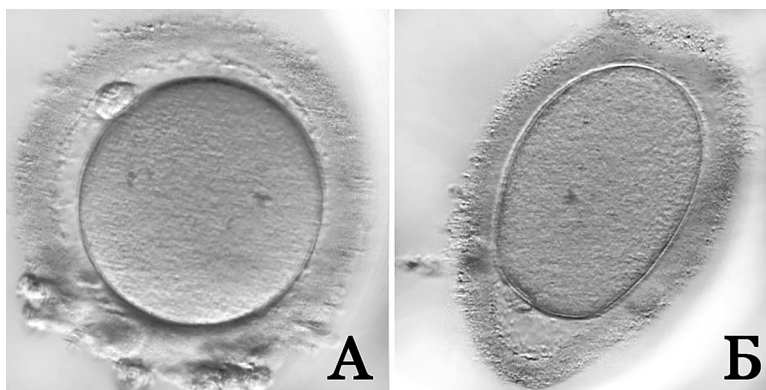


Рисунок 7 – Ооциты на стадии МII: А – ооцит правильной сферической формы; Б – ооцит овальной формы (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Результаты исследований по изучению данной аномалии показали, что ооциты овальной формы в сравнении с ооцитами нормальной формы не имеют существенных различий в проценте оплодотворения и дробления, но было отмечено, что на стадии дробления у эмбрионов овальной формы формируется меньшее количество эмбрионов хорошего качества. У овальных эмбрионов 2-го дня наблюдается не традиционное тетраэдрическое расположение бластомеров, а более плоский массив (рисунок 8), что впоследствии может приводить к задержке в развитии таких эмбрионов из-за меньшего количества межклеточных контактов [35, 36].

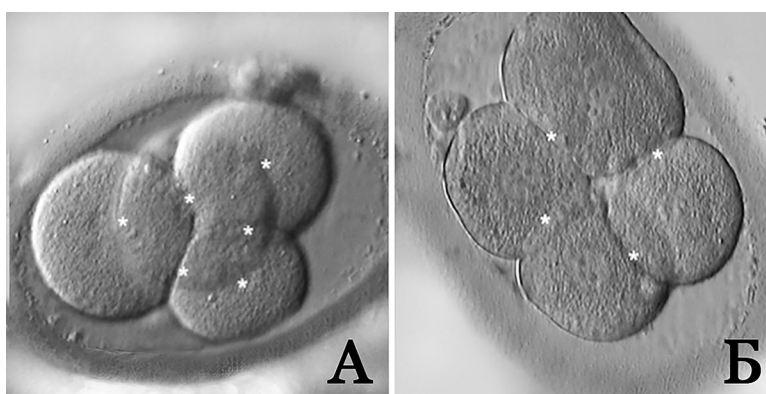


Рисунок 8 – Схемы дробления эмбрионов 2-го дня: А - развивающийся четырёхклеточный эмбрион с овальной ZP, расположение бластомеров тетраэдрическое ($n^* = 6$); Б - развивающийся эмбрион 2-го дня с одной плоскостью расщепления и только четырьмя межклеточными контактами ($n^* = 4$, n^* - межклеточные контакты между бластомерами)

Сообщается, что ооциты с данным дисморфизмом могут нормально оплодотворяться, развиваться до стадии бластоцисты и, после переноса таких эмбрионов, приводить к рождению здоровых детей [37, 38].

Аномалии размера ооцита. Средний диаметр ооцита человека на стадии МII может варьировать от 110 мкм до 150 мкм. Исследования показывают, что данная разница в размерах не влияет на оплодотворение и последующее дробление [39]. Иная ситуация обстоит с «гигантскими» ооцитами (рисунок 9А), диаметр которых достигает 200-230 мкм. В среднем, количество гигантских ооцитов составляет 0,3% от общего числа полученных ооцитов. Возникновение гигантских гамет может произойти в результате нарушения цитокинеза во время митотического деления овогонии или цитоплазматического слияния двух овогоний (рисунок 9Б) [40-42].

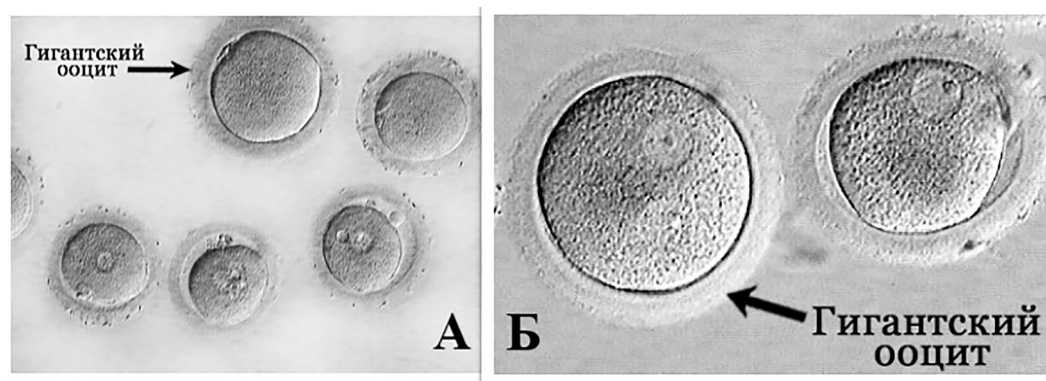


Рисунок 9 – Гигантский ооцит: А – после оплодотворения методом ЭКО гигантский ооцит имеет одно полярное тельце в положении на 11ч. и отсутствие признаков оплодотворения; Б - гигантский ооцит, с двумя зародышевыми пузырьками (GV) и ооцит нормального размера (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Гигантские ооциты могут оплодотворяться и развиваться в эмбрионы хорошего качества, однако результаты цитогенетических исследований показывают, что развившиеся из таких ооцитов эмбрионы являются анеуплоидными. В таких ооцитах часто отмечается два полярных тела и, как правило, наличие двух веретен деления (meiotic spindle, MS). Сообщается, что наличие гигантских ооцитов не влияет на качество остальных полученных ооцитов, качество оплодотворения, дробление и частоту имплантации, однако гигантские ооциты рекомендуется исключать из дальнейших процедур при проведении программ ВРТ [7, 40-45].

Соединенные ооциты. Каждый ооцит обычно окружен ZP, но иногда в одном ооцит-кумулюсном комплексе могут быть найдены два ооцита, соединенные между собой общей ZP или соединенные в зональной области. Наиболее вероятными и общепризнанными причинами образования подобных ооцитов, являются отсутствие соединительно-тканной перегородки между двух близлежащих половых клеток в раннем фолликулогенезе или нарушение мейотического деления [46].

Соединенные ооциты (биновулярные комплексы, conjoined oocyte) демонстрируют разные состояния созревания ядра (рисунок 10). Предполагается, что такие ооциты могут играть роль в образовании дизиготных близнецов, когда оба ооцита находятся на стадии МII, однако нет данных о рождении детей из таких ооцитов [46]. Это относительно редкое явление, и данных о результатах исследований таких ооцитов немного. Известны лишь два случая живорождения после переноса эмбрионов, развившихся из соединенных ооцитов. [47, 48]. Исследования двух других авторов говорят об отрицательных исходах в результате остановки развития эмбрионов, имеющих данный дисморфизм на стадии дробления [46, 49].

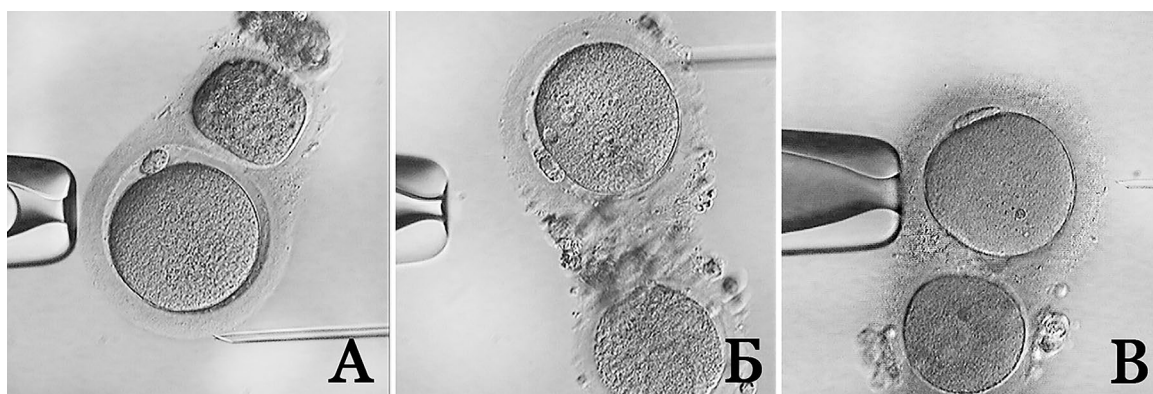


Рисунок 10 – Соединенные ооциты с разными стадиями зрелости и видами соединения между собой: А – два соединенных ооцита, один на стадии МII, второй на стадии GV, PVI визуализируется на 11 ч, зона pellucida на месте слияния имеет измененную, прерывистую структуру и нарушение; Б – соединенные ооциты на стадиях МII и GV соответственно. Обе гаметы имеют свою индивидуальную зона pellucida; PVI визуализируется на 8 ч; В – зрелый ооцит на стадии МII прикреплен к меньшему ооциту GV-стадии, зональное соединение тонкое, PVI визуализируется на 11 ч. (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

Выводы:

Нормальное оплодотворение, соответствующее раннее развитие и дальнейшая имплантация эмбриона в полости матки, а также прогрессирующая беременность зависят от качества получаемых половых клеток. Одним из неинвазивных методов, традиционно используемых для определения качества ооцитов, является их морфологический анализ, включающий в себя описание аномалий (дисморфизмов), имеющихся в ооцитах. Дисморфизмы ооцитов человека классифицируются на интрацитоплазматические – в основе которых лежат изменения в цитоплазме, наличие цитоплазматических включений, таких как вакуоли, аГЭР, и экстрацитоплазматические – нарушения перивителлинового пространства, формы ооцита и морфологии первого полярного тельца, соответственно. Большинство ооцитов (60–70%), полученных в стимулированных циклах, имеют одну или несколько аномальных морфологических особенностей. Морфологические изменения в ооците могут быть результатом как внутренних индивидуальных факторов, таких как возраст или генетические нарушения, а также и внешних факторов (протокол контролируемой стимуляции овуляции и ответ на стимуляцию яичников). Интрацитоплазматические и экстрацитоплазматические дисморфизмы, формирующиеся в процессе созревания, могут приводить к отсутствию нормального оплодотворения при проведении программ ВРТ, анеуплоидиям или нарушению развития эмбрионов, несмотря на нормальное оплодотворение.

К экстрацитоплазматическим дисморфизмам ооцитов, действительно влияющих на основные показатели программ ВРТ относятся изменения перивителлинового пространства или присутствие в нем грануляции, что может говорить о незрелости ооцита, а в случае узкого размера PVS или его полного отсутствия – свидетельствовать о незрелости ооцита.

Экстрацитоплазматические дисморфизмы, такие как форма ооцита, фрагментация PVI, толщина и цвет ZP, принято считать фенотипическими вариациями, не имеющими большого влияния на результативность циклов ВРТ.

Ооциты человека, имеющие увеличенный размер в диаметре (гигантские ооциты), и ооциты с увеличенным размером PVI рекомендуется исключать из процедур ВРТ, т.к. такие ооциты являются анеуплоидными.

При проведении программ ВРТ качество ооцитов должно оцениваться в комплексе и включать в себя оценку полученных ОКК на ТВП, оценку наличия дисморфизмов в ооцитах при проведении оплодотворения, оценки эмбрионов в процессе дробления, качество получаемых бластоцист, анализ показателей частоты имплантации, частоты клинической беременности и живорождения в сочетании с рядом других современных методов исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lasienė K., Vitkus A., Valanėiūtė A., Lasys V. *Medicina*, 2009; 45(7):509-515. <https://doi.org/10.3390/medicina45070067>;
2. Qassem E.G., Falah K.M., Aghaways I.H.A., Salih T.A. *Acta med. Int.*, 2015; 2(1):7-13. <https://doi.org/10.5530/ami.2015.1.3>;
3. Rienzi L., Ubaldi F.M., Iacobelli M., Minasi M.G., Romano S., Greco E. *Reprod. Biomed. Online*, 2005; 10:192–198. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60940-6](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60940-6);
4. Rienzi L., Balaban B., Ebner T., Mandelbaum J. *Human Reprod.*, 2012; 27(suppl_1):2–21. <https://doi.org/10.1093/humrep/des200>;
5. Swain J.E., Pool T.B. *Hum. Reprod. Update*, 2008; 14:431–446. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn025>;
6. Setti A.S., Figueira R.C.S., Braga D.P.A.F., Colturato S.S., Iaconelli A. Jr., Borges E. Jr. *Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 159:364–370. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.031>;
7. Alpha Scientists in Reproductive medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. *Hum. Reprod.*, 2011; 26:1270-1283. <https://doi.org/10.1093/humrep/der037>;
8. Zhao J., Zhang N.-Y., Xu Z.-P., Chen L.-J., Zhao X., Zeng H.-M., Jiang Y.-Q., Sun H.-X. *J. Reprod. Contraception*, 2015; 26(2): 73-80. <https://doi.org/10.7669/j.issn.1001-7844.2015.02.0073>;
9. Balakier H., Sojecki A., Motamedi G., Bashar S., Mandel R., Librach C. *Fertil. Steril.*, 2012; 98(1):77-83. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.015>;
10. Valeri C., Pappalardo S., De Felici M., Manna C. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2011; 28:545-552. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9555-3>;
11. Sauerbrun-Cutler M.-T., Vega M., Breborowicz A., Gonzales E., Stein D., Lederman M., Keltz M. *Journal of Ovarian Research*, 2015; 8: 5. <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0111-5>;
12. Rienzi L., Ubaldi F.M., Iacobelli M., Minasi M.G., Romano S., Ferrero S., Sapienza. *Fertil. Steril.* 90 (5), 2008: 1692–1700. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.024>;
13. Esfandiari N., Burjaq H., Gotlieb L., Casper R.F. *Fertil Steril.*, 2006, 86 (5): 1522–1525. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.03.056>;
14. Balaban B., Urman B. *Reprod Biomed Online*, 2006; 12(5): 608-615. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61187-x](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61187-x);
15. Shi W., Xu B., Wu L.-M., Jin R.-T., Luan H.-B., Luo L.-H., Zhu Q., Johansson L., Liu Y.-S., Tong X.-T. *PLOS one*, 2014; 9(2): e89409. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089409>;
16. Notolla S.A., Makabe S., Stallone T., Familiari G., Correr S., Macchiarelli G. *Histology and Cytology*, 2005, 68(2); 133-141. <https://doi.org/10.1679/aohc.68.133>;
17. Xu H., Deng K., Luo Q., Chen J., Zhang X., Wang X., Diao H., Zhang C. *Cell Physiol. Biochem.*, 2016; 39: 677-684. <https://doi.org/10.1159/000445658>;
18. Li M., Ma S.-Y., Yang H.-J., Wu K.-L., Zhong W.-X., Yu G.-L., Chen Z.-J. *Assisted Reprod. Genet.*, 2014; 31(3): 285–294. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0169-9>;
19. Sousa M., Silva J., Cunha M., Viana P., Oliveira E., Sa R., Soares C., Oliveira C., Barros A. *Zygote*, 2015; 23(1): 145-157.

- <https://doi.org/10.1017/S0967199413000403>;
20. Miao Y.-L., Kikuchi K., Sun Q.-Y., Schatten H. *Human Reprod. Update*, 2009; 15(5): 573-585. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp014>;
 21. Yu E.J., Ahn H., Lee J.M., Lee B.C., Kim S.H. *Clin. Exp. Reprod. Med.*, 2015; 42(4): 156-162 <https://doi.org/10.5653/cerm.2015.42.4.156>;
 22. Hassa H., Aydin Y., Taplamacioglu F. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.*, 2014; 15(3): 161–163. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2014.13091>;
 23. Farhi J., Nahum H., Weissman A., Zahalka N., Glezerman M., Levran D. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2002; 19(12): 545-549. <https://doi.org/10.1023/a:1021243530358>;
 24. Zanetti B.F., Braga D., Setti A.S., Figueira R., Iaconelli Jr. A., Borges Jr. E. *EJOG*, 2018; 231: 225-229. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.053>;
 25. Navarro P.A., de Araújo, M.M., de Araújo, C.M., Rocha, M., dos Reis, R., Martins, W. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2009; 104: 226-229. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.11.008>;
 26. Thrift K., Broman K., Garsia J., Wallach E., Zhao Y. *Fertil. Steril.*, 2009; 92(3): 154-155. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1274>;
 27. Halvaei I., Khalili M.A., Soleimani M., Razi M.H. *Int. J. Fertil. Steril.*, 2011; 5(2): 110–115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963368/>;
 28. Ciotti P.M., Notarangelo L., Morselli-Labate A.M., Felletti V., Porcu E., Venturoli. *Hum. Reprod.*, 2004; 19(10): 2334-2339. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh433>;
 29. Faramarzi, A., Khalili, M. A., Omidi, M. *Hum. Fertil. (Camb.)*, 2019; 22(3): 171–176. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1406670>;
 30. Ebher T., Yaman C., Moser M., Sommergruber M., Feichtinger O., Tews G. *Hum. Reprod.*, 2000; 15(2): 427-30. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.2.427>;
 31. Younis J.S., Radin O., Izhaki I., Ben-Ami M. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2009; 26: 561–567. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-93-68-9>;
 32. Rose B. I., Laky D. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2013; 30(5): 679-682. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-9982-4>;
 33. Zhou W., Fu L., Sha W., Chu D., Li Y. *Zygote*, 2016; 24(3): 401-407. <https://doi.org/10.1017/S0967199415000325>;
 34. Fancsovits P., Tothne Z.G., Murber A., Takacs F.Z., Papp Z., Urbancsek J. *Acta Biol Hung*, 2006; 57: 331-338. <https://doi.org/10.1556/ABiol.57.2006.3.7>;
 35. Ebher T., Shebl O., Moser M., Sommergruber M., Tews G. *Hum. Reprod.*, 2008; 23(1): 62–66. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem280>;
 36. Xiong S., Han W., Liu W., Wu L., Liu J. X., Gao Y., Huang G. *Hum Fertil (Camb.)*, 2018; 21(3): 204-211. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1324181>;
 37. Halim B., Lubis H.P., Novia D., Thaharuddin M. *JBRA Assist Reprod.*, 2017; 21(1):15–18. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170005>;
 38. Esfandiari N., Ryan E.A.J., Gotlieb L., Casper R.F. *Reprod. Biomed. Online*, 2005;11(5):620-623. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61171-6](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61171-6);
 39. Romao G.S., Araujo M.C., de Melo A.S., de Albuquerque Salles Navarro P.A., Ferriani R.A., dos Reis R.M. *Fertil. Steril.*, 2010; 93(2): 621-625. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.124>;
 40. Lehner A., Kaszas Z., Murber A., Rigo Jr. J., Urbancsek J., Fancsovits P. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2015; 292(3): 697–703. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3679-0>;
 41. Rosenbusch B., Schneider M., Glaser B., Brucker C. *Human Reproduction*, 2002; 17(9), 2388–2393. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2388>;
 42. Machtinger R., Politch J.A., Hornstein M.D., Gensburg E.S., Racowsky C. *Fertil. Steril.*, 2011; 95(2): 573-576. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.037>;
 43. Baykal B., Korkmaz C., Bahçe M., et al. *SOJ Gynecol Obstet Womens Health*, 2017; 3(2): 1-3. <https://pdfs.semanticscholar.org/23cd/d0d2fd9c07152ea6eef2ed847c23244a504d.pdf>;
 44. Balakier H., Bouman D., Sojecki A., Librach C., Squire J.A. *Hum. Reprod.*, 2002; 17(9): 2394-2401. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2394>;
 45. Kawano H., Yamashita N., Ito J., Kashiwazaki N. *Reprod. Med. Biol.*, 2021; 20(3): 260-266. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12378>;
 46. Rosenbusch B., Hancke K. *RJME*, 2012, 53(1): 189–192. <https://doi.org/rjme.ro/RJME/resources/files/530112189192.pdf>;
 47. Cummins L., Koch J., Kilani S. *RBMO*, 2016; 32(1): 62–65. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.09.012>;
 48. Yano K., Hashida N., Kubo T., Ohasji I., Koizumi A., Kageura R., Furutani K., Yano C. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017; 34(11): 1547-1552. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1012-5>;
 49. Turkalj B., Kotanidis L., Nikolettos N. *Hippokratia*, 2013; 17(2): 169–170. <https://doi.org/ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743624>.

ҚРТБАҒДАРЛАМАЛАРЫНДАҒЫ ООЦИТТЕРДІН ДИСМОРФИЗМДЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

2-БӨЛІМ ООЦИТТЕРДІН ЭКСТРАЦИТОПЛАЗМАЛЫҚ АНОМАЛИЯЛАРЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ЭМБРИОНДАР САПАСЫНА ЖӘНЕ ҚРТ НЕГІЗГІ КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ ӘСЕРІ

Г.М. Каробаева¹, С.И. Тевкин¹, Т.М. Джусубалиева¹, М.С. Шишиморова¹

¹Репродуктивтік Медицина Институты, Алматы, Қазақстан Республикасы.

Аңдатпа

Өзектілігі: Қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) қарқынды дамып келеді және соңғы онжылдықтарда бүкіл әлемде бедеу жұптар санының өсуіне байланысты маңызы артып келеді. ҚРТ шаралары қолданылатын негізгі объект - адам ооциттері болып табылады. Демек, ооциттердің сапасы ҚРТ негізгі түйінді көрсеткіштерінің айқындаушы факторы болуы мүмкін.

Осы шолудың мақсаты: адам ооциттерінің экстрацитоплазмалық дисморфизмдерін – ооциттердің цитоплазмалық құрылымынан тыс морфологиялық өзгерістерді, олардың ұрықтандыруға, бөлшектеуге, имплантациялау жиілігіне, клиникалық жүктілік жиілігіне әсерін, сондай-ақ оларды эмбриондардың, бластоцисттердің сапасын және олардың одан әрі имплантациялық әлеуетін болжау үшін биомаркер ретінде пайдалану мүмкіндігін зерттеу бойынша ҚРТ саласындағы әдебиет пен зерттеулер нәтижелеріне талдау жүргізу.

Материалдар мен Әдістер: Осы шолуды жазу үшін 2000-2020 жылдар ішінде ресейлік және халықаралық іздеу жүйелерінде (PubMed, eLibrary) «бедеулік», «ЭКҰ», «ооцит», «ооциттерді морфологиялық бағалау», «ооциттердің дисморфизмдері», «қосалқы репродуктивті технологиялар» түйінді сөздері бойынша отандық және шетелдік жарияланымдарды іздеу жүзеге асырылды.

Нәтижелер: Шолуда әдебиет деректері және адам ооциттерінің морфологиялық ерекшеліктері мен ауытқуларын (дисморфизмдерін) зерттеуге арналған ҚРТ саласындағы зерттеулер нәтижелерін талдау ұсынылған. Экстракорпоралдық ұрықтандырудың клиникалық практикасында кездесетін ооциттердің экстрацитоплазмалық ауытқуларының түрлері, олардың ұрықтандыруға, бөлшектеуге, имплантациялау жиілігіне, клиникалық жүктілік жиілігіне әсері, сондай-ақ эмбриондар мен бластоцисттердің сапасын, олардың одан әрі имплантациялық әлеуетін болжау мақсатында оларды биомаркер ретінде пайдалану мүмкіндігі сипатталған.

Қорытындылар: ҚРТ бағдарламаларын жүргізу кезінде ооциттердің сапасы кешенді түрде бағалануы және АБТП-да алынған ОКК-ны бағалауды, ұрықтандыруды жүргізу кезінде ооциттерде дисморфизмдердің болуын бағалауды, бөлшектеу барысында эмбриондарды бағалауды, алынатын бластоцисттердің сапасын, имплантациялау жиілігі көрсеткіштерін, клиникалық жүктілік және тірі туу жиілігін басқа да бірқатар заманауи зерттеу әдістерін ұштастыра отырып талдауды қамтуы тиіс.

Түйінді сөздер: бедеулік, ЭКҰ, ооцит, ооциттерді морфологиялық бағалау, ооциттер дисморфизмдері, қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ).

DYSMORPHISMS OF OOCYTES IN ART PROCEDURES: A LITERATURE REVIEW

PART 2. EXTRACYTOPLASMIC ANOMALIES OF OOCYTES AND THEIR INFLUENCE ON THE QUALITY OF EMBRYOS AND THE MAIN INDICATORS OF ART

G.M. Karibayeva¹, S.I. Tevkin¹, T.M. Jussubaliyeva¹, M.S. Shishimorova¹

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

Abstract

Relevance: Assisted reproductive technologies (ART) are rapidly developing and in recent decades have become increasingly important due to the growing number of infertile couples around the world. Human oocytes are the main objects used in ART procedures. Consequently, the quality of oocytes can determine the key parameters of ART.

The purpose of this review was to analyze the literature and the results of studies in the field of ART devoted to extracytoplasmic dysmorphisms of human oocytes – morphological changes outside the cytoplasmic structure of oocytes, their effect on fertilization, cleavage, implantation frequency, clinical pregnancy rate, as well as the possibility of their use as biomarkers for predicting the quality of embryos, blastocysts, and their further implantation potential.

Materials and Methods: This literature review was based on a search conducted among domestic and foreign publications for 2000-2020 available in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary) using the keywords «infertility,» «IVF,» «oocyte,» «morphological assessment of oocytes,» «dysmorphisms of oocytes,» and «assisted reproductive technologies.»

Results: This literature review contains literature data and the analysis of research results in the field of ART devoted to the morphological qualities and abnormalities (dysmorphisms) of human oocytes. It describes the types of extracytoplasmic abnormalities encountered in the clinical practice of in-vitro fertilization, their effect on fertilization, cleavage, implantation rate, and clinical pregnancy rate, as well as the possibility of their use as biomarkers to predict the quality of embryos and blastocysts and their further implantation potential.

Keywords: *infertility, IVF, oocyte, morphological assessment of oocytes, assisted reproductive technology (ART).*